



## Inmunoestimulación con vacuna bacteriana en deficiencia parcial de inmunoglobulina A en un paciente HLA-A2 positivo con antecedente de tratamiento con difenilhidantoína: reporte de un caso

Dr. Juan Moroni Gaona,\* Dr. Andrés Noé Salazar Cabrera,\*\*  
QFB. Francisco Juárez Nicolás\*\*\*

### RESUMEN

Se presenta el caso de un niño masculino de tres años con infecciones recurrentes y rinitis alérgica. Las cifras séricas de IgA fueron de 13 mg/dL las cuales se incrementaron hasta alcanzar niveles normales posterior a un año de administración vía subcutánea de vacuna bacteriana polivalente. La mejoría clínica se correlacionó con el incremento de la IgA sérica. Las infecciones recurrentes iniciaron cuando recibió difenilhidantoína para el tratamiento de crisis convulsivas febres; el paciente es portador de HLA-A2 el cual se ha asociado a niveles bajos de IgA sérica y la administración de DFH.

**Palabras clave:** Inmunoestimulantes, deficiencia de IgA, vacuna bacteriana, DFH, rinitis alérgica.

### ABSTRACT

*We present the clinical case of a three years old male with recurrent infection and allergic rhinitis. The serum levels of IgA were of 13 mg/dL. The patient have a normal level then a year polyvalent bacterial vaccine administration. The clinical improvement correlated with the increase of serum IgA. The recurrent infection started when he received diphenylhydantoin for the treatment of feverish convulse breakdown. The patient has HLA-A2. This is associated to down levels of serum-IgA and anticonvulsant administration.*

**Key words:** Immunostimulation, IgA deficiency, bacterial vaccine, DFH, allergic rhinitis.

### INTRODUCCIÓN

La deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) es la inmuno-deficiencia primaria más frecuente con una incidencia aproximada de 1 en 700 en la población general.<sup>1</sup> La definición de la misma incluye una cuantificación sérica

de 5 mg/dL, con el resto de las inmunoglobulinas normales y sin alteraciones francas de los linfocitos T.<sup>2</sup> El cuadro clínico puede manifestarse desde individuos asintomáticos hasta los que presentan infecciones recurrentes (vías respiratorias altas y senos paranasales, neumonías, granuloma crónico por Candida), autoinmunidad (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis), malignidad (timoma, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de células escamosas del pulmón), gastrointestinales (enfermedad celiaca). Aunque ciclos intermitentes de antibióticos profilácticos pueden ser de utilidad,<sup>3</sup> no existe un tratamiento específico para este trastorno.

\* Médico Pediatra Alergólogo.

\*\* Médico Pediatra Inmunólogo.

\*\*\* Químico Farmaco-Biológico. Laboratorio de Histocompatibilidad del Instituto Nacional de Pediatría.

Se presenta el caso de un paciente con hipogammaglobulinemia A en rangos de 5 mg/dL a 50 mg/dL (13 mg/dL), infecciones recurrentes de vías aéreas superiores y manifestaciones de alergia nasal; los resultados de la inmunoglobulina A sérica posterior a la inmunoestimulación, demuestran la recuperación de los valores de la misma y mejoría clínica, teniendo como antecedente la administración de DFH por crisis convulsivas febriles.

#### SUJETO Y MÉTODOS

##### **Historia del paciente**

El paciente de 3 años de edad fue producto de la gesta tres, de término con peso de 3.8 kg, ignorando la calificación de Apgar/Silverman. Fue alimentado durante un año y tres meses al seno materno, posteriormente alimentado con leche entera. La ablactación se inició a los dos meses; recibe huevo a los 3 meses de edad.

Desde los quince meses se presentaron infecciones de vías aéreas altas con una frecuencia de dos a tres por mes; tres cuadros de gastroenteritis infecciosa y una infección urinaria en el término de un año, acompañadas de fiebre y ataque al estado general. Con los eventos febriles, llegaron a asociarse con crisis convulsivas y recibió tratamiento con difenilhidantoína a dosis de 5 mg/kg/día. A los veinticinco meses de edad es referido a nuestra consulta con una cifra de IgA de 13.5 mg/dL. En la exploración física los hallazgos fueron: ganglios en cadenas cervicales, y submaxilares de 0.5 a 1 cm, de superficie y bordes lisos, dolorosos; amígdalas hipertróficas grado II/III, sin hepatosplenomegalia, no se evidenciaron eczemas; se ubicó en el percentil veinticinco de peso y talla.

##### **Historia familiar**

En la historia familiar no se encontraron antecedentes de autoinmunidad, malignidad, endocrinopatías, enfermedades neurológicas ni historia de infecciones frecuentes. En la rama materna sólo predominan las enfermedades cardiovasculares.

##### **Evolución y laboratorio**

Se suspendió la difenilhidantoína y se decide inicio de la vacuna bacteriana polivalente a 900 milímoles por mL, por vía subcutánea a intervalos semanales con duración de un año. Se hicieron determinaciones de IgA sérica a los 4, 8 y 12 meses (*Figura 1*). La frecuencia de las infecciones respiratorias se redujo a menos de una por mes con duración de tres a cinco días, presentando fiebre sólo ocasionalmente sin ocurrir nuevos eventos convulsivos. Durante el año de tratamiento inmunológico, presentó sólo un cuadro de infección gastroenteral sin infecciones a otro nivel. El resto de las inmunoglobulinas fueron normales: IgM promedio 69 mg/dL e IgG promedio de 1117 mg/dL. La determinación de IgG<sub>2</sub> fue de 79 mg/dL y la IgG<sub>4</sub> de 5 mg/dL; la IgE de 12 UI/mL.

La determinación de antígeno de histocompatibilidad (HLA): HLA A2 (A\*02011-33/36-41), B62, B44, DR13, DR14, DQ6 (1), DQ7 (3).

En la última valoración clínica del paciente, presenta estornudos en salvas de tres a cuatro, rinorrea hialina inmediata y prurito nasal ocasional. Se solicitan pruebas cutáneas las cuales resultaron: Eucalipto ++, Sal-sola ++ y Lolium ++; búsqueda de eosinófilos en mucosa nasal e inmunoglobulinas de control, incluyendo IgE. El percentil para peso y talla se ubica cerca del 50.

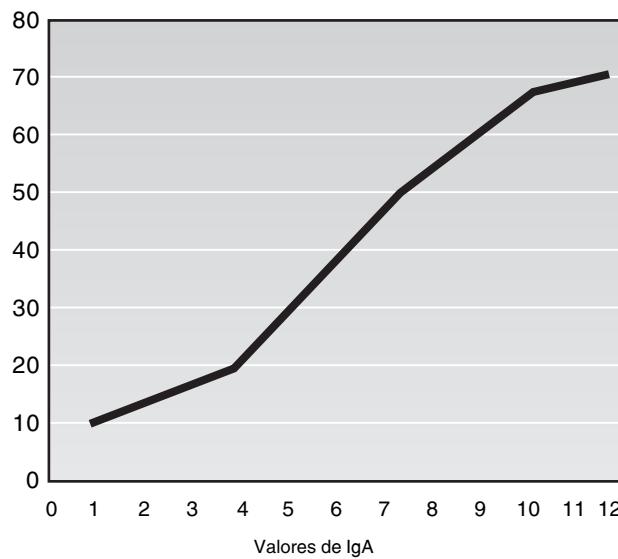
#### RESULTADOS

Las determinaciones de IgA sérica a los 4, 8 y 12 meses de administrada la vacuna bacteriana, fueron de 22, 56 y 79 mg/dL respectivamente, encontrando un índice de correlación  $r = 0.993$ . Las cifras de IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub> se encontraron dentro del rango normal para la edad y se descarta inmunodeficiencia asociada.

#### DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un paciente con deficiencia parcial de IgA, con manifestaciones de infecciones respiratorias recurrentes y alergia nasal, con recuperación de sus cifras después de la inmunoestimulación.

Si bien es cierto, que gran parte de los casos de deficiencia selectiva de IgA (menor de 5 mg/dL en suero)



1<sup>er</sup> mes 13 mg/dL; 4<sup>to</sup> mes 22 mg/dL; 8<sup>vo</sup> mes 56 mg/dL; 12<sup>do</sup> mes 79 mg/dL

**Figura 1.** Niveles de IgA sérica a los 4, 8 y 12 meses después de iniciar vacuna bacteriana; el índice ( $r = 0.993$ ) muestra una fuerte correlación entre dosis y tiempo de administración del inmunoestimulante y el incremento de las cifras de IgA sérica.

son asintomáticos,<sup>3</sup> tenemos un caso con infecciones recurrentes en vías respiratorias altas (con menos frecuencia en otras mucosas) y manifestaciones de alergia nasal, con cifras de 13 mg/dL de IgA sérica. Pacientes con cifras de 5 a 50 mg/dL los catalogamos como deficiencia parcial de IgA. El hecho de que muchos individuos con deficiencia selectiva de IgA sean asintomáticos puede explicarse en función de una compensación de otros elementos inmunes, como el aumento de IgM en las secreciones,<sup>8</sup> o que en el 3% de los casos tienen una IgA secretora normal. El paciente no presentó infecciones graves (como neumonías, sepsis, neuroinfecciones) pero alertó la atención del clínico para sospechar inmunodeficiencia. Manifestó dos de los cuadros clínicos asociados a esta inmunodeficiencia (infecciones y alergia) con cifras séricas mayores de 5 mg/dL, demostrando que una deficiencia parcial puede ser causa de una sintomatología florida.

Una deficiencia asociada de subclases de IgG (aun con IgG total normal) puede presentarse en algunos individuos, por regla general se ven afectadas la IgG2 e IgG4 en un 20%;<sup>9</sup> esta posibilidad, se descartó en nuestro paciente.

En este caso la deficiencia de IgA fue de presentación espontánea no manifestándose ningún patrón de herencia; no existen antecedentes heredofamiliares de autoinmunidad como ha sido reportado en otros casos.<sup>10</sup>

Algunas observaciones apoyan la causa primaria como es el inicio de las manifestaciones infecciosas en forma inmediata a la suspensión de la lactancia materna. En el calostro la concentración de IgA es de 1 g/dL, para declinar a un rango de 100 a 200 mg/dL, manteniéndose estos valores durante un año;<sup>11</sup> es posible que esta cifra se haya prolongado hasta los 15 meses permitiendo al paciente verse libre de eventos infecciosos.

Algunos medicamentos que han sido asociados a la deficiencia de IgA incluyen D-penicilamina, difenilhidantoína, sulfasalazina, sales de oro, ciclosporina, valproato y captoril<sup>1,3,7</sup> por lo que también consideramos la posibilidad de que el trastorno inmune fuera secundario al tratamiento con difenilhidantoína. Si bien es cierto que el

**Cuadro I. Asociación de HLA y manifestaciones clínicas asociadas a alteraciones de IgA. Individuos con deficiencia de IgA secundaria a la ingesta de anticonvulsivantes con HLA-A2.**

Antígeno HLA	Manifestación
A1, B8, DR3	Sano
A1 - B8	Deficiencia Total
A11 A19, B17, B40	Infecciones recurrentes
A1, B8	Autoinmunidad
A2	Secundario a anticonvulsivantes

incremento en los niveles séricos de IgA coincidió con la suspensión del medicamento, el hecho de que las infecciones antecedieron al inicio del tratamiento apoya la causa primaria.

Se ha encontrado que la presencia de algunos antígenos HLA se relacionan con diferentes manifestaciones clínicas asociadas a deficiencia selectiva de IgA, por ejemplo HLA-B8 y diabetes mellitus tipo I, HLA-A1, B8 y autoinmunidad, HL-A-A28, B14 e infecciones recurrentes, etc. Una observación por demás interesante para dilucidar la participación o no de difenilhidantoína es la búsqueda del antígeno HLA-A2 el cual se ha asociado a deficiencia de IgA secundaria al uso de anticonvulsivantes (*Cuadro I*).<sup>12</sup> En el caso de nuestro paciente el HLA-A2 fue positivo. En la población mexicana este último es por demás frecuente, sin embargo, estudios subsecuentes nos permitirán determinar si existen alelos específicos asociados a deficiencia parcial de IgA.

La deficiencia de IgA puede ser secundaria a procesos infecciosos; en dos casos se ha visto involucrado el virus de Epstein-Barr<sup>10,13</sup> conocido inductor de alteraciones inmunológicas, y también se ha asociado rubéola congénita;<sup>14</sup> en nuestro paciente esta posibilidad es más remota ya que la deficiencia secundaria a infecciones es persistente. De cualquier forma la serología para Epstein-Barr resultó negativa.

También se ha reportado una deficiencia de IgA adquirida posterior a un trasplante de medula ósea<sup>15</sup> donde el donador estaba afectado por dicha alteración.

Entre las indicaciones para la administración de inmunoestimulantes se encuentran las infecciones en huéspedes inmunocomprometidos, siendo éste el caso, y estando contraindicado el tratamiento de sustitución con inmunoglobulinas por vía sistémica, decidimos el inicio de inmunoestimulación.

Buscando ciertas características como efectividad, bajo costo y ausencia de efectos adversos consideramos la mejor opción, utilizar extractos bacterianos comunes. Algunos de los efectos adversos de los inmunoestimulantes son la uveítis después de la administración de lipopolisacáridos<sup>16</sup> y errores de la glucosilación de la IgA posterior a la administración de citocinas Th2 (interleucinas 4 y 5) que pudieran ser la causa de nefritis por IgA.<sup>17</sup> Es bien conocido que la estimulación por antígenos bacterianos tiene gran influencia en el desarrollo del sistema inmunológico asociado a mucosas. Se ha demostrado que del 40 al 60% de las clonas de linfocitos B de placas de Peyer por especificidad a antígenos comunes expresan exclusivamente IgA; los antígenos no comunes estimulan linfocitos B para IgM, IgA e IgG.<sup>18</sup> En este paciente observamos atenuación en la intensidad y disminución en la frecuencia de los eventos infecciosos asociados a incrementos significativos de la IgA sérica posterior a la administración de vacuna bacteriana, lo anterior sugiere

una respuesta paralela en el "compartimiento inmune mucoso" (IgA secretora).

La inmunización con antígenos bacterianos instilados en las mucosas,<sup>19</sup> se ha empezado a utilizar con buena respuesta terapéutica e incremento de la IgA secretora específica en todas las mucosas, abriendo nuevas perspectivas a la inmunoestimulación en pacientes inmunocomprometidos.

### CONCLUSIONES

1. Ante un paciente con infecciones recurrentes no graves debemos considerar como causa los trastornos de los niveles de IgA, por ser la inmunodeficiencia primaria más frecuente.
2. En forma la clásica se consideraba que un paciente con cifras de 5 a 50 mg/dL no era sintomático ya que se creía que esta IgA era funcional contra las infecciones en mucosas. Es posible que esto sea alterado por un factor externo (infectioso, o medicamentoso) pudiendo corresponder en nuestro paciente a la difenilhidantoína.
3. La deficiencia clásica de IgA incluye pacientes con niveles séricos de 0 a 5 mg/dL, en la presentación de este caso demostramos que las cifras de 5 mg/dL a 50 mg/dL pueden traducir un cuadro clínico de infecciones recurrentes, por lo que proponemos el término "deficiencia parcial de IgA".
4. Es probable que pacientes con este trastorno sean beneficiados por la administración de vacuna bacteriana con duración de un año por vía sistémica, amén de recibir tratamiento oportuno de eventos infecciosos y de retirar algún agente causal probable.
5. El caso de este paciente demostró que el incremento de IgA sérica, se acompaña de mejoría clínica al disminuir la frecuencia e intensidad de sus infecciones.
6. También puede beneficiarse indirectamente a aquellos pacientes que presentan crisis convulsivas febriles y deficiencia parcial de IgA, al disminuir, con la inmunoestimulación, los eventos infecciosos que favorecen la presencia de fiebre.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mikiro I, Douglas C. Immunodeficiency disorders. *Pediatr Rev* 1993; 14: 266.
2. Hong R, Ammam AJ. Disorders of IgA system. In: Stiehm ER ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*, Ed. 3. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 329-42.
3. Cunningham Runfles C. *Disorders of the IgA system*. In: Stiehm ER ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*, Ed. 4. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 426.
4. Cox DW, Markovik VD, Teshima IE. Genes for immunoglobulin heavy chains and for alpha-1 antitripsina are localized to specific regions of chromosome 14q. *Nature* 1982; 297: 428-30.
5. Volanakis JE, Zhn ZB, Schaffer FM et al. Major histocompatibility complex III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Clin Invest* 1992; 89: 1914-22.
6. Olsson PG, Hammarstrom L, Smith CI. Involvement of bota HLA ad Ig heavy chain haplotypes in human IgA deficiency. *Immunogenetics* 1992; 36: 389-95.
7. Bucin D, Truedsson L, Hammarstrom L, Smith CI, Sjoholm AG. C4 polymorphism and major histocompatibility complex haplotypes in IgA deficiency: association with C4A null haplotypes. *Exp Clin Immunogenet* 1991; 8: 233-41.
8. Brandtzaeg P, Karlsson G, Hansson G et al. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD and IgM producing cells in their nasal mucosa. *Clin Exp Immunol* 1986; 67: 626-36.
9. Buckley R. Immunodeficiency disease. *JAMA* 1992; 268: 2797-806.
10. Gleeson M, Clancy RL, Cripps AW et al. Acquired IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 157-61.
11. Cruz JR, Arévalo C. Leves of human milk specific immunoglobulin A antibodies during lactation. *Pediatr Infect Dis (suppl)* 1986; 1: 148-51.
12. Andrade F, Vargas Alarcón G, Weckmann González AL et al. *Participación del sistema principal de histocompatibilidad en la deficiencia de IgA*. En: Acosta Altamirano G, Ed. Inmunología de las mucosas, Ed. 1. México: DEM. S.A. de C.V. 1992: 161-7.
13. Saulsbury FT. Selective IgA deficiency temporally associated with Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr* 1989; 115: 268-71.
14. Soothill JF, Hayes K, Dudgeon JA. The immunoglobulins in congenital rubella. *Lancet* 1966; 2: 1385-8.
15. Hammarstrom L, Ringden O, Lonngvist B et al. Transfer of IgA deficiency to a bone marrow grafted patient with aplastic anaemia. *Lancet* 1985 b; 1: 778-81.
16. Hadden JW, Smith DL. Immunopharmacology. *JAMA* 1992; 268: 2964-9.
17. Chintalachavuru SR, Emancipator SN. The glycosylation of IgA produced by murine B cells is altered by Th2 cytokines. *J Immunol* 1997; 159: 2327-33.
18. Hernández-Sánchez J, Ortega-Pierres G. *Mecanismos de regulación en la producción local de IgA*. En: Acosta Altamirano G, ed. Inmunología de las mucosas, Ed. 1. México: Distribuidora y Editora Mexicana, 1992: 191-204.
19. Hordones K, Tyrining T, Brown TA et al. Nasal immunizations with group B Streptococcal induce high levels of specific IgA antibodies in cervical/vaginal of mice. *Vaccine* 1997; 15: 1244-51.

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan Moroni Gaona  
Médico Pediátrico Alergólogo  
Justina No. 81 Col. San Lorenzo  
Xicoténcatl C.P. 09130  
Tel: 57 45 38 78  
Clínica de Voceadores