



Inmunodeficiencia variable común Enfoque en aspectos de inmunoprofilaxis activa

Roberto Manfredi MD,* Leonardo Calza MD*

RESUMEN

La inmunodeficiencia variable común, como una alteración congénita poco frecuente del sistema inmunológico, es brevemente considerada y se discute a la luz de las opciones existentes y futuras de inmunización activa, en congruencia con la investigación reciente y con la evidencia de la literatura.

Palabras clave: Inmunodeficiencia variable común, vacunas, esquemas, ventajas.

ABSTRACT

The common variable immunodeficiency, as an infrequent congenital immune system disorder, is briefly considered and discussed in the light of the existing and future active immunization options, according to the recent research and literature evidences.

Key words: Common variable immunodeficiency, vaccines, schedules, advantages, risks.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de variable común (CVI) es un síndrome complejo que incluye distintas condiciones clínicas muy heterogéneas y que involucra pacientes que padecen de distintos grados cualitativos y cuantitativos de hipogammaglobulinemia, dependiendo de una síntesis deficiente y de liberación de clases específicas de anticuerpos basados en un amplio espectro de anormalidades mediadas genéticamente. Las vías patogénicas de la producción de anticuerpos defectuosos son numerosas, aunque todavía no han sido completamente elucidadas, de forma que pueden resultar en diferentes, usualmente reducidas, pero algunas veces impredecibles respuestas inmunes a procedimientos de inmunización activa (esquemas de vacunación).

PROCESAMIENTO CELULAR

Algunas experiencias, a menudo anecdóticas, conducidas en sujetos con CVI demostraron una respuesta antigénica defectuosa por linfocitos T, aunque el procesamiento antigénico y las fases de presentación llevadas a cabo por macrófagos-monocitos periféricos y por linfocitos B aparentemente eran preservados. En particular, los linfocitos T tienen procesos defectuosos de activación, como los mediados por sus receptores TCR, lo que a su vez origina una expresión reducida del gen codificador de interleucina 2 posterior a la estimulación con antígenos comunes (como toxoide tetánico y enterotoxinas 7 de *Escherichia coli* o estafilocócicas). Las células de linfocitos T periféricos no parecen ser capaces de producir y liberar eficientemente un segundo mensajero llamado inositol-1,4,5- trifosfato (ITP) después de estimulación antigénica, aún cuando esto no es una deficiencia completa; como fue evaluado mediante la demostración de la liberación de ITP después de la estimulación con fitohemaglutinación.¹

* Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Infectious Diseases, "Alma Mater Studiorum" University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy.

Concurrentemente, otros estudios confirmaron que las actividades de captura, proceso y presentación de antígenos en asociación con moléculas de clase II de los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) realizadas por monolitos y por linfocitos B de sangre periférica permanece normal. No se encontraron alteraciones estructurales cuando se evaluaron las mismas moléculas MHC-II expresadas en estos pacientes.²

RESPUESTAS INMUNES A CVI

Mientras la mayoría de los pacientes con CVI son proclives a sufrir frecuentes infecciones respiratorias bajas (la mayoría causadas por bacterias encapsuladas), de acuerdo con algunos autores, la aparición de neumonía bacteriana recurrente y la bronquiectasia parece ser quizá un evento raro, a pesar de la severa hipogamaglobulinemia subyacente. Estos autores demostraron bajos niveles de anticuerpos IgM dirigidos en contra de los antígenos de polisacárido neumococcico y un número reducido de linfocitos-B de memoria en pacientes con CVI y complicaciones bacteriales frecuentes, mientras estos parámetros inmunológicos son normales o elevados en el grupo de pacientes con CVI quienes no padecen de estas formas de infecciones, lo cual postula que la pérdida de linfocitos-B de memoria puede estar relacionada a una elevada frecuencia de infecciones bacterianas en las vías áreas bajas.³

VACUNAS

Virus/bacterias vivos

Cuando se enfoca nuestra atención acerca de las prácticas de inmunización activa, las vacunas obtenidas de bacterias o virus atenuados están siempre contraindicadas cuando existe CVI, debido al riesgo elevado de infecciones severas o complicaciones causadas por la misma cepa microbiana en un huésped profundamente inmunocomprometido. Se debe brindar particular atención al número proporcionalmente elevado de episodios de poliomieltis paralítica (VAPP) asociados con la administración de virus vivos atenuados, cuando pacientes hipogamaglobulinémicos reciben la vacuna antipolio oral atenuada (OPV). En el huésped inmunocompetente la administración de la vacuna OPV causa una infección subclínica intestinal por poliovirus que se recupera espontáneamente en 4-8 semanas (cuando el virus de la vacuna es aún recuperable en las heces), mientras que la presencia de una deficiencia inmune severa de anticuerpos humorales (que es esencial en el control de poliovirus, los cuales son parte de la

familia de enterovirus), ambos la infección entérica y la excreción fecal de viriones pueden durar por un periodo muy prolongado, hasta 10-20 años.^{4,5} En consecuencia, el huésped inmunocomprometido (especialmente aquéllos con una inmunodeficiencia congénita como CVI) tienen un riesgo anormalmente elevado (hasta 3,000 más) de desarrollar VAPP después de la aplicación de OPV en comparación con la población general, debido a la persistencia intestinal prolongada de vacuna de poliovirus que puede dar origen a mutaciones de largo plazo causando una virulencia significativa⁵ incluyendo la neurológica. La vacuna oral antipoliomielítica (OPV) está por tanto siempre contraindicada en pacientes con CVI y también en sus familiares, descendientes y contactos, debido a un riesgo aumentado de tener algún contacto con el poliovirus vivo atenuado.⁵⁻⁷ No obstante, debido a que la vacuna antipoliomielítica es usualmente aplicada en los primeros meses de edad, mientras que el diagnóstico de CVI se puede realizar en etapas posteriores de la vida, existe un riesgo sustancial de que algunos niños reciban la vacuna OPV antes de que el síndrome de inmunodeficiencia sea reconocido y diagnosticado. Al mismo tiempo, una infección crónica intestinal por poliovirus con eliminación viral prolongada que ocurra en pacientes que padecen de alguna forma de inmunodeficiencia causa un riesgo incrementado de circulación viral en la población general y también representa preguntas no resueltas cuando se consideran los programas de erradicación que realizan las organizaciones de salud pública y la Organización Mundial de la Salud (WHO), un ejemplo es el posible cambio hacia la vacuna de virus inactivado de la polio cuando se hace un diagnóstico de CVI.^{4,5,8}

VIRUS/BACTERIAS INACTIVADOS

En referencia a las vacunas obtenidas por virus o bacterias inactivados, o vacunas generadas por antígenos virales o bacterianos o sub-unidades o también anatoxinas, aunque su inmunogenicidad puede ser menor que en la población general, su administración está recomendada para personas con CVI, debido a que son seguras y se espera que induzcan una respuesta inmune protectora, cuando una respuesta de anticuerpos residuales está presente y otros mecanismos de activación inmune son confiables.

INFLUENZA

La eficacia de vacunas inactivadas es a menudo débil en pacientes con CVI, aunque es escasa la evidencia publicada referente a la evaluación de la respuesta inmune después de la vacunación en estos



sujetos. No obstante, algunos autores subrayan que una respuesta no-insignificante puede ser encontrada, de forma que los procedimientos de vacunación son quizá útiles. En referencia a la vacuna con virus anti-influenza, aunque hay muy pocos datos en la literatura disponibles y se han dado recomendaciones controversiales,⁹ un número de sujetos afectados con CVI puede producir inmunidad específica y efectiva mediada por células, que puede conferir protección en contra de la influenza. Como consecuencia, aunque se espera que la producción de anticuerpos sea baja en estos pacientes, una vacuna anti-influenza que proviene de una vacuna inactivada o de sub-unidades, se puede recomendar en pacientes con CVI, incluso cuando las contraindicaciones específicas son importantes.¹⁰

PNEUMOCOCO

Otros autores han observado que algunas vacunas inactivadas mantienen una eficacia significativa también en pacientes hipogamaglobulinémicos. En un estudio conducido en 52 pacientes pediátricos y adultos que padecían de deficiencia de IgA y de super-infecciones recurrentes del tracto respiratorio, la respuesta a la vacuna antineumococo de polisacárido estuvo relacionada a los niveles séricos de anticuerpos clase IgG2. Entre los pacientes con deficiencia de IgA que mostraron un antecedente genético que incluyó al menos un alelo HLA-B8 tuvieron una respuesta significativa mayor en comparación con otros pacientes deficientes de IgA con un antecedente genético diferente, mientras que no se encontró relación entre una historia personal de complicaciones infecciones recurrentes y la respuesta a la vacuna anti-neumococo.¹¹

HAEMOPHILUS

Otra investigación evaluó la respuesta a una vacuna del polisacárido anti-*Haemophilus influenzae* tipo B conjugada con antitoxina tetánica en 21 pacientes adultos con deficiencia subclase IgG. En esta serie de casos, la mayoría de los individuos mostraron una respuesta a los anticuerpos a esta última vacuna, similar a la de los controles adultos sanos y una actividad bactericida normal asociada con niveles de anticuerpos séricos post-inmunización en contra del antígeno polisacárido de la cápsula bacteriana. No se encontró correlación entre la deficiencia de la subclase de anticuerpos específica IgG y el curso clínico, de forma que el análisis de la respuesta general de anticuerpos después de la inmunización con *H. influenzae* en este subgrupo especial de pacientes no parece predecir el resultado de la enfermedad

en el largo plazo en referencia con el desarrollo de infecciones bacterianas.

Este último estudio demostró que solamente los pacientes con deficiencia subclase IgG tienen una respuesta anormal de anticuerpos en contra del polisacárido y el antígeno de proteína de la vacuna de *H. influenzae* tipo B, mientras que en otros sujetos puede lograrse una protección inmune efectiva.¹²

Un estudio conducido en pacientes con CVI y deficiencia concurrente de anticuerpos IgA o síndrome de Wiskott-Aldrich, a quienes se les aplicó vacunación con polisacárido anti-*H. influenzae* tipo B que podía o no estar conjugada con anatoxina tetánica, puntualizó que los niveles protectores de anticuerpos séricos fueron obtenidos en la mayoría de los pacientes tratados. En detalle, la respuesta de anticuerpos más satisfactoria se alcanzó dentro de un mes después de la administración de dos dosis de la vacuna conjugada de polisacárido, de esta forma se demostró que el uso de vacuna conjugada anti *H. influenzae* tipo B puede ser efectiva en prevenir las infecciones invasoras producidas por este patógeno bacteriano (por ejemplo: otitis-mastoiditis severas, neumonía y meningitis), incluso en pacientes hipogamaglobulinémicos.¹³

CONCLUSIONES

En conclusión, aunque la escasa literatura proporciona evidencia en relación a la eficacia de las vacunas inactivadas en pacientes con CVI, ésta no es suficiente para generar recomendaciones generales y aunque la respuesta post-inmunización es usualmente débil en comparación con la de la población general, sin embargo, las investigaciones publicadas disponibles prueban que en algunos casos, es preservada una respuesta significativa debido a que los mecanismos patogénicos subyacentes de la deficiencia de inmunoglobulina durante CVI incluyen un amplio espectro de causas y grados de severidad, lo que en realidad refleja un espectro variable y heterogéneo de la presentación de las enfermedades. Como consecuencia, la inmunización con vacunas de sub-unidades inactivadas parece recomendarse en estos pacientes, y especialmente las vacunas de polisacáridos conjugados parecen capaces de generar una inmunidad mediada por células y/o anticuerpos en contra de estas enfermedades que potencialmente ponen en riesgo la vida en un porcentaje no insignificante de pacientes que padecen de CVI.

Se esperan más estudios en este campo, de forma que se puedan planear futuras estrategias de inmunización y procedimientos en el subgrupo de pacientes con inmunodeficiencias relacionadas a los anticuerpos, como CVI y trastornos asociados.



BIBLIOGRAFIA

1. Fischer MB, Wolf HM, Hauber I et al. Activation via the antigen receptor is impaired in T cells, but not in B cells from patients with common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol* 1996; 26: 231-237.
2. Thon V, Eggenbauer H, Wolf HM et al. Antigen presentation by common variable immunodeficiency (CVID) B cells and monocytes is unimpaired. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 1-8.
3. Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 412-417.
4. MacLennan C, Dunn G, Huisson AP et al. Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent Poliovirus infection in an immunodeficient man. *Lancet* 2004; 363: 1509-1513.
5. Yang CF, Chen NY, Jorba J et al. Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived Poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient. *J Virol* 2005; 79: 12623-12634.
6. Sutter RW, Prevots R. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 1994; 11: 426-438.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated Poliovirus vaccine followed by oral Poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *Morbidity Mortal Weekly Report* 1997; 46: 1-25.
8. Kew OM, Sutter RW, Nottay BK et al. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived Poliovirus in an immunodeficient patient. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2893-2899.
9. Sewell WA. CCVID patients may not respond to Influenza immunization. *Clin Immunol* 2005; 114: 210.
10. Junker AK, Bonilla FA, Sullivan KE. How to feel the flu. *Clin Immunol* 2004; 112: 219-220.
12. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004; 111: 93-97.
12. Avanzini MA, Bjorkander J, Soderstrom R et al. Qualitative and quantitative analyses of the antibody response elicited by *Haemophilus influenzae* type B capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugates in adults in IgG subclass deficiencies and frequent infections. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 54-58.
13. Barra A, Bremard-Oury C, Bajart A, Griscelli C, Fritzell B, Preud'homme JL. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type N capsular polysaccharide and its tetanus toxoid conjugate in patients with recurrent infections or humoral immunodeficiency. *Int J Clin Lab Res* 1992; 21: 231-234.

Correspondence:

Roberto Manfredi, MD
Associate Professor of
Infectious Diseases,
University of Bologna
c/o Infectious Diseases,
S. Orsola Hospital
Via Massarenti 11 – I-40138 Bologna, Italy
Telephone: +39-051-6363355
Telefax: +39-051-343500
E-mail: Roberto.manfredi@unibo.it