

# Prevalencia y características de las hipergammaglobulinemias en una población pediátrica

Urioste A<sup>1</sup>, Capecce E<sup>1</sup>, Holoveski L<sup>1</sup>, Cantisano C<sup>1</sup>, Balbaryski J<sup>1</sup>, Gaddi E<sup>1</sup>

## Resumen

**Introducción.** Los niveles de inmunoglobulinas (Igs) brindan valiosa información diagnóstica en estados de inmunodeficiencia. En varios de estos procesos y, a pesar de la sospecha clínica, se obtienen valores de Igs superiores a los correspondientes a la edad de los pacientes.

**Objetivo:** Estimar la prevalencia y características de la hipergammaglobulinemia (H $\gamma$ ) en pacientes pediátricos con patologías que comprometen el adecuado funcionamiento del sistema inmune.

**Materiales y métodos.** Se revisaron resultados de laboratorio e historias clínicas de pacientes a quienes diferentes servicios del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) solicitaron dosajes de IgA, M y G, durante el período 2012-2015. Se determinó la presencia de H $\gamma$ , en función del intervalo etario, y se la relacionó con las probables causas etiológicas.

**Resultados.** Se cuantificaron Igs en 14893 niños, observándose una prevalencia de H $\gamma$  del 6% (n: 877). Incremento policlonal de Igs se registró en el 16.8 % de los pacientes. Las H $\gamma$  asociadas a procesos infecciosos se encontraron significativamente aumentadas ( $p < 0.05$ ) con respecto a las presentes en cuadros autoinmunes e inmunodeficiencias primarias. Ciento cinco niños con deficiencia selectiva de IgA, presentaron diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre el porcentaje de H $\gamma$  a expensas del aumento único de IgG, frente al aumento de IgM.

**Conclusión.** Situaciones patológicas de diferente origen pueden presentar H $\gamma$  en algún momento de su evolución. Su correcta evaluación podría contribuir al acortamiento de los tiempos diagnósticos, y al inicio precoz del tratamiento en las patologías en las cuales el mismo es posible.

**Palabras claves:** hipergammaglobulinemia, pacientes pediátricos

## Abstract

**Introduction.** Immunoglobulin (Igs) serum levels are an important diagnostic tool in many clinical immune dysfunction characterized by increased risk of infection. In different processes, in spite of

clinical suspicion, Igs levels above normal age reference ranges are observed.

**Aim.** To determine the prevalence and characteristics of hypergammaglobulinemia (H $\gamma$ ) in paediatric patients with pathologies that compromises the normal functions of immune system.

**Materials and methods.** Igs A, M, G laboratories test and medical records of patients follow in Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, in the period 2012-2015, were revised. H $\gamma$  presence, according at age reference range, and probable etiologies causes, was also recorded.

**Results.** A total of 14893 patients had a documented Igs levels during the study period. An H $\gamma$  prevalence of 6% (n: 877) was observed. Polyclonal Igs increase in 16.8% of patients was registered. H $\gamma$  associated to infectious process was significantly increased ( $p < 0.05$ ) in comparison with autoimmune and primary immunodeficiencies pathologies. One hundred and five children with IgA selective deficiency, showed a significant difference ( $p < 0.05$ ) between the percentage of H $\gamma$  due to an exclusive increase of IgG over IgM increase.

**Conclusion.** Pathologic conditions of diverse origin can be associated with elevated Igs levels. Correct appreciation of H $\gamma$  may lead to earlier diagnosis and therapeutic actions.

**Key words:** hypergammaglobulinemia, paediatric patients

## Introducción

La respuesta inmune humoral está conformada por una serie de complejos eventos que involucran antígenos, linfocitos B y T, macrófagos y citoquinas. Una secuencia de eventos finamente regulados resulta en la estimulación de las células B, su proliferación y transformación en células de memoria, y finalmente en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas (Igs). Estas Igs altamente específicas están implicadas en la protección del organismo frente a diferentes patógenos, células tumorales y tejidos extraños. La deficiencia o disminución de las Igs está relacionada a disfunción inmune caracterizada por un riesgo incrementado de procesos infecciosos principalmente a nivel del tracto respiratorio<sup>1,2</sup>.

El dosaje de inmunoglobulinas séricas (Igs) IgA, M, G y E es uno de los estudios inmunológicos iniciales en la pesquisa de patologías que comprometen

<sup>1</sup>División Inmunología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde

**Dirección postal:** Alejandra Urioste Ferre 620, José Mármol (C.P.: 1846) E-mail: uriostealejandra@gmail.com

al sistema inmune. Algunos de estos procesos presentan niveles de Igs superiores a dos desvíos estándar correspondientes a la edad de los pacientes, aun cuando la sospecha clínica orientaría hacia valores disminuidos de los mismos. El significado de hipergammaglobulinemia ( $H\gamma$ ) como marcador de diferentes manifestaciones asociadas a la activación inmune no está bien definido<sup>3</sup>. La  $H\gamma$  policlonal en pacientes adultos está frecuentemente relacionada a enfermedad hepática, neoplasias, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, o infecciones, pero de modo similar, el diagnóstico diferencial y el significado clínico de las  $H\gamma$  no está bien definido en la población pediátrica<sup>4,5</sup>. En niños con inmunodeficiencias primarias (IDP) que presentan varias de las condiciones previamente nombradas se observa que las mismas pueden estar asociadas a niveles incrementados de IgG<sup>6</sup>. Puesto que el desarrollo de enfermedades autoinmunes y los procesos neoplásicos son menos comunes en niños comparados con la edad adulta, las implicancias de un incremento en los niveles séricos de Igs en pacientes pediátricos pueden ser diferentes al incremento en adultos<sup>7</sup>.

El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia y características de las  $H\gamma$  en pacientes pediátricos con patologías que comprometen el adecuado funcionamiento del sistema inmune.

## Material y métodos

**Material.** Se realizó un trabajo retrospectivo, descriptivo, analítico. Se revisaron resultados de laboratorio e historias clínicas de niños a quienes diferentes servicios del HGNPE solicitaron dosajes de Igs. El estudio abarcó el periodo 2012-2015. En este material se trató de establecer la prevalencia de  $H\gamma$ , la asociación entre los diferentes isotipos de Igs y la relación etiológica de las  $H\gamma$ .

**Métodos.** Se evaluaron los resultados de los dosajes de IgA, M y G, expresados en mg/dL y realizados por nefelometría (Immage Bekman Coulter). Se consideró que un paciente presentaba una  $H\gamma$  cuando el valor de alguna de las Igs excedía en dos desvíos estándar el valor medio correspondiente a su edad, según los intervalos de referencia utilizados en la División Inmunología del HGNPE.

**Consideraciones éticas.** El trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del HGNPE.

**Método estadístico.** Se determinó la prevalencia de  $H\gamma$  en la población estudiada, y en la relación etiológica de la  $H\gamma$  se estableció la diferencia de porcentajes con un nivel de significancia  $p < 0.05$ .

## Resultados

Durante el período de revisión de datos de laboratorio se evaluaron los resultados obtenidos en la cuantifi-

cación de las Igs solicitadas a 14893 niños, con un intervalo de edad entre 3 meses y 16 años. En esta población, 877 pacientes presentaron un aumento superior a dos desvíos estándar por encima del valor medio correspondiente a su edad, en los niveles séricos de todas las Igs, o en alguna de ellas. Esto determinó una prevalencia de  $H\gamma$  del 6% en la población objeto del estudio. Un incremento simultáneo en los niveles de IgA, M, y G fue observado en el 16.8% (n: 147) de los pacientes con  $H\gamma$ , mientras que el aumento aislado de IgG y el combinado IgA-IgG, 21.7% y 14.8%, respectivamente, fueron las otras combinaciones más frecuentemente encontradas. (Tabla 1).

**TABLA N°1**

Distribución absoluta y porcentual de Igs aisladas y/o asociadas en los 877 pacientes con  $H\gamma$ .

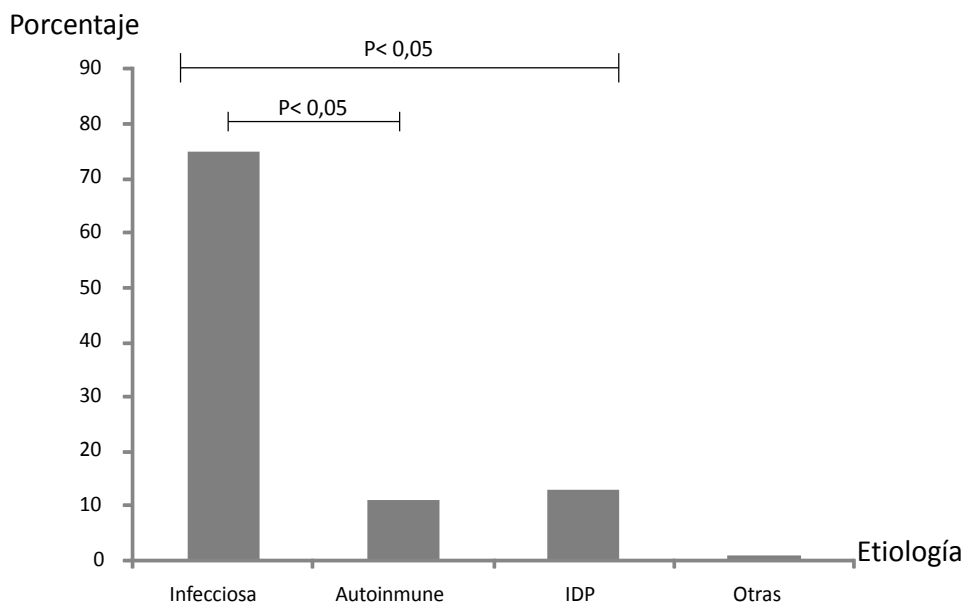
Igs	n	%
A	123	14.0
M	57	9.9
G	191	21.7
A-M	79	9.1
A-G	130	14.8
M-G	120	13.7
A-M-G	147	16.8
Total	877	100

En la revisión efectuada de los pacientes con  $H\gamma$  se trató de establecer una relación etiológica de la misma. Esta relación se estableció a partir de los diagnósticos presuntivos o confirmados, acompañantes a los pedidos de cuantificación de Igs provenientes de distintas salas de internación, y de pacientes con diagnóstico confirmado en seguimiento en Servicios especializados del HGNPE. En función de la anterior premisa, procesos infecciosos, autoinmunes, IDP, y otras, fueron las categorías establecidas. Las  $H\gamma$  asociadas a los procesos infecciosos se encontraron significativamente aumentadas ( $p < 0.05$ ) con respecto a las  $H\gamma$  presentes en las otras categorías etiológicas. (Figura 1).

A su vez las condiciones clínicas relacionadas con  $H\gamma$  dentro de cada categoría fueron muy variables, con un franco predominio de procesos bacterianos y virales agudos, como neumonías y abscesos, seguidos por cuadros de sobreinfección a partir de patología crónica, como la fibrosis quística, y en su gran mayoría pacientes con base alérgica. Las  $H\gamma$  presentes en procesos infecciosos crónicos se asociaron a pacientes con tuberculosis y a los 17 pacientes HIV (+), incluidos en esta revisión y asistidos en la División de **Inmunología**. Dentro de las patologías autoinmunes con compromiso reumatológico, dos de ellas, lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis idiopática ju-

FIGURA N°1

La presencia de hipergammaglobulinemia estuvo asociada a distintas categorías etiológicas. La distribución porcentual relacionada con causas infecciosas se encontró significativamente aumentada ( $p < 0.05$ ) con respecto a otras categorías.



venil (AIJ), con 45 y 23 pacientes respectivamente, fueron las entidades que presentaron el mayor número de H $\gamma$  asociada. De las patologías con base autoinmune del sistema gastrointestinal y glándulas anexas, sólo se observó H $\gamma$  en 12 niños con hepatitis autoinmune. En el grupo de las IDP, se registró una mayor incidencia de H $\gamma$  en aquellos pacientes con un marcado compromiso en su inmunidad humoral, como en los 105 niños con deficiencia selectiva de IgA (DSIgA). (Tabla 2). Este grupo de pacientes presentó el 12% de todas las H $\gamma$  registradas, y en los mismos se obtuvo una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre el porcentaje de H $\gamma$  a expensas del aumento único de IgG, frente al aumento de IgM. (Figura 2)

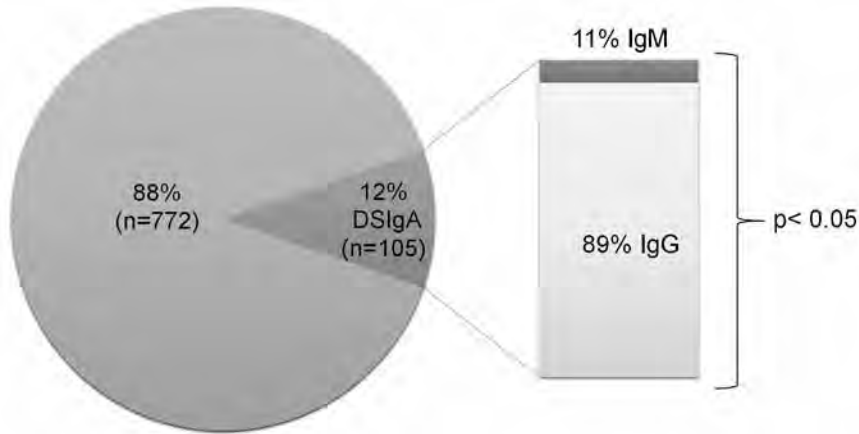
## Discusión

Los trastornos cuali-cuantitativos de sistema inmune humoral, caracterizados por bajos niveles o deficiencias intrínsecas en la producción de los diferentes isotipos de Igs, están asociados con un riesgo incrementado de desarrollo de procesos infecciosos. Sin embargo, la H $\gamma$  policlonal se encuentra más frecuentemente en individuos afectados por condiciones inflamatorias, autoinmunes e infecciones crónicas. En la población estudiada la prevalencia de H $\gamma$  en sus diferentes isotipos fue de 6%, y la misma resultó un parámetro inicial orientativo en el diagnóstico de patologías inmunes de diferente etiología. Características cuali-cuantitativas específicas de los determinantes antigénicos asociados a procesos infecciosos, son responsables de la distinta capacidad de respuesta por parte de un sistema inmune activado.

Esta respuesta está mediada fundamentalmente por la elevación de los niveles de IgM en casos agudos o por la apropiada respuesta de memoria mediada por IgG o IgA, en el caso de infecciones crónicas o recurrentes. Así mismo, en determinados cuadros infecciosos como tuberculosis, neumonía por neumococo, e incluso en la infección reciente por HIV, situaciones en las cuales el desafío antigénico produce una marcada activación de los clones de linfocitos B de memoria, fueron observados aumentos policlonales de las Igs. También es conocida la situación en la cual gérmenes que producen un estado de activación persistente del sistema inmune conducen a una sostenida H $\gamma$ , mientras que en el caso de aquellos patógenos fácilmente neutralizados, la H $\gamma$  se observa de un modo transitorio. Los casos de H $\gamma$  asociados con infecciones recurrentes presentaron en su mayoría, como hallazgo patológico de base, procesos alérgicos o fibrosis quística, entidades que ofrecen durante su proceso evolutivo, el terreno adecuado para el desarrollo secuencial de tales manifestaciones infecciosas.

La presencia de H $\gamma$  en pacientes con problemas autoinmunes o inflamatorios reconoce una etiología multifactorial. La activación policlonal del linfocito B desempeña un rol central en la enfermedad lúpica y otras condiciones patológicas caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos. Esta activación está mediada por la acción regulatoria de poblaciones de linfocitos T y diferentes citoquinas como la IL6<sup>8</sup>. La presencia en nuestra población de H $\gamma$  asociada a cuadros autoinmunes, significativamente disminuida

Distribución porcentual de las H $\gamma$  a predominio de IgG e IgM en 105 pacientes con deficiencia selectiva de IgA, en la totalidad de pacientes que presentaron incremento superior a dos desvíos estándar, según intervalos de referencia para la edad, en los niveles de inmunoglobulinas.



con respecto a la asociación infecciosa, marca una diferencia con investigaciones realizadas en centros pediátricos del primer mundo, en donde la relación H $\gamma$  con cuadros autoinmunes es prevalente. Sin embargo, a pesar de las diferencias tanto el LES como los procesos artríticos, fueron en ambos estudios, las entidades que presentaron H $\gamma$  con mayor frecuencia <sup>1,9</sup>. Ciertas condiciones autoinmunes pueden presentar dificultades diagnósticas en niños debido a la infrecuencia en pediatría y a la variabilidad en la presentación clínica. Probablemente, el registro sistemático de H $\gamma$  sería de utilidad diagnóstica en niños con manifestaciones autoinmunes no completamente definidas. Si bien altos niveles de Igs no son hallazgos frecuentes en especial en la edad pediátrica, tales niveles sin embargo, no descartan una IDP. Para algunas condiciones los niveles incrementados brindan una valiosa información sobre la naturaleza de la inmunodeficiencia. Es el caso de un grupo de desórdenes caracterizados por el incremento en los niveles séricos de IgM, en los cuales se observa una alteración genética en los linfocitos B que los incapacita para realizar el cambio hacia otros isotipos de Igs <sup>10</sup>. Por otro lado, en las diferentes variantes genéticas que producen los síndromes de hiper IgE, se observan en forma constante niveles francamente incrementados de esta inmunoglobulina <sup>11</sup>. Ambas entidades son poco frecuentes, observándose en nuestra casuística sólo un caso de cada una de ellas. Es interesante destacar en el presente estudio el alto número de pacientes con DSIgA, la más frecuente de las IDP, pacientes que son seguidos en forma habitual en la División de Inmunología. El diagnóstico definitivo de esta IDP se efectúa en niños mayores de cuatro años que presentan de modo característico niveles

de IgA por debajo de 7 mg/dL. Todos los pacientes con deficiencia confirmada de IgA, presentaron H $\gamma$  constante a IgM, o IgG, sola o combinada como hallazgo peculiar, estando la H $\gamma$  a predominio de IgG significativamente incrementada con respecto a la H $\gamma$  a IgM. Este hallazgo probablemente esté relacionado con la mayor incidencia de infecciones de tipo crónico o recurrente observado en estos pacientes, como resultado del déficit de IgA a nivel de las mucosas. También cabe destacar que la DSIgA es la IDP que presenta mayor tendencia al desarrollo de procesos autoinmunes, por lo cual la evaluación de H $\gamma$  en registros seriados de las Igs en pacientes con esta patología, podría ser un marcador pronóstico adicional de tales situaciones <sup>12, 13, 14</sup>. La evaluación de pacientes pediátricos con H $\gamma$  debe estar guiada por la historia clínica y el examen físico, prestando especial atención a los procesos infecciosos, autoinmunes e IDP. Creemos que el mayor porcentaje de H $\gamma$  asociadas a procesos infecciosos, observado en nuestro estudio, deriva del hecho de la mayor solicitud de cuantificación de Igs por parte del equipo de internación, en el conjunto de estudios iniciales en los pacientes infectados. Por otro lado, reumatólogos e inmunólogos tienen mayor tendencia a controlar dichos niveles que otros especialistas, y es por esto que niños con desórdenes reumatológicos o con IDP también representaron en conjunto, un número importante en nuestra casuística. Puesto que situaciones patológicas de diferente origen pueden presentar H $\gamma$  en algún momento de su evolución, la correcta evaluación de la misma podría contribuir al acortamiento de los tiempos diagnósticos, y al inicio precoz del tratamiento en las patologías en las cuales el mismo es posible.

## Bibliografía

1. Lo M, Zurakowski D, Beth M, Son F, Sundel R. Hypergammaglobulinemia in the pediatric population as a marker for underlying autoimmune disease: a retrospective cohort study. *Pediatric Rheumatology* 2013; 11: 42-50
2. Buadi F, Hsing A, Katzmann J, Pfeiffer R, Waxman A, et al. High prevalence of polyclonal hypergammaglobulinemia in adult males in Ghana, Africa. *Am J Hematol.* 2011; 86: 554-58.
3. Hunziker L, Recher M, Macpherson A., Ciurea A, Freigang S, Hengartner H, Zinkernagel R. Hypergammaglobulinemia and autoantibody induction mechanisms in viral infections. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 343-49.
4. Vila L, Mayor A, Valentin A, Garcia-Soberal M, Vila S. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 110-15.
5. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson M, Lehman T, Moorthy L. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 1187-92.
6. Buckley R. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5: 225-33.
7. Upton J. Immunodeficiencies with hypergammaglobulinemia: a review. *LymphoSign Journal* 2015; 2: 57-73.
8. Jacob N, Stohl W. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 228.
9. Dispenzieri A, Gertz M, Therneau T, Kyle R. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc* 2001;76:476-87.
10. Ochs H. Patients with abnormal IgM levels: assessment, clinical interpretation, and treatment. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2008; 100:509-11.
11. Sowerwine K., Holland S, Freeman A. Hyper-IgE syndrome update. *Ann. NY Acad. Sci.* 2012; 1250: 25-32.
12. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 164:6-11.
13. Arason G, Jorgensen G, Ludviksson B. Primary Immunodeficiency and Autoimmunity: Lessons from Human Diseases. *Scandinavian Journal of Immunology* 2010; 71: 317-28.
14. Atkinson T. 2012. Immune deficiency and autoimmunity. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24: 515-21.