

La organización internacional que trabaja para mejorar
la calidad de vida de las personas
con inmunodeficiencias primarias.

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005



Copyright © 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.

El libro "The Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases"
del que se ha obtenido este material ha sido desarrollado por la Immune Deficiency
Foundation y financiado por Baxter Healthcare Corporation.

 **Tipolitografia**
ARONA www.tipolito-ala.it



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

SÍNDROME DE HIPERIGM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Esta publicación ha sido posible gracias a una generosa subvención educativa de CSL Behring

SÍNDROME de HIPERIgM

Este folleto está pensado para el uso de pacientes y de sus familias y no reemplaza los consejos de un inmunólogo clínico.



Síndrome de HiperIgM

Tambien disponible:

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it



SÍNDROME de HIPERIgM

Los pacientes con Síndrome de HiperIgM muestran incapacidad para cambiar su producción de anticuerpos (inmunoglobulinas) de IgM a IgG, IgA e IgE. Como consecuencia, estos enfermos presentan niveles disminuidos de IgG e IgA y niveles normales o elevados de IgM. Diversos defectos genéticos pueden causar el Síndrome de HiperIgM. La forma más común se hereda como rasgo genético ligado al cromosoma X y afecta únicamente a los varones. Muchas otras formas del Síndrome de HiperIgM se heredan como rasgos autosómicos recesivos y afectan tanto a mujeres como a varones.

DEFINICIÓN

Los pacientes con el Síndrome de HiperIgM (HIM) muestran incapacidad para cambiar su producción de anticuerpos del tipo IgM a anticuerpos de los tipos IgG, IgA o IgE. Como consecuencia, los enfermos de esta inmunodeficiencia primaria presentan niveles disminuidos de IgG e IgA en suero y niveles normales o elevados de IgM. Los linfocitos B pueden producir anticuerpos IgM por su propia cuenta, pero requieren la interacción de los linfocitos T para cambiar la producción de anticuerpos del tipo IgM a los tipos IgG, IgA e IgE. El Síndrome de HiperIgM se debe a diversos defectos genéticos que afectan a esta interacción entre los linfocitos T y los linfocitos B.

La forma más común del Síndrome de HiperIgM se debe a un defecto o una deficiencia de una proteína que se encuentra en la membrana de los linfocitos T activados. La proteína afectada se llama "ligando del CD40", ya que se acopla a una proteína de los linfocitos B llamada CD40. El ligando del CD40 es producido por un gen en el cromosoma X. Por tanto, esta inmunodeficiencia primaria se hereda como rasgo recesivo ligado al cromosoma X y por lo general sólo afecta a los varones. Como consecuencia de la deficiencia en el ligando del CD40, los linfocitos T de los pacientes afectados son incapaces de dar orden a los linfocitos B de que cambien su producción de inmunoglobulinas del tipo IgM a los tipos IgG, IgA e IgE. Además, el ligando CD40 es importante para



Síndrome de HiperIgM

otras funciones de los linfocitos T y, por tanto, los pacientes con Síndrome de HiperIgM ligado al cromosoma X (HIM-LX), también muestran defectos en algunas de las funciones protectoras de sus linfocitos T.

Otras formas del síndrome HIM se heredan como rasgos autosómicos recesivos y se han observado en mujeres y varones. Los fundamentos moleculares que dan lugar a algunas otras formas de HIM ya han sido descubiertos. Estas formas del síndrome HIM se deben a defectos en los genes responsables del camino de señalización de la CD40. Los defectos genéticos de la CD40 son muy raros y se han observado en pocas familias. La enfermedad que causan es prácticamente idéntica al síndrome HIM-LX porque, aunque el ligando CD40 está presente en los linfocitos T, la CD40 que se encuentra en los linfocitos B y en otras células del sistema inmunológico o no está presente o no funciona con normalidad. Se han identificado otros dos genes (AID y UNG) necesarios para que los linfocitos B puedan cambiar su producción de anticuerpos del tipo IgM a los tipos IgG, IgA o IgE. Se han observado defectos en estos dos genes en pacientes con síndrome HIM. Como la función de estos genes está limitada al cambio de producción de anticuerpos, las otras funciones del ligando CD40 en los linfocitos T no se ven afectadas y estos pacientes tienen menos probabilidades de padecer infecciones causadas por organismos que son controlados por las células T.

Por último, un defecto en otro gen ligado al cromosoma X que es necesario para activar la molécula señalizadora NF- κ B ha sido identificado en una forma de HIM asociada a una enfermedad de la piel llamada displasia ectodérmica. Estos enfermos presentan, entre otras anomalías, inmunodeficiencia, cabello escaso y dientes cónicos. La NF- κ B es activada por la CD40 y es necesaria para el camino de señalización que ocasiona el cambio en la producción de anticuerpos. La NF- κ B también es activada por otros caminos de señalización que son importantes para combatir las infecciones. Por tanto, estos varones afectados son propensos a padecer diversas infecciones graves.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes con el Síndrome de HiperIgM manifiesta síntomas



clínicos durante el primer o segundo año de vida. El problema más común es una mayor propensión a padecer infecciones, incluidas las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior. Los agentes infecciosos más frecuentes son las bacterias. Muchos otros microorganismos también pueden causar infecciones graves. Por ejemplo, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (carinii), una infección oportunista, es relativamente común durante el primer año de vida y su presencia puede ser la primera indicación de que un niño padece el síndrome HIM ligado al cromosoma X (XIM-LX). Las infecciones pulmonares también pueden ser causadas por virus como el citomegalovirus y hongos como el *Criptococo*. También se han observado en algunos pacientes dolencias gastrointestinales, más comúnmente diarrea y malabsorción intestinal. Uno de los principales organismos que provocan síntomas gastrointestinales en enfermos de HIM-LX es el *Criptosporidio*, que puede causar colangitis esclerosante, una enfermedad grave del hígado.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con el síndrome HIM-LX presentan neutropenia (recuento bajo de glóbulos blancos), ya sea transitoria o persistente. Se desconoce la causa de la neutropenia, aunque la mayoría de los pacientes responde al tratamiento con el factor estimulante de colonias, G-CSF. La neutropenia se relaciona comúnmente con úlceras bucales, proctitis (inflamación y ulceración del recto) e infecciones de la piel. El agrandamiento de los nódulos linfáticos se observa con mayor frecuencia en pacientes con el síndrome HIM de rasgos recesivos autosómicos que en la mayoría de las otras enfermedades de inmunodeficiencia primarias. Como consecuencia, los pacientes suelen presentar amígdalas, bazo, ganglios linfáticos e hígado aumentados de tamaño. En los pacientes con el síndrome HIM también pueden producirse trastornos autoinmunes. Sus manifestaciones pueden incluir artritis crónica, recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia), anemia hemolítica, hipotiroidismo y enfermedades renales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del Síndrome de HiperIgM ligado al cromosoma X (HIM-LX) debe considerarse en cualquier niño que presente hipogammaglobulinemia, que se caracteriza por un nivel bajo o ausencia de IgG e IgA y un nivel normal o

Síndrome de HiperIgM

elevado de IgM. Es típica la incapacidad del ligando del CD40 para expresarse en células T activadas. Sin embargo, algunos pacientes con otras formas de inmunodeficiencia pueden presentar una expresión notablemente disminuida de este ligando, aunque su gen sea perfectamente normal. Por tanto, el diagnóstico final del síndrome HIM-LX depende de la identificación de una mutación que afecta al gen del ligando del CD40. Este tipo de análisis de ADN puede realizarse en varios laboratorios especializados.

Se puede sospechar la presencia de formas del síndrome HIM asociadas a rasgos autosómicos recesivos si el paciente presenta el cuadro del síndrome HIM-LX pero es mujer y/o el gen del ligando del CD40 es normal y tiene una expresión normal en linfocitos T activados.

La Displasia Ectodérmica con inmunodeficiencia, otra forma del síndrome HIM ligada al cromosoma X, puede considerarse si el paciente presenta síntomas de Displasia Ectodérmica (por ejemplo, cabello escaso y dientes cónicos), así como infecciones recurrentes, niveles normales o elevados de IgM y niveles bajos de IgG, IgA e IgE.

El diagnóstico de las diferentes formas de HIM asociadas a rasgos autosómicos recesivos o de Displasia Ectodérmica con inmunodeficiencia puede confirmarse por análisis de mutación de los genes que se sabe que causan estos trastornos.

HERENCIA

El Síndrome de HiperIgM ligado al cromosoma X (HIM-LX) y la Displasia Ectodérmica con inmunodeficiencia se heredan como trastornos recesivos ligados al cromosoma X. Por tanto, sólo los varones se ven afectados.

Ya que son enfermedades hereditarias, transmitidas como rasgos recesivos ligados al cromosoma X, es posible que un paciente tenga hermanos o tíos por parte de madre (hermanos de la madre) que presenten un cuadro clínico similar. Al igual que en otros trastornos ligados al cromosoma X, también es posible que ningún otro miembro de la familia del paciente se vea afectado.



Dado que las formas de HIM asociadas a rasgos autosómicos recesivos requieren que el gen de ambos cromosomas esté afectado, éstas son menos frecuentes que los trastornos ligados al cromosoma X.

Si se conoce la mutación exacta del gen afectado en una determinada familia, es posible realizar un diagnóstico prenatal o hacerles pruebas a los demás familiares para comprobar si son portadores de la mutación.

TRATAMIENTO

Los pacientes con el Síndrome de HiperIgM (HIM) presentan una deficiencia severa de IgG. Un tratamiento regular substitutivo con inmunoglobulinas cada 3 ó 4 semanas es eficaz para reducir el número de infecciones. Las inmunoglobulinas compensan el déficit de IgG y a menudo da lugar a la reducción o normalización del nivel de IgM en suero. Como los pacientes con el síndrome HIM-LX también presentan una notable propensión a padecer neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (carinii), muchos médicos opinan que es importante iniciar tratamientos profilácticos o preventivos con trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim, Septrin) tan pronto se confirme el diagnóstico del síndrome HIM-LX para evitar que los niños afectados contraigan esta enfermedad. En ocasiones, la neutropenia puede mejorar durante el tratamiento con IVIG [inmunoglobulina intravenosa]. Los pacientes con neutropenia persistente también pueden responder a la terapia con factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF). Sin embargo, el tratamiento con G-CSF es únicamente necesario en ciertos pacientes y normalmente no se recomienda a largo plazo. Los varones con HIM, al igual que otros enfermos de inmunodeficiencias primarias, no deben recibir vacunas con virus vivos, ya que existe una posibilidad remota de que las cepas del virus causen enfermedades. Es también importante reducir la posibilidad de beber agua contaminada con *Criptosporidio*, ya que la exposición a este organismo puede provocar síntomas gastrointestinales graves y enfermedades crónicas del hígado. Los familiares del paciente deben adoptar una actitud proactiva, ponerse en contacto con las autoridades responsables del suministro de agua local y preguntar si el agua es segura y ha sido analizada para comprobar la ausencia de *Criptosporidio*.



Síndrome de HiperIgM

Los pacientes con síndrome HIM-LX presentan defectos en las funciones de los linfocitos T, además de deficiencias en sus anticuerpos, y los pacientes con Displasia Ectodérmica con inmunodeficiencia también presentan defectos en otros aspectos de su sistema inmunológico. Es posible que el tratamiento con inmunoglobulinas no proteja por completo a estos pacientes contra todas las infecciones. En los últimos años, se han recomendado los trasplantes de médula ósea y de células madre del cordón umbilical. Más de una docena de pacientes con HIM-LX han recibido un trasplante de médula ósea de hermanos HLA idénticos con resultados excelentes. Por tanto, es posible curar de forma permanente este trastorno. El trasplante de células madre del cordón umbilical, compatibles total o parcialmente, se ha efectuado también con éxito, obteniéndose una reconstitución completa del sistema inmunológico. Los trasplantes de donantes compatibles no emparentados (MUD) son casi tan exitosos como los trasplantes de hermanos compatibles. Como los pacientes con síndrome XHIM pueden presentar una fuerte reacción de las células T a los trasplantes de órganos, incluyendo el trasplante de médula ósea, por lo general es preciso administrar fármacos inmunosupresores o bajas dosis de radiación.

PRONÓSTICO

Aunque los pacientes con el Síndrome de HiperIgM ligado al cromosoma X pueden presentar defectos en la producción tanto de IgG como de IgM y en algunos aspectos de las funciones de los linfocitos T (HIM-LX), existen una serie de terapias efectivas que permiten a estos niños convertirse en adultos felices y tener éxito en la vida.