

Deficiencia de anticuerpos específicos y otras deficiencias de anticuerpos en pacientes pediátricos con infecciones recurrentes

Specific antibody deficiency and other antibody deficiencies in pediatric patients with recurrent infections

Diana Sanabria^{a*}, Celia Martínez de Cuellar^{b,c*}, Sara Benegas^a,
Vivian Giménez^a, Ana María Godoy^a, Dolores Lovera^b

^aInstituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS), Universidad Nacional de Asunción (UNA). San Lorenzo, Paraguay.

^bInstituto de Medicina Tropical (IMT), Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS). Asunción, Paraguay.

^cHospital de Clínicas (HCL), Facultad de Ciencias Médicas (FCM), Universidad Nacional de Asunción (UNA). San Lorenzo. Paraguay.

*Las autoras tuvieron la misma contribución en la investigación

Recibido: 24 de mayo de 2024; Aceptado: 1 de julio de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las deficiencias de anticuerpos, entre ellas la deficiencia de anticuerpos específicos, representan los errores innatos de la inmunidad más frecuentes. Es muy importante sospecharlas e incluir el estudio de la respuesta anti-neumococo en la valoración de pacientes pediátricos con infecciones recurrentes, principalmente las respiratorias, de modo a diagnosticar y tratar oportunamente.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Abordamos por primera vez en Paraguay la deficiencia de anticuerpos específicos, evaluando la respuesta anti-neumococo por un ELISA global que, con sus limitaciones, es muy utilizado en laboratorios clínicos. Así, aportamos los primeros datos e implementamos la técnica diagnóstica a nivel local, además, encontramos otras deficiencias de anticuerpos y observamos que los puntos de corte para respuesta pos-vacuna neumocócica polisacárida (PPV23), reportados principalmente para adultos, resultarían útiles en población pediátrica, hasta contar con un método más accesible que evalúe la respuesta anti-serotipo.

Resumen

La deficiencia de anticuerpos específicos (SAD) cursa con una respuesta deficiente a antígenos polisacáridos y su diagnóstico requiere la evaluación de anticuerpos anti-neumococo post-PPV23. Al plantear este estudio, el método diagnóstico para SAD no estaba disponible en Paraguay y no contábamos con datos sobre esta deficiencia. **Objetivo:** Evaluar la presencia de SAD y otras deficiencias de anticuerpos mediante el estudio de la respuesta anti-neumococo e inmunoglobulinas séricas en pacientes pediátricos con infecciones recurrentes. **Pacientes y Método:** Fueron incluidos 50 pacientes de 2 a 17 años, atendidos entre el 2019 y 2022 en servicios de pediatría de dos hospitales públicos de

Palabras clave:
Enfermedades del Sistema Inmune;
Síndrome de Deficiencia de Anticuerpos;
Streptococcus pneumoniae;
Vacuna Polisacárida Neumocócica

Paraguay. Se midieron anticuerpos séricos anti-neumococo pre- y post-PPV23 mediante un ELISA global, inmunoglobulinas séricas IgA, IgG, IgM por inmunodifusión radial y subclases de IgG por método automatizado. **Resultados:** La mediana de edad fue de 5 años (RIQ: 3-8), con leve predominio de varones (52,0%). Fueron frecuentes las infecciones respiratorias superiores (70,0%) e inferiores (62,0%) y las alergias (76,0%). Los anticuerpos anti-neumococo aumentaron significativamente ($p < 0,001$) post-PPV23, no obstante, dos pacientes (4,0%) presentaron respuesta anti-neumococo deficiente y fueron definidos como casos de SAD. Además, se detectaron 5 deficiencias aisladas de IgG, 2 deficiencias de IgA (DIgA), 2 deficiencias de subclases asociadas a DIgA y una inmunodeficiencia común variable. **Conclusiones:** Aportamos los primeros datos sobre la deficiencia de anticuerpos específicos, dejando implementada la técnica diagnóstica a nivel país. Es necesario continuar fortaleciendo el conocimiento sobre estas patologías entre pediatras locales para mejorar la sospecha clínica, el diagnóstico y tratamiento.

Abstract

Specific antibody deficiency (SAD) is characterized by a poor response to polysaccharide antigens and post-PPV23 anti-pneumococcal antibodies must be evaluated for its diagnosis. When this study was proposed, the diagnostic method for SAD was not available in Paraguay and there is no data on this deficiency in our country. **Objective:** To evaluate the presence of SAD and other antibody deficiencies by studying the anti-pneumococcal response and serum immunoglobulins in pediatric patients with recurrent infections. **Patients and Method:** 50 patients aged 2 to 17 years were included, who attended pediatric services at two public hospitals in Paraguay, between 2019 and 2022. Pre- and post-PPV23 serum anti-pneumococcal antibodies were measured by a global ELISA assay, as well as serum immunoglobulins IgA, IgG, and IgM by radial immunodiffusion, and IgG subclasses by automated method. **Results:** The median age was 5 years (IQR: 3-8), with a slight predominance of males (52.0%). Upper (70.0%) and lower (62.0%) respiratory infections and allergies (76.0%) were frequent. Anti-pneumococcal antibodies increased significantly ($p < 0.001$) post-PPV23, however, two patients (4.0%) presented poor anti-pneumococcal response and were defined as SAD cases. In addition, 5 isolated IgG deficiencies, 2 IgA deficiencies (DIgA), 2 DIgA-associated subclass deficiencies, and a common variable immunodeficiency were detected. **Conclusions:** We provide the first data on the specific antibody deficiency and implement the diagnostic technique in our country. It is necessary to continue strengthening knowledge about these pathologies among local pediatricians to improve clinical suspicion, diagnosis, and treatment.

Keywords:

Immune System Diseases; Immune Deficiency Syndromes; *Streptococcus pneumoniae*; Pneumococcal Polysaccharide Vaccine

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) son trastornos congénitos poco frecuentes, crónicos y severos del sistema inmunitario. Los pacientes afectados no pueden desarrollar una adecuada respuesta inmune, conduciendo a infecciones recurrentes (IR) y severas, autoinmunidad, autoinflamación y alergias¹. Actualmente se las denomina errores innatos de la inmunidad (EII), existiendo 485 desórdenes genéticos asociados. Alrededor del 50% corresponden a las deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA), las que se deben a defectos en el desarrollo y/o función de linfocitos B².

Las DPA se clasifican en: inmunodeficiencia común variable (CVID), agammaglobulinemia ligada al X (XLA), síndrome de híper IgM (HIGM), deficiencia de IgA (DIgA), deficiencias de subclases de IgG, deficiencia de anticuerpos específicos (SAD, del inglés

“*specific antibody deficiency*”), entre otras. Las cuatro primeras presentan niveles disminuidos de IgA, IgG y/o IgM, a diferencia de SAD, donde estas inmunoglobulinas están normales pero la respuesta a polisacáridos es deficiente^{2,3}.

La deficiencia de anticuerpos específicos (SAD) cursa con una respuesta deficiente a polisacáridos del *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), siendo que el defecto molecular aún se desconoce. Se caracteriza por IR como sinusitis, otitis y neumonías⁴, además, puede presentarse falta de respuesta al tratamiento en niños alérgicos⁵. Para su diagnóstico se requiere evaluar la respuesta serológica a vacunas neumocócicas no conjugadas, así, es diagnosticada determinando los títulos de anticuerpos en respuesta a la PPV23^{1,6}. Su prevalencia no se conoce con exactitud, algunos estudios reportan 5%-10% en niños con infecciones respiratorias recurrentes⁷.

En Paraguay, los EII diagnosticados son registrados

en el Centro Nacional de Inmunodeficiencia Primaria (IMT-MSPyBS) y reportadas a la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID). A la fecha son 33 casos⁸, lo que indicaría un subdiagnóstico y/o subregistro en nuestro medio. Por otra parte, el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS-UNA), es el único centro del país que ofrece pruebas laboratoriales para detección de EII, no obstante, al momento de este estudio no disponíamos del método para detectar SAD y carecíamos de información local sobre esta deficiencia. El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de la deficiencia de anticuerpos específicos y otras deficiencias de anticuerpos mediante el estudio de la respuesta anti-neumococo e inmunoglobulinas séricas en pacientes pediátricos con infecciones recurrentes de hospitales públicos, de modo a implementar la técnica diagnóstica para SAD y aportar los primeros datos en Paraguay.

Pacientes y Método

Estudio observacional descriptivo de carácter longitudinal, en el cual la toma de muestra se realizó pre y post-PPV23 para cuantificar los anticuerpos anti-neumococo. Este procedimiento (vacunación diagnóstica) se ajustó a protocolos internacionales ya establecidos para el diagnóstico de SAD^{7,9}.

Población de estudio y caracterización

Se incluyó a 50 pacientes, 2 a 17 años de edad, con infecciones recurrentes y atendidos en servicios de infectología pediátrica de dos hospitales públicos (IMT-MSPyBS y HCL-FCM-UNA), de mayo/2019 a noviembre/2022. Los pacientes presentaron al menos uno de los siguientes signos clínicos¹⁰: ≥ 2 neumonías en un año, ≥ 3 otitis en un año, ≥ 2 sinusitis en un año, abscesos recurrentes en piel y/u órganos, ≥ 1 infección profunda/severa (sepsis, meningitis). Se excluyeron pacientes con diagnóstico establecido de EII o inmunodeficiencia secundaria, patología hemato-oncológica y quienes no completaron la vacunación. Se evaluaron características clínico-demográficas, como: edad, sexo, procedencia, situación educativa, infecciones recurrentes ≥ 2 veces por año (tracto respiratorio superior e inferior, otitis, sinusitis, adenopatías, infección cutánea, otras) e infección severa en al menos una ocasión (neumonía grave, sepsis, abscesos, meningitis), edad de inicio de infecciones, número de infecciones por año, hospitalizaciones por año, ingreso a unidad de cuidados intensivos, alergia y/o autoinmunidad. Además, se indagó sobre antecedentes familiares relacionados a EII, como muerte infantil temprana sin explicación, hermano/a con IR, entre otros. En cuanto al esquema de vacunación con PCV (previo al estudio),

se consideró el número de dosis y tiempo transcurrido desde la última dosis.

Inmunización con PPV23 y muestras de sangre

El médico colaborador identificó al paciente y, una vez que el responsable del menor aceptó participar, realizó una evaluación clínica e indicó la vacunación con PPV23 (Pneumo23). El paciente fue derivado al centro de investigación (IICS-UNA), donde se extrajo la muestra sanguínea pre-PPV23. Luego, fue remitido al vacunatorio del IMT-MSPyBS para recibir la PPV23. El paciente acudió al IICS cuatro semanas después para la segunda toma de muestra (post-PPV23). Se extrajo 3 mL de sangre venosa (pre y post-PPV23), siguiendo protocolos seguros y por personal capacitado.

Anticuerpos anti-neumococo y definición de respuesta deficiente

Se determinó la concentración sérica de IgG anti-neumococo (mg/L) por el ensayo de ELISA global (VaccZyme Anti-PCP IgG-Binding Site Ltd.-Birmingham, UK) con un pool antigénico de 23 serotipos del neumococo. Los niveles séricos de anticuerpos fueron determinados en las muestras pre- y post-PPV23, siguiendo las instrucciones del fabricante del kit. Las lecturas de absorbancias se realizaron mediante un lector de ELISA (HumaReader Single, Human, Alemania)

Se consideró una respuesta anti-neumococo deficiente cuando los niveles de anticuerpos post-PPV23 fueron ≤ 110 mg/L¹¹. Para niveles pre-PPV23 > 110 mg/L, el incremento post/pre-PPV23 inferior a 2 (dos) fue considerada respuesta deficiente^{9,12}. Las muestras pre-PPV23 > 110 mg/L y las post-PPV23 ≤ 110 mg/L, fueron evaluadas en una segunda corrida para verificar los valores.

Respuesta anti-neumococo según edad y vacunación previa con PCV

Se estratificó a la población según: edad, dosis previas de PCV y el tiempo transcurrido desde la última dosis. Grupos etarios: 2-3 años ($n = 14$), 4-5 años ($n = 13$), 6-8 años ($n = 11$) y > 8 años ($n = 12$). Grupos según dosis previas de PCV: ninguna dosis ($n = 11$), 2 dosis ($n = 5$) y ≥ 3 dosis ($n = 34$). Grupos según tiempo transcurrido en meses ($n = 39$): menos de 36 ($n = 15$), entre 36 y 60 ($n = 12$), más de 60 ($n = 12$). Se compararon los niveles de anticuerpos, pre y post-PPV23, entre los diferentes grupos.

Inmunoglobulinas séricas totales y subclases de IgG

Se determinó la concentración sérica (mg/dL) de IgA, IgG e IgM por el método de inmunodifusión radial (IDR), utilizando placas comerciales (Diffu-Plate, Biotecnológica S.A, Buenos Aires, Argentina), en las

muestras pre-PPV23. Se utilizaron como valores de referencia los intervalos, según edad, establecidos por el fabricante de las placas, considerando como hipogammaglobulinemia cuando el resultado fue menor al de referencia. Cada muestra que arrojó valores disminuidos de IgA, IgG y/o IgM, fue valorada nuevamente para corroborar el resultado.

Las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) se midieron por método turbidimétrico automatizado (SPAPlus®, Binding Site - Birmingham, UK). Se utilizaron calibradores y controles proveídos con los kits de reactivo, y se emplearon los valores de referencias, según edad, proveídos por el fabricante.

Deficiencia de anticuerpos específicos (SAD) y otras deficiencias de anticuerpos

Se estableció la presencia de SAD en pacientes con respuesta anti-neumococo deficiente (post-PPV23 \leq 110 mg/L, o post/pre-PPV23 $<$ 2), con niveles normales de IgA, IgG e IgM y de subclases de IgG¹⁻³. Otras deficiencias de anticuerpos como CVID, deficiencia de IgA (DIgA), deficiencia de subclases de IgG (DSIgG) y deficiencia aislada de IgG (DIgG), fueron definidas según criterios diagnósticos de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología-AAAAI¹ y los algoritmos de diagnóstico fenotípico de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología-IUIS^{2,3}.

Consideraciones éticas

Se obtuvo un consentimiento informado de cada paciente. Todos los procedimientos fueron gratuitos y los resultados laboratoriales se entregaron en seis semanas. La inmunización con PPV23 fue con fines diagnósticos y brindó al paciente protección adicional frente al neumococo. Se utilizaron criterios internacionales para las deficiencias de anticuerpos, no obstante, el diagnóstico final y tratamiento estuvo a cargo de un médico especialista en IDPs (IMT-MSPyBS). El protocolo de trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del IICS-UNA (P08/2019).

Análisis estadísticos

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS (IBM Corp.). Para variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas (n) y porcentajes (%). A las variables cuantitativas se les aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, empleándose medianas y rangos por la distribución asimétrica. Se compararon los niveles de anticuerpos pre- y post-PPV23 mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas. Para comparar niveles de anticuerpos (pre- y post-PPV23) según edad y estado previo de PCV, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (p < 0,05).

Resultados

Caracterización clínico-demográfica de los pacientes

Se evaluaron 50 pacientes con infecciones recurrentes. La mediana de edad fue de 5 años (RIQ = 3-8), 52,0% fueron varones y la mayoría provenía del Departamento Central del país. El 64,0% (32/50) estaba en edad escolar, siendo que el 40,6% (13/32) presentaron ausencias frecuentes por la recurrencia de infecciones. Predominaron las infecciones (\geq 2 episodios/año) del tracto respiratorio superior e inferior. Las alergias fueron observadas en la mayoría de los pacientes, principalmente asma (26,0%) y rinitis alérgica (30,0%). La caracterización clínico-demográfica de los pacientes se presenta en la tabla 1. Otras características clínicas evaluadas fueron: edad de inicio de las infecciones (en años), número de infecciones por año, número de hospitalizaciones (último año) y días de hospitalización, observándose, respectivamente, las siguientes medianas: 2 (RIQ: 1-5), 3 (RIQ: 2-5), 1 (RIQ: 1-2), 7 (RIQ: 5-14).

Anticuerpos anti-neumococo pre- y post-PPV23

Para los anticuerpos séricos pre-PPV23 observamos una mediana de 46,8 mg/L (tabla 2). En 17/50 pacientes se observaron niveles de 2,3 a 26,9 mg/L (nivel protector reportado $<$ 27,5)¹³, siendo que 12 contaban con tres dosis de PCV, 2 pacientes tenían dos dosis y solo tres (\geq 10 años de edad) no contaban con PCV. Valores muy bajos de 2,3 a 9,4 mg/L se observaron en 4 pacientes (2, 4, 8 y 17 años), solo la paciente de 17 años no contaba con PCV. Por otra parte, en 4/50 pacientes se observaron niveles pre-PPV23 de 125,4 a 168,7 mg/L ($>$ 110). Estos pacientes tenían 8, 9, 13 y 16 años, y solo los dos primeros contaban con la PCV.

Para los anticuerpos post-PPV23, la mediana fue de 298,1 mg/L y el incremento post/pre varió de 1,5 a 77,1 (tabla 2). Una proporción 47/50 pacientes respondieron adecuadamente a la PPV23 ($>$ 110), o bien, con incremento post/pre $>$ 2 (para niveles pre-PPV23 $>$ 110). Esta respuesta satisfactoria post-PPV23 se evidenció al comparar los anticuerpos pre- y post-vacuna (figura 1). Sin embargo, en 3/50 pacientes se observó una respuesta deficiente. En 2 de estos pacientes (sexo femenino, de 7 y 17 años) se observaron valores $<$ 110 mg/L (37,7 y 53,5 mg/L, respectivamente). En el tercer paciente (varón, 13 años), con nivel pre-PPV23 de 160,4 mg/L ($>$ 110), se observó un nivel post-PPV23 de 247,1 mg/L, pero el incremento post/pre fue de 1,5 ($<$ 2).

Inmunoglobulinas séricas totales y subclases de IgG

Además de evaluar la respuesta anti-neumococo, se midieron los niveles de IgA, IgG, IgM, IgE y las cuatro subclases de IgG. Estos dosajes se realizaron en busca

Tabla 1. Caracterización clínico-demográfica de la población de estudio (n = 50)

Características	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Masculino/Femenino	26/24	52,0/48,0
Procedencia		
Departamento Central	26	52,0
Interior del país	16	32,0
Asunción (Capital)	8	16,0
Situación educativa (n = 32)*		
Asiste normalmente	18	56,3
Ausencias frecuentes por IR	13	40,6
Abandonó la escuela por IR	1	3,1
Manifestación clínica (≥ 2 episodios/año)		
ITRS (amigdalitis, faringitis y/o laringitis)	35	70,0
ITRI (bronquitis y/o neumonía)	31	62,0
Otitis y/o sinusitis	17	34,0
Adenopatías (inflamación y/o infección de ganglios)	16	32,0
Fiebre sin etiología determinada	15	30,0
Infecciones cutáneas	11	22,0
Infección gastrointestinal y/o urinaria	9	18,0
Infección grave y/o factor de severidad (al menos una vez)		
Sepsis	9	18,0
Neumonía grave (derrame pleural, absceso y/o necrosis)	6	12,0
Abscesos (cutáneos y/o de órganos)	3	6,0
Antibióticos intravenosos (\geq una ocasión en el último año)	43	86,0
Hospitalización (\geq una ocasión en el último año)	44	88,0
Ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI)	12	24,0
Presencia de enfermedad alérgica		
Asma	13	26,0
Rinitis alérgica	15	30,0
Asma y RA	5	10,0
DA con/sin APLV	5	10,0
Antecedentes familiares relacionados a EI		
Familiar (padre, madre y/o hermano/a) con alergia	19	38,0
Hermano/a con IR	12	24,0
Muerte infantil temprana sin explicación	4	8,0
Caso de EI en la familia	2	4,0
Diagnóstico y/o tratamiento (al momento del estudio)		
Ningún diagnóstico	21	42,0
Diagnóstico de alergia	25	50,0
Patología autoinmune (Celiaquía y PTI)	2	4,0
Tratamiento con antialérgicos	26	52,0
Tratamiento con antibióticos	5	10,0

ITRS: infecciones del tracto respiratorio superior; ITRI: infecciones del tracto respiratorio inferior; RA: rinitis alérgica; DA: dermatitis atópica; APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca; PTI: púrpura trombocitopénica inmune; IR: infecciones recurrentes; EI: errores innatos de la inmunidad. *Pacientes en edad escolar.

Tabla 2. Anticuerpos anti-neumococo e inmunoglobulinas séricas en la población pediátrica con infecciones recurrentes (n = 50)

Determinación	Mediana	RIQ	Rango total
Anti-neumococo pre-PPV23, mg/L	46,8	23,6-73,5	2,3-168,7
Anti-neumococo post-PPV23, mg/L	298,1	247,1-381,6	37,7-495,3
Incremento anti-neumococo post/pre-PPV23	6,1	4,6-12,2	1,5-77,1
Semanas (días) post-PPV23	4 (28)	4-5 (28-30)	4-6 (25-39)
Inmunoglobulina A (IgA), mg/dL	94,2	40,9-128,5	8,6-331,0
Inmunoglobulina G (IgG), mg/dL	836,2	686,6-948,1	192,3-1553,1
Inmunoglobulina M (IgM), mg/dL	132,7	104,0-168,0	47,4-331,5
Inmunoglobulina E (IgE), UI/mL	91,5	25,2-307,8	1,1-928,3
Subclase IgG 1 (IgG1), g/L	5,63	5,09-6,87	1,50-13,12
Subclase IgG 2 (IgG2), g/L	2,08	1,54-2,65	0,38-5,58
Subclase IgG 3 (IgG3), g/L	0,49	0,38-0,65	0,08-1,43
Subclase IgG 4 (IgG4), g/L	0,29	0,14-0,49	0,01-1,65

RIQ: rango intercuartílico.

de otras deficiencias de anticuerpos. La tendencia central y de dispersión para estas inmunoglobulinas puede visualizarse en la tabla 2. El 80,0% (40/50) presentó IgA, IgG e IgM normales, no obstante, en el rango total para la IgA e IgG observamos valores disminuidos, así, un 20,0% (10/50) tuvieron hipogamaglobulinemia. Por otra parte, un 8,0% (4/50) tuvieron al menos una subclase de IgG disminuida. Estos casos fueron definidos como deficiencias de anticuerpos y se describen a continuación. En cuanto a la IgE sérica, un 64,0% (32/50) presentaron niveles elevados, lo que indicaría un estado muy probable de alergia.

Respuesta anti-neumococo según edad y esquema de PCV

Los anticuerpos pre-PPV23 aumentaron levemente con la edad (figura 2A). Las medianas (RIQ) según grupos etarios fueron: 29,8 mg/L (20,9-44,3); 49,3 mg/L (17,5-57,6); 54,2 mg/L (27,8-78,6) y 66,0 mg/L (30,6-106,8). Para los niveles post-PPV23 se observó una tendencia de aumento hasta 6-8 años y luego una disminución para > 8 años (figura 2B), así, las medianas (RIQ) según grupos etarios, fueron: 276,4 mg/L (252,9-351,7); 315,1 mg/L (258,6-340,9); 367,9 mg/L (224,8-452,6) y 281,4 mg/L (183,6-375,4). Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

En cuanto al esquema de PCV, 11 pacientes no habían recibido dosis. Estos pacientes tenían ≥ 10 años y sus esquemas no la incluyeron (Año 2012, se introduce PCV en Paraguay). En 2/50 pacientes se observó 4 dosis, 5/50 contaban con 2 dosis y 32/50 tuvieron 3 dosis. El tiempo transcurrido desde la última PCV varió de 7 a 102 meses. No se observaron diferencias

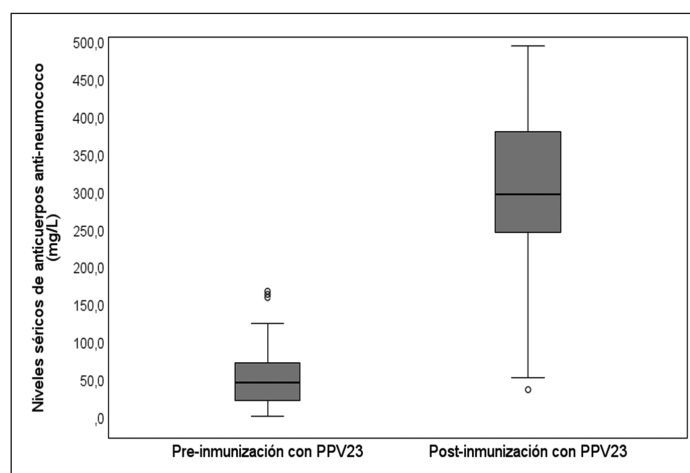


Figura 1. Anticuerpos anti-neumococo pre y post-PPV23 (n = 50). Se observó un aumento significativo ($p < 0,001$; Test de Wilcoxon) de los niveles post-PPV23, a excepción de dos pacientes con valores post-PPV23 < 110 mg/L (punto bajo la "caja"). También se observó tres pacientes con niveles pre-PPV23 > 110 mg/L (puntos arriba de la "caja").

significativas de anticuerpos, pre- y post-PPV23, según dosis de PCV (figura 2C) y tiempo desde la última PCV (figura 2D).

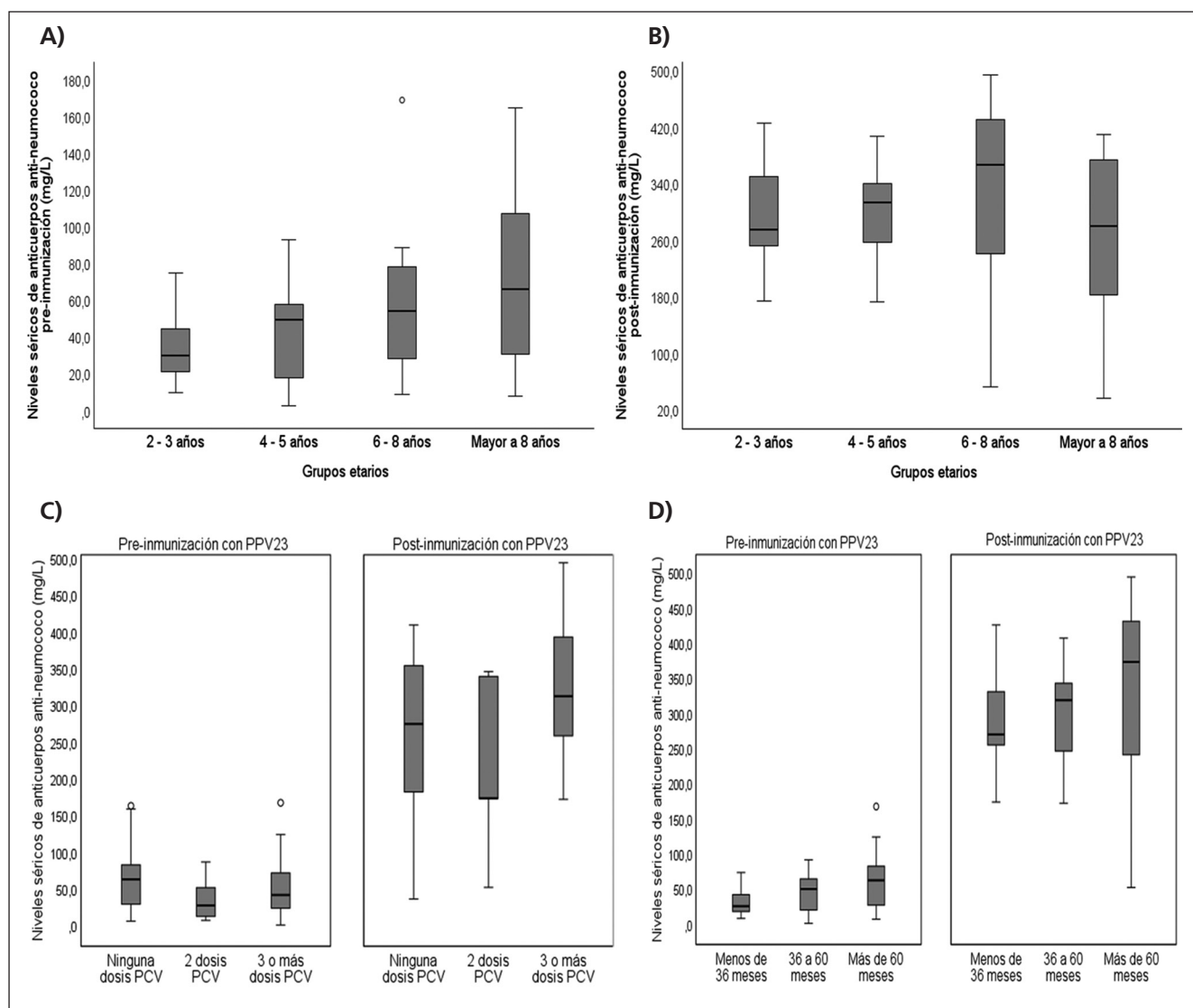
Detección de SAD y otras deficiencias de anticuerpos

Se observaron 3 (tres) casos de respuesta anti-neumococo deficiente post-PPV23, ya descritos en la sección anterior: las pacientes N°4 y 5 con niveles post-PPV23 < 110 mg/L, y el paciente N°17 con un incremento post/pre-PPV23 de 1,5. No obstante, solo dos de estos pacientes fueron clasificados como casos de SAD, mientras el tercer caso fue definido como una

CVID. En síntesis, según las definiciones utilizadas en este estudio para las deficiencias de anticuerpos, el fenotipo clínico-inmunológico para la paciente N°5 fue compatible con CVID (IgA e IgG séricas disminuidas, con respuesta anti-neumococo deficiente) y, en los pacientes N°4 y 17 se estableció la presencia de SAD (respuesta anti-neumococo deficiente con IgA, IgG, IgM y subclases de IgG normales). Así, la frecuencia de SAD en este estudio fue de 4,0% (2/50).

Otras deficiencias de anticuerpos fueron detectadas: 2 casos de deficiencia de IgA (DIgA) en los pacientes N° 2 y 21; 2 deficiencias de subclases de IgG (DSI-

gG) asociadas a DIgA en los pacientes N° 8 y 39; 5 casos de deficiencia aislada de IgG (DIgG) en los pacientes N° 15, 27, 32, 42 y 46 (pacientes N° 27 y 42 con subclases de IgG disminuidas). Las DIgG pueden clasificarse como hipogammaglobulinemias no especificadas, y en menores de 5 años (N°15 y 42), podría tratarse de una hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. La frecuencia total de deficiencias de anticuerpos en nuestra cohorte fue de 24,0% (12/50). En la tabla 3 se resume el fenotipo clínico-inmunológico de los pacientes con SAD y otras deficiencias de anticuerpos detectadas en este estudio.



Discusión

Las deficiencias de anticuerpos constituyen los EII más frecuentes en población pediátrica. En este grupo se encuentra la deficiencia de anticuerpos específicos (SAD), caracterizada por una respuesta anti-neumococo deficiente¹⁴. En este trabajo se evaluó una población pediátrica con infecciones recurrentes para detectar SAD y otras deficiencias de anticuerpos, mediante el estudio de la respuesta anti-neumococo post-PPV23 e inmunoglobulinas séricas. Observamos una mediana de 5 años de edad y leve predominio de varones. Previos estudios¹⁵⁻¹⁷ reportaron datos similares. La mayoría de nuestros pacientes eran del Departamento Central y de ciudades más distantes (interior del país), de hecho, los hospitales donde fueron localizados concentran pacientes de todo el país (centros públicos de referencia). En nuestra cohorte predominaron las infecciones respiratorias recurrentes, lo que concuerda con datos reportados previamente¹⁶. Otra característica clínica frecuente fue la alergia, considerada un factor predisponente para infecciones recurrentes de las vías respiratorias¹⁸.

Para los anticuerpos anti-neumococo pre-PPV23, la distribución por edad arrojó medianas de 29,8 a 66,0 mg/L. Parker et al.¹⁹ obtuvieron resultados similares en adultos. Se reportaron promedios superiores de hasta 116,6 mg/L en niños sanos¹³. Se conoce que la respuesta a polisacáridos es muy heterogénea, varía con la edad, la inmunidad y también entre individuos del mismo grupo etario⁴. Por otro lado, observamos 17 niños con niveles pre-PPV23 $\leq 27,5$ mg/L, valor reportado como protectorio¹³; 12 de ellos tenían PCV completa, por tanto, en nuestra población el valor protectorio sería diferente al reportado. No obstante, 4 de estos niños presentaron valores $\leq 10,0$ mg/L, siendo que contaban con la PCV; estos casos corresponderían a PCV-no respondedores⁷.

Para la respuesta anti-neumococo post-PPV23, observamos una mediana de 298,1 mg/L e incremento de 6,1. Parker et al.¹², reportaron un incremento de 9 y promedio de 375 mg/L en adultos sanos. En adultos con infecciones recurrentes se reportaron medianas entre 100 y 300 mg/L^{11,20}. La respuesta anti-neumococo depende de la historia de vacunación, la exposición previa al neumococo, el estado del sistema inmunitario de cada individuo, los serotipos del neumococo y la edad²¹, por tanto, se esperan discrepancias entre los diferentes estudios. No encontramos reportes que describan los anticuerpos post-PPV23 en niños con infecciones recurrentes, evaluados por el ELISA global; estudios previos de otros países, evaluaron anticuerpos anti-serotipo mediante el ELISA OMS y/o multiplex⁷.

En relación a los 17 pacientes con anticuerpos pre-

PPV23 $\leq 27,5$ mg/L, 16 de ellos respondieron adecuadamente a la PPV23. Muchos niños que fallan en responder a 3 o 4 dosis de PCV, responden a una dosis de PPV23, conllevando a su mejoría clínica²². Por otra parte, la edad es un factor que influye en la respuesta al neumococo. Estudios previos en niños reportaron que los niveles de anticuerpos pre-PPV23 se incrementaban con la edad¹³. En nuestra serie, no observamos diferencias significativas con la edad, lo que podría deberse al reducido tamaño de muestra y al estudio de una respuesta anti-neumococo global y no específica de serotipos.

En este estudio logramos detectar dos casos de SAD. En uno de ellos, la paciente presentó anticuerpos post-PPV23 < 110 mg/L; este punto de corte fue establecido en adultos¹¹. Janssen et al. reportaron un valor post-PPV23 de 96,1 mg/L para “buenos respondedores” en una población integrada por adultos y niños sin historial de PCV²³. Los pacientes con niveles post-PPV23 > 110 mg/L y con clínica muy sugestiva de SAD, deberían ser evaluados para anticuerpos anti-serotipo, considerando la sensibilidad limitada del ELISA global^{7,11}. Esta determinación (ELISA-OMS o ensayos multiplex) no está disponible en Paraguay, por su elevado costo y dificultad de implementar; actualmente solo disponible en laboratorios altamente calificados de otros países⁷. El otro caso de SAD de nuestra serie presentó un incremento post-PPV23 inferior a 2. Para el ELISA global no encontramos recomendaciones sobre puntos de corte en niños con anticuerpos pre-PPV23 elevados, no obstante, Parker et al.¹², reportaron incrementos de ≥ 2 en adultos sanos.

La deficiencia SAD se observa por lo general en 11,0% a 23,1% de pacientes con infecciones respiratorias recurrentes¹⁶. Su baja frecuencia en este estudio (4,0%) podría deberse al reducido tamaño de muestra y al uso del ELISA global (probabilidad de falsos negativos)⁷. A pesar de ello, es un ensayo muy difundido en laboratorios clínicos de rutina y al compararlo con el ELISA-OMS, Lopez et al. concluyeron que es de utilidad diagnóstica, para estudiar luego los anticuerpos anti-serotipo según el caso¹¹. A pesar de la limitación del ELISA global, los casos detectados y la frecuencia establecida en este estudio, constituyen los primeros datos de SAD en Paraguay, lo que aporta conocimiento a pediatras locales, destacando la importancia de evaluar la respuesta anti-neumococo en niños con infecciones recurrentes.

Detectamos también otras deficiencias de anticuerpos: 1 caso de CVID, 2 DIgA, 2 DSIGG asociada a DIgA, 5 DIgG. Un estudio previo retrospectivo que realizamos en niños¹⁷, arrojó a la DIgA y CVID como las más frecuentes, no observamos DIgG. Las DIgA de este estudio serían parciales (IgA > 7 mg/L pero inferior a lo normal) y un caso sería transitorio (edad

Tabla 3. Fenotipo clínico-inmunológico de pacientes con SAD y otras deficiencias de anticuerpos detectadas en este estudio (n = 12)

ID	Edad/ Sexo	IR (edad inicio*)	Infecc./ año	Hospit./año (días)	Infección severa/UCI	Alergia/Antecc. familiar	IgA mg/dL	IgG mg/dL	IgM UI/mL	IgG1 g/L	IgG2 g/L	IgG3 g/L	IgG4 g/L	Neumo pre- mg/L	Neumo post- mg/L	DPA	
2	4/M	TRS (4)	2	1 (43)	Sepsis/ Si	RA/Fliar. alérgico	16,9	841,8	159,7	27,3	6,59	1,58	0,25	0,13	88,1	340,9	DlgA
4	17/F	Abscesos (7)	10	4 (20)	Sepsis/ Si	RA/Hemo. con IR	203,4	881,5	213,5	64,7	4,80	3,48	0,83	0,07	7,61	37,7	SAD
5	7/F	Neumonía (2)	5	5 (10)	Sepsis/ Si	Asma/Muerte infantil	8,6	316,2	47,4	2,0	4,35	1,75	0,16	0,02	28,9	53,5	CVID**
8	11/F	TRS (9)	3	1 (7)	Candidiasis/ No	AA/Fliar. alér- gico	58,4	789,1	90,4	121,4	4,12	2,14	0,43	0,37	88,3	276,2	DSlgG+ DlgA
15	4/M	TRI (0,5)	2	1 (4)	Ninguna	Asma+RA/ Ninguno	107,2	540,3	96,2	602,9	5,38	0,78	0,27	0,19	17,5	213,3	DlgG
17	13/M	Fiebre sf. (10)	4	1 (8)	Sepsis/ No	RA/Hemo	111,0	1.238,3	141,0	806,6	13,12	2,41	0,46	1,22	160,4	247,1[#]	SAD
21	2/F	TRS (0,5)	4	1 (5)	Ninguna	DA+APLV/Fliar. alérgico	16,3	524,5	103,0	3,9	4,23	0,79	0,49	0,05	44,3	261,6	DlgA
27	8/F	Neumonía (2)	3	3 (7)	Neumonía grave/No	Asma/Hemo. con IR	94,2	430,6	228,5	880,4	2,43	1,76	0,56	0,08	168,7	348,2	DlgG ^{##}
32	5/M	Otitis (1)	3	2 (7)	Ninguna	RA/Hemo. con IR	86,0	524,5	109,1	439,0	3,95	2,04	0,45	0,04	55,4	394,7	DlgG
39	17/M	Abscesos (13)	6	2 (10)	Sepsis/ No	Ninguna/Fliar. con IDP.	82,1	1234,2	121,5	25,2	7,79	4,29	0,16	0,14	37,6	411,2	DSlgG+ DlgA
42	2/F	Neumonía (2)	2	2 (7)	Neumonía grave/Si	DA+APLV/Fliar. alérgico	27,3	192,3	59,3	928,3	1,50	0,38	0,08	0,01	20,9	427,3	DlgG ^{##}
46	11/F	Cutánea (7)	4	1 (3)	Abscesos/ No	RA/Hemo. con IR	101,0	508,0	168,0	45,9	5,49	1,12	0,223	0,20	23,6	120,1	DlgG

* en años; M: masculino; F: femenino; IR: infecciones recurrentes; sf.: sin foco; Infecc.: infecciones; Hospit.: hospitalizaciones; UCI: Unidad de cuidados intensivos; Antecc.: antecedente; Fliar.: amiliar; Hemo.: hermano/a; RA: rinitis alérgica; AA: alergia a alimentos; DA: dermatitis atópica; APLV: alergia a proteínas de leche de vaca; DPA: deficiencia predominante de anticuerpos; DlgA: deficiencia de IgA; CVID**: inmunodeficiencia común variable con respuesta anti-neumococo deficiente; SAD: deficiencia de anticuerpos específicos; DlgG: deficiencia aislada de IgG; [#]incremento post/pre=1,5; ^{##}con subclases de IgG disminuidas. En negrita y subrayado, los valores de anticuerpos por debajo de lo normal o respuesta anti-neumococo deficiente.

< 4 años)²⁴. Es importante realizar un seguimiento a pacientes con DIgA, ya que puede progresar a CVID y/o presentar autoinmunidad²⁵. La DIgG fue la más frecuente; la AAAAI clasifica esta deficiencia como una hipogammaglobulinemia no especificada, y en niños menores de 5 años podría corresponder a una hipogammaglobulinemia transitoria¹. Detectamos la DSIgG asociada a DIgA; estudios previos que realizamos no incluyeron la evaluación de subclases¹⁷. En nuestro medio, la evaluación de subclases de IgG solo está disponible en laboratorios privados y a costos elevados, lo que dificulta su estudio.

Por último, caracterizamos a los 12 pacientes con deficiencias de anticuerpos. Predominaron las infecciones respiratorias y las alergias, también observamos sepsis y neumonía grave, lo cual ya fue previamente reportado⁹. La edad de inicio de infecciones tuvo una mediana de 2 años y, considerando la edad al momento del estudio como edad del diagnóstico (Mediana: 6 años), la diferencia de 4 años correspondería a un retraso en el diagnóstico; en un estudio de Argentina observaron datos similares²⁶. Con relación a nuestros casos de SAD, los abscesos y las adenopatías fueron frecuentes, también documentamos infecciones respiratorias superiores, sinusitis, alergia e infección severa, lo que concuerda con reportes previos^{5,27}. En cuanto al tratamiento para SAD, y otras deficiencias como CVID y la DIgG, expertos recomiendan: profilaxis con antibióticos; manejo de otras condiciones como el asma, la rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica; vigilancia incrementada y terapia apropiada con antibióticos para las infecciones; inmunización con PCV y el reemplazo con inmunoglobulina humana intravenosa^{7,14}.

Este estudio presentó limitaciones. Evaluamos un tamaño reducido de muestra, ya que la pandemia del COVID-19 (2020-2021) afectó el reclutamiento de pacientes. Además, el estudio de anticuerpos anti-serotipo no está disponible en Paraguay y no fue factible implementar el ELISA OMS por su elevado costo. La baja frecuencia de SAD pudo deberse a la determinación de una respuesta global. El criterio de anticuerpos post-PPV23 ≤ 110 mg/L fue reportado para adultos, no encontramos un punto de corte para el ELISA global en niños con historial de PCV, lo que pudo afectar la detección de SAD.

Conclusión

Detectamos dos casos de SAD y otras deficiencias como CVID, DIgA, DIgG y DSIgG asociada a DIgA. Así, implementamos la técnica diagnóstica para la deficiencia de anticuerpos específicos y aportamos los primeros datos en Paraguay. Adicionalmente, brindamos información sobre anticuerpos pre-PPV23 generados en respuesta a la PCV, y el aumento post-PPV23, ya sea con fines diagnósticos o de protección. También observamos un retraso aproximado de 4 años en la detección de una deficiencia de anticuerpos, por lo que precisamos continuar fortaleciendo el conocimiento sobre estas patologías para mejorar la sospecha, el diagnóstico y el tratamiento oportuno.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los dosajes de subclases de IgG por método automatizado fueron financiados por Binding Site LATAM-Concurso Científico VIP 2020. Para las demás determinaciones analíticas, este trabajo no recibió aporte de fondos de ninguna institución, pública, privada, comercial ni sin fines de lucro.

Referencias

1. Bonilla F, Khan D, Ballas Z, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-1205.e78.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
3. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-20.
4. Wall LA, Dimitriadis VR, Sorensen RU. Specific Antibody Deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):659-70.
5. Fernández F, Campillay R, Palma V, et al. Deficiencia de anticuerpos específicos: inmunodeficiencia primaria asociada a alergia respiratoria. *Rev Chil Pediatría*. 2016;88(2):252-7.
6. Lawrence MG, Borish L. Specific antibody deficiency: pearls and pitfalls for diagnosis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2022;129(5):572-8.
7. Sorensen RU, Edgar D. Specific Antibody Deficiencies in Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):801-8.
8. LASID. Registry of Latin American Society for Immunodeficiencies. LASID PID Registry. [Internet]. 2019. Available from: <https://lasidregistry.org/>
9. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):S1-24.
10. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 10]. Available from: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
11. Lopez B, Bahuad M, Fieschi C, et al. Value of the overall pneumococcal polysaccharide response in the diagnosis of primary humoral immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2017;8(1862):1-9.
12. Parker AR, Park MA, Harding S, et al. The total IgM, IgA and IgG antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccination (Pneumovax®23) in a healthy adult population and patients diagnosed with primary immunodeficiencies. *Vaccine*. 2019;37(10):1350-5.
13. Rose MA, Buess J, Ventur Y, et al. Reference ranges and cutoff levels of pneumococcal antibody global serum assays (IgG and IgG2) and specific antibodies in healthy children and adults. *Med Microbiol Immunol*. 2013;202(4):285-94.
14. Perez E, Bonilla FA, Orange JS, et al. Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front Immunol*. 2017;8(586):1-11.
15. Quezada A, Norambuena X, Inostroza J, et al. Specific antibody deficiency with normal immunoglobulin concentration in children with recurrent respiratory infections. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(3):292-7.
16. Bucciol G, Schaballie H, Schrijvers R, et al. Defining Polysaccharide Antibody Deficiency: Measurement of Anti-Pneumococcal Antibodies and Anti-Salmonella typhi Antibodies in a Cohort of Patients with Recurrent Infections. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):105-13.
17. Caballero F, Benegas S, Giménez V, et al. Deficiencias de anticuerpos en niños y adolescentes con infecciones recurrentes y/o graves. *Pediatr (Asunción)*. 2018;45(2):141-6.
18. Zaidi SR, Blakey JD. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. *Respirology*. 2019;24(5):423-30.
19. Parker AR, Allen S, Harding S. Concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide IgM, IgG and IgA specific antibodies in adult blood donors. *Pract Lab Med*. 2016;5:1-5.
20. Dziadzio M, Morales G, Harvey J, et al. Comparison of 23-Valent Pneumococcal IgG ELISA with Multiplex 13-Valent Serotype-Specific Antibody Assay as Diagnostic Tools in Subjects with Suspected Antibody Deficiency. *J Mol Immunol*. 2017;2(2):1-6.
21. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):313-21.
22. Estrada J, Najera M, Pounds N, et al. Clinical and Serologic Response to the 23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Children and Teens with Recurrent Upper Respiratory Tract Infections and Selective Antibody Deficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):205-8.
23. Janssen LMA, Heron M, Murk JL, et al. Focusing on Good Responders to Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in General Hospital Patients Suspected for Immunodeficiency. A Decision Tree Based on the 23-Valent Pneumococcal IgG Assay. *Front Immunol*. 2019;10:1-10.
24. Živković J, Lipej M, Banić I, et al. Respiratory and allergic disorders in children with severe and partial immunoglobulin A immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2019;90(6):e12828.
25. Rojas-Torres DS, Bastidas-Yaguana DK, Sierra-Santos L, et al. Importancia del déficit selectivo de inmunoglobulina A. *Semergen*. 2014;40(3):3-6.
26. Bezrodnik L, Gaillard MI, Carelli D. Clinical and immunological assessment of 94 patients with primary humoral immunodeficiency: Common variable immunodeficiency, selective IgA deficiency and polysaccharide antibody deficiency syndrome. *J Pediatr Infect Dis*. 2011;6(3):159-66.
27. Song CH, Estevez D, Chernikova D, et al. Low Baseline Pneumococcal Antibody Titers Predict Specific Antibody Deficiency, Increased Upper Respiratory Infections, and Allergy Sensitization. *Allergy Rhinol*. 2020;11:1-10.