

Hipogammaglobulinemia en los pacientes con fibrosis quística, ¿debería preocuparnos?

Kezkagarria ote fibrosi kistikoa duten pazienteen hipogammaglobulinemia?

P. Echarte¹, L. Nuin¹, E. Catediano¹,
M. Santiago¹, C. Tutau¹, J.I. Pijoan²,
M.D. Pastor¹

¹Servicio de Pediatría; ²Departamento de Estadística. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

INTRODUCCIÓN

El papel de las inmunoglobulinas en la evolución de los pacientes con fibrosis quística (FQ) es incierto. Numerosos estudios han encontrado que la hipergammaglobulinemia se asocia a una peor función pulmonar y, por tanto, a un peor pronóstico de la enfermedad^(1,2). Se cree que la exposición a un elevado número de infecciones crónicas, sobre todo por *Pseudomonas aeruginosa*, desencadena un estado proinflamatorio continuo con liberación de mediadores inflamatorios entre los que se incluyen neutrófilos, TNF α , IL-6, IgG...⁽³⁾. Este estado proinflamatorio continuo genera a su vez una respuesta hiperinmune que a la larga puede ser inefectiva y perjudicial al producir daño y destrucción de la vía aérea⁽⁴⁾.

Cabe destacar a su vez que las prevalencias más altas de hipergammaglobulinemia se encuentran en estudios que incluyen pacientes de más edad, y que este hecho podría deberse a que estos pacientes han presentado más infecciones respiratorias y, por tanto, tienen mayores niveles de mediadores proinflamatorios entre los que se incluye la IgG. También se han visto tasas más altas de hipergammaglobulinemia en estudios más antiguos, debido probablemente a tratamientos menos precoces y eficaces⁽⁵⁾.

Así como el origen de la hipergammaglobulinemia en los pacientes con fibrosis quística está más o menos definido, se desconoce por qué un porcentaje considerable de pacientes tienen niveles bajos de IgG. Existen pocos estudios sobre la hipogammaglobulinemia y su papel en la evolución de la FQ. Los primeros datan de los años 80, en los que se pretendía definir las características de los pacientes con FQ según sus niveles de inmunoglobulinas, estimar la prevalencia de hipo e hipergammaglobulinemia y estudiar la hipogammaglobulinemia como factor de buen pronóstico en la evolución de la FQ^(6,7). Estos estudios encontraron que un porcentaje no desdeñable de estos pacientes presentaban niveles bajos de IgG, sin ser secundarios a una inmunodeficiencia asociada, a un peor estado nutricional o a mayores tasas de enfermedad hepática. Además, observaron que estos pacientes con hipogammaglobulinemia

presentaban una afectación pulmonar más leve, una progresión más lenta de la enfermedad y, por tanto, un mejor pronóstico a largo plazo.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es analizar el perfil de los pacientes con FQ, clasificándolos según sus niveles de inmunoglobulinas séricas, y comparar además si existen diferencias en la evolución de los pacientes según presenten niveles altos o bajos de inmunoglobulina G (IgG).

MÉTODOS

Se trata de un estudio longitudinal observacional retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes. Está integrado por 74 pacientes menores de 19 años con FQ en seguimiento en una Unidad de FQ pediátrica.

Primero, se realizó un análisis transversal de diferentes variables entre las que se incluyen niveles de IgG, variables demográficas como el sexo, edad, tasas de enfermedad pancreática y hepática o mutaciones genéticas, % del FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) con respecto al predicho según las ecuaciones de la GLI 2012, cultivos positivos e infecciones crónicas por las bacterias más prevalentes y exacerbaciones de la enfermedad en el año 2018.

En un segundo análisis, se subdividieron los pacientes en 2 grupos, aquellos con hipogammaglobulinemia vs. hipergammaglobulinemia mantenidas (2018 al 2020) y se compararon entre ambos las mismas variables.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS, mediante el *test T de Student* para variables cuantitativas y el *test de la Chi-cuadrado* para variables cualitativas, con un IC de 95% y nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

El 55,4% de la población de estudio eran varones, con una edad media (DE) fue de 9,11

TABLA I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON FQ EN EL AÑO 2018.

Sexo (V)	55,4%
Edad, años (media, DE)	9,11 (4,37)
Insuficiencia pancreática	77%
Enfermedad hepática	21,7%
Mutaciones:	
- DelF508/DelF508	43%
- DelF508/otra	42%
- Otra/otra	15%
Niveles de IgG:	
- Normales	74%
- Bajos	18%
- Altos	8%
Cultivos positivos (totales):	82,4%
- <i>S. aureus</i>	60,8%
- <i>P. aeruginosa</i>	41,9%
- <i>H. influenzae</i>	21,6%
- <i>S. maltophilia</i>	13,5%
- <i>A. xylosoxidans</i>	6,8%
- <i>B. cepacia</i>	1,4%
Infección bronquial crónica (IBC):	
- <i>S. aureus</i>	8,1%
- <i>B. cepacia</i>	4,1%
- <i>P. aeruginosa</i>	2,7%
Exacerbaciones	5,4%
Tandas antibiótico oral (media, DE)	2,62 (2,09)
FEV1 % (media, DE)	95,23 (13,67)

(4,37) años. Cabe destacar que un 18% de los sujetos presentaron hipogammaglobulinemia frente a un 8,1% que tuvo hipergammaglobulinemia. Un 82,4% de los pacientes tuvo 1 o más cultivos positivos, los más frecuentes por *Staphylococcus aureus* (60,8%) seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (41,9%). El 8,1% tuvo una infección bronquial crónica (IBC) en el año 2018 causada por en primer lugar por *Staphylococcus aureus* (8,1%), seguido por *Burkholderia cepacia* (4,1%). Además, un 5,4% de los sujetos del estudio tuvo alguna exacerbación respiratoria de su enfermedad en este año. La media de ciclos de antibiótico oral fue de 2,62 y el FEV1% medio fue 95,23 en el 2018 (Tabla I).

Al comparar las distintas variables entre los pacientes con hipo o hipergammaglobulinemia en el año 2018, se observó que aquellos con hipogammaglobulinemia presentaron menores tasas de IBC por *Burkholderia cepacia* (p 0,028), menos exacerbaciones (p 0,028) y precisaron

TABLA II. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES EN EL AÑO 2018 SEGÚN SUS NIVELES DE IgG.

	Hiper IgG	Hipo IgG	Valor p
Sexo (H/M)	2/4	8/5	0,252
Edad (media, DE)	11,6 (3,22)	7,00 (4,02)	0,013
Enf. hepática	0	2	0,31
IMC z-score	0,25 (1,06)	-0,27 (1,09)	0,174
Mut. delF508/delF508	3	7	0,876
Mut. delF508/otra	1	4	0,516
Mut. otra/otra	2	2	0,372
Algún cultivo +	5	13	0,130
IBC <i>P. aeruginosa</i>	0	1	0,485
IBC <i>S. aureus</i>	1	0	0,13
IBC <i>B. cepacia</i>	2	0	0,028
Exacerbaciones	2	0	0,028
Tandas antibiótico	3,5 (1,22)	2,23 (1,42)	0,039
FUNCIÓN PULMONAR			
FEV1% (media, DE)	92,28 (23,19)	93,05 (10,09)	0,467
Total pacientes	6	13	19

menos ciclos de antibiótico oral (p 0,039). Además, se observó que los pacientes con hipergammaglobulinemia tenían una edad media mayor (p 0,013) (Tabla II).

Los resultados obtenidos al comparar los pacientes que presentaron hipogammaglobulinemia e hipergammaglobulinemia mantenidas entre el año 2018 y 2020 concuerdan con los del análisis anterior. Así, persiste la diferencia estadísticamente significativa entre las infecciones bronquiales crónicas por *Burkholderia cepacia* (p 0,021) y las exacerbaciones de la enfermedad (p 0,021), siendo ambas menores en pacientes con niveles bajos de IgG. En este análisis persiste también la diferencia de edad entre los grupos de estudio, siendo mayores los pacientes con hipergammaglobulinemia (p 0,006) (Tabla III).

DISCUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad crónica, degenerativa, grave y multisistémica. La afectación respiratoria es la que mayor morbilidad produce y marca el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con FQ presentan

infecciones frecuentes por bacterias muy características entre las que destacan *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* o *Burkholderia cepacia*. Estas infecciones dan lugar a un deterioro progresivo de la función pulmonar al desencadenar un estado proinflamatorio con liberación de citoquinas que destruyen la vía aérea.

En nuestra población de pacientes con FQ, un porcentaje considerable de los pacientes del estudio (18%) presentó niveles bajos de IgG. Esta hipogammaglobulinemia no se relacionaba con un peor estado nutricional ni con mayores tasas de enfermedad hepática. Al contrario de lo que cabría esperar, se observó que estos pacientes con niveles bajos de IgG presentaron menos exacerbaciones de la enfermedad y menos infecciones bronquiales crónicas por *Burkholderia cepacia*, sin mayores tasas de infección por el resto de bacterias analizadas, en comparación con aquellos con niveles altos, hecho que podría conllevar una mejor función pulmonar a largo plazo.

Además, se objetivó que los pacientes con hipergammaglobulinemia fueron pacientes de mayor edad. Este hecho concuerda con la

TABLA III. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA E HIPERGAMMAGLOBULINEMIA MANTENIDAS ENTRE LOS AÑOS 2018 Y 2020.

	Hiper IgG	Hipo IgG	Valor p
Sexo (H/M)	1/3	6/3	0,164
Edad (media, DE)	14,57 (3,17)	8,53 (3,45)	0,006
Mut. delF508/delF508	3	5	0,506
Mut. delF508/otra	0	3	0,188
Mut. otra/otra	1	1	0,522
Algún cultivo +	3	9	0,118
IBC <i>P. aeruginosa</i>	1	0	0,118
IBC <i>S. aureus</i>	1	0	0,118
IBC <i>B. cepacia</i>	2	0	0,021
Exacerbaciones	2	0	0,021
FUNCIÓN PULMONAR			
FEV1 2020 % (media, DE)	88,12 (25,89)	106,73 (11,59)	0,064
Dif FEV1% (media, DE)	3,87 (14,00)	8,85 (10,29)	0,266
Total pacientes	4	9	13

teoría de la respuesta proinflamatoria continua desencadenada por la exposición repetida a infecciones crónicas, ya que los pacientes de mayor edad han estado expuestos a más infecciones a lo largo de su vida.

Dentro de las limitaciones de este estudio cabe destacar el pequeño tamaño muestral de la población a estudio, al ser la FQ una enfermedad poco prevalente. Además, al tratarse de pacientes pediátricos, la tasa de hiper-

gammaglobulinemia observada es menor que en otros estudios que incluyen pacientes con un abanico de edad más amplio. Existe también la limitación del escaso registro de espirometrías, al no ser posible realizarlas en menores de 6 años, lo que dificulta la estimación de la función pulmonar en gran parte de los pacientes.

En conclusión, los niveles de inmunoglobulinas en correlación con otros parámetros

clínicos, funcionales y radiológicos podrían considerarse un marcador pronóstico de la evolución de la enfermedad y, por tanto, incluirse en la rutina anual de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garside JP, Kerrin DP, Brownlee KG, Gooi HC, Taylor JM, Conway SP. Immunoglobulin and IgG subclass levels in a regional pediatric cystic fibrosis clinic. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39(2): 135-40.
2. Gur M, Ben-David Y, Hanna M, Ilivitzki A, Weichhendler A, Bar-Yoseph R, et al. The association between IgG and disease severity parameters in CF patients. *J Clin Med.* 2021; 10: 3316.
3. Moss RB. Hypergammaglobulinemia in cystic fibrosis: role of *Pseudomonas* endobronchial infection. *Chest.* 1987; 91(522): 526.
4. Wheeler WB, Williams M, Matthews WJ Jr, Colten HR. Progression of cystic fibrosis lung disease as a function of serum immunoglobulin G levels: a 5-year longitudinal study. *J Pediatr.* 1984; 104(5): 695-9.
5. Hanssens LS, Cellauro S, Duchateau J, Casimir GJ. Immunoglobulin G: A useful outcome marker in the follow-up of cystic fibrosis patients? *Immun Inflamm Dis.* 2021; 9(2): 608-14.
6. Matthews WJ, Williams M, Oliphant B, Geha R, Colten HR. Hypogammaglobulinemia in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1980; 302: 245-9.
7. Corkey CW, Gelfand EW. Hypogammaglobulinemia and antibody deficiency in patients with elevated sweat chloride concentrations. *J Pediatr.* 1982; 100(3): 420-2.