

# Casos Clínicos: Separación de Inmunoglobulinas

Inmunología Clínica  
2009

## Caso Clínico 3

Niño de 4 años con infecciones recurrentes de oído, sinusitis, bronquitis y neumonía por bacterias extracelulares. El médico sospecha Inmunodeficiencia por anticuerpos.

Porque?

- 1- ¿Cómo podría en el laboratorio determinar ID por anticuerpos?
  - Proteinograma electroforético?
  - IEF? IDR?

## Inmunidad Mediada por Ac Deficiencias - Manifestaciones

- **Edad comienzo** > 6<sup>to</sup> mes de vida
- **Infecciones sinopulmonares purulentas**
  - Conjuntivitis                      Sinusitis                      Otitis media
  - Bronquitis                              Neumonía
- ⇒ Enfermedad broncopulmonar crónica (bronquiectasias)
- **Diarrea persistente / crónica**
- **Otras: Sepsis**
  - Meningitis bacterianas, viral crónica (EV)
  - Artritis séptica, inflamatoria
- **Autoinmunidad - Malignidad**

# Estudios de laboratorio frente a una probable IDP:

## Pruebas de "Primer nivel" básicas

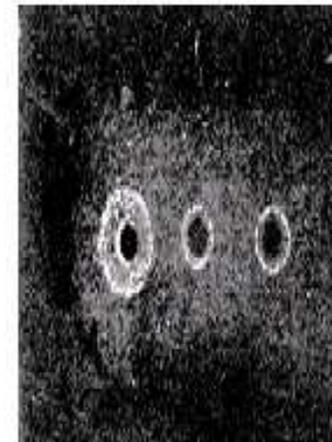
**Hemograma con recuento y fórmula leucocitaria**



**Proteinograma electroforético:**  
Relación A/G



**Dosaje de IgGs:**  
IDR o nefelometria



# Deficiencias de Anticuerpos

## Entidades

### HIPOGAMAGLOBULINEMIA IgG

- \* AGAMAGLOBULINEMIAS
- \* INMUNODEF. COMÚN VARIABLE
- \* I D con HIPER IgM
- \* TRANSITORIA DE LA INFANCIA

### NORMOGAMAGLOBULINEMIA IgG

- \* DEFICIENCIA DE IgA
- \* DEFICIENCIA DE SUBCLASES IgG
- \* DEF. Ac CON Igs NORMALES

# INMUNIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS

## Causas de Hipogamaglobulinemia

**Inmunodeficiencias Primarias**

**Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia**

**Hipercatabolismo Igs**

**Corticoterapia prolongada**

**Síndrome nefrótico**

**Enteropatía perdedora de proteínas**

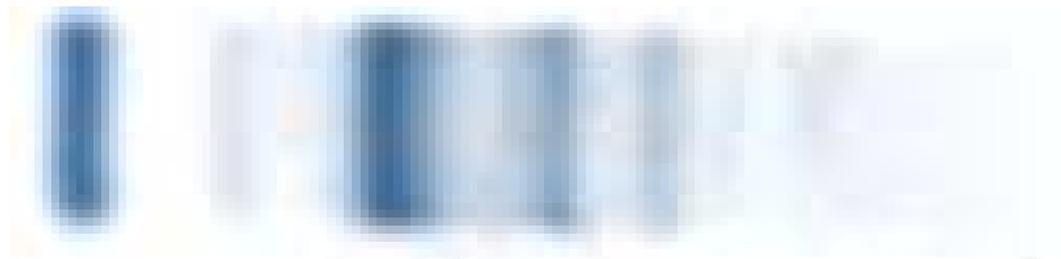
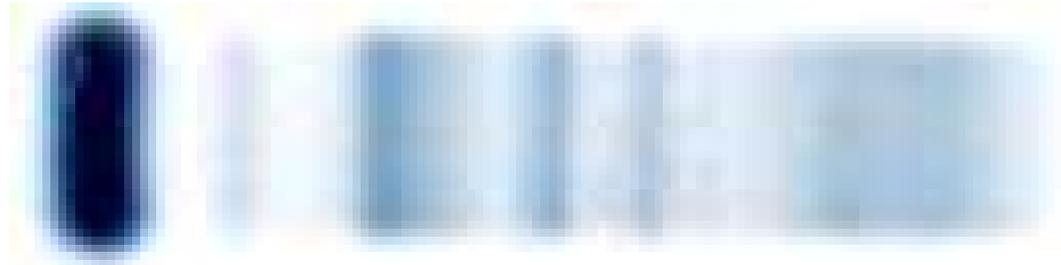
**Quemaduras severas**

**Albúmina normal**

**Hipoalbuminemia**

# PROTEINOGRAMA ELECTROFORÉTICO

alb     $\alpha 1$     $\alpha 2$     $\beta$                      $\gamma$



## Inmunidad Mediada por Ac Investigación

- Dosaje de Igs séricas IgG, IgA, IgM
  - Recuento de linfocitos B CD19, CD20
  - Determinación de anticuerpos
    - *Naturales* Isohemagglutininas
    - *Específicos* Post-vaccinales  
Post-infecciosos
- Dosaje subclases IgG 1-2-3-4
- Dosaje IgA secretoria
  - IgE

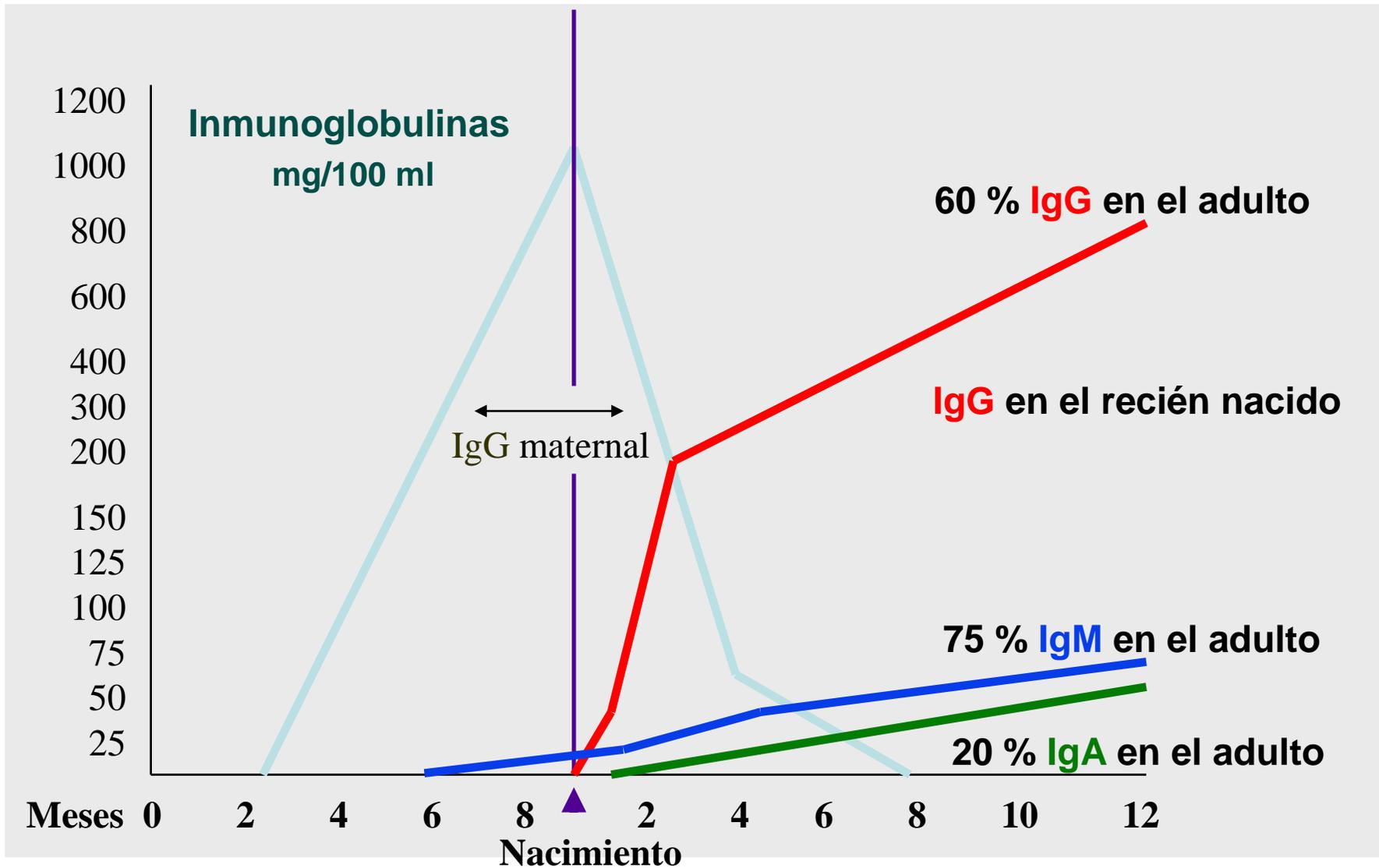
## Caso Clínico 3

2- De acuerdo a los datos de laboratorio, ¿de qué tipo de ID por anticuerpos se trata?

- IgA: 0 mg/dl (52-256)
- IgG: 1 733 mg/dl (VN 774 a 1 641)
- IgM: 129 mg/dl (VN 36 a 240).

3- ¿Es importante tener en cuenta la edad?  
Justifique.

## Valores de IgG, IgM e IgA en el feto y en el niño en el transcurso del primer año de vida



# SISTEMA INMUNE

## Inmunidad mediada por Ac - RN a 2 años

### Linfocitos B - Inmunoglobulinas

**RN**

Cél B N° 1000/mL (200 a 1500)

% 20 (14 a 23)

IgG: 1031 +/- 200 mg/dl

IgA: < 5 mg/dl IgA sec NO  
detectable

IgM: 6-16 mg/dl

IgE: indetectable

IgD: 0,4 mg/dl

2° m IgG sérica:  $\frac{1}{2}$  materna  $\frac{1}{2}$  propia

4° - 6 m HIPOGAMAGLOBULINEMIA FISIOLÓGICA

**1 año**

	IgG	IgA	IgM
% adulto	60	25	60 - 70

## Caso Clínico 3

Un año después, las concentraciones sericas de IgG e IgM seguían dentro de los márgenes normales y la IgA no era detectable por la misma técnica. La concentración de IgA secretora en la saliva era también 0 mg/dl, mientras la de IgE era 63,8 UI (VN: 0 a 90 UI).

4- ¿Recomendaría la administración de gammaglobulina endovenosa como tratamiento para este paciente?

# COMPONENTES DE LA GGEV

- Moléculas de IgG intactas,
- Distribución de subclases IgG similares a las del suero humano.
- Contienen trazas de IgA.
- **Reacción Adversa:** los pacientes con deficiencia de IgA circulante pueden desarrollar anticuerpos anti IgA . En la mayoría de los casos, ésto origina una reacción anafiláctica (mediada por IgE) inmediata.

# ¿En qué otras patologías se podría recomendar su aplicación?

- Inmunodeficiencias primarias y secundarias
- Síndrome de Guillain-Barré,
- Polineuropatía demielinizante crónica,
- Miastenia gravis,
- Dermatomiositis resistente a esteroides
- Síndrome de Kawasaki
- Prevención de la reacción de injerto contra huésped,
- anemia debida a Parvovirus B19;
- Mieloma múltiple estable con riesgo de infecciones;
- Receptores de órganos negativos para CMV con donante positivo para CMV;
- Neonatos hipogamaglobulinémicos en riesgo de infecciones y morbilidad;
- Epilepsia intratable;
- síndromes vasculíticos sistémicos;
- Anemia hemolítica autoinmune tipo caliente;
- Trombocitopenia aloinmune neonatal;
- Neutropenia mediada por mecanismos inmunes

## Mecanismos de acción de la GGEV?

- Actividad antígeno específica: posee anticuerpos con 10 millones de especificidades diferentes, los cuales cumplen funciones de opsonización, neutralización y activación del complemento.
- Ejerce interacciones reguladoras idiotipo/anti idiotipo en la red idiotípica.
- Bloquea los receptores para el Fc gamma presentes en macrófagos, linfocitos T y B. Inhibe ADCC.
- Ayuda a la solubilización de complejos inmunes circulantes y depositados en tejidos.

## Características de la IgG que la hacen ideal para fines terapéuticos

- La IgG comprende cerca del 15% de las proteínas del suero y alrededor del 80% de los anticuerpos séricos totales
- Su vida media es prolongada: entre 20 y 30 días
- Difunde muy bien a los tejidos.
- Tiene una buena actividad anti bacteriana, anti viral, anti toxina y anti protozoaria
- Los receptores para la fracción Fc gamma se encuentran en múltiples células involucradas en la respuesta inmune
- Es la única que cruza la placenta

## ¿Qué diferencia existe entre la GGEV y la gamaglobulina para uso muscular?

- Agregados o complejos de IgG que tienen la capacidad de activar el complemento aún sin reaccionar con el antígeno;
- Reacciones anafilactóides inmediatas después de la infusión venosa.
- Se remueven por filtración, precipitación en PEG y cromatografía de intercambio iónico.
- La reagregación de la IgG se previene con un pH ácido, trazas de pepsina y estabilizadores (sucrosa, maltosa, albúmina, glicina, etc.).

## 5-¿Cómo se obtendría gammaglobulina para uso endovenoso?

- Donantes sanos voluntarios con pruebas serológicas negativas (HBsAg, HCV, antígenos y anticuerpos para el VIH, y VDRL )
- mínimo 1000 donantes (idealmente entre 5000 y 10000) para asegurar una alta concentración y una adecuada diversidad de anticuerpos contra agentes infecciosos y toxinas
- El producto debe estar libre de: actividad precalicreína, kininas, plasmina, agregados de proteínas y preservativos
- Se requiere que contenga al menos un 90% de IgG intacta, con buena actividad biológica
- Debe contener un rango de concentración normal de subclases de IgG

# Biodisponibilidad de GGEV

- El pico de máxima concentración se alcanza rápidamente (en las primeras 24 horas) y luego la IgG empieza a equilibrarse con el espacio extravascular.
- Si la concentración sérica de IgG es baja, toda la IgG aplicada será distribuida inicialmente solo en el espacio intravascular y habrá un incremento significativo en la concentración pos infusión;
- El nivel ideal en pacientes con deficiencias en la producción de anticuerpos es de 500 mg/ dl de IgG sérica el día antes de la próxima aplicación).
- Para la gamaglobulina muscular, la máxima concentración se alcanza después de que la IgG es absorbida al espacio vascular desde el sitio extravascular de inyección.
- En condiciones normales, la vida media de la IgG después del equilibrio inicial con el espacio extracelular es de aproximadamente 20 a 30 días para las dos formas de gamaglobulina, IV e IM; administrar cada 3 a 4 semanas.

# Y si necesitamos vacunar?

- Si la indicación para suministrar GGEV de reemplazo por una deficiencia de anticuerpos es correcta, el paciente será incapaz de desarrollar anticuerpos en respuesta a las vacunas;
- la única excepción son las vacunas de antígenos proteicos en los pacientes con deficiencia de anticuerpos específicos contra antígenos polisacáridos.
- Se sugiere esperar cuatro meses después de la última infusión para realizar una nueva vacunación y evaluación de los anticuerpos IgG específicos, pre inmunización y a las cuatro semanas de la vacuna, para evaluar si existió el restablecimiento de la función inmune.
- No se recomienda aplicar vacunas durante el tiempo de tratamiento con GGEV; los pacientes con terapia de reemplazo no necesitan la inmunización con las vacunas corrientemente aplicadas, pues ellos están protegidos contra todas las infecciones que cubren estas vacunas.

# ¿Cuánto tiempo tratamos?

La duración del tratamiento con GGEV en las IDP puede ser:

- **de por vida:** en las deficiencias absolutas de IgG, independiente de la edad
- **transitoria:** si la deficiencia se puede corregir por maduración en la producción o en la función de los anticuerpos.

## Caso Clínico 2

Hombre de 30 años que refiere haber sido mordido en la parte superior de la **mano** derecha por **Bothrops alternatus** conocida como "yarará grande". Inmediatamente recibió asistencia no profesional y fue remitido al Centro de Salud más próximo, llegando después de **10 hs**. Al examen físico se constata importante **edema, rubor y calor** en el dorso de la mano que comienza a extenderse al antebrazo predominando siempre los signos inflamatorios, acompañado de **fiebre** que comienza a ser constante y rebelde a los antitérmicos. Se observa aparición de algunas **ampollas y flictemas con líquido claro y transparente en su interior**. De urgencia administran suero antiofídico por vía intravenosa.

## Caso Clínico 2

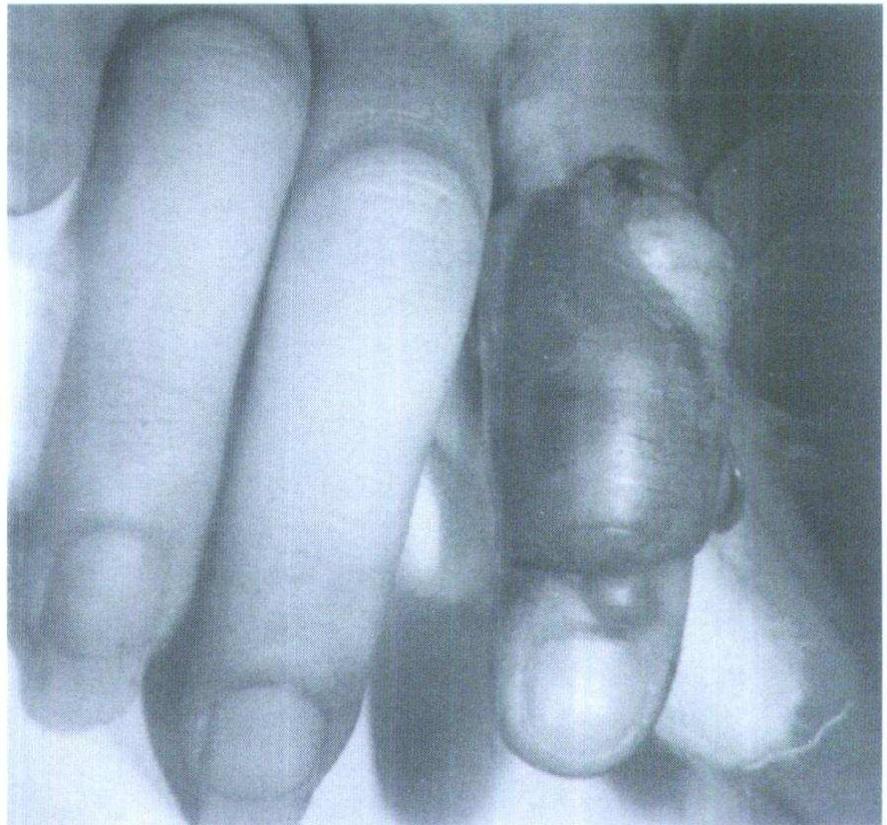
- 1- Comente acerca del cuadro fisiopatológico de una mordedura por serpiente.
- 2- Describa los datos de laboratorio que espera obtener
- 3- Con respecto al suero antiofídico ¿Cómo se obtiene?
- 4- ¿Considera importante purificar Ig? ¿Por qué?
- 5- Comente acerca de nuevos avances en la obtención de antisueros.
- 6- ¿Qué estrategia emplearía para disminuir la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad?

# ¿Qué efecto producen?

- Inflamación, hemorragias y destrucción local del endotelio. Esta destrucción libera sustancias como histamina, seróquinas, etc. de intensa actividad general y que provocan el shock en los pacientes.
- El veneno bothrópico (yararaes) tiene una intensa acción local (histolisis, necrosis) que puede llegar hasta la amputación del miembro afectado. Presenta el síndrome de coagulación intravascular diseminada (por alto consumo de fibrinógeno). El tiempo de coagulación aparece muy prolongado
- El veneno crotálico, aún cuando tiene alguna actividad coagulante fundamentalmente es hemolítico y neurotóxico con actividad curarizante (parálisis flácidas).



3 dias de evolución



4 dias de evolución



6 dias de evolución

# Análisis de laboratorio?

- Hemograma
- urea, creatinina,
- fibrinogeno,
- TP, KPTT, plaquetas,
- Orina,
- bilirrubina total y fraccionada,
- transaminasas,
- CPK.

# ¿Qué hacemos?

- **Hospitalización.**
- **Dieta absoluta.**
- **Solución dextrosa al 5% 250 cc + 100 uds de suero antiofídico EV a pasar en 30 minutos.**
- **Hidratación: Solución dextrosa al 5% alterna con fisiológica 2000 cc EV en 24 horas.**
- **Penicilina cristalina 4.000.000 uds EV cada 4 horas PPS.**
- **Antitoxina tetánica 3000 uds SC stat.**
- **Toxoide tetánico 0,5 cc IM stat.**
- **Dipirona 1 ampolla EV cada 6 horas.**

# Suero Antiofídico

- Los sueros antiofídicos están capacitados para neutralizar determinada cantidad de veneno. Se llama "unidad" de suero a la cantidad de éste necesaria para neutralizar 1 mg., de veneno.  
Laboratorios fabricantes:

## En Argentina:

1. Instituto Nac. De Microbiología "Dr. Carlos G. Malbrán" (Cap. Fed.)
2. Instituto Dispert. (Cap. Fed.)
3. Laboratorio de Ejercito 601 de Campo de Mayo
4. FaCENA- Facultad de Ciencias Veterinarias-  
Facultad de Agroindustria-UNNE- PFIP2005

# Acerca de sueros antiofídicos...

- Los sueros son preparados por precipitación con sulfato de amonio y fraccionamiento enzimático.
- mantenidos aproximadamente a 5°C para preservar más fácilmente su vigencia, la que puede extenderse hasta por 15 años. En caso de que presente sedimento o de que cambie su color de origen, enturbiándose, no debe ser aplicado
- Muchos sueros tienen una presentación en forma líquida, en ampollas de 10 ml., pero recientemente se procede a liofilizarlo, con lo que se elimina el riesgo de pérdida de vigencia y su mantenimiento a baja temperatura.



## ¿Cuánto suero antiofídico necesito?

La cantidad de veneno inyectada (0,1-1,5ml) depende del tamaño del ofidio y de su tiempo previo de ayuno, ya que pueden reponer la ponzoña en las glándulas en 15 días, en tiempo caluroso. En cada caso debe tenerse en cuenta el estado clínico de la víctima, el tiempo transcurrido desde la mordedura, el sitio y vía de inoculación y el peso, edad y estado de salud del individuo.

# Vías de inoculación?

Por vía intramuscular, el suero demora unas 4 hs. para pasar a la circulación, donde permanece por espacio de una semana. En el caso de venenos que difunden rápido (crotálico), la muerte puede ocurrir en 4 hs. El tiempo transcurrido desde el accidente hasta la inyección del suero más el de su absorción, puede ser suficiente para el establecimiento de lesiones irreversibles.

# Y si el paciente es alérgico?

- Antes de proceder a la inyección del suero, se debe asegurar de que el paciente no sea alérgico a éste. Para esa comprobación el médico realiza las pruebas de sensibilidad específica
- *La sensibilidad del suero se determina* inyectando por vía intradérmica 0,02 ml de antisuero diluido a 1:1000 en solución salina 0.9% con una inyección testigo de solución salina al 0,9% para comparación; la prueba debe examinarse a los 10 minutos.
- *Prueba de sensibilidad positiva:* El paciente debe ser desensibilizado inyectando por vía subcutánea 0,05 ml de una solución al 1:100; la cantidad inyectada se duplica cada 5 minutos hasta que haya dado 1 cc de la dilución al 1:10, si no presenta reacción, iniciar la venoclisis lentamente, de la dilución 1:50 como anteriormente. Las reacciones son controladas con la inyección de adrenalina en solución al 1:1000

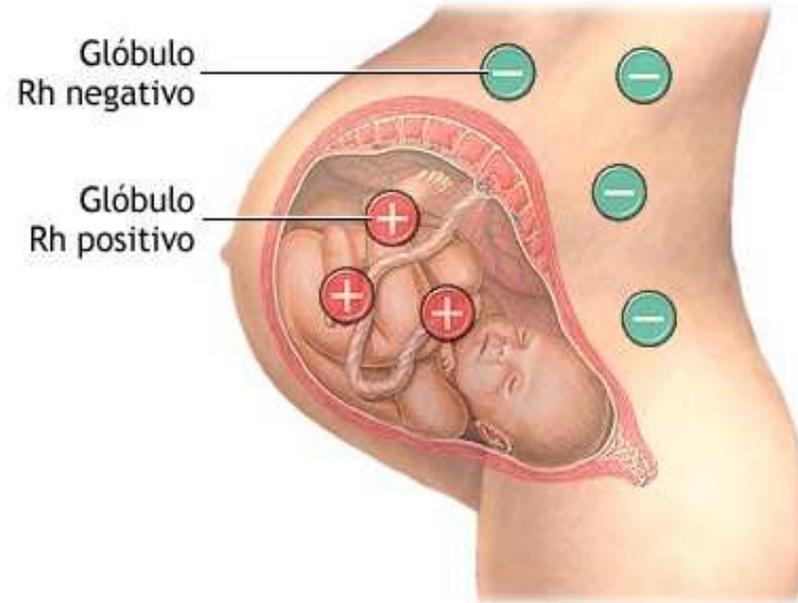
# Caso Clínico 1

Embarazada de 20 semanas de gestación O Rh (-), con amenaza de aborto. El médico le indica la administración de anti-D.

- 1- Importancia de embarazos previos y del grupo sanguíneo del esposo y de hijos anteriores.
- 2- ¿Cómo se obtienen estos anticuerpos?
- 3- ¿En qué otras situaciones estaría indicado el suministro de Ig anti-D?

# Incompatibilidad Rh?

Es una afección que se desarrolla cuando una mujer embarazada tiene sangre Rh negativa y el producto que lleva en su vientre tiene sangre Rh positiva.



# Incompatibilidad Rh?

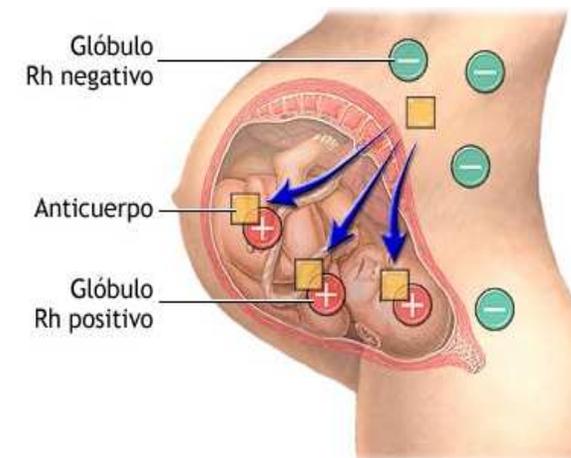
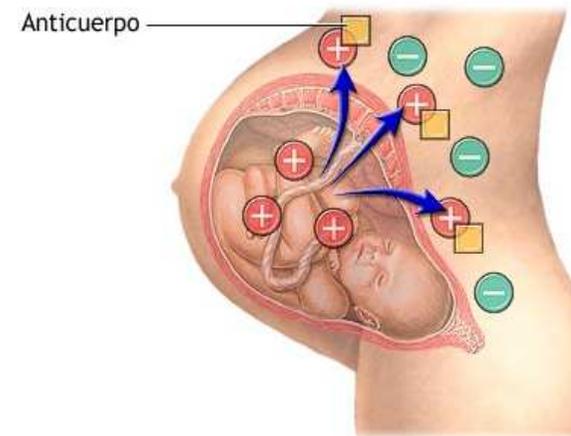
- Si parte de la sangre del feto pasa al torrente sanguíneo de la madre, su cuerpo producirá anticuerpos en respuesta.

Sensibilización

Respuesta primaria: IgM  
IgG

- Estos anticuerpos pueden pasar hacia el feto a través de la placenta y causar daño en los glóbulos rojos de este, ocasionando anemia de leve a grave en dicho feto.

EHRN ó Eritroblastosis fetal



# ¿Isoinmunización?

Paso de hematíes fetales a la circulación materna en;

- 5% de pacientes el primer trimestre,
- 45 y 50% tercer trimestre.

Pero,....

- Pasan un número reducido de eritrocitos: insuficiente para generar una respuesta inmune. Menos del 1% se sensibilizan durante el primer embarazo.
- La isoinmunización materna es consecuencia del paso de sangre fetal a la circulación materna en el momento del parto, cerca de 10% a 15% de madres Rh (-) con recién nacidos Rh (+) se sensibilizan en el momento del parto. Aumenta en un segundo y tercer parto.

## La sensibilización durante el primer embarazo es baja. Porque?

- la tasa de antígenos eritrocitarios es variable.
- antigenicidad de los mismos,
- el paso de antígenos fetales a la madre en cantidad suficiente
- diferente respuesta materna al antígeno.

# Factores que reducen la posibilidad de inmunización

1. Respuesta inmunológica deprimida en la embarazada.
2. Presencia concomitante de incompatibilidad ABO.
3. La tercera parte de la población Rh (-) está genéticamente determinada a no responder al antígeno.

## ¿Por qué ante la incompatibilidad ABO es menos frecuente la inmunización Rh?

Cuando una madre es Rh - portadora de anticuerpos anti A y anti B naturales los hematíes fetales Rh + que se incorporen a la circulación fetoplacentaria serán destruidos si poseen aglutinógenos A ó B antes que puedan actuar antigénicamente.

madre O Rh (-) y feto A Rh (+)

madre O Rh (-) y feto B Rh (+)

- ABO compatibles 16%
- ABO incompatibles 1 - 3 % ( porque las isohemaglutininas de la madre neutralizan el 70% de los eritrocitos fetales)

# Causas de sensibilización?

- Transfusión de sangre Rh positiva a una mujer Rh negativa
- Hemorragia fetomaterna, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas-
- Procesos patológicos: Traumatismos abdominales,
- Pacientes drogodependientes Rh negativas por compartir jeringas con compañeros Rh positivos.
- Abortos espontáneos. embarazos extrauterinos, muerte intrauterina.
- Cigocidad del conyuge

Landsteiner y Weiner 1940  
GR de monos rhesus en suero de conejo  
Este suero con caucasicos  
85% aglutinaron Rh +  
15% no aglutinaron Rh

La frecuencia de Rh negativo varia en los diferentes  
grupos étnicos y raciales

- Blancos 15-16% (caucácicos)
- Afroamericanos 8%
- Africanos - 4
- Vascos (España/Francia) 30-35%
- Asiáticos < 1%
- Asiático- Americanos 1%
- Indo Americanos 1-2%
- Eurasiáticos 2-4%

**Factor Rh:** 3 pares de antígenos Cc, Dd, Ee  
 D mayor antigenicidad.  
 Aparecen a partir de la 6ª sem. gest.

**Caucasicos:** 85% Rh +  
 15% Rh -

**Tabla 1.** Probabilidad del RN (+) con padre homocigoto DD y madre Rh (-)

		PADRE		
		D	D	
Madre Rh (-)	d	Dd (+)	Dd (+)	100% Rh (+)
	d	Dd (+)	Dd (+)	

**Tabla 2.** Probabilidad del RN (+) con padre heterocigoto Dd y madre Rh (-)

		PADRE		
		D	d	
Madre Rh (-)	d	Dd (+)	dd (-)	50% Rh (+)
	d	Dd (+)	dd (-)	50% Rh (-)

1- Embarazada Du + con feto Rh +. ¿Puede generarse EHRN?

Genéticamente, la paciente Du (+) es Rh (+), y no requiere profilaxis con gamaglobulina anti D.

2- ¿Otros antígenos sanguíneos pueden generar EHRN?

## Acercas de las Incompatibilidades ABO...

- El grupo sanguíneo O es la mas frecuente de las incompatibilidades maternas fetales.  
Porque?
- Se presenta en madres grupo O y fetos grupos A, o B. y AB?
- La mayoría de los pacientes por grupo clásico no sufre de eritroblastosis fetal. Porque?

Dos tercios de los casos de enfermedad hemolítica son debidos a incompatibilidad ABO. La enfermedad hemolítica ABO es leve o moderada.

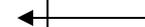
Existen otros grupos sanguíneos que pueden asociarse a enfermedad hemolítica.

grupos menores : Lewis, Kell, Kidd, Duffy , Lutheran.

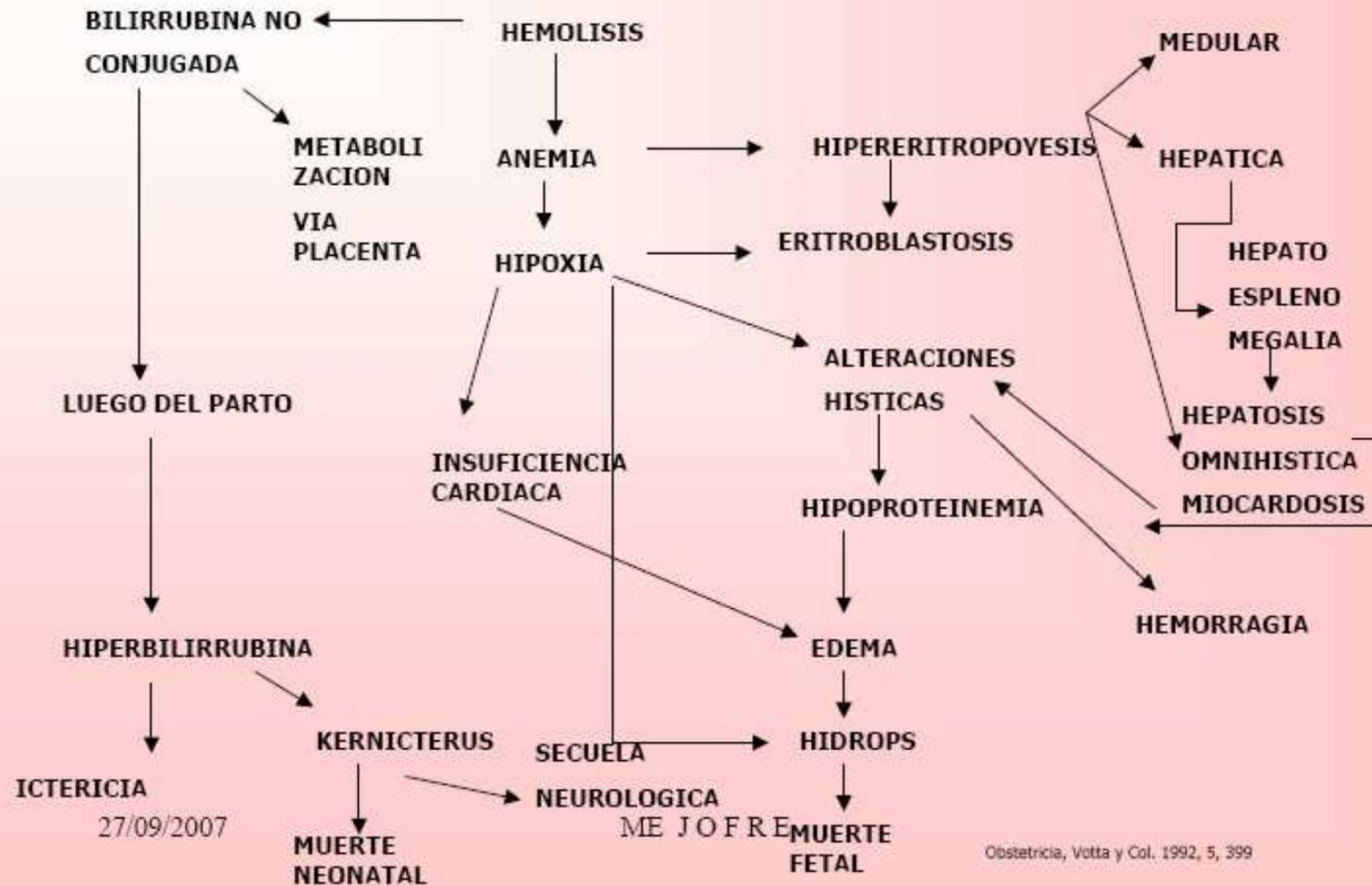
**ANTICUERPOS  
CAUSANTES DE  
ENFERMEDAD  
HEMOLITICA**

<b>Sistema Grupo sanguíneo</b>	<b>Antígenos relacionados a enfermedad hemolítica</b>	<b>Severidad de la enfermedad hemolítica</b>	<b>manejo propuesto</b>
<b>Rh (no-D)</b>	C	Leve a moderada	Estudio LA
	c	Leve a severa	Estudio LA
	E	Leve a severa	Estudio LA
	e	Leve a moderada	Estudio LA
<b>Kell</b>	K	Leve a severa con hidrops fetal	Estudio LA
	k	Leve a severa	Estudio LA
<b>Duffy</b>	Fy <sup>a</sup>	Leve a severa con hidrops fetal	Estudio LA
	Fy <sup>b</sup>	No es causa de enfermedad hemolítica	
<b>Kidd</b>	Jk <sup>a</sup>	Leve a severa	Estudio LA
	Jk <sup>b</sup>	Leve a severa	Estudio LA
<b>MNSs</b>	M	Leve a severa	Estudio LA cuando título IgG elevado
	N	Leve	Expectante
	S	Leve a severa	Estudio LA
	s	Leve a severa	Estudio LA
<b>Lutheran</b>	Lu <sup>a</sup>	Leve	Expectante
	Lu <sup>b</sup>	Leve	Expectante
<b>Diego</b>	Di <sup>a</sup>	Leve a severa	Estudio LA
	Di <sup>b</sup>	Leve a severa	Estudio LA

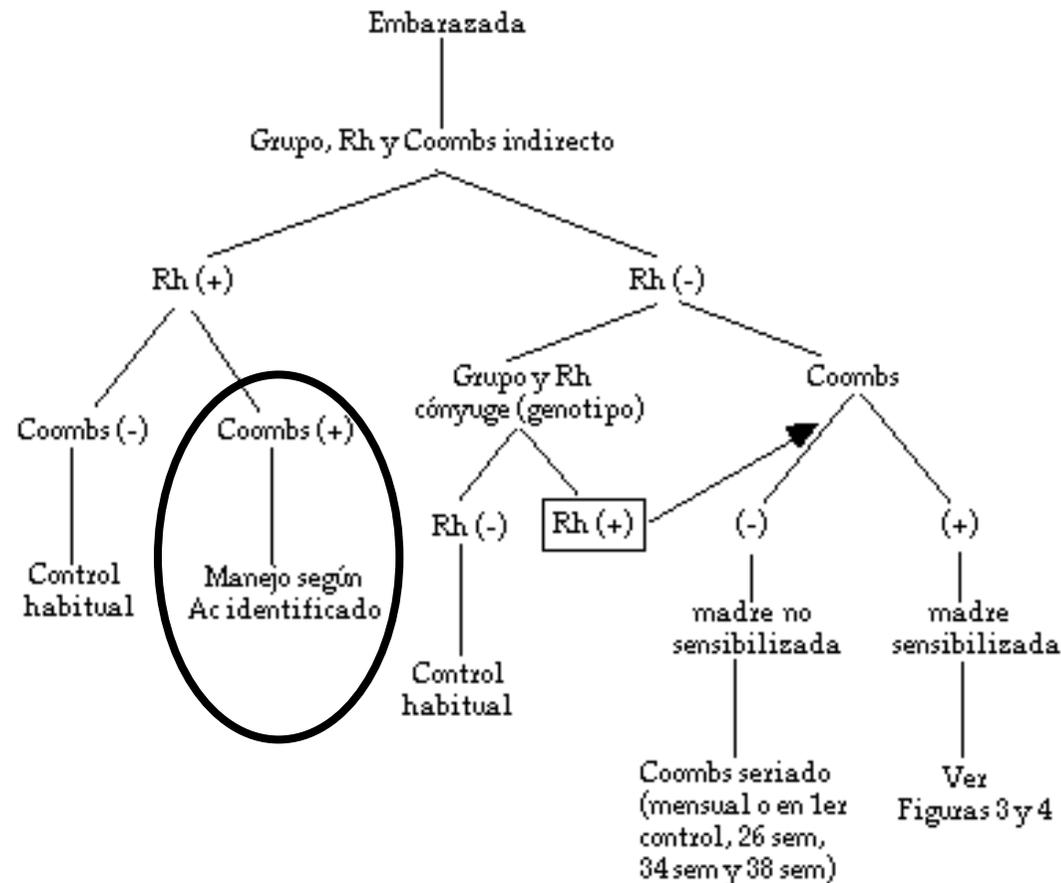
1/500



## FISIOPATOLOGIA DE AFECTACION FETAL



# Manejo de la gestante con Rh negativo



# ¿Qué estudios hacemos en el laboratorio?

- Prueba de Coombs directa positiva
- Bilirrubina en sangre de cordón: aumentada
- Hemólisis

# Tratamiento?

- Prevención: semana 28 gestación   
en el parto y hasta 72hs  
después
- Hidratación
- Fototerapia



# Prueba de Coombs indirecta

- Semanas: 8-9 y 26 de gestación.
- Detecta anticuerpos anti-Rh.

Unicamente?

## Pruebas de laboratorio post- parto

- Sangre periférica de la madre
  - grupo sanguíneo
- Sangre periférica del RN
  - grupo sanguíneo
  - Prueba de coombs directa
  - Bilirrubina
  - Reticulocitos
- Sangre periférica de cordón umbilical
  - bilirrubina

# ¿Qué es RhoGAM?

Es una inmunoglobulina extraída por fraccionamiento por alcohol en frío a partir de un plasma que contenga un alto título de anticuerpos Rh

## ¿En qué situaciones utilizo?

- Dentro de las 72 h siguientes al parto de un feto Rh(+).
- A las 28 semanas de gestación, si el padre es Rh(+).
- Durante la 1ª mitad del embarazo si: aborto (esp o ind), emb ectópico o metrorragia.
- En todas las exploraciones con riesgo de HTP :
- b.corion, amnio, funiculocentesis, etc.

# ¿Quiénes?

- Madre Rh negativa no sensibilizada al factor Rh.
- Error transfusional.