

## Síndrome de hiper-IgM con afectación hepática temprana

### Hyper-IgM syndrome with early liver involvement.

Kareli Guadalupe Coronado-Hernández,<sup>1</sup> Héctor Hugo Campos-Téllez,<sup>2</sup> Rosa María Cortés-Grimaldo,<sup>3</sup> Ana Paola Macías-Robles,<sup>3</sup> Carlos David Estrada-García,<sup>1</sup> Britza Barrios-Díaz,<sup>1</sup> Adriana Ramírez Nepomuceno,<sup>4</sup> Marlén Barreto-Alcalá,<sup>4</sup> David Esparza-Amaya,<sup>4</sup> Hilda Lilian Carvajal-Alonso,<sup>5</sup> Laura Berrón-Ruiz<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Residente de primer año.

<sup>2</sup> Profesor titular de la sub-especialidad en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

<sup>3</sup> Médico de base.

<sup>4</sup> Residente de segundo año.

<sup>5</sup> Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

<sup>6</sup> Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 21-02-2022

Aceptado: 13-02-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1091

#### Correspondencia

Kareli Guadalupe Coronado Hernández  
kareli\_gch@hotmail.com

#### ORCID

Kareli Guadalupe Coronado Hernández

0000-0002-0348-0199

Héctor Hugo Campos Téllez

0000-0002-8284-2927

#### Resumen

**Introducción:** El síndrome de hiper-IgM es un error innato de la inmunidad, caracterizado por un defecto en el cambio de isotipo de inmunoglobulina, con valores disminuidos de IgG, IgA e IgE, y concentraciones normales o elevadas de IgM. Predispone a procesos infecciosos en el sistema respiratorio y aparato gastrointestinal, además de enfermedades autoinmunes y neoplasias.

**Reporte de caso:** Paciente pediátrico de género masculino, de 5 años y 7 meses de edad, con antecedente de dos cuadros de neumonía (uno de estos grave) y diarrea crónica desde los 2 años. Neutropenia moderada persistente, disminución de la concentración de IgG y elevación de IgM. La citometría de flujo confirmó la ausencia de CD40L. Durante la evolución clínica tuvo afectación hepática temprana.

**Conclusión:** El síndrome de hiper-IgM predispone a daño hepático, por lo que se requiere la evaluación completa y el diagnóstico oportuno. El tratamiento antiinfeccioso activo y el control de la respuesta inflamatoria son factores decisivos para establecer el tratamiento del daño hepático.

**Palabras clave:** Síndrome de Hiper-IgM; daño hepático; error innato de la inmunidad; deficiencia de CD40L.

Ana Paola Macias Robles

0000-0003-14136526

Rosa María Cortés Grimaldo

0000-0001-7239-2603

Carlos David Estrada García

0000-0003-4246-0980

Britza Barrios Díaz

0000-0001-6166-241X

Adriana Ramírez Nepomuceno

0000-0001-9740-6071

Marlén Barreto Alcalá

0000-0002-9913-9410

David Esparza Amaya

0000-0002-4613-0906

Hilda Lilian Carvajal Alonso

0000-0002-5718-1389

Laura Berrón Ruiz

0000-0002-3290-8705

### Abstract

**Introduction:** Hyper-IgM syndrome is an innate error of immunity in which there is a defect in change of isotype of immunoglobulins, with decreased values of IgG, IgA, and IgE, but normal or increased level of IgM. This predisposes to infectious processes at the respiratory and gastrointestinal levels, as well as autoimmune diseases and neoplasm.

**Case report:** A 5 year 7-month-old boy with a history of 2 pneumonias, one of them severe, and chronic diarrhea since he was 2 years old. Persistent moderate neutropenia decreased IgG and elevated IgM. Cytometry flow confirmed absence of CD40L. Clinical evolution with early hepatic involvement.

**Discussion:** Hyper-IgM syndrome predisposes to liver damage, so a complete evaluation is required as well as early diagnosis. Active anti-infective treatment and control of the inflammatory response are key to the treatment of liver damage.

**Key words:** Hyper-IgM syndrome; Liver damage; Innate error of immunity; Deficiency of CD40L.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiper-IgM es una enfermedad perteneciente a la familia de errores innatos de la inmunidad, identificados por primera vez a inicios de la década de 1960 por Rosen y sus colaboradores. La transmisión hereditaria suele estar ligada al cromosoma X (65-70%), pero se han encontrado formas de transmisión autosómicas recesivas y dominantes.<sup>1</sup>

En la forma ligada al cromosoma X se ha identificado una mutación genética en el gen CD40L, Xq26.3.27.1, que inhibe la expresión normal del ligando CD40 por activación de los linfocitos T CD4+. Esta deficiencia evita la interacción de las células con los linfocitos B portadores del receptor CD40, que normalmente inicia la vía de señalización para el cambio de isotipo de inmunoglobulina y funciones relacionadas de las células B.<sup>2,3</sup>

La recombinación de cambio de clase de inmunoglobulina es un proceso en el que las células B maduras productoras de IgM e IgD pueden secretar una clase diferente de anticuerpos, por ejemplo: IgG, IgA o IgE.<sup>4</sup> Los pacientes manifiestan concentraciones séricas notablemente disminuidas de IgG, IgA e IgE, y

normales o elevadas de IgM.<sup>2</sup> Son susceptibles a infecciones recurrentes, prolongadas y oportunistas, además de neutropenia, enfermedades autoinmunes y cáncer (particularmente de hígado o vía biliar).<sup>1,3,5</sup>

La autoinmunidad puede incluir trombocitopenia inmune, anemia hemolítica, nefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, artritis seronegativa, hipotiroidismo y lupus eritematoso discoide.<sup>6</sup>

Las infecciones por *Cryptosporidium* suelen asociarse con colangitis esclerosante ascendente, cirrosis, colangiopatía y neoplasias gastrointestinales, lo que resulta en insuficiencia hepática y requerimiento de trasplante hepático.<sup>3</sup>

Desde el punto de vista histórico, el diagnóstico de síndrome de hiper-IgM se establece con la sospecha clínica, antecedentes familiares, determinación de las concentraciones de inmunoglobulinas y exclusión de otras formas de inmunodeficiencia. Sin embargo, debido a la heterogeneidad genética y clínica encontrada, se requiere la confirmación del diagnóstico mediante la secuenciación de genes, pero la prueba es costosa y no se encuentra disponible en la mayor parte de las

instituciones. O'Gorman y su grupo describieron un ensayo de inmunofluorescencia por citometría flujo capaz de detectar la expresión deficiente del ligando CD40 (CD154), y encontraron que puede regular a la alza y medir el flujo citométricamente en los linfocitos de sangre periférica después de la estimulación *in vitro* con 12-miristato de forbol 13 acetato (PMA) e ionomicina, seguido del marcaje con el anticuerpo monoclonal anti-CD154 fluorescente.<sup>7,8</sup>

## Reporte de caso

Paciente pediátrico de género masculino, de 5 años y 7 meses de edad, originario de Morelia, Michoacán, sin antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual; antecedentes médicos: onfalorrexia a los 15 días de vida extrauterina y absceso cutáneo por la aplicación de la vacuna de Bacilo de Calmette y Guérin (BCG). A los 2 años fue diagnosticado con epilepsia focal de origen desconocido y recibió tratamiento con valproato de magnesio; evolucionó a hipotiroidismo secundario por el fármaco anticomicial; a los 5 meses tuvo neumonía grave, requirió intubación orotraqueal por 30 días. A los 3 años manifestó un segundo cuadro de neumonía, con lo que inició el ingreso repetido al servicio de Urgencias por cuadros de broncoespasmo y, además, diarrea cónica desde los 2 años.

A los 4 años de edad fue enviado al servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Guadalajara, Jalisco, para la atención de los episodios de sibilancias y tratamiento de rinitis crónica. A su ingreso, los estudios de laboratorio informaron: citometría hemática con neutropenia moderada (desde 670 hasta 930 neutrófilos), eosinofilia de 1400 (18.7%), y tres

determinaciones de inmunoglobulinas séricas con IgG por debajo de los valores de referencia para la edad del paciente, y concentración elevada de IgM. **Cuadro 1**

La tomografía computada pulmonar de alta resolución mostró un patrón en vidrio despulido y bronquiectasias; la broncoscopia informó: hipersecreción bronquial y mucosa granular, sin aislamiento del germen en lavado bronqueoalveolar.

Con base en la evolución clínica y los resultados de laboratorio se estableció el diagnóstico de síndrome de hiper-IgM. Se inició tratamiento con inmunoglobulina IV a dosis de sustitución; sin embargo, durante la segunda aplicación tuvo reacción adversa leve, por lo que se sustituyó la administración a vía subcutánea.

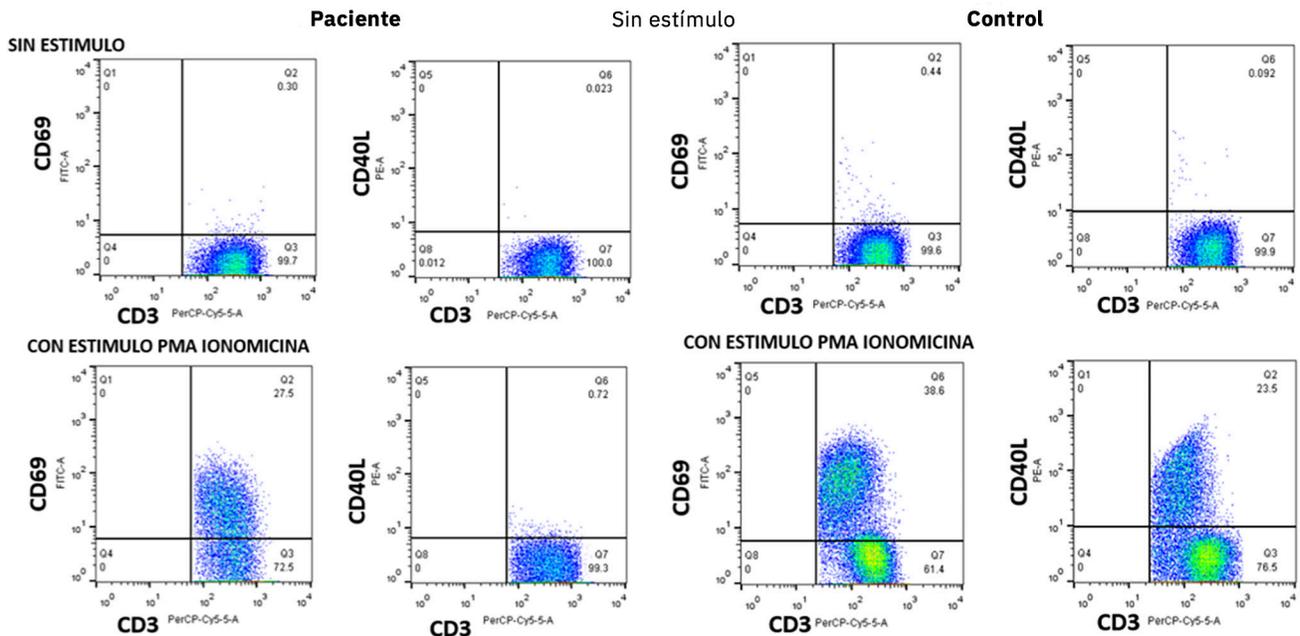
La citometría de flujo reportó: alteración de la expresión de CD40L en células T activadas con PMA/ionomicina, con adecuada expresión de CD69 luego de la activación *in vitro* (**Figura 1**), con diagnóstico sugerente de acuerdo con los criterios de ESID<sup>9</sup> (European Society for Immunodeficiencies). Basándonos en los criterios ESID, es un probable diagnóstico. **Cuadro 2**

Durante la evolución del paciente se informaron: transaminasemia con patrón colestásico (GGT 2368 U/L, TGP 360 U/L, TGO 596 U/L, BT 1.19 mg/dL, BD 0.93 mg/dL, BI 0.26 mg/dL, FA 2861 U/L), con sospecha de colangitis esclerosante; hasta el momento se ha descartado autoinmunidad con anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón (anti LKM-1), y anticuerpos antinucleares (ANAs) negativos, además de infección secundaria por virus hepatotropos. La colangiografía reportó: alteración en la intensidad del parénquima hepático en los segmentos II, III, IV V y VII relacionado con hepatopatía crónica de la vía biliar, intra y extrahepática, sin identificación de zonas de estenosis ni dilataciones. Se observó dilatación de la vena porta y de las ramas principales, debido al sig-

**Cuadro 1. Estudios de laboratorio**

| Estudios de laboratorio              | Fecha  |        |        |        |  |        |        |       |
|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--|--------|--------|-------|
|                                      | Nov/20 | Feb/21 | Jun/21 | Jul/21 | Jul/21                                     | Ago/21 | Oct/21 |       |
| Neutrófilos (1500-5900 cel/ $\mu$ L) | 670    | 1180   | 858    | 930    | Inicio del tratamiento con inmunoglobulina | -      | 7490   | 8450  |
| IgG (480-900 mg/dL)                  | -      | 320    | < 270  | < 270  |  | 363    | 432    | 978   |
| IgM (54-153 mg/dL)                   | -      | 206    | 212    | 313    |  | 177    | -      | 194.4 |

Se muestran las determinaciones de inmunoglobulinas séricas y la concentración de neutrófilos del paciente, antes y después de iniciar el tratamiento con inmunoglobulina.



Acetato de miristato e ionomicina; se observa la expresión de CD40L en los linfocitos T del control y ausencia de expresión en el paciente.

**Figura 1.** Citometría de flujo CD40L.

## Cuadro 2. Criterios de ESID

### Diagnóstico definitivo

Paciente de género masculino con concentración sérica de IgG inferior en al menos 2 DE a la normal para su edad y uno de los siguientes factores:

1. Mutación en el gen CD40L
2. Primos, tíos o sobrinos maternos con diagnóstico confirmado de XHIM

### Diagnóstico probable

Paciente varón con concentración sérica de IgG al menos 2 DE por debajo de la normal para la edad y los siguientes criterios:

1. Concentración normal de células T proliferación normal de células T a mitógenos
2. Concentración normal o elevado de células B pero sin anticuerpos IgG específicos de antígeno
3. Infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida
  - Infección por *pneumocystis carinii* durante el primer año de vida
  - Neutropenia
  - Diarrea relacionada con *Cryptosporidium*
  - Colangitis esclerosante
  - Anemia aplásica inducida por parvovirus
4. Ausencia de tinción de la superficie celular con el ligando CD40 en las células CD4+ activadas, elevada mediante la unión al CD40 soluble o al anticuerpo monoclonal contra el ligando CD40

### Diagnóstico posible

Paciente varón con concentración sérica de IgG al menos 2 DE por debajo de lo normal para la edad, Concentración normal de linfocitos T y linfocitos B y una o más de las siguientes características:

1. Concentración sérica de IgM al menos 2 DE por encima de lo normal para la edad
2. Infección por *pneumocystis carinii* durante el primer año de vida
3. Anemia aplásica inducida por parvovirus
4. Diarrea relacionada con *Cryptosporidium*
5. Enfermedad hepática grave (*colangitis esclerosante*)

no directo de hipertensión portal. El ultrasonido Doppler hepático no mostró alteraciones.

Hoy día se encuentra sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, con disminución de la tos, sin infecciones recientes ni evacuaciones diarreicas. Recibe tratamiento con inmunoglobulina por vía subcutánea, en dosis de 270 mg/kg/quincenal; profilaxis con azitromicina; terapia pulmonar con budesonide-formoterol y bromuro de ipratropio-salbutamol. La inmunoterapia específica (ITE) mediante pruebas cutáneas a aeroalérgenos resultaron positivas; hasta la fecha, el paciente continúa en tratamiento por la afectación hepática y se encuentra en protocolo de trasplante de células madre hematopoyéticas en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI.

## Discusión

Los pacientes con síndrome de hiper-IgM suelen manifestar síntomas clínicos en los primeros 2 años de vida, y son susceptibles a infecciones bacterianas y oportunistas recurrentes. La vía respiratoria es la más frecuentemente afectada,<sup>1</sup> como sucedió con nuestro paciente.

Las infecciones gastrointestinales son la segunda característica clínica más frecuente. La diarrea crónica acuosa suele originarse por una infección relacionada con *Cryptosporidium parvum*, que puede evolucionar a colangitis esclerosante, porque las células del epitelio biliar normalmente expresan CD40L frente a estímulos inflamatorios crónicos, y de esta forma generan un proceso efectivo de protección en contra del patógeno. Aunque nuestro paciente tuvo diarrea, hasta el momento no se ha aislado el agente infeccioso<sup>10</sup> ni detectado autoanticuerpos contra estructuras hepáticas o virus hepatotropos. La colangiografía reporta datos de hepatopatía crónica; la vía biliar hepática muestra morfología conservada, sin zonas de estenosis ni dilataciones; sin embargo, debido a los hallazgos descritos, continúa en seguimiento médico.

Rodríguez y sus colaboradores informaron daño hepático en el 50% de la cohorte de pacientes con síndrome de hiper-IgM.<sup>11</sup> Algunos estudios demuestran que el hígado tiene función importante en la regulación del equilibrio inmunológico. A medida que avanza la enfermedad, el daño hepático puede evolucionar a

colangitis esclerosante, incluso a colangiocarcinoma, porque el defecto de CD40L puede provocar inflamación crónica que precede a una enfermedad autoinmune y posteriormente genera alguna neoplasia.<sup>8,10</sup>

Debido a la asociación entre el síndrome de hiper-IgM y la afección hepática, durante el diagnóstico diferencial debe descartarse alguna lesión en esta zona, mediante pruebas de función hepática y estudios de imagen, y en todos los casos deberán excluirse procesos autoinmunes e infecciosos.

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico temprano, tratamiento antiinfeccioso activo y control de la respuesta inflamatoria son factores decisivos en el protocolo de pacientes con daño hepático asociado y síndrome de hiper-IgM. El trasplante de células madre hematopoyéticas oportuno confiere una supervivencia mayor, porque previene la manifestación de enfermedades hepáticas.<sup>8</sup>

## REFERENCIAS

1. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol* 2019; 198: 19-30. doi: 10.1016/j.clim.2018.11.007
2. Freyer DR, Gowans LK, Warzynski M, et al. Flow cytometric diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome: application of an accurate and convenient procedure. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (6): 363-70. doi: 10.1097/00043426-200406000-00006
3. França TT, Barreiros LA, Al-Ramadi BK, et al. CD40 ligand deficiency: treatment strategies and novel therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15 (5): 529-540. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573674
4. de la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4 (6): 1023-1036. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.013
5. Fuleihan RL. The hyper IgM syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1 (5): 445-50. doi: 10.1007/s11882-001-0030-6
6. Barbouche MR, Chen Q, Carbone M, et al. Comprehensive review of autoantibodies in patients with hyper-IgM syndrome. *Cell Mol Immunol* 2018; 15 (6): 610-617. doi: 10.1038/cmi.2017.140
7. Bhushan A, Covey LR. CD40:CD40L interactions in X-linked and nonX-linked hyper-IgM syndromes. *Immunol Res* 2001; 24: 311-324. doi: 10.1385/IR:24:3:311

8. Wang TJ, Wu LF, Chen J, et al. X-linked hyper-IgM syndrome complicated with interstitial pneumonia and liver injury: a new mutation locus in the CD40LG gene. *Immunol Res* 2019; 67 (4-5): 454-459. doi: 10.1007/s12026-019-09098-4
9. Abinun M, Albert M, Cohen S, Buckland M, Bustamante J, Cant A, et al. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. 2019. <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>.
10. Rodríguez C, Carrión F, Marinovic MA, et al. Síndrome de hiper-IgM asociado a colangitis esclerosante y neoplasia vesicular: caso clínico [X-linked hyper-IGM syndrome associated to sclerosing cholangitis and gallbladder neoplasm: clinical case]. *Rev Med Chil* 2003; 131 (3): 303-8.
11. Rodrigues F, Davies E, Harrison P, McLaughlin J, Karani J, Portmann B, et al. Liver disease in children with primary immunodeficiencies. *J Pediatr* 2004; 145: 333-9.