



ORIGINAL

Hipogammaglobulinemia crónica postrasplante de precursores hematopoyéticos y su tratamiento con gammaglobulina subcutánea en pacientes pediátricos



Sara Serra Font^{a,*}, Lucía López-Granados^a, Luisa Sisinni^a,
José Vicente Serna Berna^{a,b}, Laura Martínez Martínez^{b,c},
Edurne Fernández de Gamarra-Martínez^d, Oscar de la Calle Martín^{b,c}
e Isabel Badell Serra^{a,b}

^a Unidad Pediátrica de Hematología, Oncología y Trasplante Hematopoyético, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB Sant Pau), Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 21 de enero de 2021; aceptado el 25 de agosto de 2021

Disponibile en Internet el 18 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Hipogammaglobulinemia secundaria;
Infancia;
Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos;
Tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina;
Inmunoglobulina subcutánea

Resumen

Introducción: La hipogammaglobulinemia en los primeros meses postrasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es común en pacientes pediátricos. Durante esta fase se debe administrar tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana por vía parenteral para la prevención de infecciones. En algunos casos, esta hipogammaglobulinemia persiste en el tiempo, lo que obliga a prolongar el tratamiento cuando el paciente ya no suele ser portador de una vía central, por lo que son candidatos ideales para el tratamiento de reemplazo por vía subcutánea.

Existe escasa bibliografía publicada que describa el uso de esta vía en pacientes pediátricos sometidos a TPH; sin embargo, está ampliamente descrita y con muy buenos resultados en el tratamiento de reemplazo en los niños con inmunodeficiencias primarias.

Pacientes y métodos: Se realiza un estudio observacional, descriptivo y longitudinal de carácter retrospectivo. Durante los años 2008-2019 se evalúan a todos los pacientes pediátricos sometidos a TPH en nuestro centro que presentan una hipogammaglobulinemia crónica persistente (superior a un año). Se evalúa la fase de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (Privigen®) y los primeros 4 años de tratamiento con inmunoglobulina subcutánea (Hizentra®) mediante un cuestionario.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saraserrafont@hotmail.com (S. Serra Font).

Resultados: Durante los años 2008-2019 se han realizado en nuestro centro 175 trasplantes de precursores hematopoyéticos, de los cuáles 143 (82%) superaron los 3 meses postrasplante. De estos, 3 (2%) pacientes presentaron una hipogammaglobulinemia persistente. Los 3 comparten factores descritos en la bibliografía involucrados en la reconstitución inmune. Mediante el cuestionario se observa que el cambio de gammaglobulina intravenosa a subcutánea ha supuesto una gran mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones: El origen de la hipogammaglobulinemia crónica de nuestros pacientes presenta diferentes factores, y no se puede atribuir a una sola causa. Debido al limitado número de pacientes no es posible establecer conclusiones a nivel poblacional. Hemos podido observar que el tratamiento de reemplazo con Hizentra® al 20% ha sido igual de eficaz que la vía intravenosa, sin evidenciarse un aumento en las infecciones bacterianas. Además, ha supuesto una mejoría de la calidad de vida y mayor comodidad expresada por los propios pacientes.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Secondary hypogammaglobulinemia;
Childhood;
Allogeneic stem cell transplantation;
Immunoglobulin replacement therapy;
Subcutaneous immunoglobulins

Chronic hypogammaglobulinemia after allogeneic stem cell transplantation and their treatment with subcutaneous immunoglobulin in pediatric patients

Abstract

Introduction: Hypogammaglobulinemia in the first months after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is common in pediatric patients. During this phase, replacement therapy with human immunoglobulin must be administered parenterally to prevent infections. In some cases, this hypogammaglobulinemia persists over time, which forces further treatment when the patient is usually no longer a carrier of a central line, making them ideal candidates for subcutaneous replacement therapy.

There is little published literature describing the use of this method in pediatric patients undergoing HSCT, widely described in replacement treatment in children with primary immunodeficiencies with very good results.

Patients and methods: An observational, descriptive, longitudinal and retrospective study is carried out. During the years 2008–2019, we evaluated all pediatric patients undergoing HSCT in our center with persistent chronic hypogammaglobulinemia (for over a year). The treatment phase with intravenous immunoglobulin (Privigen®) and the first four years of treatment with subcutaneous immunoglobulin (Hizentra®) are evaluated using a questionnaire.

Results: During the years 2008-2019, 175 patients underwent HSCT, 143 (82%) of whom exceeded three months after transplantation. 3 (2%) of them had persistent hypogammaglobulinemia. All three share factors described in the literature involved in immune reconstitution. After analyzing the questionnaire, it is observed that switching from intravenous to subcutaneous gammaglobulin has involved a great improvement in their quality of life.

Conclusions: The origin of chronic hypogammaglobulinemia in our patients shows different factors and cannot be attributed to a single cause. Due to the limited number of patients no conclusions can be drawn at the population level. We have been able to observe that replacement treatment with Hizentra® 20% has been as effective as the intravenous administration without evidence of an increase in bacterial infections. Furthermore, it has also led to an improvement in quality of life and increased comfort, as the patients themselves have stated.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La hipogammaglobulinemia es una complicación frecuente en los primeros meses después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en niños y adultos jóvenes¹. Esta se define en general por valores de inmunoglobulina G (IgG) inferiores a 400 mg/dl¹ o por debajo del nivel inferior normal, especialmente en los niños menores de 2 años.

Este estado se origina por el retraso en la reconstitución de linfocitos B, y por la presencia de bajos niveles de IgG antes del procedimiento^{1,2}. Se han descrito múltiples factores implicados en la reconstitución inmune¹⁻⁷, entre los que cabe destacar la edad del paciente, enfermedad de base, quimioterapia previa, acondicionamiento del trasplante, uso de rituximab⁸ (anti-CD20), fuente de los progenitores hematopoyéticos, depleción de linfocitos

T, compatibilidad del HLA, estatus serológico frente al virus herpes, enfermedad injerto contra receptor (EICR), tratamiento inmunosupresor, tratamiento antimicrobiano e infusiones de linfocitos del donante.

Mientras que la reconstitución del sistema inmunitario innato^{1,2,4} (granulocitos, monocitos y células NK) suele ser muy precoz después del trasplante (habitualmente antes de los 3 meses), la reconstitución del sistema inmunitario adquirido (linfocitos T y B) es más tardía. Por esta razón, la producción de anticuerpos no suele verificarse antes de los 6 meses postrasplante. Para las IgM el tiempo puede variar de 3 a 6 meses, mientras que para las IgG suele ser mayor, a partir de 12 meses o más si existen complicaciones como la presencia de enfermedad de injerto contra receptor, en la que puede que no se llegue a alcanzar una recuperación completa de la función humoral⁴.

Con el objetivo de evitar al máximo las infecciones bacterianas y mitigar las reactivaciones víricas en el primer año postrasplante^{1,2}, se recomienda la administración de gammaglobulinas para mantener niveles superiores a 400 mg/dL, aunque siempre se deben ajustar a la edad del paciente, a sus comorbilidades y a la evolución clínica.

El uso de inmunoglobulinas se inició en los pacientes con deficiencia primaria de anticuerpos, inicialmente de forma intramuscular en el año 1980, pasándose posteriormente a la intravenosa¹. En ambos casos se presentaban efectos secundarios frecuentes como fiebre, dolor local o cefalea. En 1991 se demostró que la administración de gammaglobulina subcutánea era igual de eficaz, bien tolerada y con menos efectos secundarios⁹. Hoy en día, un gran porcentaje de pacientes afectados de inmunodeficiencias primarias, con afectación profunda cuantitativa o cualitativa de la síntesis de inmunoglobulinas, reciben el tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina subcutánea debido a las ventajas que ofrece su perfil farmacocinético y de reacciones adversas¹.

En la fase inmediata postrasplante, el tratamiento con gammaglobulinas se administra vía intravenosa ya que se presupone que será un tratamiento a corto plazo y los pacientes aún conservan el acceso venoso central. Aunque se ha demostrado que el uso de gammaglobulina subcutánea resulta eficaz y seguro en pediatría¹⁰, existe poca experiencia en pacientes pediátricos postrasplante¹.

Los objetivos primarios de este trabajo son describir los factores que se han observado relacionados con la hipogammaglobulinemia crónica postrasplante en nuestros pacientes y describir mediante una encuesta el grado de satisfacción y calidad de vida con la administración de gammaglobulina subcutánea en domicilio. Como objetivo secundario se describe si existe diferencia frente a las infecciones con el reemplazo de gammaglobulina intravenosa a subcutánea.

Material y métodos

Se realiza un estudio observacional, descriptivo y longitudinal de carácter retrospectivo en nuestro centro durante los años 2008-2019. Se evalúan a los pacientes pediátricos con hipogammaglobulinemia crónica (definiendo como tal la que persiste más de un año tras el TPH).

En este estudio se evalúa la fase inicial de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (Privigen®) y los primeros 4 años de tratamiento con inmunoglobulina

subcutánea (Hizentra®). Las variables analizadas son la edad del paciente en el diagnóstico y en el momento del trasplante, enfermedad de base, tratamiento quimioterápico previo al trasplante, tipo de acondicionamiento, fuente de precursores hematológicos, identidad HLA, depleción de linfocitos T, tratamiento inmunosupresor, presencia de EICR, infecciones durante la fase postrasplante, niveles de inmunoglobulinas durante el tratamiento sustitutivo y niveles IgG previos al TPH.

Los datos se obtuvieron a través de la historia clínica y mediante una entrevista telefónica, bajo consentimiento informado de los padres. En la primera fase (fase retrospectiva) la entrevista se realizó a los padres de los pacientes debido a la corta edad de estos y la ausencia de recuerdos fidedignos de ese periodo. En esta etapa se evalúa el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. La segunda fase (fase actual) se ha realizado entrevistando al propio paciente (junto con los padres), puesto que actualmente tienen una edad en la que son conscientes de su enfermedad y capaces de valorar el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea.

Este cuestionario se diseñó expresamente para nuestro estudio (fig. 1) y se basa en los cuestionarios de calidad de vida pediátricos que se utilizan para la valoración de inmunoglobulinas subcutáneas en los pacientes con inmunodeficiencias primarias (PedsQL, CHQ-PF50¹¹). Los datos se registraron en Microsoft Excel®. El objetivo de esta fase es conocer las diferencias en la calidad de vida entre ambas vías de administración.

Resultados

Durante los años 2008-2019 se han realizado un total de 175 TPH en nuestro centro, de los cuales 143 (82%) superaron los 3 meses postrasplante. De estos, 3 (2%) presentan un déficit de IgG persistente de más de un año de evolución postrasplante. Los 3 han precisado tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina intravenosa al inicio con paso posterior a vía subcutánea.

Los 3 pacientes presentan patologías diferentes por la que se indicó el TPH. Dos de ellos precisaron de un segundo TPH, por fallo del injerto en uno de ellos y recaída hematólogica en el otro.

En la tabla 1 se presenta un resumen de las variables estudiadas en los 3 pacientes.

Paciente 1 (varón): diagnosticado a los 8 años de edad de leucemia linfoblástica aguda tipo B de alto riesgo. Recibe tratamiento quimioterápico según protocolo LAL SHOP 2005. A los 10 años de edad se diagnostica recidiva hematológica precoz, por lo que recibe tratamiento quimioterápico de recidivas (LAL SHOP 2008) y se realiza primer TPH de médula ósea de hermana HLA idéntica (acondicionamiento mieloablatoivo con etopósido, ciclofosfamida y radioterapia corporal total), profilaxis EICR con ciclosporina y metotrexate y profilaxis de *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol. A la edad de 12 años se diagnostica segunda recaída hematológica por lo que recibe tratamiento quimioterápico según protocolo LAL refractaria SHOP 2008 (clofarabina, etopósido, ciclofosfamida, citarabina y triple intratecal) con segundo TPH de sangre periférica del mismo donante (acondicionamiento mieloablatoivo con tiotepa, fludarabina

Primera parte (contestada por los padres/tutores legales) referente a la época de tratamiento con IgG endovenosa.

Durante la época que precisó su hijo acudir al Hospital de Día de pediatría para la administración de inmunoglobulina endovenosa como era el problema para él:

0: nunca, 1: casi nunca, 2: algunas veces, 3: a menudo, 4: siempre

Actividades

- Era difícil correr
- Era difícil de hacer ejercicios o deportes
- Era difícil para él levantar algo pesado
- Era difícil tomarse un baño por él mismo
- Era doloroso o generaba picor

Sentimientos

- Estaba asustado
- Se sentía triste
- Se sentía enfadado
- Tenía problemas de sueño

Con los demás

- Tenía dificultad con la relación con otros niños de su edad
- No podía hacer actividades como los demás niños de su edad

Escuela

- Perdía colegio para ir al hospital
- Perdía colegio porque no se sentía bien

Segunda parte (contestada por los pacientes) referente a la época de tratamiento con IgG subcutánea.

A partir del momento en que ya sabe utilizar la IgG subcutánea como te sientes referente a los siguientes puntos.

0: nunca, 1: casi nunca, 2: algunas veces, 3: a menudo, 4: siempre

Actividades

- Es difícil correr
- Es difícil de hacer ejercicios o deportes
- Es difícil para él levantar algo pesado
- Es difícil tomarse un baño por él mismo
- Es doloroso o genera picor

Sentimientos

- Estoy asustado
- Me siento triste
- Me siento enfadado
- Tengo problemas de sueño

Con los demás

- Tengo dificultad con la relación con otros niños de mi edad
- No puedo hacer actividades como los demás niños de mi edad

Escuela

- Pierdo colegio para ir al hospital
- Pierdo colegio porque no me siento bien

Figura 1 Encuesta diseñada exclusivamente para evaluar la calidad de vida de los pacientes con hipogammaglobulinemia crónica postrasplante alogénico de precursores hematopoyéticos durante el tratamiento con IgG intravenosa y el actual tratamiento con IgG subcutánea (puntuación mínima: 0, corresponde a satisfacción total; puntuación máxima: 52, corresponde insatisfacción total).

Tabla 1 Variables estudiadas en los 3 pacientes que presentaron un déficit de IgG persistente de más de un año de evolución postrasplante de progenitores hematopoyéticos

Paciente	Diagnóstico	Tandas de quimioterapia	Acondicionamiento	EICR	Tratamiento EICR	Rituximab
1	LAL	-SHOP-LAL 2015 -LAL recidiva SHOP 2008 -LAL refractaria SEHOP 2008	1. MA: VP-16, CFM, RCT 2. MA: TT, FLU, Bu	Grado III-IV (digestiva, cutánea y hepática)	CsA, MTX, C, MMF, B, FEC, TAC, SIR	Sí
2	Síndrome Griscelli	HLH-2004: en 3 ocasiones	1. IR: ALEM, FLU, MEL	Grado II (cutánea)	CsA, MMF, C	Sí
3	MPS tipo VII (enfermedad de Sly)		1. IR: ALEM, FLU, MEL 2. MA: Bu, CFM, ATG	Grado II (cutánea)	CsA, MMF, C	Sí

ALEM: alentuzumab; ATG: globulina antitumoral; B: budesonida; Bu: busulfán; C: corticoides; CFM: ciclofosfamida; CsA: ciclosporina; EICR: enfermedad injerto contra receptor; FEC: fotoaféresis extracorpórea; FLU: fludarabina; IR: intensidad reducida; LAL: leucemia linfoblástica aguda; MA: mieloablato; MEL: melfalán; MMF: micofenolato; MPS: mucopolisacaridosis; MTX: metotrexate; RCT: radioterapia corporal total; SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas; SIR: sirolimus; TAC: tacrolimus; TT: tiotepa; VP-16: etopósido.

y busulfan ajustado), profilaxis de la EICR con ciclosporina y de *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol. Como complicaciones destacables presenta reactivación del virus Epstein-Barr en el segundo trasplante que precisa tratamiento con rituximab y EICR aguda grado III-IV (digestiva, cutánea y hepática) que precisa adición de tratamiento inmunosupresor con corticoides, micofenolato, budesonida oral, fotoaféresis extracorpórea y posteriormente tacrolimus y sirolimus.

Presenta unos niveles de inmunoglobulina G previos al primer trasplante de 256 mg/dl (normalidad: 570-1.570 mg/dl). Recibe profilaxis con inmunoglobulina humana intravenosa desde el primer trasplante a dosis crecientes que van desde 0,27-0,66 g/kg/4 semana (Privigen®) manteniéndose durante todo este tiempo con valores de media de

677 mg/dl, presentando un valle a 190 mg/dl coincidiendo con la suspensión temporal del tratamiento.

Se realiza cambio a inmunoglobulina subcutánea iniciando dosis a 0,15 g/kg/2 semanas (Hizentra®) a los 5 años tras el segundo trasplante con el que mantiene valores medios de 868 mg/dl y con un valor valle de 447 mg/dl a los 3 años de tratamiento, por lo que se decide aumentar la dosis sin observar valles posteriores. La dosis al final del estudio es de 0,20 g/kg/2 semanas.

No se detectan infecciones bacterianas durante el tratamiento con gammaglobulina intravenosa ni subcutánea.

Respecto a los niveles de linfocitos T-helper, el paciente presenta unos valores entre 100-501/μl durante el primer año postrasplante y 109-344 linfocitos T-helper/μl durante los 3 meses posteriores al segundo trasplante, recuperando

posteriormente valores normales por edad (p10: 640 linfocitos T-helper/ μ l).

Se mantiene en remisión completa de su enfermedad desde el segundo trasplante.

Paciente 2 (varón): diagnosticado a los 4 años de edad de síndrome de Griscelli a raíz de síndrome hemofagocítico asociado a infección por Epstein-Barr, y por el que recibe tratamiento según protocolo HLH-2004 (dexametasona, ciclosporina y etopósido). Ha presentado 3 recidivas tratadas con el mismo protocolo. A los 7 años de edad se realiza TPH de sangre periférica de donante no emparentado con identidad HLA 9/10 (diferencia en un antígeno locus B) con acondicionamiento de intensidad reducida (alantuzumab, fludarabina y melfalan), profilaxis de la EICR con ciclosporina y micofenolato, y de *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol. Como complicaciones destacables presenta EICR aguda grado II (cutánea) que precisa corticoterapia intravenosa y reactivación del virus de Epstein-Barr que se trató con rituximab.

Presenta unos niveles de inmunoglobulina G pre-trasplante de 550 mg/dl (normalidad: 571-1.700 mg/dl). Recibe profilaxis con inmunoglobulina humana intravenosa desde el trasplante a dosis crecientes que van desde 0,28 a 0,43 kg/4 semana (Privigen®) con el que mantiene en todo momento valores de media de 676 mg/dl y valle de 171 mg/dl, coincidiendo con la suspensión temporal del tratamiento.

Se realiza cambio a inmunoglobulina subcutánea a dosis iniciales de 0,15 g/kg/semana (Hizentra®) a los 6 años del trasplante con lo que presenta niveles medios de IgG de 1.094 mg/dl sin valores valle destacables. La dosis al final del estudio es de 0,20 g/kg/semana.

No se detectan infecciones bacterianas durante el tratamiento con gammaglobulina intravenosa ni subcutánea.

Con referencia a los niveles de linfocitos T-helper, presenta unos valores entre 136-468/ μ l/durante 7 meses postrasplante, recuperando posteriormente valores normales por edad (p10: 540 linfocitos T-helper/ μ l).

El paciente se mantiene en remisión completa de su enfermedad desde el trasplante.

Paciente 3 (mujer): diagnosticada al año de edad de mucopolisacaridosis tipo VII (enfermedad de Sly). A los 2 años de edad se realiza TPH de médula ósea de donante no emparentado HLA idéntico (10/10) con acondicionamiento de intensidad reducida (alantuzumab, fludarabina y melfalan), profilaxis de la EICR con ciclosporina y de *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol. Como complicaciones destacables presenta reactivación de virus Epstein-Barr tratado con rituximab y EICR aguda grado II (cutánea) que precisa corticoterapia intravenosa y micofenolato oral. Los niveles de beta-glucuronidasa se normalizan transitoriamente.

A los 3 años de edad se detecta pérdida del implante y se realiza segundo TPH de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado HLA idéntico (10/10) con acondicionamiento mieloablativo (busulfan ajustado, ciclofosfamida y ATG), profilaxis de la EICR con ciclosporina y profilaxis de *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol. Como complicaciones destacables presenta reactivación del virus Epstein-Barr tratado con rituximab en 2 ocasiones y EICR aguda grado II-III (cutáneas y digestiva) que precisa tratamiento con corticoterapia, budesonida oral y tacrolimus.

Presenta unos niveles de inmunoglobulina G previos al primer trasplante de 958 mg/dl (normalidad: 383-1.070 mg/dl). Recibe profilaxis con inmunoglobulina humana intravenosa desde el primer trasplante a dosis discretamente crecientes y más reducidas en el tiempo, que van desde 0,37 g/kg/2 semanas a 0,15 g/kg/semana (Privigen®). Se mantiene en todo momento con valores medios de IgG plasmáticos de 707 mg/dl, presentando un valle a 138 mg/dl coincidiendo con la suspensión temporal del tratamiento.

Se realiza cambio a inmunoglobulina subcutánea a dosis iniciales de 0,17 g/kg/2 semanas (Hizentra®) a los 4 años del segundo trasplante con lo que presenta niveles medios de IgG de 623 mg/dl sin valores valle destacables. La dosis al final del estudio 0,25 g/kg/2 semanas.

No se detectan infecciones bacterianas durante el tratamiento con gammaglobulina intravenosa ni subcutánea.

Respecto a los niveles de linfocitos T-helper, el paciente presenta unos valores entre 9,8-165/ μ l durante 6 meses tras el primer trasplante y 129-303 linfocitos T-helper/ μ l durante 10 meses tras el segundo trasplante recuperando posteriormente valores normales por edad (p10: 880 linfocitos T-helper/ μ l).

Permanece en quimera total del donante y se mantienen niveles normales de beta-glucuronidasa desde el segundo trasplante hasta la actualidad.

En la [figura 2](#) se muestran las gráficas de evolución de los niveles de IgA e IgM en los 3 pacientes. Como se puede observar en la gráfica del paciente 1, los niveles de IgA aumentan progresivamente a partir de los 4 años tras el segundo trasplante, mientras que los de IgM se recuperan en el periodo entre trasplantes y posteriormente no vuelven a aumentar hasta 4 años tras el segundo trasplante. En el paciente 2 se observa que no recupera en ningún momento niveles de IgA por edad, mientras que sí recupera niveles de IgM por edad a partir del año del TPH. En cuanto al paciente 3, se observa que a partir del segundo trasplante ya no recupera los niveles de IgA mientras que sí recupera niveles de IgM a partir de los 14 meses tras el segundo trasplante.

Dada la persistencia de necesidad de gammaglobulina intravenosa en todos ellos se realizó estudio fenotípico de células B en sangre periférica hallando una disminución considerable de células B de memoria con cambio de isotipo o switched, que son las productoras de IgG e IgA, lo que podría justificar la hipogammaglobulinemia crónica postrasplante. Por el contrario, el porcentaje de linfocitos B *naïve*, se encontraba elevado. En la [tabla 2](#) se adjuntan los últimos resultados de cada paciente.

Ante la verificación de la hipogammaglobulinemia crónica se realiza cambio a gammaglobulina subcutánea (Hizentra®) en el año 2015 a los 3 pacientes. Tras realizar educación sanitaria a la familia y al paciente en la técnica de administración del tratamiento, este se continuó en el domicilio con buena tolerancia y alcanzando en los 3 pacientes niveles IgG > 400 mg/dl durante todo el seguimiento. No se registran infecciones bacterianas durante el mismo.

En los resultados de la encuesta de calidad de vida realizada a los 3 pacientes y a sus padres, todos coinciden en la satisfacción del tratamiento subcutáneo versus el tratamiento intravenoso.

La puntuación media en la encuesta a los padres (fase gammaglobulina intravenosa) es de 37 puntos, mientras que la puntuación media de la encuesta al propio paciente (fase

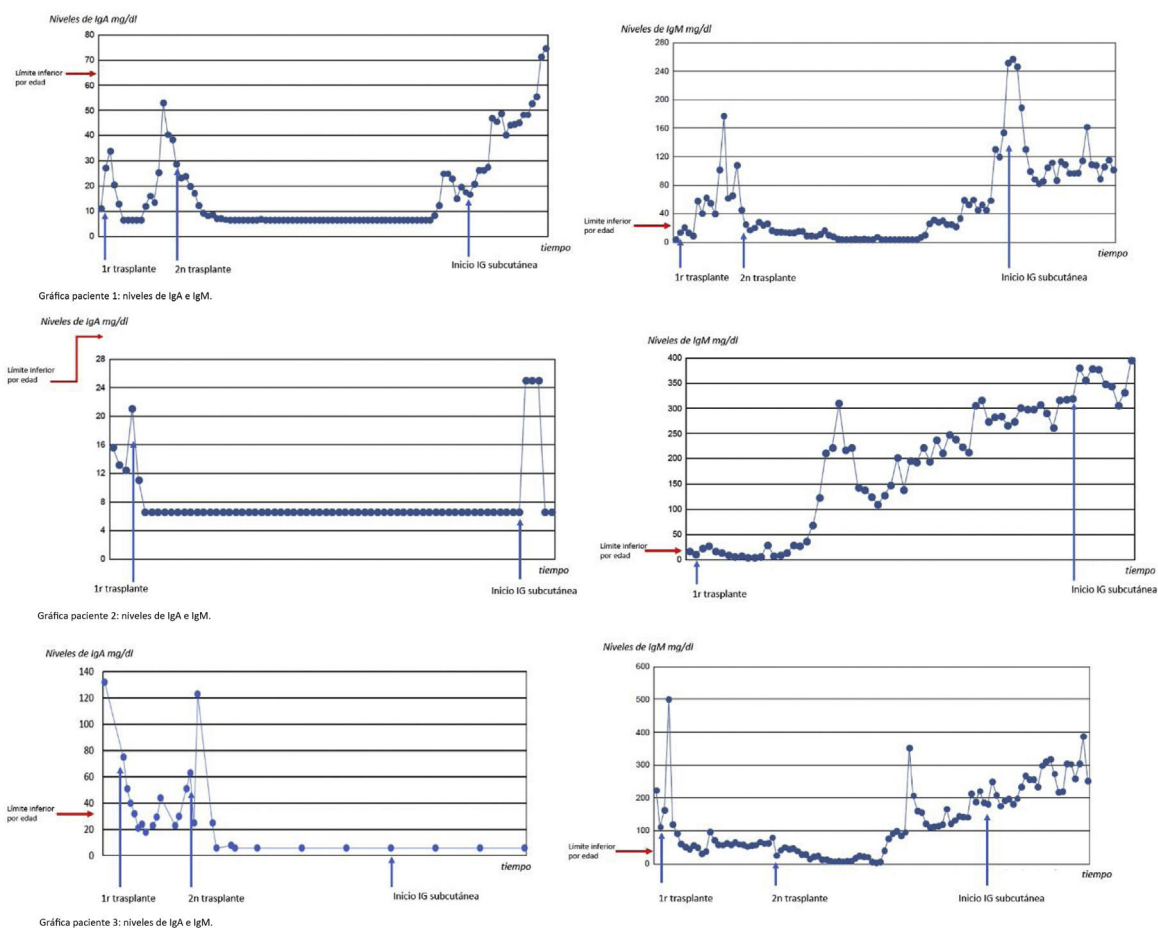


Figura 2 Evolución de los niveles de IgA e IgM de los 3 pacientes con hipogammaglobulinemia crónica post-TPH. En el paciente 1, los niveles de IgA aumentan progresivamente a partir de los 4 años tras el segundo trasplante, mientras que los de IgM se recuperan en el período entre trasplantes y posteriormente no vuelven aumentar hasta 4 años tras el segundo trasplante. En el paciente 2 se observa que no recupera en ningún momento niveles de IgA por edad, mientras que sí recupera niveles de IgM por edad a partir del año del TPH. En el paciente 3 se observa que a partir del segundo trasplante ya no recupera los niveles de IgA mientras que sí recupera niveles de IgM a partir de los 14 meses tras el segundo trasplante.

Tabla 2 Estudio fenotípico de células B en sangre periférica en los 3 pacientes con hipogammaglobulinemia crónica postrasplante de progenitores hematopoyéticos

	Linfocitos b (CD19 ⁺)/UL	Linfocitos b memoria switched (IgD ⁻ CD27 ⁺)	Naïve (IgD ⁺ CD27 ⁻)
Paciente 1 8 años tras el segundo trasplante	718	2,48% Valor de normalidad: p10 4%, p50 10%, p90 16%	93,66%
Paciente 2 5 años postrasplante	519	3% Valor de normalidad: p10 6%, p50 9%, p90 16%	94%
Paciente 3 7 años tras el segundo trasplante	477	0,43% Valor de normalidad: p10 6%, p50 9%, p90 16%	97,22%

de gammaglobulina subcutánea) es de 2,6 puntos. La puntuación mayor (máximo: 52 puntos) indica más afectación en todos los ítems encuestados (interferencia con las actividades del día a día, sentimientos negativos o dificultad con el sueño, relación con los demás y afectación escolar),

mientras que la puntuación menor (mínimo 0 puntos) corresponde a la satisfacción total. Todos los ítems son mejor valorados en la encuesta realizada por el propio paciente con la gammaglobulina subcutánea, lo que evidencia una mayor satisfacción con esta vía de tratamiento.

Los pacientes valoran positivamente el no tener que trasladarse al hospital para la administración del tratamiento y poder continuar con su vida normal. A destacar como comentario añadido de los pacientes números 1 y 3 que refieren, además, gran diferencia ante los efectos secundarios que les ocasionaba el tratamiento intravenoso (cefalea y dolores generalizados en ambos casos) y que no presentan con la administración subcutánea. Ninguno manifiesta complicaciones locales con la administración de gammaglobulina subcutánea durante este tiempo, salvo «leve dolor con el pinchazo» en la paciente número 3, la más joven de edad.

Discusión

En el TPH, la reconstitución inmunológica se acompaña de una fase de hipogammaglobulinemia que se suele resolver en los meses posteriores; pero en algunos casos esta recuperación no se produce, con persistencia de una hipogammaglobulinemia crónica que se prolonga más allá del año post-TPH. En el estudio de Sudin M, et al.^{1,2} se detecta una proporción entre el 37¹ y el 48%² de los niños con hipogammaglobulinemia superior a 3 meses post-TPH, aunque no se describe la incidencia de hipogammaglobulinemia persistente como la que muestran nuestros pacientes con necesidad de replazamiento externo mantenido que ha demostrado su eficacia para la prevención de infecciones¹. A pesar de que esta substitución tiene beneficios potenciales, implica numerosas visitas hospitalarias de duración considerable, efectos secundarios y gastos económicos elevados.

El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes que desarrollan una hipogammaglobulinemia crónica, así como conocer el grado de satisfacción con el cambio de inmunoglobulina subcutánea como tratamiento crónico. De forma secundaria, se pretende evaluar las infecciones asociadas durante el tratamiento sustitutivo con gammaglobulina y si existen diferencias entre ambas vías de administración.

En nuestro estudio con 175 pacientes, 3 de ellos (2%) desarrollaron hipogammaglobulinemia crónica postrasplante. Los 3 pacientes comparten factores descritos en la bibliografía involucrados en una reconstitución inmune pobre o incompleta como son la edad precoz del trasplante, diagnóstico de base onco-hematológico, tratamiento con rituximab por reactivación del virus Epstein-Barr, acondicionamiento mieloablatoivo (en 2 pacientes) y tratamiento inmunosupresor por presencia de EICR.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor CD20 de las células B. Las células B *naïve* (CD20⁺ IgD⁺ CD27⁻) se forman en la médula ósea y migran a los órganos linfoides secundarios para su diferenciación en células B de memoria con cambio isotipo o *switched* (CD20⁺ IgD⁻ CD27⁺). Posteriormente, recirculan hacia la sangre periférica y hacia los tejidos linfáticos o se convierten en células plasmáticas permaneciendo en la médula ósea. El receptor CD20 es expresado únicamente en las células B que se encuentran en sangre periférica y no se expresa en células plasmáticas. Por ello, el anticuerpo anti-CD20 no afecta a dichas células y, por tanto, no se genera una depleción completa de los linfocitos B¹².

Unos niveles bajos de células B de memoria *switched* y un aumento de células B *naïve*, como muestran nuestros

pacientes, se ha descrito durante la reconstitución posterior al tratamiento con rituximab¹². Esto sugiere que la predominancia de células B *naïve* durante la reconstitución podría contribuir a la duración de la hipogammaglobulinemia. Esta población incluye las células B reguladoras que previenen la recaída de la enfermedad hematológica al promover la tolerancia inmunológica mediante la producción de IL-10, IL35 y TGF- β que suprimen la expansión de linfocitos proinflamatorios¹². Nuestros pacientes mantienen en sus últimos análisis valores anormalmente altos de células B *naïve* y valores de células B memoria *switched* por debajo del percentil 10 de normalidad por edad¹³, hecho que explica la persistencia de hipogammaglobulinemia G y la necesidad de administración externa.

Se ha reportado que la incidencia de hipogammaglobulinemia transitoria o persistente después del uso de rituximab en adultos varía entre el 15 y el 40%³. En los casos de hipogammaglobulinemia persistente se han descrito otros factores concomitantes como los regímenes asociados con fludarabina, ciclofosfamida o micofenolato de mofetil (este último inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos y previene la activación de las células B y T)¹⁴. Los 3 fármacos están presentes en los tratamientos de nuestros pacientes. En otros casos resulta de una inmunodeficiencia primaria encubierta¹², por lo que la etiología de la hipogammaglobulinemia persistente se considera multifactorial.

En el estudio de Sudin M, et al.² (2015) se observa que los pacientes más jóvenes, los que presentan EICR y aquellos con niveles más altos de IL6 y IL7 pre-trasplante presentan con mayor frecuencia hipogammaglobulinemia persistente. Estas interleucinas mantienen a los linfocitos B en su fase más inmadura o estadios transicionales e inhabilitan el cambio de isotipo de inmunoglobulina, que explicaría por qué los pacientes con hipogammaglobulinemia G tienen niveles aceptables de IgM y pobres en IgA, como también hemos observado en nuestros pacientes. Además, se debe considerar que los bajos niveles de linfocitos T-helper tras un TPH, como también presentan nuestros pacientes, contribuyen a la hipogammaglobulinemia G. Los linfocitos T-helper son necesarios para el cambio de isotipo de inmunoglobulina, y en ausencia de ellos el linfocito B es activado por antígenos independientes del timo, con producción de IgM, pero no de IgA ni de IgG.

Después de un TPH los pacientes presentan una susceptibilidad aumentada para infecciones víricas, bacterianas y fúngicas. Este aumento de riesgo es debido, en parte, a la hipogammaglobulinemia que se produce en el periodo inicial tras el TPH. Generalmente, la recuperación de los linfocitos B se produce entre los 6 y 9 meses postrasplante, la IgM lo hace entre los 4 y 6 meses, mientras que la normalización de la IgG puede retrasarse hasta 12 meses o más en caso de complicaciones¹, por lo que la administración profiláctica de IgG intravenosa es necesaria en estos casos. A pesar de que actualmente las guías no recomiendan la administración rutinaria en todos los pacientes, sí que propone al menos mantener unos niveles de IgG ≥ 400 mg/dl para disminuir el número de infecciones, lo que sí ha demostrado ser efectivo en numerosos estudios^{1,15}.

En el caso de nuestros pacientes, los 3 recibieron IgG intravenosa de forma profiláctica manteniendo niveles superiores a 400 mg/dl durante el tiempo que permanecen con hipogammaglobulinemia. Con el paso del tratamiento

a vía subcutánea, no se registran diferencias a nivel de infecciones bacterianas, manteniéndose libres de dicha complicación durante todo el seguimiento del estudio.

Se ha evaluado en numerosos estudios la eficacia de las inmunoglobulinas por vía subcutánea en pacientes adultos y en niños menores de 12 años^{10,16} con inmunodeficiencias primarias y secundarias^{10,17-22}, e incluso en niños menores de 5 años²⁰, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas respecto al número y la gravedad de las infecciones^{18,21,22}.

En el estudio de Sudin M, et al.¹ (2012) se compara el uso de inmunoglobulina subcutánea con intravenosa en pacientes pediátricos sometidos a TPH, encontrando que los pacientes que reciben tratamiento vía subcutánea presentan mayor estabilidad en los niveles de IgG con menos efectos secundarios y sin diferencias significativas en cuanto al número de infecciones. A nivel familiar fue bien valorada y se agradeció la reducción de visitas médicas. No se registraron dificultades durante el aprendizaje de la administración de gammaglobulina subcutánea.

Considerando las limitaciones de nuestro estudio (bajo número de pacientes, encuesta no validada y retrospectiva realizada a padres la primera e hijos la segunda) hemos observado que para los 3 pacientes el cambio de gammaglobulina intravenosa a subcutánea ha supuesto una gran mejora en su calidad de vida. Aunque el cuestionario utilizado no esté validado, nuestros resultados coinciden con los datos descritos en la bibliografía con un aumento de los índices de calidad de vida y satisfacción del paciente²³⁻²⁶, tanto en adultos como en niños que han recibido inmunoglobulina subcutánea afectos de una inmunodeficiencia primaria.

Además de la eficacia demostrada y de la experiencia positiva con las inmunoglobulinas subcutáneas, se ha demostrado también una reducción del coste²⁷⁻³⁰ y de las necesidades de visitas hospitalarias. Es por ello, que parece razonable ofrecer este tratamiento a los pacientes que ya no tienen acceso por vía venosa central, que siguen precisando tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas tras el trasplante y que no requieren ingreso hospitalario.

Conclusiones

A pesar del limitado número de pacientes de este estudio, que impide establecer conclusiones a nivel poblacional, podemos afirmar que el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina subcutánea, Hizentra® al 20%, ha sido igual de eficaz que la vía intravenosa sin evidenciarse un aumento en las infecciones bacterianas. Además, ha supuesto una mejora de la calidad de vida y mayor comodidad expresada por los propios pacientes. La flexibilidad que ofrece este tratamiento supone un gran avance para los pacientes pediátricos que requieren continuadas visitas al hospital.

En lo referente al origen de la hipogammaglobulinemia crónica tras un TPH podemos observar que los pacientes presentan diferentes factores que podrían justificarlo. Cabe destacar el uso de rituximab como el más evidente y relacionado directamente en la reconstitución inmunológica de las células B de memoria *switched*. A pesar de esto, los 3 pacientes comparten muchos otros factores concomitantes, por ende no es posible atribuirlo a esta única causa.

Financiación

Beca IgMAPs recibida el 13/09/17.

Conflicto de intereses

Este estudio ha sido realizado gracias a una beca IgMAPs del laboratorio CSL Behring. «CSL Behring S.A provided medical writing support and grant, having no role in the review or development of the publication».

Bibliografía

1. Sudin M, Nordin K, Jostemyr Y, Winiarski J. Subcutaneous IgG replacement after pediatric SCT. *Pediatr Transplant*. 2012;16:866-71.
2. Sudin M, Remberger M, Lindqvist H, Omazic B, Sundberg B, Uzunel M, et al. Hypogammaglobulinemia in Children after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cytokine Mediated Immunoglobulin Isotype Class Switch Arrest? *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:890-6.
3. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol*. 2014;5:1-6.
4. Norlin A-C, Sairafi D, Mattsson J, Ljungman P, Ringdeñ O, Remberger M. Allogeneic stem cell transplantation: low immunoglobulin levels associated with decreased survival. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:267-73.
5. Frangoul H, Min E, Wang W, Chandrasekhar R, Calder C, Evans M, et al. Incidence and risk factors for hypogammaglobulinemia in pediatric patients following allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:1456-9.
6. Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:329-48.
7. Storek J, Wells D, Dawson A, Storer MB, Maloney GD. Factors influencing B lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2001;98:489-91.
8. Compagno N, Cinetto F, Semenzato G, Agostini C. Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: A single-center experience in 61 patients. *Haematologica*. 2014;99:1101-6.
9. Abolhassani H, Salehi Sadaghiani M, Aghamohammadi A, Ochs D, Rezaei HM. Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin Versus Hospital-Based Intravenous Immunoglobulin in Treatment of Primary Antibody Deficiencies: Systematic Review and Meta Analysis. *J Clin Immunol*. 2012;32:1180-92.
10. Borte M, Bernatowska E, Ochs DHM, Roifman C, Vivaglobin Study Group. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:357-64.
11. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Qual Life Res*. 2005;14:1683-91.
12. Sacco AK, Abraham SR. Consequences of B-cell-depleting therapy: Hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy*. 2018;10:713-28.
13. Garcia-Prat M, Alvarez-Sierra D, Aguiló-Cucurull A, Salgado-Perandrés S, Briongos-Sebastian S, Franco-Jarava C, et al. Extended Immunophenotyping Reference Values in a Healthy Pediatric Population. *Cytometry B Clin Cytom*. 2019;96:223-33.

14. Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, et al. Risk factors for hypogammaglobulinemia after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:859–61.
15. Foster H, Susan Cheng J, Nguyen W, Krance N-Y, Martinez RC. Immunoglobulin prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65:e27348.
16. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol.* 2011;141:90–102.
17. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous Immunoglobulin for Primary and Secondary Immunodeficiencies: An Evidence-Based Review. *Drugs.* 2013;73:1307–19.
18. Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Melamed I, Paris K, et al. Efficacy Safety, and Pharmacokinetics of a Novel Human Immune Globulin Subcutaneous, 20% in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in North America. *J Clin Immunol.* 2016;36:700–12.
19. Vultaggio A, Azzari C, Ricci S, Martire B, Palladino V, Gallo V, et al. Biweekly Hizentra® in Primary Immunodeficiency: A Multicenter. Observational Cohort Study (IBIS). *J Clin Immunol.* 2018;38:602–9.
20. Patel CN, Gallagher JLJ, Ochs D, Prescott Atkinson H, Wahlstrom T, Dorsey JM, et al. Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy with Hizentra® is Safe and Effective in Children Less Than 5 Years of Age. *J Clin Immunol.* 2015;35:558–65.
21. Chapel MH, Spickett P, Ericson G, Engl DW, Eibl M, Bjorkander MJ. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol.* 2000;20:94–100.
22. Ochs D, Gupta H, Kiessling S, Nicolay P, Berger UM, Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2006;26:265–73.
23. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:936–42.
24. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:936–42.
25. Zampelli RA. Improving Quality of Life at Home for Pediatric Patients and Families With Primary Immune Deficiencies Using Subcutaneous Immune Globulin Infusions. *Home Health Care Manag Pract.* 2007;19:431–5.
26. Gardulf A, Borte M, Ochs D, Nicolay HU, Vivaglobin Clinical Study Group. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol.* 2008;126:81–8.
27. Martin A, Lavoie L, Goetghebeur M, Schellenbe R. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfus Med.* 2013;23:55–60.
28. Maroto Hernando M, Soler Palacín P, Martín Nalda A, Oliveras Arenas M, Español Boren T, Figueras Nadal C. Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencia común variable. Primera experiencia en España. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:111–9.
29. Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:713–30.
30. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2004;112:1–7.