

## Inmunodeficiencias Primarias: un reto para la inmuno-genética

### Primary immunodeficiencies: a challenge for immuno-genetics

Amanda Alonso Valle<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8451-6615>

Belkys Candelaria Gómez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1569-6381>

Liana Valdés Lanza<sup>3</sup> \* <https://orcid.org/0000-0002-8514-6046>

<sup>1</sup> Residente de 3er año de Genética Clínica. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Residente de 3er año de Inmunología. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

\* Contacto para la correspondencia: [lianavaldes1993@gmail.com](mailto:lianavaldes1993@gmail.com)

## RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias constituyen un grupo de más de 300 enfermedades frecuentemente graves y a menudo mortales que reflejan un déficit cuantitativo y/o cualitativo en uno o más componentes del sistema inmunológico. Son el resultado de defectos genéticos heredados que suelen afectar a 1 de cada 8000 a 10000 nacidos vivos. Las manifestaciones clínicas suelen ser muy variadas, debido a que en su mayoría presentan una amplia heterogeneidad genética, pueden estar dadas por infecciones (comunes recurrentes, comunes graves, o raras y graves), inflamación, autoinmunidad, malignidad, o alergia. Teniendo en cuenta que a los profesionales médicos de diversas especialidades les es difícil identificar cuando están en presencia de una IDP, se propone como objetivo: describir las características clínicas, epidemiológicas, inmunológicas y genéticas de las IDP. Para la realización de la revisión bibliográfica se utilizaron 27 referencias bibliográficas.

**Palabras Clave:** inmunodeficiencias primarias; sistema inmune; respuesta inmune.

## ABSTRACT

Primary immunodeficiencies constitute a group of more than 300 frequently serious and often fatal diseases that reflect a quantitative and / or qualitative deficit in one or more components of the immune system. They are the result of inherited genetic defects that usually affect 1 in 8,000 to 10,000 live births. The clinical manifestations are usually very varied, because they mostly have a wide genetic heterogeneity, they can be caused by infections (common recurring, common serious, or rare and serious), inflammation, autoimmunity, malignancy, or allergy. Given that medical professionals of various specialties find it difficult to identify when they are in the presence of an primary immunodeficiency, it is proposed as an objective: to describe the clinical, epidemiological, immunological and genetic characteristics of Primary immunodeficiency. For the literature review, 27 bibliographic references were used.

**Keywords:** primary immunodeficiency's; immune system; immune response.

Recibido: 29/01/2020

Aprobado: 15/03/2020

## INTRODUCCIÓN

Los eventos que controlan el desarrollo de la respuesta inmune, son complejos y finamente regulados por: receptores de superficie, que median la capacidad de comunicación con las células de los diferentes microambientes o la respuesta a interleukinas, factores de transcripción, modificaciones epigenéticas, eventos de recombinación y reparación del genoma, entre otros. Todos en conjunto actúan con la finalidad de garantizar que los componentes celulares del sistema inmune se desarrollen y adquieran características fenotípicas y funcionales, que le permitan evaluar la información transmitida por las células accesorias, a fin de establecer un patrón de respuesta funcional que favorezca el reconocimiento de antígenos propios, extraños o modificados y de esta manera montar una respuesta efectora adecuada para eliminar a posibles agentes peligrosos, pero preservando la integridad de los tejidos propios.<sup>(1)</sup>

La actividad anti-infecciosa en el ser humano se logra gracias a una extraordinaria organización del sistema inmune que controla a la gran mayoría de los microorganismos infecciosos que atacan al ser humano.<sup>(2)</sup>

Las enfermedades por inmunodeficiencias son un grupo de trastornos frecuentemente graves y a menudo mortales que reflejan un déficit cuantitativo y/o cualitativo en uno o más componentes del sistema inmunológico, afectándose la homeostasis anti infecciosas, que se manifiesta en la aparición de infecciones recurrentes, entre otros, síntomas y signos no menos importantes. Las causas pueden estar presentes desde el nacimiento debido a la alteración de un gen (inmunodeficiencias primarias (IDP) o desarrollarse con el paso de los años secundario a otra afección o condición (inmunodeficiencias secundarias).<sup>(2,3)</sup>

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de más de 300 defectos del sistema inmunitario, tanto en sus componentes hematopoyéticos como en los no hematopoyéticos. Dichos defectos pueden presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, ya sea con infecciones (comunes recurrentes, comunes graves, o raras y graves), inflamación, autoinmunidad, malignidad, o alergia.<sup>(4,5)</sup>

En 1952, O. Bruton describió la primera IDP, la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; más tarde se identificó que el responsable es el gen mutado de *BTK*.<sup>(6)</sup>

También en la década de los 50 se describe la enfermedad granulomatosa crónica. En la década siguiente se describen nuevas IDP, entre ellas el déficit selectivo de IgA, el síndrome de hiper IgM y la anomalía de Di George. A finales de los años 60, la nomenclatura de las IDP era insuficiente, por tal motivo la OMS reúne a los expertos para crear una clasificación coherente de estas enfermedades. Esta clasificación fue sujeta a revisión cada dos años a fin de actualizarla; a partir de 1996 esta clasificación recibió el aval de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS por sus siglas en inglés).<sup>(3)</sup>

#### *Epidemiología:*

Las IDP pueden evidenciarse a cualquier edad, sin embargo, con frecuencia se manifiestan durante la infancia (55 % del total de casos).<sup>(7)</sup>

En cuanto al sexo, las IDP son más frecuentes en hombres debido al patrón de herencia ligado al cromosoma X.<sup>(6)</sup>

Tanto la distribución como la prevalencia de las IDP varían entre los distintos grupos humanos debido a las características genéticas y al acceso a los recursos diagnósticos.<sup>(6)</sup>

La OMS reconoce 300 tipos de IDP en la actualidad. Aproximadamente 1/8000 a 10000 individuos tienen una IDP genética o congénita que afecta su salud, lo que representa aproximadamente 10 millones de personas en el mundo, sin considerar que del 70 al 90 % permanecen sin diagnóstico, lo que constituye un subregistro en la mayoría de los países.<sup>(8)</sup>

Según su tipo, la incidencia de las IDP oscila entre 1:300 a 1:700 casos en población caucásica portadora de déficit selectivo de IgA (SIGAD), en su mayoría sin síntomas, y hasta 1:200 000 en portadores de enfermedad granulomatosa crónica.<sup>(9)</sup>

En pacientes sintomáticos, la incidencia varía de 1:10 000 a 1:20000 y la prevalencia es de 1:10 000 a 1:12 000 en la población general; en las comunidades con consanguinidad, su incidencia puede ser mayor.<sup>(9)</sup>

En Noruega la tasa llega a 6,8/100.000 habitantes, mientras que en Australia, que no incluye déficit de IgA ni de complemento, la tasa disminuye a 2,8/100.000 habitantes.<sup>(10)</sup>

Según la actualización del registro Europeo de Inmunodeficiencias Primarias España y Francia son los países con mayor prevalencia de IDP, con una incidencia de 1/10.000 recién nacidos vivos.<sup>(11)</sup>

El diagnóstico de IDP aún representa un reto en muchos países de Latinoamérica, incluido el Perú, donde tan solo se reporta 1 caso por cada 516 000 habitantes. Sin embargo, se esperaría aproximadamente 300 casos de IDP por año, según la prevalencia global y la expectativa de nacidos vivos en el Perú.<sup>(12)</sup>

En Cuba se han diagnosticado IDP desde el año 1966, y no han sido registrados los casos con anterioridad. En septiembre del 2004 se inicia un proyecto multicéntrico con participación de las diferentes provincias del país para el registro de las IDP en Cuba. Este constituye el primer informe e incluye a todos los pacientes vivos diagnosticados en el tiempo hasta abril/2017. Hasta esta fecha se han registrado un total de 303 pacientes con IDP en nuestro país.<sup>(8)</sup>

Las inmunodeficiencias de anticuerpos son las más frecuentes (52,8 %) y dentro de ellas predomina la deficiencia selectiva de IgA, siguiendo en frecuencia las IDP combinadas (18 %), las asociadas a defectos del fagocito (12,2 %), las deficiencias del complemento (8,5 %) con predominio del edema angioneurótico familiar (deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa), los síndromes bien definidos (6,93 %), le siguen los defectos de la inmunidad innata (1,6 %) y los síndromes autoinflamatorios (0,3 %).<sup>(8)</sup>

El mayor número de enfermos corresponde a la provincia de La Habana, por tener mayor número de consultas médicas y mayores recursos para el diagnóstico, seguida por las provincias de Ciego de Ávila (10,5%), Las Tunas (10,2%), Pinar del Río (10,2%) y Sancti Spíritus (8,5 %) y mucho menor en el resto de las provincias. Dentro de los defectos de la inmunidad innata se encuentran 2 candidiasis mucocutánea crónica, 2 deficiencias de las células NK y otra no clasificada. Solamente se ha reportado un síndrome autoinflamatorio PFAPA (Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) en el registro de Pinar del Río.<sup>(8)</sup>

## **DESARROLLO**

Se han propuesto diversas clasificaciones de las IDP con base en criterios como la edad de inicio, el tipo de susceptibilidad a los agentes infecciosos y la localización de la infección.<sup>(6)</sup>

La clasificación más reciente, de 2017 (ver anexo 1), fue propuesta por expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología” (IUIS, *International Union of Immunological Societies*). Los nuevos desordenes desde el 2015 representan un impresionante espectro de fenotipos. Existen 354 desordenes distintos con 344 diferentes genes afectados.<sup>(13)</sup>

Actualización de la Clasificación de las Inmunodeficiencias Primarias según su fenotipo:<sup>(13)</sup>

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral

- . Inmunodeficiencia severa combinada (linfopenia de células T CD3)
- . Inmunodeficiencia Combinada no severa.

2. Inmunodeficiencias combinadas con características específicas o relacionadas con un síndrome.

a)

- . Trombocitopenia congénita.
- . Defectos en la reparación del ADN.
- . Displasias inmuno-óseas.
- . Afecciones del timo con anomalías congénitas.

b)

- . Síndromes de Hiper IgE.
- . Disqueratosis congénitas.
- . Defectos del metabolismo de la vitamina B12 y el ácido fólico.
- . Ectodermodisplasia anhidrótica con inmunodeficiencia.
- . Otras

3. Deficiencias predominantemente de anticuerpo.

- . Hipogammaglobulinemias.
  - Con ausencia de células B.
  - Con presencia de células B mayor de 1%
  - Otras.

4. Enfermedades de disregulación inmune.
  - . Linfohistiositosis hemofagocítica y susceptible al EBV.
  - . Asociado a Autoinmunidad y otros.
5. Defectos congénitos en el número o función de fagocitos.
  - . Con Neutropenia.
    - Asociado a síndromes.
    - No asociados a síndromes.
  - . Afectación funcional:
    - Asociado a síndromes.
    - No asociado a síndromes.
6. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata.
  - . Asociado a infecciones bacterianas y parasitarias.
  - . Enfermedad mendeliana susceptible a mycobacterias (MSMD) e infecciones virales.
7. Trastornos autoinflamatorios.
8. Deficiencias del complemento
  - . Susceptible a infecciones
    - Alta
    - Baja
9. Fenocopias de IDP.
  - . Asociado a mutaciones somáticas.
  - . Asociado con Auto-anticuerpos.

Anteriormente se expuso la clasificación más actualizada de las IDP (2017) y se citan algunos ejemplos de cada grupo.

#### *Papel de la Genética en las Inmunodeficiencias Primarias.*

Las IDP son enfermedades con una etiología genética o hereditaria: un gen sufre una mutación que se traduce en la síntesis anormal de una proteína, lo que da lugar a una

susceptibilidad anormal de un agente infeccioso, con un patrón de herencia determinado. Una misma mutación en un mismo gen específico puede generar diferentes expresiones fenotípicas.<sup>(6)</sup>

El patrón de herencia predominante es autosómico recesivo (AR); sin embargo, hay entidades con herencia autosómica dominante (AD) o ligada al X (LX).<sup>(11)</sup>

Por otro lado, existen individuos con clara susceptibilidad a infecciones en quienes no se ha detectado un gen responsable; de su estudio surgirán las nuevas descripciones de las IDP.<sup>(6)</sup>

Los dos tipos de transmisión hereditaria más frecuentes son el ligado al cromosoma X (antecedentes familiares de varones fallecidos durante la infancia temprana) y el autosómico recesivo (la consanguinidad entre los padres incrementa la posibilidad). Algunas familias no tienen un tipo de herencia definido aun cuando hay más de un integrante afectado y con mayor susceptibilidad a las infecciones (antecedente de muerte en la infancia de individuos de uno u otro sexo). El antecedente familiar negativo no excluye la posibilidad de una IDP debido a que pueden darse algunas de las siguientes situaciones:

- . La madre es portadora de una enfermedad ligada al cromosoma X y ella no lo sabe.
- . Ambos padres son portadores de una enfermedad autosómica recesiva.
- . La anomalía genética es *de novo*, por una mutación durante el proceso de fertilización del espermatozoide al ovocito.<sup>(6)</sup>

#### *Manifestaciones Clínicas:*

Las IDP se suelen diagnosticar en la infancia, especialmente en el primer año de vida. Sin embargo, hasta en un 25% de los casos se diagnostican en la edad adulta. Debido a la alteración cuantitativa/cualitativa del sistema inmune, cursan característicamente con infecciones recurrentes y persistentes que pueden estar producidas por gérmenes oportunistas, fenómenos autoinmunes (hasta un 25% de los casos en las IDP por alteraciones de los anticuerpos —Ac—) y mayor incidencia de neoplasias o fenómenos atópicos.<sup>(11)</sup>

Las IDP se manifiestan principalmente con infecciones, cuyas características pueden hacer sospechar el diagnóstico:

1. Recurrencia: No hay un evento aislado infeccioso, sino que las infecciones son recurrentes y su cronicidad puede llevar a daño permanente de un órgano. El diagnóstico diferencial de la neumonía recurrente relacionada con bronquiectasia incluye la inmunodeficiencia humoral. De igual forma, la recurrencia de otitis o sinusitis debe hacer pensar en inmunodeficiencia de antígenos polisacáridos específicos.

2. Severidad: Algunos pacientes con IDP comienzan sus manifestaciones con infecciones banales que posteriormente evolucionan a eventos severos por los que requieren hospitalización, por ejemplo, por sepsis, meningitis o abscesos profundos (en hígado o anal)
3. Agentes etiológicos: Las IDP pueden ser causadas por agentes etiológicos oportunistas (micobacterias, *Nocardia*, *Aspergillus* o *Pneumocystis*, entre otros). El tipo de susceptibilidad infecciosa depende de la IDP, de ahí la importancia de los aislamientos, por ejemplo:
  - A bacterias y enterovirus, inmunodeficiencias humorales.
  - A bacterias y hongos, enfermedad granulomatosa crónica.
  - A virus, hongos y bacterias, inmunodeficiencia combinada severa.
  - A micobacterias o salmonella, inmunodeficiencia por defecto del receptor IL12RB1.
4. Cronicidad: La infección no mejora con los tratamientos ordinarios (por ejemplo, la candidiasis que tiene su base en el defecto de la molécula CARD 9).
5. Respuesta a agentes antimicrobianos: No hay mejoría satisfactoria con la administración de antibióticos, y hay recaída cuando éstos se suspenden por haberse completado el esquema o se tienen que emplear esquemas terapéuticos más agresivos, largos o combinados (antibióticos más antimicóticos o antivirales).
6. Reacciones adversas a vacunas. Las vacunas de agentes vivos atenuados pueden causar infección en pacientes con IDP. La infección por la vacuna BCG se observa en enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada severa y en pacientes con defectos del eje IL12/IFN $\gamma$ . La infección por la vacuna de Sabin se observa en pacientes con agammaglobulinemia. El antecedente de reacción adversa por administración de agentes vivos debe ser un signo de alerta.<sup>(6)</sup>

*Otras características clínicas no infecciosas:*

- Patrón familiar: Antecedente de muertes en la infancia sin una etiología determinada.
- Peso y talla: En la infancia, la cronicidad de las infecciones relacionadas con IDP tiene repercusión en el peso y la talla, sin embargo, la talla y el peso normales no descartan una IDP. Algunos adultos con inmunodeficiencia común variable cursan con granulomas en intestino y peso bajo.

- Tejido linfoide. La ausencia de amígdalas y ganglios se observa en las agammaglobulinemias (ausencia de inmunoglobulinas séricas), así como la ausencia de timo en la inmunodeficiencia combinada severa o síndrome de Di George.
- Fenotipos clínicos característicos. En general, las IDP se presentan con mayor susceptibilidad a infecciones sin ninguna otra manifestación, pero en ocasiones tienen un fenotipo clínico característico como implantación baja de orejas, micrognatia, hipertelorismo, úvula bífida y defectos cardíacos en el síndrome de Di George; facies tosca en el adulto con síndrome de hiper IgE (patrón autosómico dominante); Petequias y eccema en la enfermedad de Wiskott-Aldrich; cabellos plateados en los síndromes de Griscelli y Chediak-Higashi; así como telangiectasias oculares en el síndrome de ataxia telangiectasia.
- Autoinmunidad: En general, los pacientes con IDP tienen mayor riesgo (respecto a la población general) de presentar eventos autoinmunes como anemia hemolítica, plaquetopenia, vitíligo, lupus eritematoso sistémico o anemia perniciosa.
- Neoplasias: Al igual que la autoinmunidad, los pacientes con IDP tienen mayor riesgo de padecer neoplasias, principalmente linfoma.<sup>(6)</sup>

#### *Criterios de Sospecha.*

La sospecha clínica es la clave del diagnóstico. Los especialistas más implicados en el diagnóstico son los pediatras, médicos de atención primaria, otorrinolaringólogos y neumólogos. Sin embargo, cualquier médico debe sospechar una IDP ante alguno de los siguientes patrones clínicos y en presencia de antecedentes familiares, de acuerdo con los protocolos de diagnóstico de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y la Sociedad Española de Pediatría.<sup>(11)</sup>

1. Historial de infecciones persistentes o de repetición, especialmente aquellas que afectan al tracto respiratorio y son producidas por bacterias piogénicas o por gérmenes oportunistas; presencia de bronquiectasias, formación de abscesos cutáneos recurrentes o abscesos profundos e incluso infecciones con un curso inusualmente grave.
2. Retraso en el desarrollo pondoestatural o diarrea crónica.
3. Combinación típica de manifestaciones clínicas que podrían encuadrarse dentro de un síndrome (ataxia-telangiectasia, Di George, Wiskott-Aldrich, etc.).
4. Enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica asociada al historial de infecciones.
5. Síndrome linfoproliferativo o neoplasias en la infancia.
6. Historia de angioedema.<sup>(11)</sup>

Una propuesta adoptada en la provincia de Cienfuegos incluye: <sup>(3)</sup>

- 4 o más otitis en un año.
- 2 o más sinusitis graves en un año.
- 2 o más neumonías en un año.
- 2 meses o más con tratamiento de antibiótico oral con poca respuesta. Necesidad de antibiótico parenteral para erradicar las infecciones.
- Fallo del niño para crecer o ganar peso normalmente.
- Abscesos en órganos, abscesos recurrentes profundos en la piel.
- Aftas orales, infecciones micóticas de la mucosa, infecciones micóticas extensas o persistentes de la piel.
- 2 o más infecciones graves en un año (bronconeumonías, sepsis generalizada, meningoencefalitis, osteomielitis, artritis séptica, etc).
- Historia familiar de inmunodeficiencia primaria, muerte infantil inexplicable, consanguineidad de los padres.
- Infecciones virales, bacterianas o micóticas recurrentes, severas o persistentes. Presentaciones atípicas de cuadros infecciosos.
- Diarreas prolongadas o recurrentes.
- Lesiones extensas de piel (molusco contagioso, verrugas vulgares y eczema).
- Retardo en la caída del cordón umbilical de más de 4 semanas.
- Reacciones adversas a vacunas vivas atenuadas (BCG, Polio oral, PRS).
- Linfopenia persistente (menor o igual a 2500 células/ uL) u otra citopenia, leucocitos sin infección. <sup>(3)</sup>

Los signos de alarma más frecuentemente reportados y/o a los que mayor valor diagnóstico se le atribuyen, fueron seleccionados para integrar la relación de signos de alarma o sospecha de una IDP. Se considerará caso sospechoso de IDP todo paciente que presente al menos dos signos de los establecidos. En estos casos se les dará un seguimiento clínico por período de dos años, de no aparecer más sintomatología sugestiva de una inmunodeficiencia se les dará de alta de la consulta de inmunología. <sup>(3)</sup>

La literatura considera que las infecciones recurrentes por sí solas no constituyen signos de alarma, solo se debe considerar cuando se trata de infecciones graves, atípicas o con

mala respuesta al tratamiento de antibióticos. Ante infecciones a repetición en un solo órgano se debe descartar un defecto anatómico o funcional de este antes de estudiar una IDP. <sup>(3)</sup>

En la clasificación de IDP propuesta en 2015 por la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología se reconoce que éstas pueden presentarse sin infecciones, tan solo con eventos autoinflamatorios como fiebre, artritis, rash, enfermedad inflamatoria intestinal o angioedema. <sup>(6)</sup>

*Diagnóstico:*

Debido a que las inmunodeficiencias primarias pueden presentarse bajo la forma de infecciones “comunes”, la falta de conocimiento y familiaridad ha derivado en que de 70 a 90% de las personas afectadas por estas inmunodeficiencias no sean diagnosticadas, toda vez que los profesionales de la salud tratan dichas infecciones asociadas con inmunodeficiencias primarias como cualquiera otra “infección común”. <sup>(5)</sup>

En el diagnóstico de presunción deben descartarse las inmunodeficiencias secundarias a: <sup>(6)</sup>

1. Causas mecánicas:

- Obstrucción o ruptura de las barreras naturales.
- Mucoviscidosis, estenosis de vías urinarias, fugas de líquido cefalorraquídeo, dermatitis atópica o quemaduras.

2. Causas inmunológicas:

- Pérdida de inmunoglobulinas por riñón o intestino.
- Infección por VIH.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Neoplasias (leucemias, linfomas).
- Quimioterapia.
- Lupus eritematosos sistémico.
- Diabetes Mellitus.
- Desnutrición.

El proceso de diagnóstico de las IDP se basa en la evaluación cuidadosa de la historia clínica, familiograma y examen físico. En un número significativo de pacientes, las

pruebas inmunológicas de rutina (como el hemoleucograma, la electroforesis de proteínas, la dosificación de IgIV, subclases de IgG y anticuerpos específicos en suero) permiten identificar si existe algún grado de inmunodeficiencia humoral. La citometría de flujo ha facilitado la caracterización detallada de las anormalidades inmunes al dotar de elementos para definir fenotípicamente múltiples subpoblaciones celulares y la expresión de moléculas relacionadas con funciones específicas, así como la linfoproliferación, la citotoxicidad y la apoptosis, entre otras. Por otro lado, pruebas específicas facilitan la evaluación de la producción de citocinas intracelulares en subpoblaciones definidas e, incluso, la evaluación de la actividad celular, incluyendo la fosforilación de proteínas, glucosilación, movilización del calcio y otros iones. <sup>(14)</sup>

En primer lugar, se solicitará un hemograma completo con fórmula leucocitaria y una determinación de inmunoglobulinas (Ig): IgG, IgA e IgM. En el estudio microbiológico se ha de tener en cuenta que las serologías pueden no ser valorables y que, por tanto, es preferible solicitar técnicas moleculares como PCR para tratar de identificar al patógeno responsable. Las pruebas a solicitar posteriormente dependerán de los resultados de estas pruebas iniciales y de la clínica del paciente. <sup>(11)</sup>

*Biometría hemática:* La presencia de linfopenia orienta a una IDP de tipo celular (dependiente de linfocitos T). La neutropenia con  $< 500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> explica la ocurrencia de infecciones, sin embargo, un valor normal no descarta neutropenia cíclica. La citopenia autoinmune también se relaciona con IDP. <sup>(6)</sup>

*Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM, IgA, IgE).* La IgG es valorable después de los 4 meses de vida extrauterina debido a que antes de esa edad es de origen materno. Es indispensable interpretar los niveles de acuerdo con los valores de referencia según la edad. La disminución de inmunoglobulinas sugiere inmunodeficiencia humoral (linfocitos B) o combinada (linfocitos T y B). <sup>(6)</sup>

La Citometría de Flujo (CMF) es una técnica ampliamente disponible que permite cuantificar de forma rápida subpoblaciones linfocitarias (por ejemplo, linfocitos T, B y células *natural killer* —NK—), así como investigar la presencia o no de determinadas proteínas, tanto de manera basal como tras estimulación antigénica. <sup>(11)</sup>

El estudio del fenotipo linfocitario incluye diferentes marcadores específicos de linaje en la superficie de la membrana celular, que se basa en el patrón de migración y diferenciación de cada subpoblación en el contexto del sistema inmune en el organismo. Por lo anterior, es de gran importancia conocer la cuantificación de poblaciones y subpoblaciones linfocitarias para orientar el estudio que permite profundizar en estas alteraciones y definir un diagnóstico en enfermedades que muestran un amplio polimorfismo clínico. <sup>(15)</sup>

*Células T*

Los linfocitos T se identifican mediante su separación de los linfocitos totales utilizando el marcador característico CD3. De estos se separan los linfocitos colaboradores (CD4+) de los citotóxicos (CD8+). A partir de cada uno de ellos, utilizando los marcadores CD45RA y el receptor de quimiocina tipo 7(CCR7) se distinguen los linfocitos *naive* o vírgenes (CCR7+CD45RA+), los linfocitos de memoria central (CCR7+CD45RA-), los linfocitos de memoria efectora (CCR7-CD45RA-) y los linfocitos efectores (CCR7-CD45RA+).<sup>(15)</sup>

La separación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ mediante CD45RA y CD45RO permite identificar las células T de memoria (CD45RA-/CD45RO+) y las células T vírgenes y efectoras (CD45RO-/CD45RA+). En cada grupo el marcador CCR7 permite diferenciar dentro de las células de memoria (CD45RA-), las de memoria central (CCR7+) y las de memoria efectora (CCR7-); y dentro de las células T que no son de memoria (CD45RO-/CD45RA+), las células vírgenes (CCR7+) y las células efectoras (CCR7-).<sup>(15)</sup>

### *Células B*

Los linfocitos B se identifican mediante la caracterización (CD3-CD19+). La combinación de los marcadores IgD y CD27 permite la identificación de los linfocitos B vírgenes o *naive* (IgD+ CD27-), las células de memoria previas al cambio de clase, en inglés, *pre-switch memory* (IgD+ CD27+), las de memoria con cambio de clase, en inglés *switchmemory* (IgD-CD27+) y las agotadas o *exhausted B cells*(IgD/CD27-).<sup>(15)</sup>

A partir de las células B vírgenes se distinguen las células transicionales (CD38<sup>high</sup> CD24<sup>high</sup>), que están en un estado más inmaduro. A partir de las *switch memory* se pueden distinguir los plasmablastos (CD38+CD24-), que están en un estadio de maduración previo a las células plasmáticas; y utilizando los marcadores CD38 y CD20, una población que incluye plasmablastos y células plasmáticas (CD38+CD20+).<sup>(15)</sup>

### *Células Dendríticas / Células Natural Killer (NK)/ Monocitos*

Por exclusión de los linfocitos T y los linfocitos B, se hace una selección negativa de los CD3-CD19-CD20-; de esta, es que se seleccionan los monocitos y las células dendríticas y las células NK. Para diferenciar estos tipos celulares, en la misma ventana mediante la lectura de la combinación de marcaje con CD56 vs CD14 se distinguen los monocitos (CD56- CD14+) En los monocitos se puede distinguir entre los clásicos (CD14+CD16-) y los no clásicos(CD14+CD16+). En las células NK(CD56+CD16+), mediante la combinación CD56 vs CD16 es posible distinguir entre los *NKsbright* y los *NKsdim*. Las células dendríticas son CD56-CD14-HLA-DR+ y con la combinación del CD11c y el CD123se pueden diferenciar las células dendríticas mieloides de las plasmacitoides.<sup>(15)</sup>

De forma general la CMF permite identificar alteraciones:

- En la producción de un subgrupo de células implicadas en la respuesta inmune.
- En la expresión de una proteína concreta.

- En la función de una o varias poblaciones celulares. <sup>(11)</sup>

Aunque en raras ocasiones es suficiente para confirmar el diagnóstico, en general es útil para el cribado de las posibles alteraciones genéticas susceptibles de estudio. La primera aplicación de la CMF es la identificación de alteraciones en la diferenciación y maduración de subpoblaciones linfocitarias relacionadas con un defecto genético. Esto permite identificar si la presencia de infecciones de repetición u otros signos/síntomas de IDP están asociados con un defecto en la producción de linfocitos T, B o NK, de alguna subpoblación (por ejemplo, linfocitos T CD8+) o de un estadio madurativo concreto (por ejemplo, linfocitos T *naïve* o linfocitos B de memoria). Las alteraciones numéricas en estas poblaciones son características de las ID combinadas (IDC) y síndromes de IDC (SIDC), aunque también se pueden encontrar en otras IDP (por ejemplo, incremento de linfocitos T dobles negativos en el síndrome linfoproliferativo autoinmune) y permiten no solo confirmar la sospecha de IDP, sino también orientar el diagnóstico genético. Gracias a esto, en ausencia de linfocitos B, T o NK el diagnóstico de sospecha sería de IDC severa (IDCS), mientras que en el caso de identificarse una población/subpoblación disminuida sería de IDC.<sup>(11)</sup>

#### *Estudio genético de las inmunodeficiencias primarias.*

El diagnóstico genético de las IDP es clave por los siguientes motivos: permite categorizar completamente la IDP e instaurar un tratamiento adecuado de forma precoz, mejorando así la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes; posibilita el consejo genético y la búsqueda de un donante para el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alérgico en caso de ser necesario; aporta claves fundamentales para conocer la patogenia de las IDP, lo que permitirá desarrollar nuevas dianas terapéuticas, incluso curativas, como la terapia génica. Aunque la mayoría de las IDP son monogénicas, en los últimos años se ha descrito la implicación de 2 o más genes en algunas de estas entidades<sup>12</sup>. El diagnóstico genético de las IDP es complejo, porque se han descrito más de 250 genes implicados y se sospecha que unos 3.000 genes podrían estar relacionados con las IDP. Sin embargo, en los últimos años, gracias a la implementación progresiva en la práctica clínica de la secuenciación masiva o NGS (*Next Generation Sequencing*), el estudio genético se puede obtener de forma más rápida y barata, y posiblemente sustituirá en un futuro próximo a la secuenciación tradicional por Sanger. La NGS permite identificar mutaciones no descritas previamente, así como diagnosticar casos que hasta ahora no estaban completamente caracterizados. Es importante recordar, sin embargo, que a la complejidad intrínseca de alcanzar un diagnóstico genético de IDP se suma que no siempre existe una correlación clara y constante entre las características clínicas, fenotípicas y genéticas de la enfermedad.<sup>(11)</sup>

#### *Tratamiento de las IDP*

Para el paciente diagnosticado de IDP existen tratamientos disponibles que han mejorado su esperanza y calidad de vida. Entre ellos, remarcamos el uso de inmunoglobulina humana, utilizada en deficiencias primarias de anticuerpos, inmunodeficiencias

combinadas antes del trasplante y hasta que se restablezca la función de las células B y en otros trastornos específicos, y el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) indicado para inmunodeficiencias severas que son letales en los primeros años de vida. <sup>(12)</sup>

De forma general, las infecciones en los pacientes con inmunodeficiencias requieren varios ciclos de antibióticos, esquemas más prolongados, dosis mayores o la administración de antibióticos intravenosos para una respuesta terapéutica favorable. Los antibióticos profilácticos se recomiendan en algunas IDP. <sup>(6)</sup>

Los avances recientes en la caracterización de las IDP han comenzado a expandir el repertorio terapéutico, que se suma a los tratamientos convencionales dirigidos al control de las manifestaciones clínicas de las secuelas y complicaciones. Es posible realizar intervención inmune específica mediante la administración de IgG humana intravenosa o subcutánea, citocinas recombinantes, suplementación enzimática específica e inmunomoduladores (interferón gamma recombinante), lo que ha revelado un aspecto de las IDP antes poco conocido, que cambia significativamente el pronóstico de estas enfermedades. El trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia génica se han convertido en herramientas indispensables para la cura de muchas de estas enfermedades. <sup>(14)</sup>

Otra medida que no debe ser olvidada por los médicos es el uso de productos radiados cuando sea necesaria una transfusión sanguínea. <sup>(6)</sup>

La inmunoglobulina está indicada para pacientes con diagnóstico clínico y por laboratorio de IDP en la que existe deficiencia cuantitativa o cualitativa de anticuerpos. Esta situación se asocia generalmente con sintomatología paralela a infecciones recurrentes. En algunas IDP que cursan con desregulación inmune consistente en síndromes asociados sin deficiencia intrínseca de anticuerpos, la inmunoglobulina también se emplea como inmunomoduladora. <sup>(14)</sup>

Está comprobado que la terapia de remplazo con IgG reduce la frecuencia y la gravedad de las infecciones agudas y crónicas si se mantienen niveles séricos de IgG superiores a 750 mg/dL <sup>8</sup> y con niveles mayores que 800 mg/dL se previene la meningoencefalitis por enterovirus. <sup>(16)</sup>

Por otro lado, además de educar a los pacientes y a sus familiares en los aspectos específicos de las IDP, el personal médico no debería omitir formular las siguientes recomendaciones generales: <sup>(6)</sup>

1. La fiebre debe ser considerada un dato de alarma, tanto en los pacientes pediátricos como en los adultos.
2. Evitar la humedad en la casa y el uso de aire acondicionado (favorecen la inhalación esporas).
3. La limpieza periódica de los juguetes de los niños.

4. Evitar el tabaquismo, tanto el activo como el pasivo.
5. La ingestión de una dieta balanceada, así como evitar comer alimentos fuera de casa, alimentos crudos o poco cocidos (huevo, carne) o vegetales sin desinfectar (lechuga, espinacas, rábanos o cilantro, por ejemplo).
6. Evitar ingerir agua no potable.
7. Evitar inhalar café molido, té a granel, pimienta molida o sopas liofilizadas (pueden contener esporas de hongos).
8. Evitar asistir a lugares concurridos o donde pueda haber contacto con personas que cursen con alguna infección.
9. Evitar asistir a la escuela en caso de brotes epidémicos.
10. Evitar nadar en albercas, mar o ríos contaminados.
11. Evitar el contacto con mascotas (los lamidos, rasguños, mordeduras son vías de infección).
12. Procurar la adecuada higiene corporal y bucodental.
13. Limpieza continua de las manos.
14. Realizar lavados nasales con solución salina.
15. Lavar y curar las heridas.
16. Evitar las perforaciones corporales con finalidades cosméticas.
17. Drenar las secreciones con fisioterapia.
18. Consultar al médico especialista antes de aplicar una vacuna, incluso aquellas incluidas en las campañas del Sistema Nacional de Salud.
19. Evitar la exposición al polvo en los ambientes cotidianos en los que se desempeña el paciente.
20. Evitar la exposición a excretas de palomas.

El diagnóstico precoz de estas entidades permite prevenir el desarrollo de daño orgánico grave e iniciar un tratamiento apropiado en cada caso.<sup>(11)</sup>

*Inmunizaciones en pacientes con IDP.*

Los especialistas y médicos de atención primaria comparten la responsabilidad de asegurar que el paciente con IDP reciba las vacunas apropiadas para su enfermedad. <sup>(17)</sup>

Al plantear esquemas de inmunizaciones, uno de los objetivos es no retrasar los esquemas de vacunación, pero ante la sospecha de inmunodeficiencia primaria, aún no estudiada o definida, no se debe inmunizar con vacunas vivas atenuadas. Una vez establecido el tipo de inmunodeficiencia y la gravedad del compromiso del sistema inmune, se evaluará la posibilidad de inmunizar a estos individuos sobre la base del beneficio o el riesgo que implique administrárselas. <sup>(17)</sup>

Se sugieren controles serológicos y títulos de anticuerpos posvacunales en aquellas inmunodeficiencias primarias (IDP) con variable respuesta de anticuerpos. <sup>(17)</sup>

Los pacientes que reciben terapia sustitutiva con gammaglobulina endovenosa o subcutánea (GGEV/SC) tienen suspendida la administración de vacunas, dado que esta terapia tiene niveles protectores de anticuerpos contra la mayoría de las enfermedades que cubren las vacunas del calendario oficial. Además, la gammaglobulina administrada interferiría con la respuesta a las vacunas vivas atenuadas. La única excepción sería la vacunación contra hepatitis B y la vacuna antigripal anual, dado que podría existir cierto tipo de respuesta celular protectora. <sup>(17)</sup>

En pacientes candidatos al trasplante de células hematopoyéticas progenitoras (TCHP), se contraindican las vacunas con gérmenes vivos. <sup>(17)</sup>

#### *Inmunodeficiencias más frecuentes:*

##### 1. Déficit selectivo de IgA:

Es la inmunodeficiencia más frecuente. En España afecta a una de cada 600 personas y en Estados Unidos se identifica en 1:300 a 1:700 de la población cáustica y es poco común en las poblaciones asiática. A pesar de que se presenta tanto en hombres como en mujeres, existe una mayor prevalencia en el sexo masculino. <sup>(9,11,17)</sup>

La deficiencia de IgA puede ser total o parcial; la primera se caracteriza por valores séricos inferiores a 7 mg/dL en pacientes mayores de cuatro años de edad; en la segunda, los valores séricos son superiores a 7 mg/dL, pero inferiores a dos desviaciones estándar para el rango de edad, además de valores normales de IgG e IgM, y respuesta funcional de anticuerpos normal en la mayoría de los pacientes. <sup>(9,17,18)</sup>

Genética: Poco clara, aunque hay datos que indican que se puede transmitir de generación en generación con un patrón de herencia autosómico recesivo o autosómico dominante. <sup>(18)</sup>

La mayoría de los pacientes son asintomáticos, sin requerimiento de tratamiento específico, algunos pueden desarrollar infecciones respiratorias y gastrointestinales, atopia, enfermedades autoinmunes, trastornos hematológicos (trombocitopenia y

neutopenia), enfermedad celíaca y neoplasias maligna. Puede asociar deficiencia selectiva de anticuerpos; en estos casos, puede requerir profilaxis antibiótica y/o gammaglobulina sustitutiva. (9,11,17)

2. Agammaglobulinemia ligada al X o ligada al sexo (Agammaglobulinemia de Bruton):

Es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por la ausencia o reducción significativa de linfocitos B en sangre periférica y tejidos linfoides con niveles bajos o indetectables de inmunoglobulinas. Se origina por mutaciones en el gen de la tirosina quinasa de Bruton (*BTK*) que causan un bloqueo en la ontogenia de los linfocitos B en el pasaje del estadio pre-B a B maduro. (19)

Afecta a varones siguiendo el patrón de herencia ligado al cromosoma X, donde la madre se comporta como portadora de la mutación con una incidencia variable de 0.26/100 000 nacidos vivos en EE.UU. a 1.68/100 000 en Argentina. (19)

Se debe sospechar esta entidad ante un lactante varón de 4-6 meses con infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio y del tracto gastrointestinal (momento en el que los niveles de IgG de la madre comienzan a descender). (19,20)

Es común la presencia de infecciones respiratorias recurrentes relacionadas con alteraciones estructurales del parénquima pulmonar, que constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad. Los trastornos gastrointestinales son infrecuentes, no así los autoinmunes reumatológicos, como la artritis reumatoide y la dermatomiositis. (11)

Los niños afectados pueden tener una historia familiar de hermanos que fallecieron a edad temprana o con numerosas enfermedades infecciosas en la infancia. (19)

En las pruebas complementarias básicas, se detectarán niveles muy bajos de IgG, IgM e IgA con menos del 1% de linfocitos B circulantes. El estudio mediante CMF puede detectar la ausencia de expresión de *BTK* en los monocitos y las plaquetas, lo que orienta el diagnóstico que se confirma mediante la detección de la mutación del gen *BTK* que codifica para la tirosina quinasa de Bruton. (19, 20)

El diagnóstico temprano, el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina endovenosa (IVIG) o subcutánea (SCIG) y el mejor uso de antibióticos han disminuido significativamente el número y la gravedad de las infecciones, permitiendo a la mayor parte de los niños afectados llegar a adultos con una buena calidad de vida. (19,20)

3. Síndrome de DiGeorge (SDG):

El síndrome de Di George o velocardiofacial (debido a un defecto incompleto del desarrollo de los arcos branquiales) abarca un grupo heterogéneo de pacientes que pueden presentar grados variables de dismorfismo facial, cardiopatía congénita,

anomalías velopalatinas y de las glándulas paratiroides, con inmunodeficiencia o sin ella. De asociarse el compromiso inmunológico, este es predominantemente celular y, en muchos casos, leve y transitorio. En casos más graves, la inmunodeficiencia es combinada. <sup>(17,21)</sup>

Fue descubierta en 1965 por Angelo M. DiGeorge, se caracteriza clínicamente por la tríada clásica de cardiopatía congénita y endocrinopatía con hipocalcemia e inmunodeficiencia primaria debido a aplasia o hipoplasia de la paratiroides y el timo, respectivamente. El síndrome puede exhibir múltiples anormalidades y manifestaciones clínicas pleiotrópicas que a menudo resultan en dismorfismo facial y alteraciones en el paladar, entre otros. <sup>(21,22)</sup>

Se trata de un trastorno genético y congénito con una prevalencia de 1 por cada 4.000 nacidos vivos debido a una delección del brazo largo del cromosoma 22 (22q11.2) (SD22q11), se estima que aproximadamente entre el 85-90% de los pacientes con SDG tienen microdelecciones hemicigólicas en esta zona del cromosoma 22, en un 10% de las familias con un caso de SDG existe un origen hereditario y se comporta como autosómico dominante. Afecta por igual a ambos sexos y su relevancia clínica radica en que es la segunda causa del retraso del desarrollo y una de las principales causas de cardiopatía congénita después del Síndrome de Down. <sup>(21,22)</sup>

Debido a la gran expresividad variable que presenta el defecto genético en el síndrome, pueden presentarse pacientes con compromiso severo que lleva a la muerte neonatal temprana, mientras que en otros se presentan tan pocas características clínicas típicas del síndrome o se presentan con un compromiso tan bajo que pueden pasar desapercibidas y solo diagnosticarse durante la vida adulta. <sup>(17,22)</sup>

#### Manifestaciones Cardiovasculares:

Son una de las manifestaciones más comunes del SD22q11; las de tipo troncoconal son las más frecuentes. Otras alteraciones incluyen atresia pulmonar, estenosis de la arteria subclavia, origen cervical de la arteria subclavia y transposición de grandes arterias. <sup>(22)</sup>

#### Hipocalcemia:

Es causada por el hipoparatiroidismo que resulta de la hipoplasia de las glándulas paratiroides y suele manifestarse de manera variable, particularmente durante el periodo neonatal. Existen 2 presentaciones de la hipocalcemia neonatal: la de inicio temprano que se presenta en las primeras 72 h de vida y es generalmente asintomática y la de inicio tardío, que se presenta generalmente luego del séptimo día de vida y puede acompañarse de irritabilidad, llanto de tono alto, temblores, convulsiones, apnea, cianosis, hipotonía, hipertensión, vómito y prolongación del intervalo QT. <sup>(22)</sup>

#### Hipoplasia o aplasia del timo:

Se evidencia usualmente en las radiografías de tórax durante el estudio de la cardiopatía, y constituye una de las características principales, dando lugar a disfunción de linfocitos T. Las infecciones pueden presentarse antes, durante o después de la cirugía para la corrección del defecto cardíaco, con consecuencias significativas en cuanto a morbimortalidad. Por lo tanto, debe realizarse una evaluación inmunológica de rutina en todo paciente con cardiopatía congénita, particularmente en los pacientes afectados por las del tipo observado en SD22q11.<sup>(22)</sup>

Otras manifestaciones (fenotípicas):

Otras manifestaciones que facilitan el reconocimiento de los pacientes son el hipertelorismo, pabellones auriculares prominentes con implantación baja y micrognatia. Otras menos comunes incluyen asimetría facial, retrognatia, epicanto, microtia o anotia, entre otras. Algunas de estas características pueden hacerse más prominentes en la niñez y en la adolescencia.<sup>(21,22)</sup>

Diagnóstico molecular:

El objetivo final de la evaluación del paciente con sospecha de SD22q11 es identificar las bases genéticas de la enfermedad, confirmando el diagnóstico clínico y de laboratorio. La identificación del defecto genético puede hacerse mediante citogenética inicialmente con un cariotipo con bandeado G de alta resolución. Sin embargo, su positividad en la detección de microdeleciones suele ser menor al 25%. Por lo tanto, es más conveniente realizar FISH empleando sondas específicas, pues este es considerado como el método estándar para la confirmación del diagnóstico por su sensibilidad que es >80% para la detección de las microdeleciones asociadas al SD22q11. En los casos en los cuales no se detectan deleciones en este cromosoma (alrededor del 5-10%), deben realizarse estudios adicionales como la PCR multiplex o la hibridación genómica comparativa.<sup>(22)</sup>

El déficit del calcio debe corregirse con suplementos de calcio. Las malformaciones cardíacas pueden necesitar tratamiento médico o quirúrgico, así como las malformaciones de la cara. Las infecciones deben tratarse con precocidad, pueden ser necesarios antibióticos preventivos, y se deben evitar vacunas de gérmenes vivos. Según el grado de inmunodeficiencia se realizan trasplantes de timo fetal o de médula ósea, con resultados variables.<sup>(21,22)</sup>

#### 4- Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria causada por mutaciones en los genes que codifican para cualquiera de las 5 subunidades que conforman a la enzima adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), encargada de regular la producción de especies oxidantes microbicidas que constituyen la primera vía de defensa del organismo contra los microorganismos infecciosos. Esta es una deficiencia muy heterogénea clasificada en EGC ligada al cromosoma X (subunidad gp91-phox) y

autosómica recesiva, donde puede estar afectada cualquiera de las siguientes subunidades de la enzima: p22-phox, p47-phox y p67-phox (tiene gran heterogeneidad genética), investigaciones recientes revelaron mutaciones en el gen CYBB: inserciones, deleciones/inserciones, defectos en sitios de *splicing* y mutaciones *missense*, *nonsense* y en regiones promotoras, en estos sitios de *splicing* sucede con más frecuencia en el intrón 1 del gen CYBB, que consiste en deleción de 4 nucleótidos e inserción de 3 nucleótidos, lo que causa un defecto considerable en la codificación genética de las células. <sup>(23,24)</sup>

En el 70% de los casos la enfermedad está ligada al cromosoma X, en los que la descendencia afectada dependerá del sexo del progenitor que porta la mutación, mientras que el resto se relaciona con enfermedad genética autosómica recesiva, en la que ambos padres son portadores de la mutación en uno de los dos alelos del cromosoma, por lo tanto, hay 50% de probabilidad de que sus hijos sean portadores, mientras que hay riesgo de 25% para hijos que tienen la enfermedad y otro 25% no estarán afectados ni serán portadores. <sup>(23,24)</sup>

Tiene incidencia de 1 por 250,000 recién nacidos vivos. El 40% de los enfermos se ha registrado en América Latina; en México representa 14% de las inmunodeficiencias primarias; 8% en China, 6% en el este de Europa y en el Medio Oriente 28%. Cabe destacar que es más frecuente en el género masculino que en el femenino; además, alcanza mayor incidencia en comunidades donde hay matrimonios consanguíneos. <sup>(23)</sup>

La EGC es un desorden intracelular donde los fagocitos son incapaces de eliminar los microorganismos fagocitados. Aunque la enfermedad a menudo se descubre durante los primeros años de vida del individuo, pueden aparecer manifestaciones más leves en la adolescencia, e incluso a inicios de la edad adulta. Se caracteriza por una elevada susceptibilidad a infecciones bacterianas y micóticas severas y recurrentes en varios órganos. <sup>(24)</sup>

Otro de los factores que debemos tomar en cuenta es si hubo reacción adversa a la vacuna BCG. Los cuadros clínicos de infecciones recurrentes, como abscesos hepáticos por *S. aureus*, granulomas o infecciones por microorganismos oportunistas pueden llevarnos también a inferir que se padece la enfermedad; sin embargo, puede haber manifestaciones clínicas en distintos aparatos y sistemas. Con frecuencia se hallan manifestaciones pulmonares, sobre todo cuando se padece neumonía, adenitis supurativa, quistes o abscesos en piel, abscesos en hígado, osteomielitis o sepsis. Por lo general, pueden ser concomitantes con manifestaciones autoinmunitarias como lupus eritematoso sistémico o discoide, púrpura trombocitopénica idiopática, sarcoidosis, artritis idiopática juvenil, síndrome antifosfolipídico, pericarditis idiopática recurrente, enfermedad inflamatoria intestinal o diabetes mellitus, por lo que se requiere la demostración de la actividad defectuosa de NADPH oxidasa de los neutrófilos por medio de pruebas diagnósticas. <sup>(23,24)</sup>

En la mayoría de los enfermos el diagnóstico puede establecerse antes de los 2 años de edad. Los hallazgos clínicos más frecuentes son linfadenopatía marcada, hepatoesplegomegalia y al menos un episodio de neumonía, además de otras

manifestaciones tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis, estomatitis ulcerativas, diarrea crónica y obstrucción intestinal. Las anomalías en el tracto urinario son relativamente frecuentes. Las manifestaciones genitourinarias constituyen causas significativas de morbilidad en pacientes con EGC. El desarrollo de osteomielitis multifocal es una de las primeras manifestaciones de la EGC. <sup>(23,24)</sup>

Esta enfermedad debe ser diagnosticada con prontitud, ya que se ha demostrado que el diagnóstico temprano implica mayor supervivencia. Es prioritario preguntar acerca de los antecedentes familiares del paciente, sobre todo insistir en los antecedentes familiares de los varones con infecciones graves o inusuales, pues pueden ser clave en el diagnóstico de la enfermedad granulomatosa crónica, en especial para diferenciar la presentación ligada al cromosoma X o autosómica recesiva. <sup>(23)</sup>

Una de las pruebas con mayor sensibilidad que se considera patrón de referencia es la prueba de la 123-dihidrorodamina o DHR por medio de citometría de flujo que evaluará la formación de especies reactivas de oxígeno y la prueba de nitrobluetetrazolium o NBT, que permite valorar colorimétricamente la capacidad de los leucocitos de reducir un colorante. También se encuentran diferentes pruebas eficientes, como Western blot, citometría de flujo convencional y análisis de ADN genómico en mutaciones en los exones y límite de exón/intrón de proteínas como CYBB, CYBA, NCF1 y NCF2 por medio de amplificación por PCR. <sup>(23,24)</sup>

No hay tratamiento específico actualmente. Se está comenzando a usar la administración de interferón gamma, también se está estudiando el efecto del trasplante, y se está investigando la terapia génica. Se usa antibióticos intravenosos a dosis altas de forma precoz en las infecciones, drenaje con cirugía de los abscesos, y se usan antibióticos preventivos para evitar ciertas infecciones respiratorias. <sup>(23,24)</sup>

#### 4. Síndrome de Wiskott-Aldrich:

El síndrome de Wiskott Aldrich (WAS) es una inmunodeficiencia primaria dentro de las llamadas bien definidas, los primeros casos se describieron en el año 1937 por Wiskott, quien encontró en un familia tres hermanos que padecían de trombocitopenia congénita, diarreas con sangre e infecciones recidivantes, sin embargo, no fue hasta 17 años después que se reporta la enfermedad, por Aldrich y colaboradores, los cuales encontraron varios miembros varones afectados en un familia, se evidenció que se trataba de una entidad recesiva ligada al cromosoma X. En el año 1994 se localiza el gen mutado a nivel del cromosoma X, en la región Xp11-23, el cual codifica para una proteína citoplasmática de 501 aminoácidos rica en residuos de prolina, que se expresa en linfocitos y megacariocitos conocida como la proteína del Wiskott-Aldrich (WASP), este polipéptido se expresa solamente en células hematopoyéticas como las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, por ello constituye un factor importante en la regulación de la polimerización de la actina, así como, en la traducción de señales al interior celular para la reorganización del cito esqueleto. <sup>(25,26)</sup>

La expresión de la mutación difiere entre diferentes individuos afectados lo que determina la gravedad y supervivencia del enfermo, los avances de estudios de clonación del gen son la estrategia principal para evitar la aparición de casos y han permitido hacer diagnósticos prenatales y detectar mujeres portadoras.<sup>(25,26)</sup>

Las principales manifestaciones clínicas, generalmente, comienzan con una representación temprana con hemorragias secundarias a la trombocitopenia; la causa que origina con mayor frecuencia consultas es la aparición de heces fecales con sangre en los primeros días de nacido, que se confunde mucho con sepsis neonatal. De forma secundaria aparecen las infecciones recidivantes que son cada vez más graves y afectan, fundamentalmente, el oído y pueden generar otitis supuradas graves, son frecuentes también, las neumonías de origen bacteriano y la meningitis. En la medida que pasa el tiempo aparecen las lesiones en piel en forma de eczemas con una distribución muy característica que completa la triada característica de esta afección, dada por trombocitopenia, inmunodeficiencia y lesiones eccematosas. A medida que pasa el tiempo el deterioro del sistema inmune es mayor, con afectación de la inmunidad celular, lo que permite la infección por otros microorganismos.<sup>(25,26)</sup>

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas ya descritas, son importantes los antecedentes familiares y el tipo de herencia. Desde el punto de vista del laboratorio, la trombocitopenia es un dato esencial unido a las características de la morfología de las plaquetas, muy pequeñas (microplaquetas), se han descrito gránulos  $\alpha$  en el citoplasma tanto en las plaquetas como en los linfocitos, otro dato característico son los resultados observados en la cuantificación de Inmunoglobulinas donde se encuentra una disminución importante de la Inmunoglobulina M, mientras la IgG se mantiene normal y la IgA e IgE se muestran elevadas, estas características explican el bajo valor de las isohemaglutininas, así como la insuficiente respuesta a los polisacáridos, lo que justifica la susceptibilidad a las infecciones por gérmenes capsulados al principio de la enfermedad. El diagnóstico preciso es la demostración del gen mutado con técnicas de biología molecular.<sup>(17,25,26)</sup>

Tratamiento: para las hemorragias por la plaquetopenia pueden ser necesarias transfusiones de plaquetas, y se debe considerar extirpar el bazo; esto resuelve casi siempre la plaquetopenia, pero puede facilitar las infecciones. El eccema se trata de la misma manera que la dermatitis atópica. Para las infecciones se deben usar los antibióticos de manera precoz; están contraindicadas las vacunas de virus vivos. Para la inmunodeficiencia se usan gammaglobulinas en algunos pacientes. Para lograr la curación se hacen trasplantes de médula ósea o de células de cordón umbilical; el trasplante tiene más éxito cuando el niño es menor de 5-6 años y cuando el donante es más compatible.<sup>(25,26)</sup>

##### 5. Síndrome de Chediak-Higashi (Albinismo Parcial o Síndrome de Griscelli):

Inmunodeficiencia primaria ubicada dentro del grupo de las IDP originadas por deficiencia en la fagocitosis, pero, principalmente, de los linfocitos T citotóxicos y de las células *Natural Killer*. Considerada también como ID con defecto dermatológico o ID

asociada o en el contexto de otras enfermedades. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva. Por una mutación causante de defectos en el gen *CHSI* que codifica para la proteína LYST (lisosome trafficking regulator), la cual es muy importante para la regulación del transporte lisosomal y la función del citoesqueleto. Este defecto impide la formación normal de los fagolisosomas y de los melanosomas, vesículas importantes en el proceso de fagocitosis. <sup>(17,27)</sup>

Cuadro Clínico:

Se caracteriza por presentar albinismo parcial oculocutáneo con hipopigmentación de piel y pelo, fotofobia, disminución de la agudeza visual, nistagmus, diátesis hemorrágica, infecciones piógenas recurrentes, neuropatía progresiva. Además de lo descrito, la mayoría de los pacientes desarrollan, durante los primeros años de vida (generalmente, asociado a algún proceso infeccioso), un fenómeno de alta mortalidad conocido como “fase acelerada” (episodio de linfocitosis hemofagocítica). Parecen tolerar bien las inmunizaciones, salvo las vacunas vivas atenuadas, las cuales están contraindicadas. <sup>(17)</sup>

Otros síntomas pueden abarcar: <sup>(27)</sup>

- Disminución en la visión
- Discapacidad intelectual
- Debilidad muscular
- Problemas nerviosos en las extremidades (neuropatía periférica)
- Sangrados nasales o propensión a la formación de hematomas
- Entumecimiento
- Temblor
- Convulsiones
- Sensibilidad a la luz brillante (fotofobia)
- Marcha inestable (ataxia)

Diagnóstico

Los exámenes que se pueden hacer incluyen: <sup>(27)</sup>

- Hemograma completo, incluso conteo de glóbulos blancos
- Conteo de plaquetas en la sangre
- Frotis de sangre y hemocultivo

- Resonancia magnética o tomografía computarizada del cerebro
- EEG
- EMG
- Pruebas de conducción nerviosa

#### Tratamiento

No hay un tratamiento específico para el síndrome de Chediak-Higashi. Los trasplantes de médula ósea que se realizan en las etapas iniciales de la enfermedad parecen haber tenido éxito en algunos pacientes. A pesar de no contar con experiencia evidente al respecto, se sugiere no inmunizar antes del inicio de la inmunosupresión para el TCHP. <sup>(17,27)</sup>

### CONCLUSIONES

Las inmunodeficiencias primarias son el resultado de defectos genéticos heredados que involucran al sistema inmune y respuestas inmunes. Las deficiencias pueden afectar uno o más de sus componentes y conducir a una susceptibilidad aumentada a infecciones recurrentes y persistentes. La presentación clínica de estas enfermedades es muy variable, desde pacientes casi asintomáticos hasta aquellos con afecciones graves. Profesionales médicos de diversas especialidades son frecuentemente poco informados sobre la presentación clínica de las IDP y como consecuencia muchos pacientes mueren o permanecen sin tratamiento por años. El diagnóstico precoz de las IDP es el elemento clave para la reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con las mismas. Gracias a los avances en la biología molecular y la genética se ha logrado identificar los defectos genéticos de muchas de estas entidades incrementándose las herramientas diagnósticas y tratamientos más prometedores.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salmen S, Bahsas-Zaky R, Silva N, et al. Inmunodeficiencias primarias: inmunopatogenia, infecciones asociadas y estrategias terapéuticas. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. 2013;Supl 1: 4-25.
2. Addine Ramírez BC MGR, Reyes Fajardo M y col. Inmunodeficiencias humorales en niños de 1-5 años. Principales enfermedades infecciosas asociadas. Granma. 2012-2017. Multimed Revista Médica Granma. 2018;22 (2).
3. Castillo Leyva Y ARA, Lara García G, et al. Signos de alarma para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. Una propuesta adaptada a la provincia de Cienfuegos. Medisur. 2018;15 (6).

4. Riaño-Cardozo L, Correa-Vargas N, Gallón-Duque A, Orrego JC, Franco JL. Reporte epidemiológico de inmunodeficiencias primarias en el Centro Jeffrey Modell de Colombia: 1987-2017. *Revista Alergia México*. 2018;65 (1): 139-140.
5. Espinosa-Rosales FJ, Condino-Neto A, Franco JL, Sorensen RU. En acción: para mejorar el acceso a la atención óptima para todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Revista Alergia México*. 2016;63 (2): 109-112.
6. Hernández-Martínez C E-RF, Espinosa-Padilla SE, et al. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Revista Alergia México*. 2016;63 (2)::180-9.
7. Martén-Powell I, Castro-Castro B, Ferrer-Cosme B. Caracterización de pacientes con inmunodeficiencias primarias de la provincia Santiago de Cuba. Diciembre 2016. Informe preliminary. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2017;36 (2).
8. Macías-Abraham C, Marsán V, Sánchez M, al e. Registro cubano de inmunodeficiencias primarias. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2017;36 (suplemento).
9. Cambray-Gutiérrez J, Herrera-Sánchez D, Blancas-Galicia L, O’Farrill-Romanillos P. Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Revista Alergia México*. 2016;63, núm. 4.
10. Yañes L, Lama P, Rivacoba C, al e. Inmunodeficiencias primarias en niños gravemente enfermos: a propósito de 3 casos clínicos. *Revista Chilena de Pediatría*. 2017;88(1):136-141.
11. González de la Calle V, Pérez-Andrés M, Puig Morón N. Inmunodeficiencias primarias. *Medicine*. 2016;12 (21): 191-200.
12. Mendoza-Quispe D, Garcia-Gomero D, Cordova-Calderon W. [Situational diagnosis of primary immunodeficiencies: Preliminary approximation]. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*. 2017;34(2):346-7.
13. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, al e. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal Clinic Immunology*. 2017;38: 96-128.
14. Olivares MM, Olmos CE, Alvarez MI, Fajardo AM, Zea-Vera AF, Ortega MC, et al. [Colombian Guidelines of clinical practice for the use of immunoglobulins in the treatment of replacement and immunomodulation]. *Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*. 2017;64 Suppl 2:s5-s65.

15. Macías Abraham C. Estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo para el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2017;33 (2).
16. Macías Abraham C, Sánchez Segura M, Insua Arregui C, al e. Tratamiento con inmunoglobulina G subcutánea en enfermos con inmunodeficiencias primarias: resultados preliminares del estudio multicentrico cubano. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2016;32 (3).
17. Comité Nacional de Infectología, Inmunología. GdTd. Consenso sobre actualización de inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatric*. 2018;116 (Supl 2): 520-533.
18. De Oliveira-Serra F, Mosca T, da Conceição Santos de Menezes M, Carvalho-Neves Forte W. Manifestaciones clínicas de la defciencia de IgA. *Revista Alergia México*. 2017;64 (1): 34-39.
19. B. GIORGETT O, PAOLINI M, OLEASTRO M, FERNÁNDEZ ROMERO D. AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X EN ADULTOS. EVOLUCION CLÍNICA. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2016;76 - No. 2.
20. Urriza Ripa I, Villareal Calvo M, Álvarez García J, al e. Enfermedad de Bruton de diagnóstico precoz: importancia de una adecuada historia clínica y los antecedentes familiares. *Revista Pediatría Atención Primaria*. 2016;18: e 111- e114.
21. Sierra Santos L, Casaseca García P, García Moreno A, Martín Gutiérrez V. Síndrome de Di George. *Revista Clínica Médica Familiar*. 2014;7 (2): 141-143.
22. Vásquez-Echeverri E, Sierra F, Trujillo-Vargas C, al e. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11.2. *Infectio*. 2016;20 (1): 45-55.
23. Medrano-E'Vers A, Morales-Hernández A, Valencia-López R, HernándezSalcedo D. Enfermedad granulomatosa crónica. *Medicina Interna México*. 2017;33 (3): 407-414.
24. Glogauer M, Goldman L, Saunders E. Enfermedad granulomatosa crónica. . *MedlinePlus*. 2016;chap 21.
25. García Nieblas M, García Nieblas L, Cruz Abreu Y, García Niebla L, García Nieblas E. Síndrome de Wiskott Aldrich. Presentación de un caso. *CCM*. 2014;18 (3).
26. Farid Baharin M, Singh Dhaliwal J, V. Sarachandran S, Zaharah Idris S, Leng Yeoh S. A rare case of Wiskott-Aldrich Syndrome with normal platelet size: a case report. *Medical Case Report*. 2016;10: 188.
27. Introne W, Westbroek W, Golas G. Síndrome de Chediak-Higashi. *MedlinePlus*. 2016.

### **Conflicto de interés:**

Los autores refieren no tener conflicto de interés.

### **Contribución de los autores**

Amanda Alonso Valle: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en el análisis e interpretación de los datos y en la redacción del borrador del artículo.

Belkys Candelaria Gómez: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en el análisis e interpretación de los datos y en la redacción del borrador del artículo. Revisión crítica de la versión final y su aprobación

Liana Valdés Lanza: Recopilación de información y confección del cuestionario. Creación de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.