

Inmunodeficiencias primarias y alergia[§]Dra. Julia Méndez de Inocencio,* Dr. Joseph
A Bellanti, Dr. Roberto Ovilla Martínez

RESUMEN

El médico que trata pacientes con infecciones recurrentes, deberá dilucidar si se trata de un problema de tipo alérgico, inmunodeficiencia o de ambos. La combinación de inmunodeficiencia primaria (IDP) y alergia se encuentra presente en un porcentaje de los pacientes con infecciones recurrentes. Existen reportes de la asociación de inmunodeficiencias humorales con atopía. La atopía afecta del 15-20% de la población infantil y puede producir inflamación crónica de la mucosa respiratoria, lo que constituye un factor condicionante de infecciones recurrentes. Se ha demostrado que el control adecuado de los síntomas de alergia disminuye la frecuencia de infecciones bacterianas, pero no es así cuando el paciente cursa con inmunodeficiencia, la cual deberá ser manejada en forma conjunta con la alergia.

Las IDP son trastornos que reflejan anormalidades en el **desarrollo, maduración o función** de las células del sistema inmune. Los pacientes con IDP tienen mayor riesgo de infecciones, alergias, enfermedades autoinmunes y neoplasias. Los avances en el conocimiento los defectos moleculares y genéticos de las IDP, mediante la utilización de la citometría de flujo han contribuido a una clasificación más completa, donde actualmente se reportan y reconoce más de 100 IDP, siguiendo en aumento el número de éstas. Para establecer el diagnóstico de certeza de una IDP, se necesitan factores tales como una buena historia clínica, sospechar en esta posibilidad y contar con un laboratorio de diagnóstico especializado. Este artículo se encuentra orientado a los avances más actuales, en la parte molecular de las inmunodeficiencias donde se analizan las deficiencias en la señalización de los linfocitos y factores de crecimiento, en el desarrollo de LT y LB y su sobrevivencia, deficiencias en las interacciones de células T y B como son las de los dos genes *CD40L* y *CD40*, las moléculas coestimuladoras ICOS y ICOS-L. En la función de las células fagocíticas como son los defectos de los neutrófilos, neutropenia congénita severa, deficiente adhesión de los leucocitos tipo I, deficiencia de LAD II, deficiencia de LADIII, del gen *CYBB* ligado al X, defectos en receptores para IFN -gamma o sus componentes de transducción de la señal (Stat1). Del sistema del complemento. Sus defectos genéticos específicamente los de los genes *RAG1* y *RAG2* en LT y LB, genes *Artemis* y ligasa *DNA IV*, *RFX5*, *RFXAP*, *RFXANK*, *CIITA*, deficiencia de ADA y deficiencia de PNP. Las alteraciones de la regulación del sistema inmune con las deficiencias en proteínas involucradas en la exocitosis de gránulos, deficiencia de SAP, deficiencia de Lyst, así como los defectos del sistema del complemento y la correlación de las bases del sistema inmune, con su aplicación a la clínica. También se analizan los exámenes de laboratorio necesarios y de más utilidad en la clínica para poder realizar un diagnóstico de certeza y el manejo terapéutico de las inmunodeficiencias primarias en el paciente con alergia.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias, alergia, clasificación, defectos.

ABSTRACT

Most of the physicians that deal with patients with recurrent infections will have to elucidate the diagnosis among an allergic disease, immunodeficiency or the combination. Patients with primary

[§] Tomado y modificado del libro: Méndez-Inocencio J, Huerta-López J, Bellanti JA, Ovilla-Martínez R, Escobar Gutiérrez A. Alergia. Enfermedad multisistémica. Aspectos básicos y clínicos. 1ª edición. México: Editorial Panamericana 2008.

* Investigadora Clínica Asociada, Directora de la Unidad de Alergia, Inmunología Clínica e Infusiones de Gammaglobulina del Hospital Santa Fe. Immunology Center, Georgetown University Medical Center, Washington D.C. EUA.

immunodeficiency (PID) and allergic disease will present recurrent infections symptoms. There are reports of the humoral immunodeficiency and atopy association. The atopy has been report in a 15-20% of the children population and may produce a chronic inflammation of the respiratory mucosa, being an important factor that triggers the recurrent infections. It has been demonstrated that a good control of the allergic symptoms decreases the frequency of the bacterial infections, but this is not the case, when the patient has immunodeficiency, so it is necessary to treat the allergic disease simultaneously.

The PID can be abnormalities such as the lack of maturation, function or growth or the immune cells system. Patients with PID, have higher risk of infections, allergies, autoimmune and neoplastic problems. The cytometry has contributed to the more complete classification in the molecular and genetic defects of the PID, with a report of more than 100 PIDs, with an increasing number of those. There are necessary elements to establish the exact diagnostics of the PIDs, such as a good clinical history, to think in the clinical possibility of an immunodeficiency and a specialized laboratory.

This article is oriented to the most recent advances in the molecular aspects of the immunodeficiencies where we analyze, the signaling defects, growth factors, development of the T lymphocytes (BL) and B lymphocytes (BL) and its surviving deficiencies in the T and B cells interaction, such as those in the two genes CD40L and CD40, the costimulators molecules ICOS y ICOS-L.

Defects of the phagocytic cells function such as the neutrophil defects, severe congenital neutropenia, leucocytes adhesion deficiency type I, LAD II deficiency, LAD II deficiency, gene CYBB link to X, defects in the IFN-gamma receptors or its signaling transduction or the signaling transduction components (Stat1).

Complement system, and the genetic defect such as those in the genes RAG1 and RAG2 in BL and TL, Artemis and DNA IV ligase genes, RFX5, RFXAP, RFXANK, CIITA, ADA and PNP deficiency, dysregulation of the immune system with the protein immunodeficiency's involved in the granules exocytosis, SAP deficiency, Lyst deficiency, such as the complement system defects and the immune system basis in the correlations with the clinical application. Also we describe the clinical specific laboratory tests, therapeutic indications and treatment of the patients with PIDs and allergic disease combination.

Key words: Primary immunodeficiencies, allergy, classification, defects.

INTRODUCCIÓN

El médico que trata pacientes con infecciones recurrentes, deberá dilucidar si se trata de un problema de tipo alérgico, inmunodeficiencia o de ambos.

La combinación de inmunodeficiencia primaria (IDP) y alergia se encuentra presente en un porcentaje de los pacientes con infecciones recurrentes. Existen reportes de la asociación de inmunodeficiencias humorales con atopia.

La atopia afecta del 15-20% de la población infantil y puede producir inflamación crónica de la mucosa respiratoria, lo que constituye un factor condicionante de infecciones recurrentes. Se ha demostrado que el control adecuado de los síntomas de alergia disminuye la frecuencia de infecciones bacterianas, pero no es así cuando el paciente cursa con inmunodeficiencia, la cual deberá ser manejada en forma conjunta con la alergia.

Las IDP son trastornos que reflejan anomalías en el **desarrollo, maduración o función** de las células del sistema inmune. Los pacientes con IDP tienen mayor riesgo de infecciones, alergias, enfer-

medades autoinmunes y neoplasias. La incidencia de las IDP en Estados Unidos varía desde 1 en 400 a 1 en 500,000 nacidos vivos.

Los avances en el conocimiento de los defectos moleculares y genéticos de las IDP mediante la utilización de la citometría de flujo han contribuido a una clasificación más completa, donde actualmente se reportan y reconocen más de 100 IDP, siguiendo en aumento el número de éstas.

Para establecer el diagnóstico de certeza de una IDP, se necesitan dos factores: pensar en esta posibilidad y contar con un laboratorio de diagnóstico especializado.

Dado que en varios de los capítulos anteriores se han descrito las manifestaciones clásicas alérgicas, en este capítulo nos enfocaremos a las características de los subgrupos de IDPs, dados en la clasificación de Budapest por un grupo de expertos.

Decidimos orientar este capítulo a la parte molecular y genética de las inmunodeficiencias, que es con la que el médico se encontrará en la literatura mundial. Así trataremos de guiar a los médicos, para hacer la correlación de las bases del sistema inmune, con su aplicación a la clínica, lo cual será de uti-

lidad para poder reconocer a los pacientes con probable inmunodeficiencia y alergia, familiarizarse con los exámenes de laboratorio necesarios y su manejo terapéutico.

SOSPECHA CLÍNICA DE INMUNODEFICIENCIA (ID)

La mayoría de las IDPs se diagnostican en la infancia, con un predominio de 5:1 en hombres; en el 40% de estos casos, se realiza hasta la adolescencia o en la etapa de adulto joven.

El médico se encontrará con historias clínicas de sus pacientes, con datos clínicos de alergia (áreas oscuras alrededor de los ojos o líneas de Dennie-Morgan, nariz ensanchada, cornetes hipertróficos, mucosa nasal pálida, faringe granulosa, urticaria, etc.), así como infecciones recurrentes y persistentes que nos orientarían hacia una IDP agregada. Se debe sospechar de inmunodeficiencia cuando se encuentran datos clínicos y un examen físico como los referidos en el *cuadro I*.

Una vez que el médico tiene una historia clínica y un examen físico completos, el entender las bases y mecanismos del sistema inmune le ayudará a tomar la decisión de cómo evaluar al paciente con probable inmunodeficiencia.

Sabiendo de la complejidad de las IDPs, realizaremos una descripción de sus diferentes categorías.

BASES INMUNOLÓGICAS DE LOS DIFERENTES DEFECTOS CELULARES Y SU APLICACIÓN CLÍNICA

El sistema inmune se divide en 2 brazos básicamente: Innato, responde rápida e inespecíficamente a infecciones. Adaptativo con una respuesta lenta, conocida como de "memoria", mediante las respuestas: a) humoral o de linfocitos B (LB), con su producción de inmunoglobulinas y b) celular o de linfocitos T (LT) y su habilidad para producir varias citocinas.

DEFECTOS EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA HUMORAL O DE LB

Las deficiencias humorales inmunes típicamente son causadas por el defecto en la habilidad de los LB para producir Igs funcionales. Los pacientes que tienen tales defectos, frecuentemente presentan infecciones sinopulmonares recurrentes, diarrea, pobre crecimiento y autoinmunidad. Los tipos de infecciones en defectos humorales, característicamente involucran bacterias encapsuladas (por ej. *Haemophilus influenza*, *Pneumococcus* spp, *Streptococci* spp, entre otros). Los defectos humorales

también pueden producir dificultad en el control de las infecciones parasitarias, tales como *Giardia*, así como ciertos virus, tales como enterovirus y papilomavirus.

Los defectos humorales también pueden ocasionar complicaciones autoinmunes crónicas, tales como anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune, y neutropenia autoinmune, todas causados por la producción inadecuada de inmunoglobulinas autorreactivas por los LB.

DEFECTOS EN LA RESPUESTA INMUNE CELULAR O DE LT

Debido a que los LT, son críticos en eliminar o matar organismos intracelulares, los pacientes que tienen defectos de LT, frecuentemente presentan infecciones oportunistas e infecciones virales diseminadas. Estas infecciones incluyen *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus*, *Mycobacteria* spp, *Candida* spp, y una variedad de virus (por ej. citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, varicela). Debido a la típica cronicidad de estas infecciones, estos pacientes comúnmente presentan falla en el crecimiento y desarrollo, diarrea refractaria y presencia de cuadros de moniliasis después del primer año de vida. Además, estos pacientes pueden presentarse con una variedad de diferentes síndromes autoinmunes (por ej. diabetes tipo 1 de la infancia, hipotiroidismo, enfermedad de Addison), causados por sus propias células inmunes. Aunque la razón no está clara, parece ser debido a una falta de células T regulatorias, un subgrupo de LT, esencial en el control de la autoinmunidad de LT y LB.

Es importante para el pediatra considerar una linfopenia en los neonatos e infantes como una probable inmunodeficiencia. Lo anterior evitará infecciones severas que pongan en riesgo la vida del paciente, así como la administración de vacunas con virus vivos atenuados como por ej. sarampión, paperas, rubéola, varicela, BCG, que pueden ser mortales en estos pacientes.

Hay que tomar en cuenta que la biometría hemática completa o hemograma normal, no descarta la inmunodeficiencia. Por lo anterior, el médico deberá solicitar citometría de flujo de algunas proteínas celulares reportadas como CD (del inglés *Cluster of Differentiation*), seguida de un número de identificación, y así valorará el número y funcionalidad de las subpoblaciones celulares, dado que todas las células del sistema inmune expresan proteínas celulares y de membrana únicas con las que se diferencia la etapa de desarrollo de las mismas y el linaje celular. De encontrarse una deficiencia celular, se deberá enviar al inmunólogo clínico, para una evaluación más profunda.

Cuadro I. Datos importantes de considerarse en las IDPs.

Datos clínicos/infecciones por año	Examen físico
Otitis media; ocho o más infecciones Sinusitis importantes; 2 o más infecciones Neumonías; 2 o más infecciones profundas o en áreas inusuales; ej. hígado, músculo, etc. Falta de crecimiento Uso de antibióticos IV para combatir infecciones Infecciones por organismos oportunistas; (<i>Pneumocystis carinii</i>, <i>Giardia</i>) Candidiasis persistente; en pacientes > 1 año de edad o que han estado en la terapia intensiva. Historia familiar de IDPs, muertes en la infancia, así como consanguinidad Complicaciones gastrointestinales incluyendo organismos oportunistas Síndromes de mala absorción o enteropatías; perdedoras de proteínas, así como alergia a alimentos severa Signos asociados que deben servir de alerta son: reacciones anormales a las vacunas con gérmenes vivos (por ej. la diseminación del BCG); alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, etc.), retraso en la caída del cordón umbilical	Ausencia o nódulos linfáticos agrandados, en piel y anexos (eccema severo, alopecia, eritrodermia, pelo plateado, albinismo) Ataxia; telangiectasias oculocutáneas; rash cutáneo por enfermedad de injerto contra huésped en un menor de edad Verrugas vulgares diseminadas e hipertróficas; molusco contagioso diseminado; candidiasis crónica intratable de mucosas y anexos; fotosensibilidad; discromías Anomalías físicas (por ej. extremidades cortas, anomalías óseas) Uñas distróficas Datos de otitis Bronquiectasias Presencia de cardiopatías (tetralogía de Fallot, defectos ventriculares o atriales, atresia y/o estenosis de la arteria pulmonar) Hepatoesplenomegalia Poliendocrinopatías en la niñez temprana Úlceras orales recurrentes y una variedad de datos faciales (microcefalia, defectos de la línea media, facies tosca) Timoma Trombocitopenia

Debido a que los LB, requieren de la ayuda de los LT, para la producción de Igs específicas, bajas cantidades de IgM e IgG, son frecuentemente útiles en sugerir un defecto en la habilidad de los LT, para estimular a los LB.

Un número normal de Igs, no descarta la posibilidad de un defecto en las interacciones de LT y B, por lo que se debe realizar la determinación de niveles de anticuerpos para vacunas (anticuerpos específicos para neumococo, *H. influenza*, difteria, tétanos y hepatitis B).

Los LT a su vez varían de acuerdo a sus funciones en:

1. **LT “asesinos” o “efectores”**, llevan a cabo la destrucción del microorganismo invasor. Éstos protegen al cuerpo de bacterias y virus que

tienen la habilidad de sobrevivir e incluso reproducirse dentro de las células del cuerpo. Ellos responden también a tejidos extraños al cuerpo, tales como un riñón trasplantado. Éstos emigran al sitio en donde exista una infección o tejido trasplantado. Una vez que se encuentran ahí, la célula efectora se dirige directamente a su blanco y lo destruye.

2. **LT “cooperadores”**, asisten a los LB en producir anticuerpos y a los LT efectores en su ataque a sustancias extrañas. Éstos ayudan o aumentan la función de los LB, provocando que produzcan anticuerpos más rápidamente y a cambiar la producción de IgM a IgG y a IgA.
3. **LT “supresores”**, suprimen o apagan a los LT cooperadores. Sin las células supresoras, el

Cuadro II. Denominación por citometría de flujo de células del sistema inmune por su grupo de diferenciación celular, su distribución y función.

Antígeno	Distribución	Función
CD3	LT	Marcador específico para LT. Receptor antigénico de LT (complejo CD3/TCR), expresión de superficie celular y transducción de la señalización
CD4	Subgrupo de LT cooperadores (Th), algunos monocitos	Interacción con MHC II (co-receptor para TCR), receptor para VIH
CD8	Subgrupo de LT citotóxicos/supresores (Tc)	Interacción con MHC I (co-receptor para TCR)
CD14	Monocitos, macrófagos	Receptor para lipopolisacáridos de las bacterias gram-negativas. Marca dor específico para los monocitos
CD16	Neutrófilos, macrófagos, células NK	FCγRIII (Receptor de más baja afinidad para la fracción Fc de la IgG)
CD19/20	Células B	Marcador específico de LB. CD19 es un tipo I de glicoproteínas, perteneciente a las proteínas de la superfamilia de Igs. Funciona como un regulador clave de la respuesta de las señales importantes para el desarrollo, activación y diferenciación de LB. CD19 se asocia con CD21, CD81, y CD225 en la superficie de LB y forma un complejo de señalamientos.
CD32	Fagocitos, eosinófilos	FCγRII (Receptor de baja afinidad para la fracción Fc de la IgG)
CD56/161	Células NK	Marcador específico para células NK
CD64	Fagocitos	FCγRI (Receptor de alta afinidad para la fracción Fc de la IgG)
CD40	Células B IgM IgG de cambio o "Switch"	
CD40L	Células T IgM IgG de cambio o "Switch"	

VIH; Virus de inmunodeficiencia humana), TCR; Receptor de células T (del inglés *T Cell Receptor*), CD40L; Ligando del CD40.

sistema inmune seguiría trabajando aun cuando una infección haya sido curada y exagerarían la reacción ante la infección. Juntos, los linfocitos cooperadores y supresores actúan como el termostato del sistema de linfocitos, lo que le permite funcionar en forma equilibrada (*Cuadro II*).

Respecto a la prevalencia de IDP en combinación con procesos alérgicos, en los pocos reportes existentes se ha encontrado que en pacientes con asma y rinitis recurrentes hubo una prevalencia de deficiencia de Igs séricas del 40%, lo que indica que si se realizara una búsqueda intencional de los procesos alérgicos en los pacientes con IDP, habría una mayor incidencia.

Exámenes de laboratorio para LT

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada son otras herramientas importantes en la determinación de los defectos funcionales de los LT. Este tipo de pruebas son funcionalmente informativas porque nos determinan la habilidad de los LT para responder a los anticuerpos extraños en las células presentadoras de antígenos profesionales, produciendo induración de la piel y eritema.

Las proteínas adjuntas y que típicamente se utilizan para probar esta respuesta incluyen las proteínas purificadas derivadas del *Mycobacterium* muerto con calor y la proteína de *Candida*. En caso de no haber respuesta y habiendo descartado otros factores, se considerará una respuesta anérgica.

Las pruebas de laboratorio de proliferación de LT frecuentemente están realizadas en individuos con sospecha de un defecto de LT. En la realización de éstas deben utilizarse agentes que tengan una reacción cruzada con los receptores de LT (PHA, ConA, anticuerpo anti-CD3), para estimular la proliferación y división de LT, a través de un mecanismo que sobrepase a los complejos de señalización de los receptores de LT (PMA/ionomicina). Usando esta combinación de agentes, permite la determinación de los defectos de señalización de receptores T proximales (PHA, ConA, anti-CD3), contra los más profundos defectos de señalización (PMA/ionomycin) (*Cuadro III*).

Finalmente, las pruebas de laboratorio más avanzadas, tales como la producción de citocinas, detección de receptores de citocinas, detección de moléculas de señalización, secuencia de genes y los ensayos de citotoxicidad de las células NK, pueden ser también importantes en el diagnóstico de ciertas

inmunodeficiencias celulares. Por ejemplo, niños pequeños que tienen linfocitosis hemofagocítica primaria, típicamente tienen defectos en la habilidad de las células NK, para matar a las células blanco (por ej. disminuida citotoxicidad). Se recomienda consultar a un inmunólogo antes de realizar estos estudios inmunológicos más avanzados.

Una de las pruebas funcionales de LT es la respuesta a mitógenos y es importante conocer los valores de referencia que se dan en el *cuadro III*.

Linfocitos B y T son funcionalmente dependientes

En años recientes ha quedado claro que estos dos brazos del sistema inmune son funcionalmente dependientes uno del otro en montar respuestas inmunes efectivas. Por ejemplo, los LB dependen de ciertas citocinas producidas por LT cooperadores para producir diferentes tipos de Igs (por ej. IgG contra IgE). Así como los LT citotóxicos, también dependen en las respuestas de Igs específicas por LB, para limpiar infecciones virales efectivamente a través de la unión y destrucción de partículas virales y prevenir su dispersión en otras células blanco.

Esta cercana relación entre los diferentes brazos del sistema inmune demuestra cómo la alteración de alguna de las partes puede resultar en deficiencias del sistema inmune severas, que pueden tener consecuencias fatales (*Cuadro IV*).

De acuerdo a los reportes en la literatura las deficiencias de anticuerpos son las más frecuentes con un 40.8%, seguidas de las deficiencias combinadas con un 21.4%. Las IDPs pueden dividirse en subgrupos de acuerdo al componente del sistema inmune afectado.

DEFICIENCIAS EN LA SEÑALIZACIÓN DE LOS LINFOCITOS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

Los LT, requieren señalizaciones a través de receptores para sobrevivir y proliferar en respuesta a antígenos extraños. Varias de las causas genéticas que resultan en un fenotipo de ID severa combinada o SCID (del inglés *Severe Combined Immunodeficiency*), son el resultado de defectos en la señalización o factores de crecimiento (*Figura 1*).

Después del reconocimiento de los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) por el heterodímero TCR α/β , la señalización a través de las subunidades de complejos asociados físicamente a CD3 ocurre. Este complejo usualmente está compuesto de subunidades de heterodímeros de otras cadenas CD3 γ/ϵ o cadenas CD3 δ/ϵ y un homodímero CD3 ζ .

La deficiencia en cualquiera de las cadenas CD3 δ o CD3 ϵ resulta en disminución de los LT circulantes y un fenotipo T⁺B⁺NK⁺ SCID.

La cadena CD3 ϵ también parece ser requerida para el desarrollo de LT $\gamma\delta$.

Un defecto en la cadena CD3 γ resulta en una ID leve, con disminuidos LT CD8 circulantes, pero normal número de los CD4 circulantes. Los pocos pacientes reportados con un defecto en la cadena CD3 γ también parecen tener una alta incidencia de autoinmunidad, incluyendo anemia hemolítica autoinmune, enteropatía y enfermedad autoinmune tiroidea.

Los eventos de señalización en forma de corriente, de los complejos CD3, incluyen activación de la molécula de tirosin-cinasa Zap70.

Los pacientes que tienen defectos del Zap70 han demostrado tener una severa reducción de linfocitos T CD8 circulantes, pero LTCD4 normales.

Además del reconocimiento de los TCR, de los complejos MHC antigénicos, las moléculas de CD4 y CD8, se ha encontrado que sus respectivas subpoblaciones linfocitarias T, facilitan la interacción de LT con las células presentadoras de antígenos, para formar interacciones adhesivas con las moléculas del MHC clase II y I, respectivamente. Como se espera, los pacientes que tienen un defecto en los genes CD8, tienen una falta de LT CD8 circulantes.

Aunque no hay pacientes que se hayan reportado con un defecto de los genes CD4, un paciente reportado con deficiencia en la molécula de señalamiento

Cuadro III. Valores normales de la respuesta de LT a mitógenos.

Estimulante	Sujetos sanos control*
PHA	251,560
ConA	235,090
PWM	168,170
Promedio	1,382

PHA, phytohemaglutinina; ConA, Concanavalina A; PWM, mitógeno pokeweed.

* Cantidades presentadas como cuentas por minuto de incorporación de timidita tritiada al DNA.

Cuadro IV. Las respuestas de los LT y LB, involucran ambas células, es decir, son dependientes uno del otro.

1. Los LB pueden activar a los T específicos para ciertos antígenos, desencadenando una respuesta inmune celular

La respuesta eficiente de los anticuerpos de los LB depende en parte de que los T activen a los B

Cualquier defecto en uno de los LT y/o LB, pueden tener el potencial de afectar la inmunidad celular y/o humoral en cualquier grado, tanto en el número como en la función de éstos

Los LB, son funcionalmente dependientes de la ayuda de los T, para una adecuada respuesta de Igs y defectos de los LT, frecuentemente se presentan con un fenotipo de ID combinada

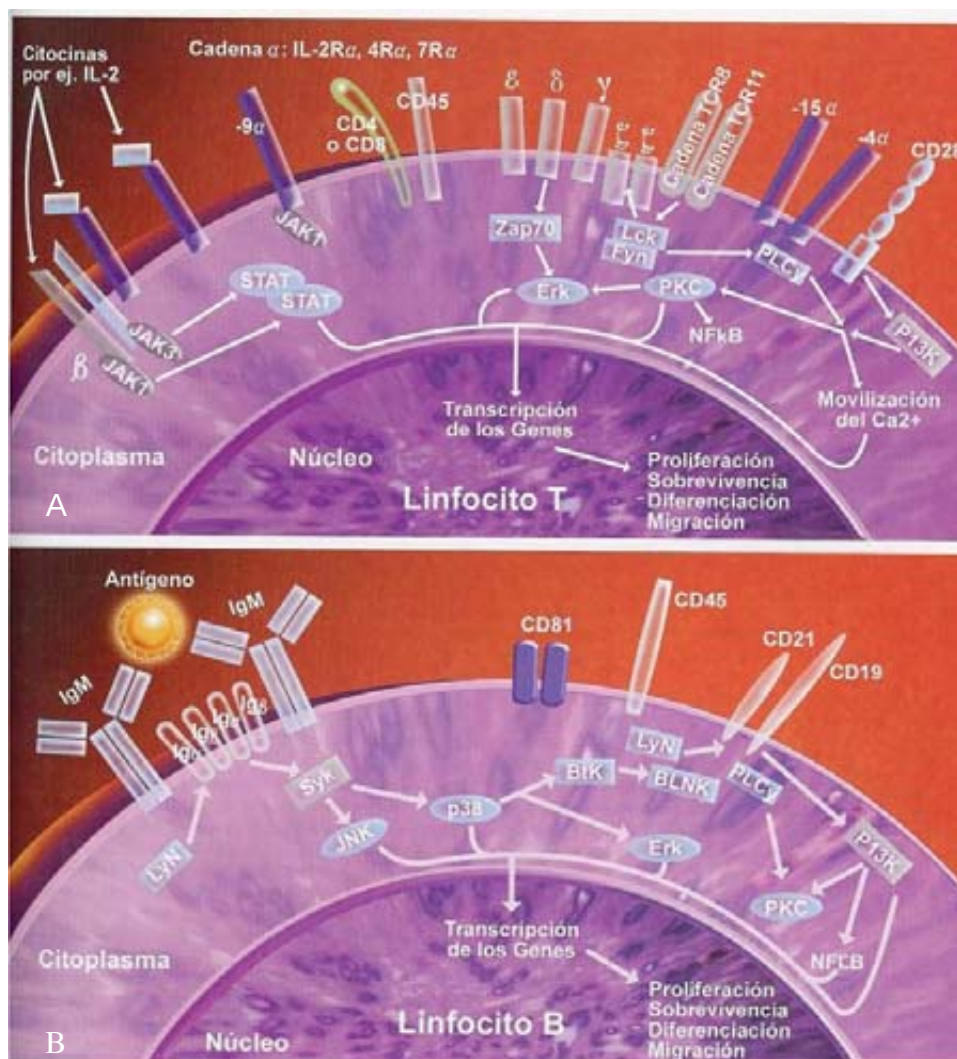


Figura 1 A). Deficiencias en la señalización y factores de crecimiento de los linfocitos humanos. A) Se ilustran las cascadas de señalización para LT y LB en estas figuras. Linfocitos T; la señalización de LT primarios ocurre a través de los receptores de LT-asociados al complejo CD3, vía Zap70, así como también la señalización de las citocinas a través del complejo de receptores γ_c y la vía de JAK-STAT. La señalización proximal ocurre a través de Lck, Fyn, PLC γ , y ERK. Las moléculas efectoras incluyen STAT dimerizadas y factor nuclear κ B, translocadas al núcleo, donde afectan la transcripción de los genes que controlan la proliferación, supervivencia, diferenciación y migración de LT. Los defectos de señalización humana conocidos resultan en inmunodeficiencias primarias y son los siguientes: (1) complejo receptor γ_c : (a) receptor de la cadena gamma común (γ_c), (b) cadena IL-2R α (CD25), (c) cadena IL-7R α ; (2) complejo de señalamiento CD3: (a) CD3 γ , (b) CD3 δ , (c) CD3 ϵ ; (3) Zap70; (4) Lck; (5) CD8; (6) CD45.

Figura 1 B). La señalización de células B primaria ocurre a través de BCR (IgM)-moléculas Ig α / β de señalización asociadas, así como las moléculas coestimuladoras CD21 y CD19. La señalización proximal ocurre a través de Syk, Btk, BLNK, Lyn, PLC γ , y PKC. Las moléculas efectoras de la corriente transmisora incluyen factor nuclear κ B y NFAT que desplaza hacia el núcleo, donde ellos afectan la transcripción de los genes que controlan la proliferación, supervivencia, diferenciación y migración de las células B. Los defectos de señalización humana conocidos y que resultan en inmunodeficiencia son los siguientes: (1) gen μ (IgM); (2) Ig α ; (3) BLNK; (4) Btk.

Tomado y modificada de: Verbsky JW, Grossman WJ. Cellular and Genetic Basis of Primary Immune Deficiencies. *Pediatric Clinics of North America* 2006;53(4):203-215.

asociada a CD4, Ick, demuestra tener una reducción en los LT CD4 circulantes.

La expresión de la tirosin fosfatasa CD45, también es requerida para reiniciar la compleja señalización en forma adecuada y repetitiva que ocurre normalmente a través del complejo TCR/CD3. En un paciente que tuvo una deficiencia en CD45 se comprobó un fenotipo clínico de T-B⁺NK⁺ SCID, demostrando su rol central en el mantenimiento de la señalización normal de los LT, lo cual es requerido para su sobrevivencia.

Además de la necesidad de una adecuada señalización TCR/CD3 para su sobrevivencia, los LT también requieren estimulación a través del complejo de receptores de citocina γ_c para su función y sobrevivencia.

La familia de receptores de citocinas γ_c incluye IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21, todas las cuales usan la subunidad γ_c como parte de su complejo de señalización. Además de la subunidad γ_c cada citocina individual también reconoce y se une a subunidades de ligandos específicos separados (por ej. IL-4R α , IL-7R α , IL-9R α). En algunos casos, ciertas citocina (por ej. IL-2) son reclutadas para las subunidades señaladoras; una tercera cadena única (por ej. IL-2R α , también conocida como CD25). Ambos γ_c y las subunidades ligando específicas son asociadas con la cinasa Janus o JAK (del inglés *Janus kinase*), moléculas de señalización (por ej. JAK3 y JAK1) que se activan una vez que se unen a las citocinas y fosforilizan las subunidades de los receptores. Estas subunidades de los receptores fosforilados, entonces reclutan a las moléculas transductoras de señales y a los activadores de la transcripción (STAT). Las moléculas STAT son subsecuentemente fosforiladas por los JAKs, conllevando a su dimerización y traslocación de los núcleos, donde ellos regulan la transcripción de los genes.

Defectos en la cadena de IL-7R α , producen un fenotipo de T-B⁺NK⁺ SCID, estableciendo a la IL-7 como una citocina clave en el desarrollo.

Los defectos en la subunidad γ_c y Jak3 resultan en un fenotipo T-B⁺NK⁻ SCID, demostrando su papel en la señalización de linfocitos T y también su rol en la señalización y sobrevivencia de las células NK.

Finalmente, una deficiencia en la cadena de IL-2R α (también conocida como CD25), ha sido descrita en 2 individuos, resultando en una IDP, que incluye la linfopenia de LT y varios datos autoinmunes (por ej. enteropatía, diabetes, eccema). Esta autoinmunidad está causada seguramente por una reducción en el número o la función de las células regulatorias T, las cuales se ha demostrado son esenciales en prevenir la autoinmunidad.

Para los LB, la señalización ocurre por la agregación inducida por antígenos de los BCRs o receptores

de las células B (del inglés *B Cell Receptors*) de las inmunoglobulinas de superficie y su asociado complejo de heterodímeros de señalización, compuesto de Ig α e Ig β . Los complejos de señalización de los BCR, subsecuentemente entregan señales a través de un número de moléculas incluyendo la **familia de las cinasas** src (por ej. Lyn, Fyn, Blk) y las tirosina cinasas (por ej. La tirosina-cinasa de Bruton, Btk), la cual depende también de moléculas adaptadoras, tales como una proteína de unión de células B (BLNK).

Por ej. Fyn es una tirosina fosfotransferasa específica, que es un miembro de la familia de Src de las proteínas tirosin-cinasas. Fyn está localizada primordialmente en los pliegues de la membrana plasmática, donde fosforila a los residuos de tirosina en blancos clave involucrados en una variedad de vías de señalamiento diferentes.

Las deficiencias en la cadena μ (mu cadena pesada; IgM), Ig α , Btk y BLNK, todas resultan en niveles profundamente disminuidos de LB, junto con una disminución de Igs séricas.

DEFICIENCIAS EN EL DESARROLLO DE LT Y LB Y SU SOBREVIVENCIA

Semejante a las mutaciones genéticas descritas, que causan deficiencias de la señalización de LT y LB, varios otros defectos genéticos conocidos resultan en la falla de desarrollo de LT y LB, o su subsecuente sobrevivencia.

Ambos receptores de LB y LT requieren de la combinación somática de genes, un proceso comúnmente referido como la "recombinación V-(D)-J", para producir diversas combinaciones de Igs o TCRs.

Los genes centrales de este proceso son los RAG1 y RAG2, en ambas células tanto T como B. Los dos genes adicionales denominados *Artemis* y ligasa DNA IV, también se ha demostrado que juegan un papel crítico tanto en la recombinación de V-(D)-J y en la reparación de DNA. Estos dos genes se conocen también como SCIDs, sensibles a la radiación, debido a que también están involucrados en otros tipos de reparación del DNA.

El desarrollo de TCRs funcionales es requerido no tan sólo para la interacción con LT, sino también para la interacción subsecuente con los complejos antígeno-MHC, en el timo, para recibir la señalización de sobrevivencia, durante su desarrollo. Varios genes, se ha descubierto, requieren de una expresión normal de MHC clase I y II.

Para que los linfocitos T se desarrollen normalmente, requieren un timo normal, que contribuya con las células epiteliales tímicas, las cuales son un componente esencial en el desarrollo de linfocitos T, a través de un proceso llamado "selección positiva".

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS, SUS DEFECTOS GENÉTICOS Y SU EXPRESIÓN CLÍNICA

Para entender cuáles son los defectos genéticos de las inmunodeficiencias, es necesario recordar que un gen es un segmento lineal de una molécula de DNA, que abarca una o más proteínas. El proceso ocurre en 3 pasos. El DNA, el cual es de doble cadena, se desenreda y copia sus propios tripletes (variando las secuencias de 4 bases nitrogenadas, la adenina (A), timina (T), citosina (C), y guanina (G), en una molécula de RNA mensajero. En RNA, uracilo (U), es sustituido por T. El proceso es llamado transcripción, debido a que el triplete de una molécula de DNA es transcrito en triplete de una molécula de mRNA. Un gen que hace una copia o transcripción de mRNA es activa; el gen es dicho que se ha expresado. Otra fase es la traslación en donde se inicia la síntesis proteica (*Figura 2*).

Defectos genéticos más frecuentes de las inmunodeficiencias

Genes *RAG1* y *RAG2* en LT y LB: Juegan un papel crítico en la recombinación de V-(D)-J. Los defectos en estos genes resultan en la inhabilidad de LB y LT para producir receptores funcionales, requeridos para la señalización de sobrevivencia durante su desarrollo.

La deficiencia de ambos genes resulta en el fenotipo T-B⁺NK⁺ SCID, con las excepciones de ciertas mutaciones hipomórficas, resultando en el síndrome Omenn o reticuloendoteliosis familiar, la que es una enfermedad hereditaria debida a mutaciones en los genes *RAG1* y *RAG2*, situados en el cromosoma 11 (locus 11q13). La eritrodermia es una dermatitis generalizada, una forma poco frecuente de ID combinada que aparece a las pocas semanas de vida y cursa con diarrea y alopecia. En casi todos los casos se observa esplenomegalia, adenopatías de gran tamaño y eosinofilia. Los niños mueren en su mayoría antes del primer año como consecuencia del desarrollo de infecciones.

Genes *Artemis* y ligasa DNA IV: También juegan un papel crítico en la recombinación de V-(D)-J y la reparación de DNA. Estos genes se conocen, también, como SCIDs, sensibles a la radiación, debido a que están involucrados en otros tipos de reparación del DNA.

Los defectos en estos genes también demuestran la sensibilidad a la radiación en ambos órganos linfoides y no linfoides, en contraste a los genes *Rag1* y *Rag2*, produciendo un fenotipo clínicamente similar a T-B⁺NK⁺ SCID.

TAP1 o TAP2: Transportador heterodímero, asociado con el antígeno que procesa polipéptidos, para que el MHC I sea expresado apropiadamente en la superficie de la célula. Este transportador carga péptidos del citosol hacia el MHC I que se encuentra en espera de éstos en el retículo endoplásmico.

Defectos en los transportadores ya sea el Tap1 o Tap2 resultan en ausencia de la expresión del MHC I, con una subsecuente falta de LT CD8 circulantes, que requiere MHC clase I, para su desarrollo tímico, resultando en un "síndrome de linfocito desnudo tipo I".

***RFX5*, *RFXAP*, *RFXANK*, *CIITA*:** Número de genes para proteínas unidas a DNA, que promueven la expresión del MHC II.

De igual manera, el desarrollo de LT CD4 en el timo, requiere de su TCR, para interactuar con los complejos antígeno-MHC clase II.

Resulta en la falta de circulación de LT CD4. La falta del MHC clase II, comúnmente es referido como un "síndrome del linfocito desnudo tipo II" y puede ser asociado con varios datos clínicos, además de la falta de LT CD4, incluyendo múltiples tipos de alteraciones autoinmunes (por ej. Artritis reumatoide y esclerosis múltiple).

Genes *Tbx1* y *WHN*: *Tbx1* es un factor de transcripción, que se requiere para la migración normal de las células de la cresta neural, durante el desarrollo del aparato braquial y la parte del tracto circulatorio de eyección.

WHN es un factor de transcripción que también es requerido para el desarrollo normal del epitelio tímico y los folículos pilosos.

Conllevan al desarrollo epitelio tímico anormal y consecuentemente disminución de la cantidad de LT circulantes. La haploinsuficiencia en el gen *Tbx1* ocurre en la microdelección del síndrome 22q11.2, el cual se le conoce como el síndrome de "DiGeorge tipo 1".

La insuficiencia de este factor puede llevar a un crecimiento anormal de varias estructuras y órganos de la línea media, incluyendo el SNC, glándula pituitaria, corazón, paratiroides, timo, sistema esquelético, tracto gastrointestinal y riñones. Aunque el 85% de los pacientes que tienen un síndrome de microdelección 22q11.2, son portadores de la misma delección del par de base 3 mega (Mbp).

El espectro de ID observado en estos pacientes es un poco diverso, pues puede variar desde un número de LT completamente normal, hasta la ausencia completa de éstos.

Este espectro clínico demuestra que el factor de transcripción *Tbx1*, es sensible a la dosis y que el genotipo, no es igual al fenotipo.

Los pacientes con mutaciones en el gen *WHN*, muestran una severa disminución en el número de

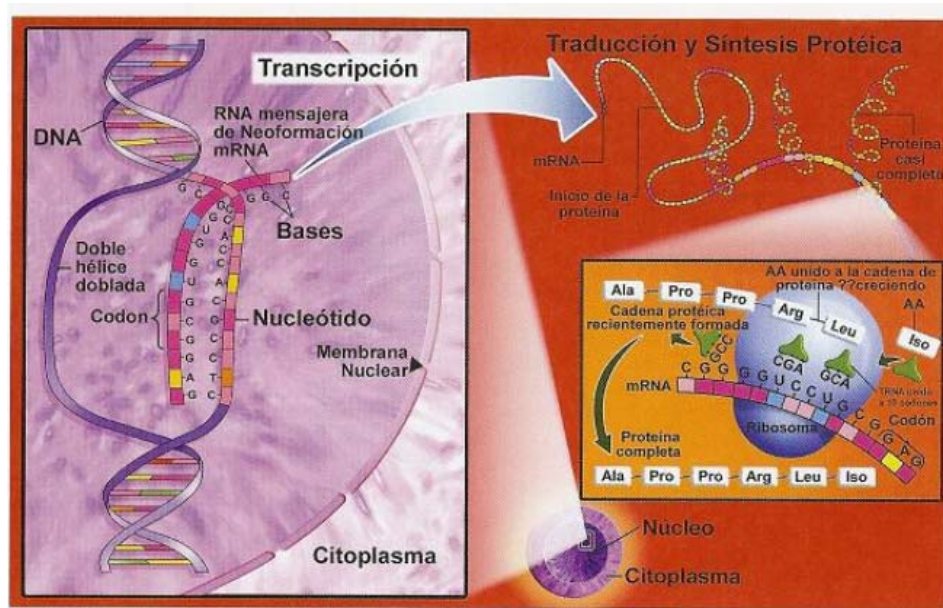


Figura 2. Genes: transcripción, traslación y síntesis proteica.

LT circulantes y también presentan alopecia congénita y distrofia de las uñas, una presentación clínica, comúnmente referida como un fenotipo “desnudo”.

Genes de reparación ATM (Ataxia telangiectasia mutada), MRE11 (recombinación meiótica del homólogo 11-AT-like), NBS1 (Nijmegen breakage) o genes de nibrin (NBN)

Ha sido demostrado que el número de genes es importante en la reparación del DNA normal, que permite a las células sobrevivir, después de haberse encontrado con agentes que dañan el DNA. Cuando las células eucarióticas están expuestas a la radiación ionizada de los rayos gamma, ellos detienen su progresión a través del ciclo celular por un proceso designado “punto de inspección inducido en radiación de fase-S” para reparar DNA dañado.

Defectos ATM, MRE11, o genes de NBN conllevan a la falla en el punto de inspección fase-S y también en la continuación de la síntesis de DNA, en la fase del daño del DNA resultando ya sea en muerte celular o adquisición de las mutaciones genéticas, que pueden ultimadamente conllevar al desarrollo del cáncer.

Como se había previsto, los defectos en todos los genes de reparación del DNA, también portan un riesgo aumentado importante de presentar cáncer de diversos tipos, así como una variedad de otras asociaciones clínicamente gen específicas, tales como microcefalia (NBN) y ataxia (ATM, MRE11).

Finalmente, debido a que los linfocitos son células altamente proliferativas, durante su desarrollo y respuestas periféricas, ellos usan grandes cantidades de nucleótidos para la síntesis de ADN.

Dada la frecuencia de alta mitosis de linfocitos, los defectos en los genes de reparación ATM, MRE11, o NBN, pueden conllevar a reducir el número de LT circulantes, en el caso de defectos en los genes de Artemis o ligasa DNA IV, como se planteó previamente reducirán significativamente el número de LB como LT.

Deficiencia de ADA

Hay una sobreproducción de la enzima precursora deoxiadenosina, que finalmente lleva a un aumento tóxico del trifosfato deoxiadenosin nuclear y muerte celular dependiente de p53.

Los defectos en dos genes involucrados en las vías catabólicas de las purinas, el gen de la adenosin-deaminasa (ADA) y la fosforilasa del nucleótido purina (PNP), resultan en la formación de nucleótidos tóxicos que pueden llevar a la muerte celular de los linfocitos. La deficiencia de ADA deviene en fenotipo clínico progresivo de T⁺B⁺NK⁻ SCID.

Deficiencia de PNP

Es un incremento de la enzima del precursor de la deoxiguanosina, que resulta en una sobreproducción tóxica del trifosfato deoxiguanosina en la mitocondria celular. La deficiencia de PNP provoca una disminución progresiva de LB circulantes (LB son usualmente escasos); así también, hay desarrollo de síntomas neurológicos y varias complicaciones autoinmunes (por ej. anemia hemolítica autoinmune).

DEFICIENCIAS EN LAS INTERACCIONES DE
CÉLULAS T Y B

Dado que los LB son funcionalmente dependientes de los LT, no es sorprendente, entonces, encontrar que varias IDPs se deben a los defectos en genes que median estas interacciones celulares entre los LT y LB y sus consiguientes señalizaciones (Figura 3).

Los defectos en dos genes CD40L y CD40: resultan en el "síndrome de hiper IgM". CD40L es un gen ligado al X, que es expresado en LT activados, mientras el síndrome de hiper IgM, causado por la expresión defectuosa de CD40 en LB, es heredado en forma autonómica recesiva. El término hiper IgM, es incorrecto, debido a que la mayoría de los pacientes, con defectos ya sea en los genes CD40 o CD40L tienen niveles séricos de IgM normales.

La interacción entre los genes CD40 y CD40L, es requerida para la coestimulación propia de los LB y la producción de anticuerpos funcionales.

Tales defectos en cualquiera de los genes, resultan en la inhabilidad para producir anticuerpos funcionales, pero aún permiten los niveles normales de LT y LB circulantes en la mayoría de los pacientes. Los contactos CD40-CD40L son importantes también en la interacción de las células dendríticas con los LT, y los defectos en cualquier gen, aumentan las infecciones oportunistas, tales como *Pneumocystis carinii* y *Cryptococcus* spp.

Las moléculas coestimuladoras ICOS y ICOS-L: expresadas en los LT y LB, respectivamente, en forma parecida, también han demostrado ser importantes en producir señalizaciones coestimuladoras importantes o críticas, requeridas por los LB para producir respuestas de inmunoglobulinas funcionales. Un defecto en el gen inducible coestimulador de LT (ICOS), inhibe las respuestas de Igs funcionales y produce una disminución importante de los LB, lo que ha demostrado ser la causa genética de una pequeña fracción de pacientes con inmunodeficiencia común variable.

Como se mencionó previamente, la diversidad en las Igs, es producida primeramente a través de la recombinación V-(D)-J. Además, los LB pueden experimentar hipermutación somática de genes recombinados de Igs y producir diversidad adicional y potencialmente Igs de más alta afinidad. Esta hipermutación somática requiere una adecuada interacción y señalización de LB y LT, que finalmente conduce a la actividad de dos genes involucrados en este proceso de hipermutación somática, glucosilasa del uracilo de DNA (UNG) y la activación inducida de la deaminasa citidina (AID).

Los defectos en cualquier gen dan como resultado producción disminuida y mutaciones somáticas en

IgA e IgG. Además, ambos son asociados clínicamente con significantes linfadenopatías. Los defectos en el gen de la AID, son comúnmente agrupados en la forma autosómica recesiva de hiper-IgM junto con CD40 pero no asociados con infecciones oportunistas aumentadas.

DEFECTOS EN LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS
FAGOCÍTICAS

Los fagocitos incluyen a leucocitos polimorfonucleares y monocitos; son parte del sistema inmune innato y son críticos en la iniciación de las respuestas inmunes a infecciones bacterianas rápidamente. Éstos existen brevemente en la circulación (por 7 horas y 2-4 días, respectivamente) y son reclutados para tejidos, respondiendo a la invasión microbiana. La liberación de citocinas inflamatorias (por ej. TNF- α , IL-1) de estos tejidos en respuesta a infecciones, activa el endotelio de los vasos sanguíneos para expresar moléculas de adhesión, resultando en la marginación de fagocitos en los vasos cercanos al sitio de la infección.

Las quimiocinas (por ej. IL-8) liberadas por los tejidos unidas a los receptores de éstas, en los fagocitos marginados, resultan en la activación y expresión de las integrinas, mediante adhesión de estos fagocitos que se encuentran rodando en los vasos del endotelio.

Finalmente, las células adherentes se dispersan a través de las paredes de los vasos hacia el gradiente de quimiocinas en el área infectada. Los fagocitos detectan a los patógenos por reconocimiento directo de sus componentes bacterianos (por ej. manosa), por anticuerpos pegados, o por sus componentes del complemento, resultando en fagocitosis del organismo ofensor. Una vez en el fagocito, los gránulos se unen a los fagosomas, resultando en la activación de los mecanismos citotóxicos, que eventualmente matan a los patógenos. La inmunodeficiencia puede resultar de defectos en cualquier paso a lo largo de esta vía.

Defectos de los neutrófilos. Estos pacientes presentan historia de abscesos recurrentes, abscesos en áreas inusuales (por ej. hígado, músculo, cavidad abdominal), úlceras orales recurrentes, severas neumonías, pobre cicatrización, o retraso en la separación del cordón umbilical).

Los primeros defectos de la fagocitosis a considerar son defectos en el número. La neutropenia severa, también conocida como "el Síndrome de Kostmann", es un grupo de desórdenes caracterizados por neutropenia, detención de la maduración de los granulocitos y aumentada susceptibilidad para las leucemias de la línea mieloide. Los defectos en la

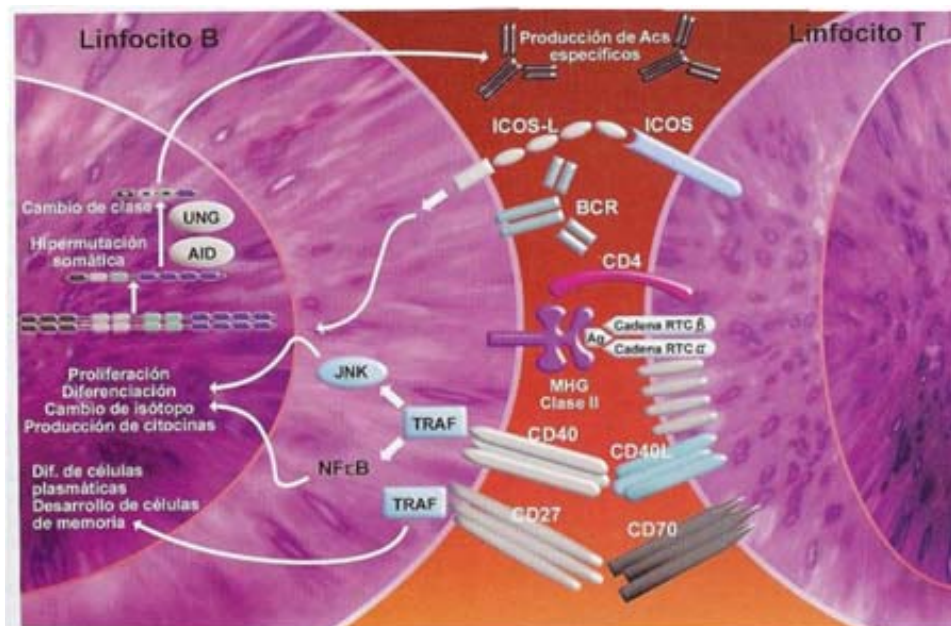


Figura 3. La deficiencia en las interacciones de linfocitos T y B en humanos.

La figura trata de presentar en forma simple las proteínas claves, expresadas en LT y su contraparte de proteínas en los LB, que son requeridas para la coestimulación propia de las células B. La propia coestimulación de los LB, a través de CD40 e ICOS-L, resulta en la señalización proximal a través de TRAF. Las moléculas efectoras incluyen el factor nuclear κB , el cual desplaza para el núcleo y controla proliferación, diferenciación, cambio de isotipo y producción de citocinas de la célula B. La señalización a través de la vía de TRAF promueve el desarrollo de células plasmáticas y la diferenciación de las células de memoria tipo B. Coestimulación de LB secundaria, similar, resulta en un cambio de clase e hipermutación somática a través de UNG y AID.

Los defectos humanos de la interacción celular T-B conocidos son:

- 1) CD40L (síndrome de hiper-IgM ligado al X), las consecuencias celulares incluyen la señalización defectuosa de LT y de células dendríticas.
- 2) CD40 (hiper IgM autosómica recesiva), las consecuencias celulares incluyen también señalización defectuosa de LB y células dendríticas.
- 3) ICOS, incluye consecuencias celulares con disminución de LB.
- 4) UNG, las consecuencias celulares incluyen diferenciación de LB alterada y falta de hipermutación somática.
- 5) AID, con consecuencias celulares incluyendo la diferenciación alterada de LB y la falta de hipermutación somática.

Tomado y modificada de: Verbsky JW, Grossman WJ. *Cellular and Genetic Basis of Primary Immune Deficiencies. Pediatric Clinics of North America* 2006;53(4):203-215.

elastasa de los neutrófilos (Ela2) han sido descritos en la mayoría de los pacientes que tienen neutropenia congénita.

Recientes trabajos han demostrado que las mutaciones en las elastasas de los neutrófilos resultan en la localización anormal celular de sus proteínas y en el aumento de la apoptosis de los precursores mieloides.

La propensión para la displasia mieloide o leucemia mieloide en estos pacientes puede ser asociada con mutaciones en el receptor del factor estimulador de colonias de granulocitos; posiblemente esto explicaría los reportes iniciales de las mutaciones de los receptores para factores estimuladores de colonias

de granulocitos, donde también podría ser debido a una neutropenia congénita.

La neutropenia congénita severa. También puede ser causada por las mutaciones en los proto-oncogenes *Gfi1*, posiblemente porque controla la expresión de la elastasa de los neutrófilos así, esto liga a los dos síndromes.

Finalmente, un desorden relacionado, neutropenia cíclica, también se debe a las mutaciones en la elastasa de los neutrófilos. Esta alteración se caracteriza por episodios recurrentes de neutropenia asociados con fiebres periódicas e infecciones bacterianas recurrentes. Por qué los episodios de neutropenia son cí-



clicos, es desconocido, pero ha sido sugerido que los episodios sean asociados con despliegues violentos normales de leucocitos polimorfonucleares (PMN); además, en pacientes que tienen neutropenia cíclica, el grupo de mutaciones de la elastasa de los neutrófilos, se dan en un área diferente de la proteína Ela2 que las mutaciones encontradas en pacientes que tienen neutropenia severa congénita.

La cascada inflamatoria es un proceso de tres pasos y da como resultado reclutamiento del fagocito para un sitio de infección. En el primer paso, los fagocitos expresan receptores glicosilados para las moléculas selectinas (por ej. Sialyl Lewis X) en la superficie celular que interactúa con las selectinas, en la superficie del endotelio, resultando en su rodamiento a lo largo de las paredes de los vasos; un proceso conocido como marginación. La adhesión firme de los leucocitos al endotelio, es mediada subsecuentemente por integrinas y sus receptores, proceso incrementado por la activación mediada por una proteína G, de los leucocitos, en respuesta a la unión de las quimiocinas a sus receptores. Finalmente, los leucocitos migran a través del endotelio de una monocapa de tejido, en respuesta al gradiente de quimiocinas.

La deficiente adhesión de los leucocitos tipo I (LADI del inglés *Leukocyte Adhesion Deficiency*) es un defecto en la expresión de la integrina beta2 subunidad CD18. Los fagocitos con déficit en la expresión de CD18 no son capaces de adherirse firmemente a la monocapa de endotelio y entonces no pueden migrar a los tejidos. Esta falta de adhesión, resulta en un aumento relativo de los neutrófilos circulantes, debido a que los neutrófilos que normalmente deberían ser marginados al endotelio, permanecen en circulación.

La deficiencia de LAD II: es un defecto en la fucosilación, o la modificación de proteínas tales como las selectinas ligadas con fucosa. LAD II parece ser causado por un defecto en la retoma de la fucosa hacia el aparato de Golgi, por el transportador específico de la fucosa. Esta rara enfermedad, ha sido descrita en 5 pacientes descendientes de árabes, con una neutrofilia similar a la LADI, pero está asociada también con retardo severo de mental.

Deficiencia de LAD III: ha sido descrita en un solo paciente, quien sufrió de retraso en la separación del cordón umbilical, neutrofilia, celulitis y excesivo sangrado por defecto en la función de las plaquetas. Esta condición ha sido denominada y parece ser causada por la deficiente activación de Rap-1, una Ras relacionada a la GTPasa, que es crítica para la activación de la integrina en respuesta a las quimiocinas, debido a que estas células no pueden ser activadas en la superficie endotelial en respuesta

a las quimiocinas. Porque estas células no pueden ser activadas en la superficie endotelial, en respuesta a las quimiocinas, la adhesión firme y trans migración son prevenidas. La regulación de la deficiencia del citoesqueleto de la actina (Rac2) ha sido también descrita en un paciente quien tuvo retraso en la separación y caída del cordón, infecciones bacterianas y neutrofilia. Rac2, parece ser importante en varios aspectos de la función de los neutrófilos siguiendo la activación, incluyendo quimiotaxis y generación de superóxido.

Una vez que los fagocitos han entrado en tejidos y encontrado agentes patógenos, éstos deberán ser fagocitados y erradicados. Un mecanismo de erradicación de microbios es a través de la generación de derivados superóxido (el agua oxigenada y el radical hidroxilo) a través del complejo oxidasa NADPH, un proceso conocido como "cadena respiratoria".

La activación de esta vía parece requerir Rac2 y una vez que se activa finalmente, transfiere electrones de NADPH para oxígeno usando un complejo de multisubunidades compuesto de proteínas p67phox (*NCF2*), p47phox (*NCF1*), p22phox (*CYBA*), o gp91phox (*CYBB*).

Mutaciones en cualquiera de estas subunidades han sido ligadas a CGD, una enfermedad caracterizada por infecciones con bacterias catalasa positivas y hongos.

Gen CYBB está ligado al X, mientras que los otros tres genes son autosómicos recesivos en su herencia, la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) es usualmente asociada con anemia hemolítica; pero con deficiencia completa de la cadena respiratoria defectuosa y susceptibilidad a infecciones, puede también ser vista. La G6PD es necesaria para producir NADPH a través de la vía de conexión de hexosa monofosfato. La mieloperoxidasa (MPO), es producida por los gránulos de los neutrófilos y monocitos, y su deficiencia puede conducir a susceptibilidad a infecciones por *Candida*. La MPO está involucrada en la conversión de peróxido de hidrógeno a ácido hipohaloso, aumentándose la toxicidad de las moléculas de superóxido.

Algunos microorganismos, tales como micobacteria, son resistentes a los mecanismos de matar de los fagocitos. La respuesta a estos organismos requiere de la activación de los monocitos/macrófagos por LT. Cuando los macrófagos envuelven a estos organismos, la IL-2 se produce, la cual actúa en los LT, para convertirse en células Th tipo 1, caracterizadas por niveles altos de producción de interferón (IFN)-gamma.

Los defectos en receptores para IFN-gamma o sus componentes de transducción de la señal (Stat1). El IFN-gamma lleva a la activación de los

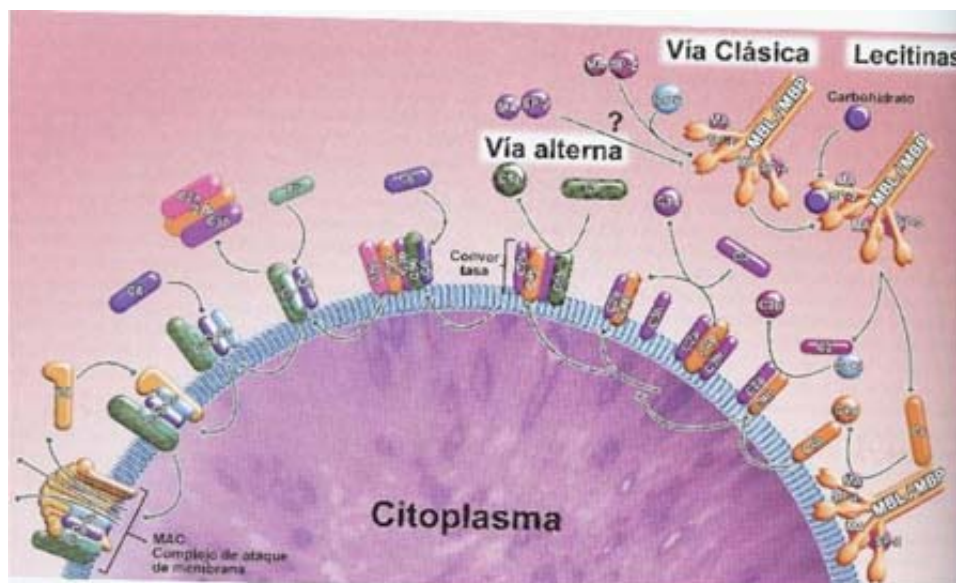


Figura 4. El sistema del complemento puede ser activado por anticuerpos y asociado a proteínas C1q, r, s (vía clásica), proteínas unidas a manosa (MBP) y MBP-asociadas a serin proteasa (MASP) (vía de las lectinas), o espontáneamente en superficies extrañas, resulta en la formación de C3 convertasa (C4b2b o C3bBb) que deposita varias moléculas C3b en la superficie.

C3b puede entonces alimentar a la vía alternativa para ampliar la respuesta. C3b puede también unirse a las C3 convertasas para formar la C5 convertasa (C3bBb3b o C4b2b3b), que puede activar el MAC o complejo de ataque de membrana (C5-9), resultando en la lisis del organismo. Los defectos del complemento de C1q, C1s, C1r, C2, C3, C4, factor I, factor D, MBP, MASP se presentan con infecciones piógenas o enfermedades autoinmunes. Los defectos del complemento en C5, C6, C7, C8, C9, factor I, se presentan con infecciones por *Neisseria*.

En la vía de la manosa unida a la lectina (MBL), ésta se une a carbohidratos de la superficie de los microbios MBL y ficolin que son lectinas y forman complejos con MASPs (MASP-1, MASP-2 y MASP-3) y sMAP. Nótese que la MBL, consiste de oligómeros de varios tamaños y que la composición de MASPs y sMAP de cada oligómero MBL no ha sido completamente elucidado. Una vez que los complejos se unen a los carbohidratos en las superficies de los microbios, el MASPs activado se acomoda a C4, C2 y C3.

macrófagos y a matar eficientemente a las micobacterias fagocitadas u otros organismos resistentes. Los defectos en receptores para IFN-gamma o sus componentes de transducción de la señal (Stat1) y los defectos en la producción de IL-12 o la cadena b 1 de su receptor de IL-12, resulta en una susceptibilidad incrementada a las infecciones por micobacterias, exhibiendo una herencia autosómica recesiva.

Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, tienen dificultad para la eliminación de los microorganismos catalasa positivos (por ej. *Staphylococcus aureus*, *Serratia*, *Klebsiella*), debido a la falta de producción de radicales de oxígeno por el sistema oxidativo NADPH. Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y otros defectos de los neutrófilos, también tienen una alta incidencia de infecciones con otros microorganismos tales como *Candida*, *Nocardia* y *Aspergillus*.

La evaluación clínica inicial de los pacientes que se sospeche de un defecto de la fagocitosis, se realiza con una BHC o hemograma con diferencial manual. Aunque el número de neutrófilos esté en rangos normales, no descarta los defectos funcionales de éstos. En casos de cuentas elevadas de neutrófilos persistentes (típicamente por arriba de > 20,000/mL) se asocia con ciertos defectos, en los que se encuentra afectada la habilidad de los neutrófilos para migrar de los vasos sanguíneos (por ej. la deficiencia de la adhesión de los leucocitos). Si los pacientes tienen poco o no detectables neutrófilos, una determinación rápida es requerida para evaluar que los pacientes con neutropenia, también conocido como síndrome de Kostmann. Frecuentemente, se necesita tomar biometrías hemáticas múltiples, con diferencial manual, en múltiples ocasiones, para establecer el nivel de neutropenia y ayudar a distinguir otras posibles causas, tales



como neutropenia cíclica. A los pacientes con neutropenia, se les debe excluir causas intrínsecas y extrínsecas, tales como reacción a medicamentos, problemas oncológicos, alteraciones autoinmunes e hiperesplenismo.

Para medir la función de los neutrófilos la primera prueba de laboratorio es la prueba de nitroazul de tetrazolium o NBT (del inglés *Nitroblue Tetrazolium*). Esta prueba determina la habilidad de los neutrófilos activados para producir radicales de oxígeno que reducen al NBT a una tinción azul insoluble, que puede ser vista al microscopio en los neutrófilos.

Una prueba similar es la de dihidrorhodamina, que está basada en el flujo y mide la habilidad de estimulación de los neutrófilos para producir una molécula no fluorescente, la dihidrorhodamina, a una molécula fluorescente por radicales de oxígeno. Si un paciente masculino tiene una enfermedad granulomatosa crónica, se deberá evaluar a la madre, por ser potencialmente portadora de una CGD, ligada al X, el cual es usado por varios laboratorios de referencia.

Este estudio es típicamente mucho más cuantitativo y sensible que la prueba de NBT, en determinar el porcentaje de neutrófilos afectados en mujeres portadoras de estas formas de enfermedad granulomatosa crónica o CGD ligada al X, la cual es causada por la inactivación al azar del cromosoma X.

Otras pruebas más avanzadas para posibles defectos de los neutrófilos incluyen la evaluación de los defectos de quimiotaxis y fagocitosis. Tales deficiencias son un poco raras, y su evaluación está basada primeramente para investigación clínica.

DEFECTOS DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Estos defectos son raros y se calcula que sólo abarcan un 2% de las IDPs. El sistema del complemento consiste en grupos de proteínas séricas lábiles al calor, que interactúan con los anticuerpos y conllevan a la destrucción de los microorganismos, ya sea a través de su lisis directa o por exaltación de la fagocitosis (opsonización). Algunas de las presentaciones clínicas más comunes incluyen infecciones recurrentes con bacterias piógenas, con organismos encapsulados (por ej. *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae*), así como infecciones por *Neisseria* (meningococo y gonococo) y *Neisseria* spp, además de una prevalencia aumentada de alteraciones autoinmunes (tales como lupus y escleroderma).

Esta observación puede ser explicada por el involucramiento del complemento en la disolución de los complejos inmunes y tener como blanco a las células apoptóticas, por su eliminación de la circulación. La inhabilidad para eliminar estos complejos puede

conllevar a la persistencia de autoantígenos en el cuerpo y el desarrollo de la autoinmunidad.

La cascada del complemento puede ser iniciada por 3 vías: 1) activación por anticuerpos (IgG e IgM), conocida como la vía clásica; 2) a través de la vía de la manosa unida a lectina, conocida como la vía de las lectinas y 3) a través de una activación espontánea del complemento en organismos extraños, conocida como la vía alterna.

Las pruebas de escrutinio son la realización de ensayos de laboratorio de complemento hemolítico total (CH₅₀). La prueba de CH₅₀ mide la cantidad de complemento sérico requerido para lisar 50% de los eritrocitos o células blanco.

Esta prueba mide ambas vías del complemento, la clásica y la alterna, debido a que se basa en los poros del complemento C9 formado para lisar los eritrocitos que han sido escogidos, el cual es el fin de los productos de ambas vías.

Los niveles de C3 y C4 deberán ser medidos si el CH₅₀ sale alterado, debido a que los niveles de estas proteínas, pueden ayudar a definir la vía, en la cual los defectos del complemento están localizados. En los pacientes con presentación clínica de angioedema, son de sospecharse defectos en el inhibidor C1 y deberá hacerse una medición cuantitativa de esta proteína y su función. Más exámenes avanzados, tales como ensayos de opsonización y quimiotaxis sérica, se realizan con fines de investigación clínica.

La vía clásica del complemento: Es activada cuando el anticuerpo se une a su blanco y la proteína C1q asociada lleva a la activación de las proteasas de serina C1r y luego C1s. De modo semejante, la unión de la proteína unida a manosa (MBP) para residuos de manosa en la bacteria, resulta en la activación de la MPB asociada a la proteasa de serina 1 y 2.

La activación de estos complejos resulta en la división de C4 y la deposición de C4b en la superficie del organismo blanco. C2 luego es dividido en C2b lo cual se une para depositar C4b en la superficie celular, dando como resultado, la formación de convertasa C3 (C4b2b). Este complejo puede depositar centenares de moléculas C3b en la superficie bacteriana que puede unirse a C3b formando la convertasa C5, o bien el C3b depositado puede ser unido al factor B, para iniciar la vía alterna y amplificar la respuesta. Los defectos en los primeros componentes de la vía clásica son predominantemente asociados con el desarrollo de SLE y otras enfermedades autoinmunes, aunque las infecciones ocurren. C1q está hecho de tres genes homólogos, C1QA, C1QB, y C1QC, localizado en el largo brazo del cromosoma 1. Las mutaciones en cualquiera de estas subunidades pueden

conducir a una deficiencia clínica importante del C1q. Noventa y tres por ciento de pacientes que tienen deficiencia de C1q desarrollan SLE; aproximadamente 30% sufren infecciones bacterianas significativas; 10% sucumben por sepsis.

La deficiencia de C1s y C1r: resulta en lupus eritematoso sistémico (LES) y otros procesos autoinmunes, incluyendo glomerulonefritis, aunque las infecciones bacterianas, son también comunes. La deficiencia de C2 es la más común de las deficiencias del complemento (1:10,000 raza blanca). El gen es localizado en el MHC, en el cromosoma 6 y es asociado con LES, y una variedad de enfermedades autoinmunes, también susceptibles de infecciones a microorganismos encapsulados. La deficiencia de C3 más comúnmente presente con incrementada susceptibilidad a infecciones, pero LES y otras enfermedades autoinmunes, también pueden ser vistos. La incrementada susceptibilidad a infecciones y la probabilidad relativamente disminuida de enfermedad autoinmune probablemente refleja la posición de C3 en la convergencia de las vías alternativas y clásicas. Así los defectos C3 pueden tener un fenotipo más severo que en otros componentes de complemento. La deficiencia completa de C4 es muy rara, porque C4 compromete dos genes ligados, y todos los cuatro alelos de C4, deberán ser borrados por completo en la deficiencia de C4.

La deficiencia C4: se presenta con principio anticipado SLE, aunque las infecciones bacterianas son comunes y pueden ser severas. Los dos alelos C4 son llamados "C4A" y "C4B". Se estima que hasta un 14% de raza blanca es portador de un alelo nulo C4A, y 1% son homocigotos deficientes para C4A. Aproximadamente 15% a 16% de blancos porta un alelo nulo C4B; 1% a 3% es completamente deficiente en C4B. Deficiencias homocigotas ya sea en C4A o C4B aumentan el riesgo para desarrollar enfermedades autoinmunes, tales como LES, púrpura de Henoch-Schönlein, trombocitopenia inmune y enfermedad celíaca.

La vía alterna del complemento es activada cuando C3b es depositado en la superficie celular. Esta deposición puede ocurrir espontáneamente en un proceso "C3 Tickover" o puede ocurrir por la activación de la convertasa C3 por la vía clásica o la vía de las lectinas. Una vez que C3b es depositado, el factor B, se une a C3b y es dividido por el factor D, resultando en la vía alterna convertasa C3 (C3bBb). La proteína sérica, el factor P, también conocido como properdina, estabiliza esta interacción.

La deficiencia de properdina: es uno de los factores de mayor riesgo para infecciones por meningococos, con hasta un 50% de individuos afectados por infecciones por meningococo. Además, los pa-

cientes con deficiencia de properdina, tienen mucho más mortalidad cuando se infectan con meningococo. La convertasa C3 estabilizada (C3Bb) puede conducir a más deposición de C3 y más generación de convertasa C3, resultando en la amplificación de ambas vías, tanto la clásica como la alterna. Finalmente, C3 puede unirse al complejo C3Bb, formando la convertasa C3 (C3bBb3b). Una vez que la convertasa C5, es generada ya sea de la vía clásica/lectinas o la vía alterna (C3bBb3b o C4b2b3b, respectivamente), C5 se une y es dividida en C5a, un mediador de la inflamación, y C5b, el cual inicia el MAC. C5b se une a C6 y C7; Luego C8 es insertado en la membrana del organismo del blanco y recluta a C9, lo cual polimeriza para formar un poro en el organismo conduciendo a su lisis.

Componentes terminales del complemento (C5-C9): los defectos en éstos son asociados con un incremento en la susceptibilidad a ciertas bacterias Gram negativas, en particular *Neisseria*. La deficiencia de C5, de C6, de C7 de C8 y de C9, todas muestran herencia recesiva autosómica y usualmente se presenta con infecciones por *Neisseria*, usualmente meningococo, pero también infecciones por gonococo. Raras veces, se han reportado enfermedades autoinmunes en estos pacientes.

El sistema de complemento puede ser destructivo si se activa en tejidos propios, y por eso un sistema de supresores de complemento surte efecto para impedir tal activación impropia.

El supresor de proteínas de suero C1, factor I, el factor H, la proteína del cofactor de la membrana (MCP), el factor de descomposición acelerando (DAF) y CD59, todos trabajan juntos para inhibir activación de complemento, ya sea por la disociación de componentes del complemento activado o por su división y activación.

La deficiencia del factor I: resulta en la activación excesiva de la vía alterna y consumo secundario de C3 y en una susceptibilidad aumentada para las infecciones con organismos encapsulados.

Las deficiencias de CD59 y DAF: no parecen causar enfermedad clínicamente aparente, pero los defectos combinados de estos componentes ocurren en la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH).

A una expansión clonal de glóbulos rojos que les falta glicosilfosfatidilinositol (GPI) ligado a las proteínas, resulta en la deficiencia de DAF y CD59, porque éstos son proteínas vinculadas a GPI. Los glóbulos rojos en pacientes que tienen PNH son susceptibles para lisis mediada por complemento, y así estos pacientes exhiben episodios con hemólisis de eritrocitos y hemoglobinuria.

La deficiencia del factor H: se reporta como resultado en la activación espontánea de la vía alterna

y el consumo secundario de C3, resultando en infecciones piógenas recurrentes.

La deficiencia del factor H y del MCP: causan el síndrome urémico hemolítico (HUS) que puede ser familiar en forma natural y ocurrir sin la enfermedad diarreica clásicamente predecesora, vista en los pacientes con HUS no familiar.

La deficiencia del inhibidor C1 da como resultado la presentación clínica de angioedema hereditario con ataques a la submucosa o el edema subcutáneo.

LAS ALTERACIONES DE LA REGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Los LT y NK contienen gránulos citotóxicos que a su vez contienen perforinas y moléculas de granzimas, que son importantes para matar a las células infectadas con virus y células tumorales.

Recientemente, una colección variada de defectos genéticos en la vía de la exocitosis del gránulo dificulta la eliminación de los virus y, lo más importante, provoca desregulación inmunológica. Cuando los linfocitos citotóxicos reconocen a las células blanco, la activación de una señal es transducida, lo que depende de la proteína asociada a los marcadores de la activación de la señalización de los linfocitos. Una activación de la señalización es transducida, dependiente de la activación en la señalización de los linfocitos (SAP).

Esta transducción conduce a la activación y el movimiento de gránulos citotóxicos, hacia la célula blanco, la cual requiere una ATPasa análoga a Ras, Rab27. Los gránulos se funden con la membrana plasmática para soltar su contenido en la sinapsis inmunológica, formada por la célula citotóxica y la célula blanco. La fusión de gránulos citotóxicos con la membrana plasmática requiere la proteína Munc 13-4 así como también la proteína Lyst. Finalmente, las perforinas se insertan en la membrana plasmática y permiten la entrada a las proteínas de granzimas en la célula blanco, resultando la apoptosis.

Las deficiencias en proteínas involucradas en la exocitosis de gránulos pueden resultar en linfocitosis hemofagocítica o HLH (del inglés *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*). Este desorden es caracterizado por la activación excesiva inmunológica posterior a las infecciones virales, más notablemente infecciones por virus del herpes (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), seguido por la activación de los macrófagos y eventualmente muerte de los individuos afectados, si no son tratados adecuadamente. Las deficiencias de las perforinas y Munc 13-4, son la causa más común de HLH.

La deficiencia de SAP: resulta en una alteración linfoproliferativa ligada al X, la cual usualmente es vista, después de infecciones virales por Epstein-Barr.

La deficiencia de Lyst: da como resultado el síndrome de Chédiak-Higashi, caracterizado por el albinismo parcial, tendencias sangrantes, anormalidades neurológicas, pobre citotoxicidad de las células NK y LT, infecciones piógenas frecuentes y anormalidades de lisosomas grandes. La deficiencia de Rab27 resulta en el síndrome de Griscelli tipo II, los cuales presentan albinismo parcial, con baja citotoxicidad de células NK. Todos estos síndromes son autosómicos recesivos hereditarios con la excepción de la enfermedad linfoproliferativa ligada al X.

La fisiopatología de HLH no está clara pero probablemente es multifactorial. Los pacientes que tienen defectos en la vía de la exocitosis de los gránulos presentan una incapacidad para despejar las células infectadas por virus, pero su inhabilidad no explica todos los datos de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que esta vía también está involucrada en la terminación de la respuesta inmune.

Los LT reguladores humanos también expresan perforinas y granzimas, en la activación y matan a las células blanco autólogas. Las células T regulatorias son críticos reguladores de la respuesta inmune y los datos de que estas células usan la vía de la exocitosis de gránulos para matar a las células blanco autólogas, es una hipótesis atractiva para explicar la respuesta inmune desregulada vista en HLH.

Realizar un diagnóstico correcto de una IDP es crucial para la selección apropiada de la terapia. El error en el diagnóstico puede resultar en un tratamiento inapropiado y falla en la implementación del manejo adecuado del paciente

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIA

El entendimiento del papel que cada brazo del sistema inmune juega en combatir la infecciones permite al médico solicitar los exámenes de laboratorio específicos para determinar la ID (*Cuadro V*).

Varias de las inmunodeficiencias más raras, se tienen que hacer con los diagnósticos mediante métodos de laboratorio y biología molecular, y/o estudios genéticos, como por ejemplo la técnica de hibridación *in situ* de Fish para el síndrome velo-cardio-facial o microdelección del brazo corto del cromosoma 22q11.2.

MANEJO DEL PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

En el tratamiento de los pacientes con ID, deberán contemplarse varios aspectos, como es el de mantener bajo control y prevenir las infecciones, una buena salud

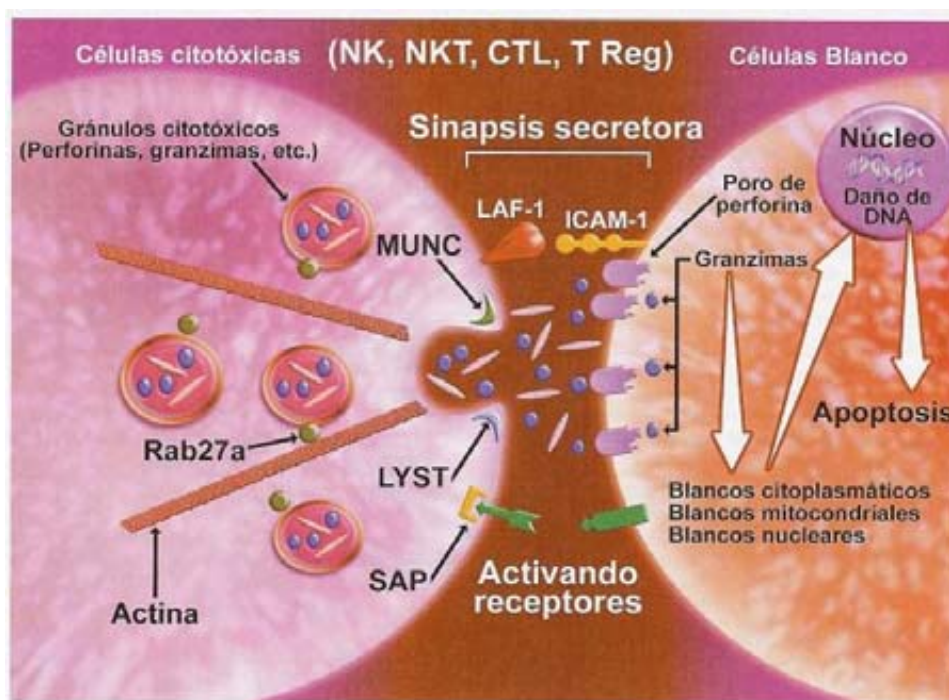


Figura 5. Las alteraciones de la regulación del sistema inmune. La vía citotóxica de las perforina/granzima está involucrada en eliminar las células infectadas con virus y células tumorales. Una vez que una célula citotóxica reconoce un blanco a través de receptores específicos, una activación de las señales es desplazada, involucrando señalización de linfocitos con activación del marcador asociado a proteínas /SH2D1A (SAP). Éste resulta en el movimiento del gránulo citotóxico, que actúa sólo vía Rab27. La fusión de gránulos, con la membrana plasmática es un proceso que parece requerir proteínas MUNC-13 y Lyst.

Las perforinas y granzimas son liberadas en la sinapsis inmunológica, formada entre la célula citotóxica y su blanco. La perforina inserta en la membrana blanco, formando un poro, y la granzima entra, causando apoptosis de la célula blanco. Los genes y su asociación a enfermedades humanas incluyen:

1) perforina, HLH; (2) SH2D1A (SAP), XLP/enfermedad de Duncan; (3) UNC13D (MUNC13-4), HLH; (4) RAB27A, síndrome de Griscelli; (5) CHS1 (LYST), síndrome de Chédiak-Higashi.

Tomado y modificada de: Verbsky JW, Grossman WJ. *Cellular and Genetic Basis of Primary Immune Deficiencies*. *Pediatric Clinics of North America* 2006;53(4):203-215.

dental, buena nutrición, así como evitar problemas emocionales y los altos costos de los tratamientos.

Los antibióticos: muchas de las ocasiones será necesaria su utilización, por lo que se deberá hacer una buena selección y dosificación de éstos, que serán los que se utilizan normalmente. A menudo se deberá administrar en forma profiláctica, sobre todo si no se tienen las posibilidades de otro tratamiento.

En el caso de infecciones crónicas o recurrentes en el paciente con IDP, se puede manejar con antibióticos en combinación con IVIG.

En los pacientes con inmunodeficiencia hay que hacer cultivos faríngeos y de sangre y posteriormente se inicia el manejo con antibióticos, debido a la posibilidad de microorganismos infecciosos inusuales.

Los antivirales: serán utilizados en muchas ocasiones para salvar la vida de los pacientes con infecciones como la gripe, pudiendo manejarse con amantadina o rimantadina, también en casos de herpes, incluyendo varicela-zoster donde el uso de aciclovir es el indicado y para el sincital respiratorio el manejo con ribavirina.

Uso de gammaglobulina

Desde hace casi 30 años, la administración de gammaglobulina intravenosa (IVIG, del inglés *Intravenous Gammaglobulin*) y ahora disponible en forma subcutánea, ha sido el tratamiento de la agammaglobulinemia. Actualmente también se usa como terapia estándar en la mayoría de las deficiencias humores.

Cuadro V. Estudios de laboratorio y gabinete necesarios para el diagnóstico de inmunodeficiencia y alergia.

Defecto	Células T o inmunidad celular
1ª Fase	a. Biometría hemática completa (BHC) con diferencial
2ª Fase	b. Cuantificación y tipificación de subpoblaciones de linfocitos T por citometría de flujo a. Proliferación de linfocitos T (mitógenos: PHA, CoA, acetato de forbol miristil [PMA]/ionomycin) b. Considerar pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (<i>Candida</i> , PPD, histidina y coccidioidina)
3ª Fase o estudios avanzados	a. Citotoxicidad de células NK b. Medición de la producción intracelular de citocinas por citometría de flujo c. Expresión de los receptores de las citocinas (citometría de flujo) d. Producción de citocinas
Defecto	Células B o inmunidad humoral
1ª Fase	a. Cuantificación de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM e IgE b. Subclases de IgG, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4
2ª Fase	a. Determinación de Acs específicos para: neumococo (14-23 serotipos pre y postvacunales), <i>H. influenza</i> tipo B, difteria, tétanos y hepatitis B
3ª Fase o estudios avanzados	Prueba de sudor para descartar fibrosis quística, evaluar anatomía de senos paranasales/tórax mediante CT scan
Defecto	Células NK
	a. Estudio <i>in vitro</i> de citotoxicidad b. Citotoxicidad aumentada por citocinas c. Citotoxicidad dependiente de Acs
Defecto	Neutrófilos/fagocitosis
	a. Cuantificación y caracterización por microscopia. Adhesión de Acs (CD11/CD18) por citometría de flujo b. Prueba de NBT o mediante citometría de flujo para evaluar estallido oxidativo (EGC) c. Estudios de quimiotaxis d. Estudios de opsonización y muerte intracelular
Defecto	Complemento
	CH50, niveles de C3 y C4
	Angioedema: medición de los niveles de C1 inhibidor
Alteración	Alergia
Pruebas cutáneas	Por el método de <i>Prick</i> con los alérgenos adecuados para el área donde vive el paciente Pruebas intracutáneas, en caso de haber duda
Estudios de laboratorio	Perfil de alergia a inhalantes o aeroalérgenos y alimentos: en caso de que el paciente presente alteraciones de la piel (urticaria, eccema) o esté tomando antihistamínicos o medicamentos inmunomoduladores, solicitar por los siguientes métodos: <i>Quimiluminiscencia</i> que tiene kits o grupos de alérgenos (menos sensible) pero más barato. <i>RAST</i> , tiene una alta sensibilidad pero la determinación de alérgenos es individualizada y su costo es alto <i>ImmunoCap</i> , también tiene una alta sensibilidad, también es individualizada la determinación de antígenos, su costo es alto, recomendado en alergia a alimentos o medicamentos

Pueden administrarse a dosis de IGIV (400 a 800 mg/kg/21-28 días); el objetivo es mantener la IgG a una concentración en los límites normales (> 500 mg/dL), en pacientes con déficit de anticuerpos, en particular aquéllos con enfermedad pulmonar crónica (Cuadro VI).

La administración subcutánea continua lenta de IG al 10% administrada a intervalos semanales también se ha utilizado para mantener los niveles adecuados de gammaglobulina.

IVIG también es usada en una amplia variedad de otros padecimientos; por lo anterior, su limitada disponibilidad es una de las preocupaciones.

Uso de plasma: también se ha utilizado como una alternativa, sobre todo en enteropatías perdedoras de proteínas, déficit del complemento y diarreas refractarias, pues contiene muchos factores además de gammaglobulina. Deberá utilizarse plasma sin IgA, en pacientes con inmunodeficiencia específica de IgA agregada ante el riesgo de choque anafiláctico. También tiene el riesgo de transmisión de otras enfermedades, por lo que su uso es limitado.

Otros tratamientos han tenido un valor limitado en el tratamiento de las IDs de LT o fagocíticas, como los fármacos potenciadores de la inmunidad (levamisol, isoprinosina); los productos biológicos

(factor de transferencia, interleucinas, interferones), y las hormonas (tímica). La reposición enzimática con adenosina desaminasa bovina conjugada con polietilenglicol (PEG-ADA) ha sido útil para algunos pacientes con déficit de adenosin-desaminasa.

Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea a partir de un hermano con el HLA idéntico, tras un cultivo de mezcla de leucocitos, ha restaurado la inmunidad en más de 300 casos. Habitualmente puede conseguirse una corrección completa de la inmunodeficiencia, sobre todo en la inmunodeficiencia combinada grave y sus variantes.

En pacientes con una inmunodeficiencia celular intacta o parcial (síndrome de Wiskott-Aldrich) deberá realizarse una inmunosupresión previa para asegurar que el injerto prenda.

Puede utilizarse médula ósea haploidentica (semi-compatibles) de un progenitor, cuando no se dispone de un hermano donante compatible; en este tipo de trasplantes deben eliminarse de la médula ósea los LT maduros, mediante aglutinación con lectina o soya, o anticuerpos monoclonales para LT, antes de su administración, los cuales causarían enfermedad de injerto contra huésped. Existen otras opciones de trasplante como son el uso de células primordiales de sangre de cordón provenientes de hermanos HLA compatibles o procedente de un banco. Estos procedimientos tienen la limitación de ser caros y sólo estar disponibles en pocos centros.

Los trasplantes de timo fetal, timo neonatal cultivado, célula epitelial tímica e hígado fetal tienen éxito en ocasiones, sobre todo los trasplantes de timo fetal en la anomalía de DiGeorge.

Contraindicaciones de vacunas y productos sanguíneos

Se debe evitar la vacunación de varicela en casos de inmunodeficiencia de tipo celular, pero se puede aplicar en casos de inmunodeficiencia de tipo humoral.

Cuando existe historia familiar de inmunodeficiencia, se debe demostrar la inmunocompetencia del individuo que se va a vacunar antes de aplicar varicela. No se deben utilizar en inmunodeficientes las vacunas de: SRP, polio vía oral, así como no deberá darse a familiares cercanos al paciente, BCG y varicela. Una excepción deberán ser los pacientes con inmunodeficiencias de LB, para la aplicación de la vacuna de varicela. Los pacientes con deficiencias de LT, deberán recibir sangre sin citomegalovirus e irradiada, ante el riesgo de infección y de enfermedad de injerto contra huésped de los linfocitos en la sangre del donador.

Cuadro VI. Utilización de IVIG en inmunodeficiencias primarias.

Agammaglobulinemia ligada al X
Inmunodeficiencia común variable
Síndrome de hiper IgM ligada al X
Inmunodeficiencia severa combinada
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Inmunodeficiencia selectiva de subclases de IgG

Los pacientes con inmunodeficiencia de LT deberán recibir hemoderivados frescos, ya sea sangre completa o las fracciones de sangre (p. ej., hematíes, plaquetas, granulocitos y plasma) irradiados (15 a 30 Gy) antes de su administración, debido a la posibilidad de presentar enfermedad de injerto contra el huésped.

Así también, en pacientes con un déficit selectivo de IgA no se les debe administrar gammaglobulina o plasma, ante el riesgo de choque anafiláctico, debido a que habitualmente pueden producir anticuerpos anti-IgA, cuando comen carne de diversos animales. Los pacientes con trombocitopenia deben evitar las inyecciones i.m. (p. ej., IG). En el momento de la cirugía o procedimientos odontológicos deben administrarse antibióticos.

Vacunas. A los pacientes con ID de LT o LB no se les pueden administrar vacunas vivas (p. ej., poliovirus, sarampión, parotiditis, rubéola, BCG) por el riesgo de que produzcan la enfermedad, y los miembros de la familia no deben recibir vacunas de poliovirus vivos.

A continuación se anexan los cuadros con la clasificación de las 8 diferentes categorías de las inmunodeficiencias, incluyendo los datos clínicos más relevantes.

LECTURAS SUGERIDAS

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997; 109(Suppl 1): 1-28.
2. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1211-1224.
3. Paul ME, Shearer WT. The child who has recurrent infection. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19: 423-436.
4. Ten RM. Primary immunodeficiencies. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 865-872.
5. Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2001-2008.
6. Clark JA, Callicot PA, Brenner NA, Bradley CA, Smith DM Jr. Selective IgA deficiency in blood donors. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 210-213.
7. Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 747-757.
8. Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1311-1338.
9. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI et al. Chronic granulomatous disease. Report



- on a national registry of 368 patients. *Medicine* [Baltimore] 2000; 79: 155-169.
10. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1225-1252.
 11. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 581-591.
 12. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-197.
 13. Gaspar HB, Kinnon C. X-linked agammaglobulinemia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21: 23-43.
 14. Frank MM. Complement deficiencies. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1339-1354.
 15. Muller SM, Ege M, Pottharst A, Schulz AS, Schwarz K, Friedrich W. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood* 2001; 98: 1847-1851.
 16. Montoya CJ, Henao J, Salgado H et al. Phenotypic diagnosis of primary immunodeficiencies in Antioquia, Colombia, 1994-2002. *Biomedica* 2002; 22(4): 510-518.
 17. Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(5): 747-757.
 18. Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan KE. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(3): 226-230.
 19. Rodríguez MR, Gasca BMR. Humoral immunodeficiencies in asthmatic children with recurrence rhinopharyngitis. *Rev Alerg Mex* 2000; 47(6): 204-206.
 20. de José Gómez MI, González de Dios J, Hernando de Larramendi C, Jimenez GA, Vidal LML, García HJ. [IgG2 deficiency associated with recurrent pneumonia and asthma (review of an IgG subclass)]. *An Esp Pediatr* 1990; 33(3): 258-264.
 21. Martin MMA. Humoral immunodeficiencies and allergic diseases]. *An Esp Pediatr* 1985; 23(7): 475-478.
 22. Botta E. The role of IgA in allergic disease]. *Boll Ist Sieroter Milan* 1982; 61(3): 185-201.
 23. Illoh OC. Current applications of flow cytometry in the diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2004; 128: 23-31.
 24. Verbsky JW, Grossman WJ. Cellular and genetic basis of primary immune deficiencies. *Pediatric Clinics of North America* 2006; 53(4): 203-215.
 25. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1355-1369.
 26. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001-1004.
 27. Sacher RA, IVIG Advisory Panel. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4 Suppl): S139-146.
 28. Bonilla FA, Geha RS. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl): S435-41.
 29. Notarangelo L, Casanova JL, Conley MH et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J All Clin Immunol* 2006; 117(4): 883-896.
 30. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 1-63.
 31. Gardulf A, Nicolay U, Math D 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: 936-942.
 32. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004; 112: 1-7.

Dirección para correspondencia:
Dra. Julia Méndez de Inocencio
Dr. E. González Martínez. 216 depto 1-A
Col. Sta. Ma La Ribera
México D.F. 06400
e-mail: jmendez@aol.com
jmendez@msn.com