

# ¿Cómo sospechar en el primer nivel de atención pacientes con errores innatos de la inmunidad?

Ana Ivette Mondragón Pineda<sup>a</sup>, Selma Cecilia Scheffler Mendoza<sup>b</sup>



Imagen: Peeters/Jonathan Borba

## Resumen

Actualmente existen 430 inmunodeficiencias primarias (IDP) también denominadas errores innatos de la inmunidad, resultado de más de 320 mutaciones identificadas, que en conjunto afectan al menos a 1 de cada 500 recién nacidos vivos, por lo que ya no son consideradas como enfermedades raras.

Muchos médicos no sospechan estas patologías, lo cual genera retraso en el diagnóstico y tratamiento, generando un mal pronóstico de calidad de vida y muerte; por lo cual el objetivo de este artículo es transmitir los puntos clave para su sospecha y referencia a un centro de atención especializado.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia primaria; datos de alarma; inmunoglobulinas; linfopenia; educación.

## How to suspect patients with innate immunity errors at the first level of care?

### Abstract

Currently there are 430 primary immunodeficiencies (PIDs) also called innate immunity errors, resulting from more than

320 identified mutations, which together affect at least 1 in 500 live newborns and are therefore no longer considered rare diseases.

Many doctors do not suspect these pathologies, which generates delay in diagnosis and treatment, generating a poor prognosis for life quality and death, for which reason the objective of this article is to transmit the key points for their suspicion and reference to a specialized center.

**Keywords:** Primary immunodeficiency; warning signs; immunoglobulins; lymphopenia; education.

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterógeno de enfermedades genéticas en las que se afecta el número o función de las células y componentes del sistema inmunológico.

Son denominadas también como errores innatos de la inmunidad, resultado de más de 320 mutaciones identificadas.

La prevalencia real de las IDP es desconocida, pero puede afectar incluso al menos a 1 en 500 recién nacidos vivos, por lo que ya no son consideradas como enfermedades raras.

Estas enfermedades se manifiestan con mayor frecuencia durante los primeros años de vida con

<sup>a</sup>Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

<sup>b</sup>Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México. Autor para correspondencia: Ana Ivette Mondragón Pineda. Correo electrónico: anaivettep@gmail.com Recibido: 28-abril-2020. Aceptado: 30-marzo-2021.

**Tabla 1.** Clasificación de IDP por la International Union of Immunological Societies (IUIS)

<b>I</b>	Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (combinada grave)
<b>II</b>	Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas
<b>III</b>	Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos
<b>IV</b>	Enfermedades de disregulación inmune
<b>V</b>	Defectos en el número, función de fagocitos
<b>VI</b>	Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
<b>VII</b>	Enfermedades autoinflamatorias
<b>VIII</b>	Defectos en la cascada del complemento
<b>IX</b>	Síndromes con falla medular
<b>X</b>	Fenocopias de inmunodeficiencias congénitas

susceptibilidad a infecciones recurrentes, graves y potencialmente mortales. Sin embargo, también pueden presentarse en edades mayores y aunadas a manifestaciones como autoinmunidad, autoinflamación, alergias, cáncer y hemofagocitosis<sup>1</sup>.

La International Union of Immunological Societies (IUIS) propuso una clasificación desde 1999, la cual se actualiza cada 2 años, la última fue en 2019<sup>2</sup>.

A nivel de Latinoamérica, se cuenta con la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID), mediante la cual se registran los casos de IDP en países latinos, además de apoyar la investigación e incrementar la difusión de la existencia de este grupo de enfermedades. México pertenece a esta importante sociedad (**tabla 1**).

### HISTORIA CLÍNICA EN IDP<sup>3</sup>

Lo esencial en medicina es la realización de una adecuada historia clínica por lo que se deben preguntar datos específicos que de presentarlos incrementan el riesgo de IDP.

#### Ficha de identificación

- Género: de acuerdo al género, podemos identificar el patrón de herencia, ya que hay algunos defectos con herencia ligada al X, autosómica dominante y autosómica recesiva.
- Lugar de origen: con la finalidad de saber si proviene de una comunidad endogámica (menos de 5,000 habitantes), con mayor riesgo de enfermedades genéticas.

#### Antecedentes heredofamiliares

Consanguinidad, ¿los padres tienen alguna relación familiar? Muertes tempranas o abortos de repetición en la familia de causa desconocida.

Es importante hacer un árbol genealógico, en búsqueda de algún antecedente de importancia y poder identificar el patrón de herencia.

#### Vacunas

La respuesta a las vacunas es un punto importante a considerar en el interrogatorio, sobre todo las vacunas de gérmenes vivos.

- La *vacuna de BCG* se encuentra en la cartilla nacional de vacunación y la mayoría de los pacientes la tendrá aplicada, por lo que se debe cuestionar si hubo alguna complicación como infección en el sitio de aplicación (BCGitis), abscesos en axila o adenomegalias (ganglios que miden más de 1 cm de longitud) o si existe evidencia de infección diseminada conocido como BCGosis.
- La *vacuna de poliovirus oral (OPV)*, puede ocasionar reacción adversa como parálisis, en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave y deficiencia de anticuerpos.

#### Antecedentes perinatales

Número de gestas, abortos, onfalorrexia, lo normal es que presente la caída del cordón umbilical antes del mes de vida y que no existan complicaciones como onfalitis.

**Tabla 2.** 10 señales de alarma para sospecha de IDP

1	Cuatro o más infecciones de oído (otitis) en un año
2	Dos o más infecciones de senos paranasales (sinusitis) en un año
3	Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados
4	Dos o más neumonías en un año
5	Niño que no aumenta de peso ni crece normalmente
6	Abscesos recurrentes en la piel u órganos
7	Infecciones micóticas y/o aftas persistentes en la boca o en la piel
8	Necesidad de antibióticos intravenosos para aliviar las infecciones
9	Dos o más infecciones profundas incluyendo septicemia
10	Antecedentes familiares de infecciones recurrentes, inmunodeficiencias o muertes tempranas por causa desconocida o infecciosa

### Antecedentes personales patológicos

Hay que hacer énfasis en el interrogatorio de los antecedentes infecciosos, investigando el número de eventos, la gravedad, aislamiento de microorganismos así como el tratamiento utilizado. Dentro de las infecciones más importantes a considerar son las siguientes: abscesos, otitis media, sinusitis, neumonías, infecciones por hongos, septicemia o diarrea recurrentes. Infecciones virales refractarias. Infecciones por gérmenes poco comunes y en sitios poco frecuente.

Talla y peso bajo para la edad, que da lugar a una falla de crecimiento asociado en la mayoría de los pacientes con IDP.

Mala cicatrización de heridas, con ausencia de pus, pudieran ser secundarios a un defecto en fagocitos.

Se han creado señales de alarma para la sospecha de IDP, dirigidas al público y médicos de primer contacto las cuales se describen en la **tabla 2**<sup>3</sup>.

### Exploración física

Es importante realizar una exploración física detallada, ya que existen algunos signos característicos y distintivos de algunas inmunodeficiencias primarias, sobre todo las asociadas a síndromes. Algunos datos de importancia son: craneosinostosis, cabellos plateados o dorados, sin pigmento o ausencia del mismo, hipertelorismo, epicanto, telangiectasias en conjuntiva, nistagmus, disminución del pigmento a nivel del iris, puente nasal plano o ancho, malformaciones en pabellones auriculares, filtrum corto, dientes cónicos

o retención primaria de dientes, micrognatia, displasia ectodérmica, eritrodermia, petequias, ausencia de ganglios o amígdalas, así como adenomegalias, soplo cardíaco, hepatomegalia, esplenomegalia, hipocratism digital, lesiones cutáneas como verrugas cutáneas persistentes y diseminadas, eccema, hiperextensibilidad, marcha atáxica<sup>4</sup>.

### LABORATORIO Y GABINETE

Dentro de los hallazgos de laboratorio, se debe considerar que existen alteraciones en el número y/o función de células, proteínas o citocinas del sistema inmune. Los estudios de laboratorio iniciales que nos pueden orientar a realizar una sospecha diagnóstica son los siguientes:

#### Biometría hemática

Se deben revisar valores absolutos de las células, existen tablas de acuerdo a la edad para cada una de ellas<sup>4</sup>. Existe una aplicación para teléfono celular llamada PID Classification que es una herramienta en la que se brindan los valores normales de acuerdo a la edad, así como otros datos importantes para el diagnóstico.

El rango normal para el recuento absoluto de linfocitos en recién nacidos sanos es de 3,400-7,600 células/mm<sup>3</sup>, debajo de este rango se denomina linfopenia y con esto se inicia la sospecha de IDP. Nunca ignorar un recuento bajo de linfocitos en un recién nacido.

Otro parámetro importante son los niveles de neutrófilos, ya sea con niveles bajos, en caso de neu-



tropenia pero también niveles muy elevados como neutrofilia.

Trombocitopenia: plaquetas que se encuentren por debajo de  $100,000/\text{mm}^3$ . Así como también tener en cuenta el volumen plaquetario, ya que volúmenes pequeños son datos de sospecha para IDP.

A nivel de hemoglobina, determinar si existen niveles disminuidos, así como volumen corpuscular medio y concentración de la hemoglobina.

### Inmunoglobulinas

En los primeros meses de vida los niveles de IgG pueden ser normales debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos durante el embarazo, en algunos pacientes con IDP la producción de anticuerpos se reduce profundamente o se elimina por completo por lo que niveles reducidos de IgG será significativo. A nivel de IgM, puede estar con niveles muy elevados, con el resto de las inmunoglobulinas bajas en el caso del síndrome de hiper IgM. Niveles disminuidos de IgA, menores a  $7\text{mg/dL}$  con niveles normales de IgG e IgM, son datos de una deficiencia selectiva de IgA, que es una de las inmunodeficiencias primarias más frecuente.

Además, niveles elevados de IgE también son un dato de alarma para IDP<sup>5</sup>.

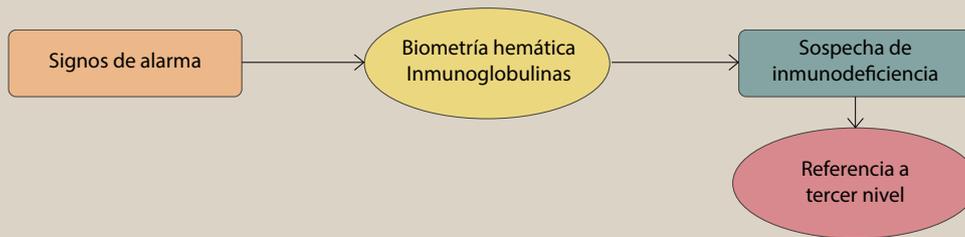
### Citometría de flujo, complemento

Mediante una citometría de flujo podemos identificar de manera muy precisa varios componentes del sistema inmune como células, proteínas, citocinas entre otros.

Desde el punto de vista práctico, una de las inmunodeficiencias primarias más grave que se presenta en los primeros meses de vida es la Inmunodeficiencia combinada grave, de sus siglas en inglés (SCID). SCID se caracteriza a nivel inmunológico por la ausencia de linfocitos T, B y células NK. Se pueden clasificar de acuerdo a las subpoblaciones de linfocitos presentes en el paciente, lo que se conoce como inmunofenotipo y mediante una citometría de flujo, podemos iniciar el abordaje.

La citometría de flujo muestra la cantidad absoluta de subpoblaciones de linfocitos T CD3+, CD4+, CD8+, linfocitos B (marcador CD19+) y células NK (marcador CD16+CD56+).

Los niveles de complemento también son parte del estudio de pacientes con IDP, ya que además

**Figura 1.** Secuencia de pasos en la sospecha de error innato de la inmunidad

de formar parte del sistema inmune innato, es una pieza clave en la interacción con el sistema inmune adaptativo, por lo que su deficiencia no solo puede producir susceptibilidad a infecciones, sino también autoinmunidad al disminuir la depuración de complejos inmunes<sup>6</sup>.

### Gabinete

Mediante estudios de imagen ya sea radiografía de tórax o ultrasonido, se debe de hacer la búsqueda intencionada de timo, ya que puede estar ausente en los casos de SCID.

### Estudios genéticos

Se recomiendan pruebas genéticas moleculares para confirmar el diagnóstico en IDP y algunas decisiones relacionadas con el manejo de pacientes pueden cambiar dependiendo del defecto molecular encontrado.

### TRATAMIENTO DE SOPORTE

En el caso de sospecha de SCID, debemos instaurar medidas de protección para mantener al paciente sin infecciones y con protección profiláctica para evitar los procesos infecciosos graves que estos pacientes presentan, sobretodo por gérmenes oportunistas. Entre las principales medidas recomendadas son las siguientes<sup>7,8</sup>:

- Aislamiento protector. Es recomendable mantener al paciente en un ambiente con baja exposición a agentes infecciosos, uso de mascarillas.
- Suspender la aplicación de vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados, primordialmente BCG, Sabin (vacuna oral contra po-

lio), rotavirus, triple viral (sarampión, rubeola, parotiditis), varicela.

- Administración de antibióticos profilácticos contra bacterias y hongos en todos los pacientes; el esquema más utilizado consiste en el uso diario de trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX) a 5 mg/kg/día y de fluconazol a 5 mg/kg/día.
- Administración de inmunoglobulina humana, con el fin de restituir la inmunidad adaptativa humoral y prevenir complicaciones infecciosas.
- Suspender lactancia materna hasta descartar infección por citomegalovirus materno.
- Si fuera necesario realizar transfusiones sanguíneas la recomendación es que sean productos irradiados y filtrados, CMV negativos, para evitar infecciones, así como riesgo de sensibilización.

### REFERENCIA A UN CENTRO ESPECIALIZADO

En caso de sospecha de una inmunodeficiencia primaria se deberá enviar a la brevedad posible a un centro de tercer nivel de atención ya que algunos defectos congénitos del sistema inmune como la inmunodeficiencia combinada grave son una urgencia médica que requieren tratamientos especializados como trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas (TCPH) (**figura 1**).

### CONCLUSIÓN

El diagnóstico de inmunodeficiencia primaria sigue siendo un desafío en muchos países de América Latina, especialmente aquellos que enfrentan problemas sociales y económicos, ya que apenas en los últimos años se está dando prioridad a las inmunodeficiencias primarias en el sistema de salud en México<sup>7</sup>.



Se necesita incrementar la difusión de la existencia de estas enfermedades para lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno, una buena historia clínica con antecedentes relevantes, así como una exploración física detallada, nos puede ayudar a realizar una sospecha diagnóstica inicial, para posteriormente mediante pruebas de laboratorio especializadas llegar al diagnóstico definitivo de estos pacientes. Estas acciones requieren una inversión adecuada en investigación, así como mayor apoyo a los sistemas de salud para ofrecer un tratamiento ideal y mejorar el pronóstico de los pacientes. Afortunadamente se ha progresado en los últimos años gracias a que se ha incrementado la conciencia y el diagnóstico de estos pacientes desde la atención primaria y su referencia a centros especializados. Pero aún queda un largo camino que recorrer. ●

#### REFERENCIAS

1. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Kutukculer N, Wasilak S. Patients with Primary Immunodeficiencies Are a Reservoir of Poliovirus and a Risk to Polio Eradication. *Frontiers of Immunology*. 2017 Jun 13;8:685.
2. Tangye S, Al-Herz W, Bousfiha A. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;4:24-64.
3. Modell V, Orange J, Quinn J. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunologic Research*. 2018;66(3):367-380.
4. Hughes H, Kahl L. *Manual Harriet Lane de Pediatría*. Vigésima primera edición. Elsevier: 2018.
5. Condino-Neto A, Sorensen R, Gómez Raccio A, King A. Current state and future perspectives of the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID). *Allergologia et immunopathologia*. Sep-Oct 2015;43(5):493-7.
6. Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa Padilla S, Segundo G. Latin American Challenges with the Diagnosis and Treatment of Primary Immunodeficiency Diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017 May;13(5):483-489.
7. Bustamante JC, Partida A, Aldave JC, Álvarez A. Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency. *Journal of allergy and Clinical Immunology*. 2019 Oct;144(4):897-905.
8. Seoane Reula ME, et al. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. 2019;2:415-35.