

# 50

preguntas  
clave en

## Inmunodeficiencias primarias y secundarias en niños y adultos

COORDINADORA:

LAIA ALSINA MANRIQUE DE LARA



  
**ACADIP**  
ASOCIACIÓ CATALANA DE  
DÈFICITS IMMUNITARIS PRIMARIS

  
**AEDIP**  
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE  
DEFICIT INMUNITARIOS PRIMARIOS

  
**SEICAP**  
Sociedad Española de  
Inmunología Clínica,  
Alergología y  
Asma Pediátrica

  
**SEI**  
Sociedad Española  
de Inmunología



**PERMANER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# 50

preguntas  
clave en

## **Inmunodeficiencias primarias y secundarias en niños y adultos**

COORDINADORA:

LAIA ALSINA MANRIQUE DE LARA



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# Autores

## Sara Cáceres Nolasco

Vicepresidenta de la Asociación Catalana de Déficits Inmunitarios Primarios (ACADIP)  
Barcelona

## Carmen Cámara Hijón

Unidad de Inmunología  
Hospital Universitario La Paz  
Instituto de Investigación Biomédica del Hospital La Paz (IdiPAZ)  
Madrid

## Roger Colobran Oriol

Servicio de Inmunología y Genética  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Vall d'Hebron Research Institute  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona

## Teresa del Rosal Rabes

Servicio de Pediatría y Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario La Paz  
Madrid

## Ángela Deyà Martínez

Unidad de Inmunología Clínica  
e Inmunodeficiencias Primarias  
Servicio de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica  
Hospital Universitario Sant Joan de Deu  
Barcelona

## Luis I. González-Granado

Unidad de Inmunodeficiencias Primarias, Pediatría  
Hospital 12 octubre  
Instituto de Investigación Hospital 12 octubre (i+12)  
Madrid

## Carlos Jiménez Contreras

Presidente de AEDIP  
Asociación Española de Déficits Inmunitarios Primarios  
Madrid

## Pilar Llobet Agulló

Servicio de Pediatría  
Hospital General Universitari de Granollers  
Granollers, Barcelona

## Eduardo López-Granados

Servicio de Inmunología  
Hospital Universitario La Paz  
Instituto de Investigación Biomédica del Hospital La Paz (IdiPAZ)  
Centro de Investigación Biomédica en Red  
de Enfermedades Raras (CIBERER)  
Madrid

## Andrea Martín-Nalda

Facultativa Especialista de la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Vall d'Hebron Research Institute (VHIR)  
Barcelona

## Pedro Moral Moral

Servicio de Medicina Interna  
Sección de Inmunopatología y Enfermedades Minoritarias  
Hospital Universitari i Politécnic La Fe  
Universitat de Valencia  
Valencia

## Olaf Neth

Unidad de Infectología, Reumatología y Inmunología  
Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío  
Laboratorio de Alteraciones Congénitas de la Inmunidad  
Instituto de Biomedicina (IBiS)  
Sevilla

## Peter Olbrich

Unidad de Infectología, Reumatología y Inmunología  
Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío  
Laboratorio de Alteraciones Congénitas de la Inmunidad  
Instituto de Biomedicina (IBiS)  
Sevilla

## Carlos Rodríguez-Gallego

Servicio de Inmunología  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín  
Universidad Fernando Pessoa Canarias  
Las Palmas de Gran Canaria  
Las Palmas

## Silvia Sánchez-Ramón

Departamento de Inmunología Clínica  
Instituto de Medicina de Laboratorio  
Hospital Clínico San Carlos  
Universidad Complutense de Madrid  
Madrid

## M<sup>ª</sup> Elena Seoane Reula

Unidad de Inmunodeficiencias  
Servicio de Inmuno-Alergia Pediátrica  
Grupo Inmunoregulación IISGM  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Madrid

## Xavier Solanich Moreno

Unidad Funcional de Inmunodeficiencias Primarias del Adulto  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitari de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

## Pere Soler-Palacín

Unidad de Patología infecciosa e inmunodeficiencias de Pediatría  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Vall d'Hebron Research Institute (VHIR)  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona

## Alexandru Daniel Vlagea

Servicio de Inmunología  
Centro de Diagnóstico Biomédico  
Hospital Clinic de Barcelona  
Barcelona

# Abreviaturas

<b>Ac</b>	anticuerpos	<b>LPS</b>	lipopolisacárido
<b>AD</b>	autosómica dominante	<b>LRBA</b>	<i>lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein</i>
<b>ADA</b>	adenosina desaminasa	<b>LT</b>	linfocito T
<b>ALPS</b>	síndrome linfoproliferativo autoinmune	<b>MM</b>	mieloma múltiple
<b>APDS</b>	síndrome de activación PI3K delta	<b>NADPH</b>	nicotiamida-adenina dinucleótido fosfato
<b>AR</b>	autósomico recesivo	<b>NEMO</b>	<i>nuclear factor-kappa B essential modulator</i>
<b>ARPC1B</b>	<i>actin related protein 2/3 complex subunit 1B</i>	<b>NGS</b>	<i>next generation sequencing</i>
<b>BCG</b>	bacilo de Calmette-Guérin	<b>NK</b>	<i>natural killer</i>
<b>BCR</b>	receptor del linfocito B	<b>NKG2D</b>	receptor activador de células NK grupo 2, miembro D
<b>BTK</b>	bruton tirosina cinasa	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>CFSE</b>	<i>carboxyfluorescein diacetate, succinimidyl ester. A cell proliferation assay</i>	<b>PCR</b>	proteína C-reactiva
<b>CMV</b>	citomegalovirus	<b>PFAPA</b>	<i>Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis</i>
<b>CTL</b>	linfocitos T citotóxicos	<b>PGM3</b>	enzima fosfoglucomutasa
<b>CTLA4</b>	antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico	<b>PHA</b>	fitohemaglutinina
<b>DlgA</b>	deficiencia de IgA	<b>PI3K</b>	fosfoinositol 3-cinasa
<b>DOCK2</b>	<i>dedicator of cytokinesis 2 protein</i>	<b>PMA</b>	forbol 12-miristato 13-acetato
<b>DOCK8</b>	<i>dedicator of cytokinesis 8 protein</i>	<b>PSAF</b>	fallo comprobado de producción de anticuerpos específicos
<b>EBV</b>	virus Epstein Barr	<b>RALD</b>	<i>Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder</i>
<b>ECI</b>	error congénito de la inmunidad	<b>RR</b>	riesgo relativo
<b>EGC</b>	enfermedad granulomatosa crónica	<b>SAA</b>	sustancia amiloide
<b>EICH</b>	enfermedad de injerto contra huésped	<b>SARS-CoV-2</b>	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
<b>ELISA</b>	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>	<b>sc.</b>	subcutáneo
<b>ELLA</b>	<i>automated immunoassay system</i>	<b>STAT1</b>	<i>signal transducer and activator of transcription 1</i>
<b>EMA</b>	Agencia Europea del Medicamento	<b>STAT3</b>	<i>signal transducer and activator of transcription 3</i>
<b>ev.</b>	endovenoso	<b>TCR</b>	<i>T-cell receptor</i>
<b>FASL</b>	ligando de FAS	<b>TG</b>	terapia génica
<b>FCR</b>	fludarabina-ciclofosfamida-rituximab	<b>TLR</b>	receptor tipo Toll
<b>FEV1</b>	volumen espirado máximo en el primer segundo de la respiración forzada	<b>TMP-SMX</b>	trimetoprim-sulfametoxazol
<b>fHLH</b>	linfohistiocitosis hemofagocítica familiar	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	factor de necrosis tumoral alfa
<b>FVC</b>	capacidad vital forzada	<b>ToII-IL-1R</b>	Toll-receptor de interleucina 1
<b>GATA-2</b>	<i>GATA binding protein 2</i>	<b>TPH</b>	trasplante de progenitores hematopoyéticos
<b>GOF</b>	ganancia de función	<b>TRAPS</b>	síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral
<b>HGS</b>	hipogammaglobulinemia secundaria	<b>TREC</b>	<i>T-cell receptor excision circles</i>
<b>HIES</b>	<i>hyper-IgE syndrome</i>	<b>TRIF</b>	<i>TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-<math>\beta</math></i>
<b>HLA</b>	<i>human leucocyte antigen</i>	<b>TSIG</b>	tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas
<b>HLH</b>	linfohistiocitosis hemofagocítica	<b>USIDNET</b>	<i>United States Immunodeficiency Network</i>
<b>HUS</b>	síndrome hemolítico urémico	<b>VEXAS</b>	<i>vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic</i>
<b>ID</b>	inmunodeficiencia	<b>VPH</b>	virus del papiloma humano
<b>IDC</b>	inmunodeficiencia combinada	<b>VSG</b>	velocidad de sedimentación globular
<b>IDCG</b>	inmunodeficiencia combinada grave	<b>VUS</b>	<i>variant of uncertain significate</i>
<b>IDCV</b>	inmunodeficiencia común variable	<b>WAS</b>	síndrome de Wiskott-Aldrich
<b>IDP</b>	inmunodeficiencia primaria	<b>WES</b>	<i>whole exome sequencing</i>
<b>IDS</b>	inmunodeficiencia secundaria	<b>WGS</b>	<i>whole genome sequencing</i>
<b>IFN</b>	interferón	<b>WHIM</b>	verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas, mielocatexis
<b>Ig</b>	inmunoglobulina	<b>XLP1</b>	síndrome linfoproliferativo de tipo 1
<b>IL</b>	interleucina	<b>XLP2</b>	síndrome linfoproliferativo de tipo 2
<b>IPEX</b>	inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas a X		
<b>IUIS</b>	<i>International Union of Immunological Societies</i>		
<b>JAK</b>	janus cinasa		
<b>LAD I</b>	déficit de adhesión leucocitaria de tipo I		
<b>LB</b>	linfocitos B		
<b>LDH</b>	lactato deshidrogenasa		
<b>LES</b>	lupus eritematoso sistémico		
<b>LLC</b>	leucemia linfática crónica		

# Índice

<b>Prólogo</b>	<b>VII</b>
<i>L. Alsina Manrique de Lara</i>	
<b>Capítulo 1</b>	
<b>Definición y clasificación de las inmunodeficiencias primarias y errores congénitos de la inmunidad</b>	<b>1</b>
<i>O. Neth, P. Olbrich y C. Rodríguez-Gallego</i>	
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Signos de alarma de los errores congénitos de la inmunidad en niños y adultos</b>	<b>5</b>
<i>L.I. González-Granado y P. Moral Moral</i>	
<b>Capítulo 3</b>	
<b>Pruebas diagnósticas de los errores congénitos de la inmunidad: no genéticas</b>	<b>15</b>
<i>A.D. Vlagea y C. Cámara Hijón</i>	
<b>Capítulo 4</b>	
<b>Pruebas diagnósticas de los errores congénitos de la inmunidad: genéticas y consejo genético</b>	<b>27</b>
<i>E. López-Granados y R. Colobran Oriol</i>	
<b>Capítulo 5</b>	
<b>Tratamiento farmacológico de los errores congénitos de la inmunidad: inmunoglobulinas y otros</b>	<b>33</b>
<i>P. Soler-Palacín, A. Martín-Nalda y X. Solanich Moreno</i>	
<b>Capítulo 6</b>	
<b>Tratamiento no farmacológico de los errores congénitos de la inmunidad</b>	<b>41</b>
<i>P. Lobet Agulló, M<sup>º</sup>. E. Seoane Reula y T. del Rosal Rabes</i>	
<b>Capítulo 7</b>	
<b>Inmunodeficiencias secundarias con hipogammaglobulinemia. Evaluación de la indicación de tratamiento con inmunoglobulinas</b>	<b>47</b>
<i>S. Sánchez-Ramón y Á. Deyà Martínez</i>	
<b>Capítulo 8</b>	
<b>Rol de las asociaciones de pacientes en los errores congénitos de la inmunidad</b>	<b>57</b>
<i>S. Cáceres Nolasco y C. Jiménez Contreras</i>	

# Prólogo

Es un placer presentaros *50 preguntas clave en inmunodeficiencias primarias y secundarias en niños y adultos*, un libro concebido para ayudaros a entender mejor este grupo de enfermedades. Hay muchos y buenos libros de texto, y muy exhaustivos en su descripción sobre inmunodeficiencias, pero quizás faltaba uno como este, más pequeño y en un lenguaje sencillo, para el profesional sanitario no experto. Esta obra es una revisión actualizada y de fácil lectura en torno al grupo de las inmunodeficiencias primarias (recientemente renombradas como errores congénitos de la inmunidad) y las inmunodeficiencias secundarias, ambas de creciente interés por su implicación en muchas enfermedades, tanto en la edad pediátrica como en la adulta.

El formato de 50 preguntas clave permite entender la esencia de este grupo de enfermedades en cuanto a sospecha, diagnóstico y tratamiento. Dicho tratamiento incluye la sustitución con inmunoglobulinas policlonales, que pueden estar indicadas tanto en algunas formas primarias como secundarias de inmunodeficiencia.

Quiero agradecer de corazón a mis compañeros y amigos, referentes de distintos hospitales españoles, así como a las asociaciones de pacientes, por ser los autores de los ocho capítulos y sin los que la excelencia del contenido no habría sido posible. Ninguno de ellos dudó en aportar su granito de arena en la concienciación de las inmunodeficiencias. Y a la editorial Permanyer y CSL-Behring por su soporte en la consecución del libro. Esta divulgación es clave, tal como lo refleja la *Immune Deficiency Foundation* en su página principal: «Sea un héroe para los no diagnosticados y desatendidos. Cambie una vida al promover la concienciación sobre las inmunodeficiencias primarias en la comunidad».

## **Laia Alsina Manrique de Lara**

*Responsable de la Unidad de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias Primarias  
Servicio de Alergología e Inmunología Clínica pediátricas  
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.*

*Profesora asociada de la Universitat de Barcelona.  
Unidad Integrada de Inmunología Clínica  
Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic de Barcelona  
Centro/Unidad de referencia en Inmunodeficiencias Primarias en  
Cataluña (XUEC), España (CSUR) y Europa (ERN-RITA).*

# Definición y clasificación de las inmunodeficiencias primarias y errores congénitos de la inmunidad

O. Neth, P. Olbrich y C. Rodríguez-Gallego

## ¿CUÁL HA SIDO LA DEFINICIÓN CLÁSICA DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD Y CUÁNDO SE DESCRIBEN?

Tradicionalmente, los errores congénitos de la inmunidad (ECI) se definían como inmunodeficiencias primarias (IDP), un grupo de enfermedades raras en las cuales la capacidad del sistema inmunológico para combatir las infecciones se encuentra comprometida o está completamente ausente. Esta definición se podía ver todavía en la década pasada en varias páginas web, como Wikipedia, la página del *National Institute of Health* o páginas web de asociaciones de pacientes. Además, a menudo se consideraba a las IDP como enfermedades que se manifiestan sólo desde la infancia<sup>1</sup>.

Las primeras IDP se describen en la década de 1950 (agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada grave y neutropenia congénita), cuando el uso de antibióticos permite a los pacientes sobrevivir a infecciones graves y se desarrollan herramientas básicas para la evaluación del sistema inmunológico. La primera vez que se utiliza el término inmunodeficiencia es en 1970, en dos artículos sobre la clasificación de estas enfermedades por un comité de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la clasificación de la OMS de

1970 se clasificaban 16 IDP y se debatía si las IDP podrían ser clasificadas como desórdenes de linfocitos T o B, lo que excluía a los defectos de la inmunidad innata, un área de la inmunología todavía muy desconocida<sup>1,2</sup>.

Esta definición inicial de inmunodeficiencia como desórdenes inmunológicos hereditarios raros que presentaban un fenotipo infeccioso, generalmente desde la infancia y recurrentes, caracterizadas por un fenotipo inmunológico (por ejemplo, ausencia de linfocitos T) y con una alta penetrancia, se mantuvo vigente durante muchos años y todavía es la definición que manejan muchos especialistas de otras áreas.

A partir de los últimos años del siglo xx se comienzan a describir nuevos grupos de inmunodeficiencias que no se ajustan a la definición clásicamente utilizada. Especialmente desde la segunda década del siglo xxi, el desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva y la secuenciación exómica o genómica completa permiten describir muchos nuevos defectos genéticos: en 2011 no llegaba a 200 el número de defectos genéticos causantes de IDP conocidos, mientras que en la actualidad son más de 485<sup>2,3</sup>. Estos avances han puesto en evidencia que muchas inmunodeficiencias no se adaptan en absoluto al concepto tradicionalmente utilizado, lo que conlleva el cambio conceptual acontecido en la última década.

## ¿CUÁL ES LA DEFINICIÓN ACTUAL DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA?

Debido a que a menudo se identifica el término inmunodeficiencia primaria con un fenotipo infeccioso, que no refleja la gran diversidad clínica de estas enfermedades, actualmente en la clasificación de estas enfermedades se utiliza el término errores congénitos (o innatos) de la inmunidad<sup>2,3</sup>. Este término fue utilizado por primera vez en 1966 para hacer referencia a la enfermedad granulomatosa crónica, y era utilizado en el pasado para referirse especialmente a defectos de la inmunidad innata. En la actualidad, el término engloba tanto a defectos de la inmunidad innata como de la inmunidad adquirida<sup>1</sup>.

En la actualidad, cuando se habla de ECI se engloba, desde luego, a pacientes con defectos de la inmunidad innata o adquirida que presentan infecciones recurrentes como principal o única manifestación; pero es importante destacar que muchos ECI, especialmente de la inmunidad innata, se caracterizan por una susceptibilidad a uno o un estrecho rango de microorganismos que pueden causar en los pacientes incluso un único episodio infeccioso que requiera hospitalización, incluso con debut en edad adulta. Este es el caso, por ejemplo, de los defectos englobados como susceptibilidad mendeliana a micobacterias o muchos pacientes con encefalitis por herpes simple de tipo I debido a ECI que causan defectos de la inmunidad mediada por *toll-like receptor* (TLR) <sup>3</sup><sup>2-5</sup>. Además de las infecciones, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que son muchos los ECI que predisponen a desregulación inmunológica y autoinmunidad, que puede ser la primera e incluso la única manifestación en muchos pacientes; es el caso, por ejemplo, de pacientes con ECI englobados en el grupo de «enfermedades de desregulación inmunológica» (v. capítulo 2). Otros ECI se asocian al desarrollo de cáncer, particularmente en edades jóvenes, a enfermedades alérgicas o al desarrollo de enfermedades autoinflamatorias; y es cada vez mayor el número de enfermedades autoinflamatorias

con un fenotipo que va más allá de las fiebres periódicas o que presentan un fenotipo caracterizado por autoinflamación y susceptibilidad a infecciones (v. capítulo 2)<sup>2-6</sup>.

Por último, tradicionalmente se ha considerado que el sistema inmunológico y sus defectos se restringían a los leucocitos. Se sabía que las proteínas del sistema de complemento y otras opsoninas que actúan como reactivos de fase aguda se producen mayoritariamente en el hígado, pero era una excepción. Sin embargo, en la actualidad sabemos que en nuestro sistema de defensas participan muchos tipos celulares (incluso la mayoría de nuestro organismo), y es cada vez mayor el número de ECI debidos a defectos que implican a células no hematopoyéticas, como células epiteliales o queratinocitos.

La definición clásica de IDP ha llevado a que las señales de alerta de IDP que se han utilizado tradicionalmente no contemplen muchas de las manifestaciones y fenotipos clínicos que actualmente sabemos que se presentan en pacientes con ECI, lo que implica que muchos pacientes no se diagnosticarían si nos ceñimos a esas señales de alerta (v. capítulo 2). En consecuencia, dada la gran heterogeneidad clínica e inmunológica de los ECI, en la actualidad se tiende a que la definición de los ECI sea inclusiva, en particular desde un punto de vista de las manifestaciones clínicas, y que no se restrinja a determinados fenotipos clínicos previamente descritos (<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>).

## ¿CUÁL ES LA INCIDENCIA DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

Los ECI están mayormente causados por mutaciones monogénicas de la línea germinal que dan lugar a la pérdida de expresión, la pérdida total o parcial de función, o la ganancia de función (GOF), de la proteína codificada. Se ha considerado que la prevalencia global de los ECI era de aproximadamente 1:10.000-1:50.000 y que la mayoría se presenta en la infancia; sin embargo, con el continuo descubrimiento de nuevos ECI y la

mejor definición de los fenotipos clínicos (v. apartado siguiente), es más probable que la prevalencia de estas afecciones sea de al menos 1/1.000-1/5.000<sup>2,3</sup>. En las últimas décadas se ha producido un enorme aumento de la comprensión de la etiopatogenia y las manifestaciones de estas enfermedades, así como de los conocimientos clínicos y la concienciación de los pacientes en todo el mundo, como resultado de las iniciativas educativas y las reuniones científicas de las sociedades médicas, los organismos de apoyo y las asociaciones de pacientes. Los seres humanos somos genéticamente heterogéneos, y las características ambientales y los hábitos sociales difieren drásticamente en las diversas regiones geográficas del mundo, a lo que hay que añadir las enormes diferencias en medios y el acceso a la sanidad en diferentes países. En consecuencia, la prevalencia y la distribución de los 10 grupos de ECI varían en todo el mundo, y el perfil clínico de un ECI concreto también puede variar (<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Database-Statistics>). Es importante mencionar que la mayor parte de la literatura científica y los descubrimientos sobre los ECI proceden de Norteamérica y Europa, y, por tanto, se refieren más a estas zonas geográficas.

### ¿CÓMO SE CLASIFICAN LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

Según la Clasificación de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, los ECI se clasifican en 10 categorías (Tabla 1)<sup>2,4</sup>. Existen dos clasificaciones, una genotípica y otra fenotípica. La clasificación genotípica está diseñada para servir como recurso para inmunólogos y genetistas, y la fenotípica para los clínicos a la cabecera del paciente. Se recogen las características clínicas y de laboratorio de los diferentes ECI. Estas clasificaciones no implica que la presentación clínica de los ECI de cada grupo sea homogénea. Al contrario, existe una gran variabilidad clínica en individuos con mutaciones en el mismo gen e incluso con la misma mutación. Por otra parte, hay inmunodeficiencias que pueden presentar características clínicas

**Tabla 1.** Clasificación de los ECI

1	Inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad celular y humoral
2	Inmunodeficiencias o combinadas con características asociadas o sindrómicas
3	Deficiencias predominantemente de anticuerpos
4	Enfermedades de desregulación inmunológica
5	Defectos congénitos del número o la función de los fagocitos
6	Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
7	Enfermedades autoinflamatorias
8	Deficiencias del complemento
9	Fallo medular
10	Fenocopias de ECI*

\*Debidos a mutaciones somáticas o a la generación de autoanticuerpos frente a componentes del sistema inmunológico – citocinas y proteínas del complemento, no presentes generalmente desde el nacimiento–.

de más de uno de los grupos como, por ejemplo, pacientes con deficiencias predominantes de anticuerpos que presentan una exuberante desregulación inmunológica y viceversa, o pacientes con deficiencias de anticuerpos con serias manifestaciones autoinflamatorias.

### ¿QUÉ HA SUPUESTO PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA EL AVANCE EN EL CAMPO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

El campo de los ECI es pionero en la aplicación de la medicina de precisión. En los últimos años, la identificación molecular de los defectos ha permitido personalizar el tratamiento de muchos pacientes dirigiéndolo a las moléculas o vías de señalización implicadas. Es el caso, por ejemplo, de algunas enfermedades autoinflamatorias o de algunos ECI asociados a desregulación inmunológica. Un ejemplo de estas últimas es la identificación de defectos específicos de desregulación inmunitaria, como la deficiencia

de antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico (CTLA4) de LRBA (proteína de anclaje similar a beige y sensible al lipopolisacárido) así como la GOF de *signal transducer and activator of transcription* (STAT) 1 y STAT3, que ha permitido con éxito el uso terapias más específicas y dirigida en forma de anticuerpos monoclonales (agonista de CTLA4, como abatacept) o inhibidores de señalización por receptores de citocinas (inhibidores de Janus quinasas 1 y 2, como ruxolitinib o baricitinb), con el objetivo de controlar mejor estos síndromes y evitar efectos adversos innecesarios de los inmunosupresores menos selectivos, mejorando así la calidad de vida de estos grupos de pacientes<sup>6,7</sup>.

Recientemente se ha demostrado que los ECI que causan un defecto de la inmunidad mediada por los interferones (IFN) de tipo I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\omega$  y otros) están presentes en al menos un 5% de los pacientes con neumonía crítica por SARS-CoV2 (un porcentaje sensiblemente superior si solo se consideran individuos jóvenes), y que los autoanticuerpos preexistentes que neutralizan los IFN de tipo I (una fenocopia de ECI) son causantes de la COVID-19 crítica en un 15-20% de los pacientes y están presentes en un 20% de los fallecidos (el principal factor de riesgo para la COVID-19 crítica después de la edad)<sup>8</sup>. Estos hallazgos no tienen precedentes entre las enfermedades infecciosas comunes, ya que esta proporción es mucho mayor que el siguiente mejor ejemplo: la posible explicación de solo el 1% de los casos europeos de tuberculosis. Algunos de estos defectos identificados en pacientes con COVID-19 crítica, como la deficiencia de TLR7 o los autoanticuerpos anti-IFN de tipo I, son nuevos

ECI y hacen replantearse cuál es la incidencia real de estas enfermedades. Por último, es importante destacar que la enorme variabilidad clínica de estas enfermedades implica a múltiples especialidades médicas, por lo que es importante concienciar a especialistas en numerosas disciplinas de los criterios para sospechar estas enfermedades<sup>9,10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Conley ME, Notarangelo LD, Casanova JL. Definition of primary immunodeficiency in 2011: a "dialogue" among friends. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:1-6.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022:1-35.
3. Zhang Q, Frange P, Blanche S, Casanova JL. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol.* 2017;48:122-33.
4. Bousfiha A, Mounfir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022.
5. Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, Allende LM, Alsina L, Bravo García-Morato M, et al. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3342-7.
6. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S, Lau YL, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. *Front Immunol.* 2021;11:625753.
7. Leiding JW, Forbes LR. Mechanism-based precision therapy for the treatment of primary immunodeficiency and primary immunoregulatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):761-73.
8. Zhang Q, Bastard P; COVID Human Genetic Effort, Cobat A, Casanova JL. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature.* 2022;603(7902):587-98.
9. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol.* 2019;10:586.
10. Soler-Palacín P, de Gracia J, González-Granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-Ramón S. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respir Res.* 2018;19(1):219.

# Signos de alarma de los errores congénitos de la inmunidad en niños y adultos

L.I. González-Granado y P. Moral Moral

## ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD A TRAVÉS DE LOS SIGNOS DE ALARMA?

Todos aquellos pacientes afectados de errores congénitos de la inmunidad (ECI) no diagnosticados pueden presentar procesos infecciosos, inflamatorios, autoinmunes o neoplásicos potencialmente mortales, y lesiones crónicas de órganos y trastornos incapacitantes que podrían resultar en una disminución de la calidad o la esperanza de vida<sup>1</sup>. A pesar de los recientes avances en diagnóstico, el reconocimiento temprano de estos trastornos sigue siendo un gran desafío, y con frecuencia se observa un retraso en el diagnóstico. En múltiples estudios se ha demostrado que hasta un 8-24% de los pacientes afectados de un ECI presentarán un retraso en el diagnóstico<sup>2</sup>. Este retraso es debido al insuficiente conocimiento por parte de los médicos sobre los ECI. En un amplio estudio europeo se constató una mediana de retraso en el diagnóstico de 4,1 años desde el inicio de los síntomas y, curiosamente, aquellos pacientes con un debut sintomático más precoz presentaron un mayor retraso. Por otra parte, en un análisis multivariante de este mismo estudio, la edad en el momento del diagnóstico fue el principal factor

de correlación con la supervivencia del paciente, es decir, cuanto más tardío es el diagnóstico, peor es la supervivencia<sup>3</sup>. Los 10 signos de alarma de inmunodeficiencia primaria fueron publicados por primera vez por la *Jeffrey Modell Foundation* en 1993<sup>4</sup>, basados en un consenso de expertos reconocidos internacionalmente, y han contribuido en gran medida a mejorar el diagnóstico precoz y la concienciación sobre los ECI. Se ha desarrollado una versión para adultos y otra para población pediátrica (Tabla 1). La combinación de dos o más signos de alarma en un mismo paciente indica la necesidad de una evaluación para descartar un ECI. Por lo tanto, tanto el diagnóstico precoz como la aplicación de un tratamiento adecuado son los dos componentes clave para aumentar la supervivencia y la calidad de vida, así como para limitar los altos costos económicos que implica este retraso diagnóstico para nuestro sistema de salud.

## ¿CUÁNDO LA PRESENCIA DE INFECCIONES BACTERIANAS DE REPETICIÓN, VIRALES O FÚNGICAS HACE SOSPECHAR DE UN ECI?

Sospecharemos la presencia de un ECI cuando un paciente, niño o adulto, presente infecciones recurrentes o graves y no obtenga respuesta

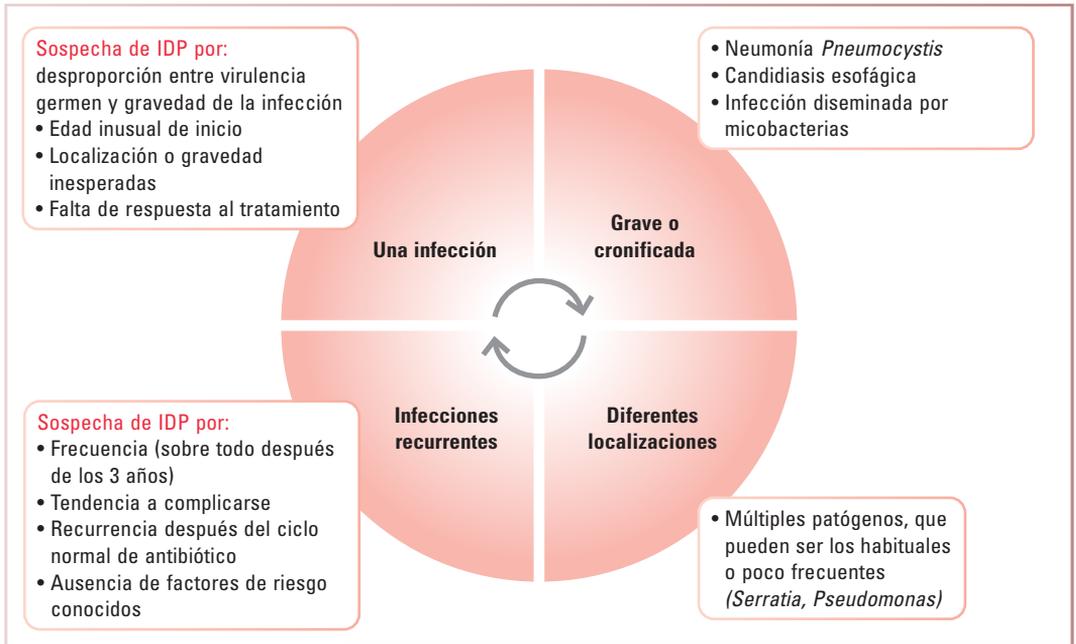
**Tabla 1.** Los 10 signos de la alarma de la Jeffrey Modell Foundation

10 signos de alarma para pediatría	10 signos de alarma para adultos
– Cuatro o más otitis nuevas en el último año	– Dos o más otitis nuevas en el último año
– Dos o más sinusitis graves en el último año	– Dos o más sinusitis nuevas en el último año en ausencia de alergia
– Dos o más meses con tratamiento antibiótico con escaso efecto	– Una neumonía al año durante más de un año
– Dos o más neumonías en un año	– Diarrea crónica con pérdida de peso
– Retraso en el crecimiento o en una normal ganancia de peso	– Infecciones virales recurrentes (catarros, herpes, verrugas, condilomas...)
– Abscesos recurrentes, cutáneos o en órganos internos	– Necesidad de antibióticos endovenosos para curar infecciones
– <i>Muguet</i> o infección fúngica cutánea persistente	– Abscesos recurrentes, cutáneos o en órganos internos
– Necesidad de antibióticos endovenosos para curar infecciones	– <i>Muguet</i> o infección fúngica cutánea persistente
– Dos o más sepsis de cualquier origen	– Cualquier infección por micobacterias atípicas
– Historia familiar de ECI	– Historia familiar de ECI

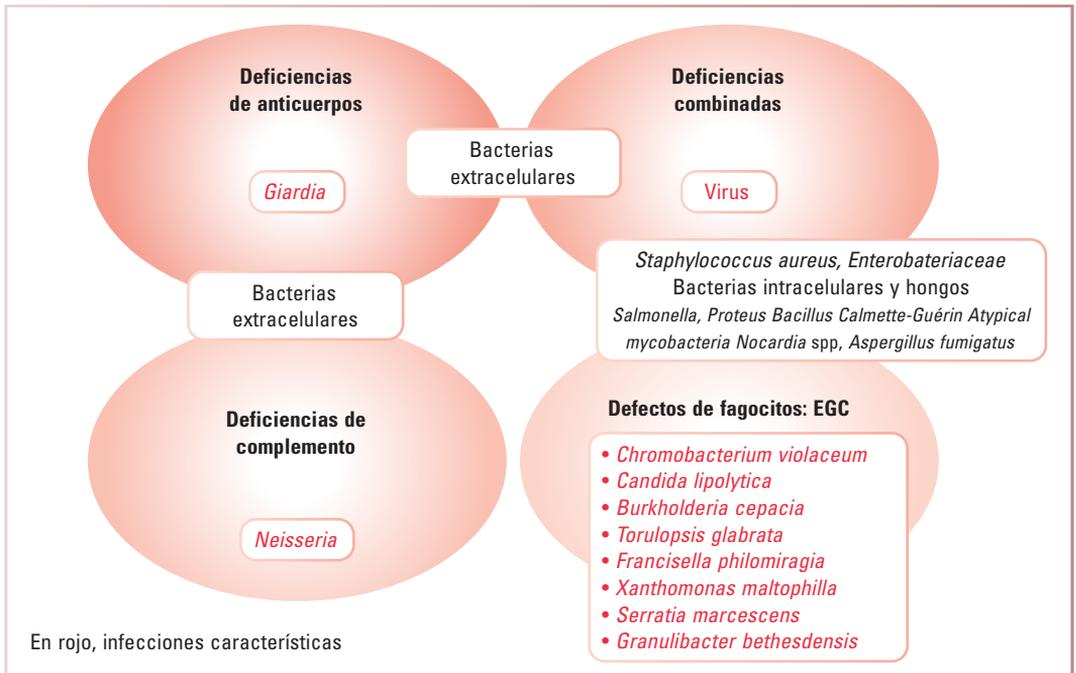
al tratamiento antimicrobiano, o infecciones ocasionadas por microorganismos oportunistas. Sin embargo, una infección única que curse de forma atípica o fulminante puede ser la única manifestación de un ECI (Fig. 1). El tipo de proceso infeccioso nos podrá orientar hacia la rama del sistema inmune afecto (Fig. 2). Los síndromes de deficiencia de anticuerpos representan el 65-75% de todos los ECI<sup>5</sup> y suelen cursar con infecciones recurrentes por bacterias capsuladas como: neumococo, *Haemophilus influenzae* de tipo B, *Staphylococcus aureus* y otros, como *Pseudomonas aeruginosa*. Clínicamente, se manifiestan como infecciones respiratorias de repetición (sinusitis, neumonía, otitis, bronquitis...). También puede producirse sepsis por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Menos frecuentes son la celulitis y las infecciones de orina. Además, hay un incremento de la susceptibilidad a *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y enterovirus. Los dos primeros se suelen manifestar como artritis, mientras que los enterovirus pueden producir infecciones diseminadas o meningoencefalitis crónica de

muy difícil tratamiento<sup>6</sup>. Además, la carencia de anticuerpos en la luz intestinal se puede traducir en diarreas recurrentes por sobrecrecimiento y translocación bacteriana por *Campylobacter* sp o infecciones por *Giardia lamblia*. Por otra parte, el espectro clínico de los ECI con afectación de las células T será muy amplio. La inmunidad celular es la rama de la inmunidad adaptativa que se encarga de la defensa frente a las infecciones bacterianas intracelulares, virus y algunos hongos y protozoos. Por todo ello, las inmunodeficiencias combinadas o con afectación de las células T cursarán con infecciones recurrentes oportunistas y potencialmente graves por hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis jirovecii*...), virus del grupo herpes (herpes simple, citomegalovirus, Epstein-Barr, varicela-zóster), virus respiratorios (gripe, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, adenovirus), protozoos (*Cryptosporidium*, *Toxoplasma*) y algunas bacterias (*Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Salmonella*)<sup>7</sup>. Con respecto a la inmunidad innata, esta se pondrá en marcha en pocas horas tras el contacto

## Signos de alarma de los errores congénitos de la inmunidad



**Figura 1.** Infecciones «patológicas» sugestivas de IDP. IDP: inmunodeficiencias primarias.



**Figura 2.** Perfil de susceptibilidad infecciosa según el tipo de IDP. En las deficiencias de inmunidad innata, la predisposición es selectiva a un espectro muy estrecho de microorganismo.

con los antígenos de los patógenos. Constituye la primera línea de defensa del sistema inmune frente a las infecciones y corre a cargo de varios tipos de células: las células presentadoras de antígenos (células dendríticas), las células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos..) y las células *natural killer* (NK). También forman parte de la inmunidad innata el complemento y las lectinas que unen la manosa, un azúcar presente en la superficie bacteriana.

Dependiendo de qué componente de la inmunidad innata sea disfuncionante, los pacientes presentarán diferentes tipos de procesos infecciosos que nos podrán orientar en el proceso diagnóstico. Por ejemplo, en las alteraciones de la fagocitosis, como en la enfermedad granulomatosa crónica, existirá una incapacidad para destruir microorganismos catalasa positivos, como *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp, *Aspergillus* spp, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* y otros que persisten dentro del fagocito, dando lugar a inflamación y formación de granulomas<sup>8</sup> (Fig. 2).

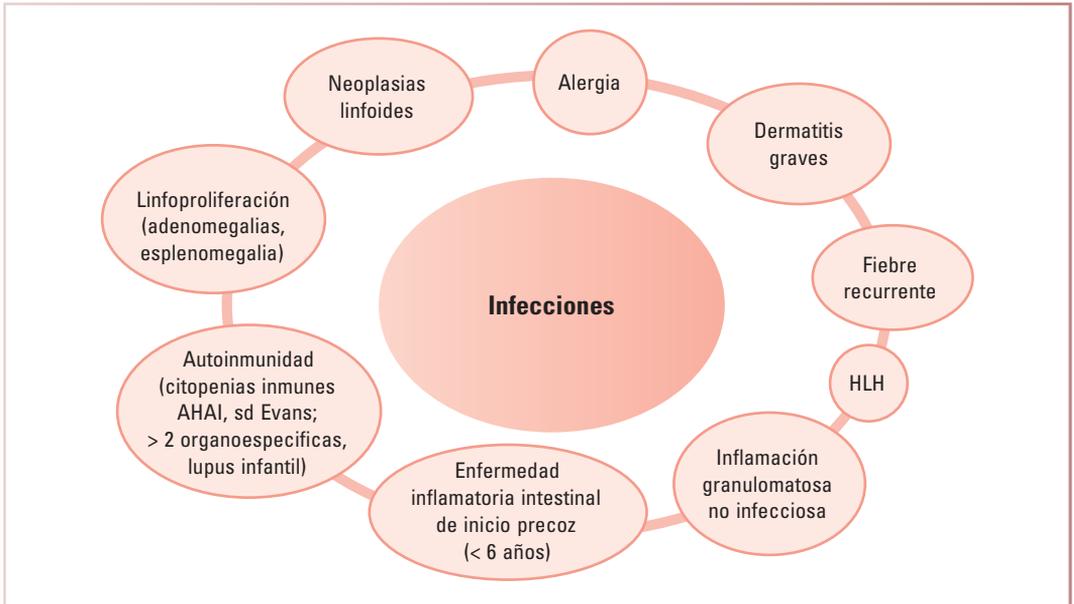
### ¿CUÁN RELEVANTE ES LA HISTORIA FAMILIAR EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

Desde el punto de vista de la herencia mendeliana, los ECI pueden heredarse de modo autosómico recesivo, dominante o ligado al cromosoma X<sup>9</sup>. Hasta la fecha no hay ECI asociados a defectos en el ADN mitocondrial<sup>10</sup>. Existen 485 genes asociados a ECI (Tangye et al.<sup>11</sup>); sin embargo, identificamos el defecto monogénico en menos del 40% de los pacientes<sup>12</sup>. Los signos de alarma para los diferentes grupos de ECI son útiles en general, pero para los ECI de tipo humoral los signos clásicos no lo son tanto, de manera que alrededor del 50% de los pacientes quedarían sin una sospecha de ECI. En estos casos el antecedente familiar de ECI puede ser el único signo de alarma<sup>13</sup>. A pesar del amplio rango de mejora en la tasa de rentabilidad del diagnóstico molecular, esta es mucho mayor en las familias consanguíneas. De hecho, la

identificación en la última década de nuevos ECI se debe, en gran parte, a los defectos con herencia autosómica recesiva en pacientes de familias consanguíneas<sup>14</sup>.

### ¿QUÉ TRASTORNOS AUTOINMUNES O ALÉRGICOS ESTÁN ASOCIADOS A UN ERROR CONGÉNITO DE LA INMUNIDAD?

La presencia de trastornos autoinmunes es un factor de riesgo de primer orden para el padecimiento de un ECI (Fig. 3). Los signos inflamatorios o autoinmunes pueden constituir la primera manifestación de un ECI o bien presentarse en la evolución, contribuyendo significativamente a la morbimortalidad<sup>15,16</sup>. Los fenómenos autoinmunes o inflamatorios asociados a los ECI afectan a múltiples órganos (entre paréntesis se señalan los casos de asociación particularmente relevante): piel (síndrome de Omenn –en el contexto de inmunodeficiencia combinada grave [IDCG]–, dermatitis atópica grave o de inicio precoz –habitualmente en los primeros tres meses de la vida–, *CARD11*, *MALT1*, *WAS*, *WIPF1*, *ARPC1B*, *DOCK8*, *CARMIL2*, *STAT3 LOF*, *STAT1 GOF*, *STAT5B LOF*, *STAT5B GOF*, *JAK1 GOF*, *IL4RA GOF*, *IL6ST*, *IL6R*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *ERBB2IP*, *ZNF341*, *RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *ADA*, *IL2RA*, *IL7RA*, *CHD7*, *LIG4*, *ZAP70*, *22q11del*, *FOXP3*, *IL2RA*, *ARPC5*, *MALT1*, *CARD11*, *PGM3*, *FLG*, *CDSN*, *DSG1*, *DSP*, *SPINK5*, *PLCG2*, *ADGRE2*, *TPSAB1*), tubo digestivo (enteropatía –virtualmente cualquiera de los defectos monogénicos causantes de inmunodeficiencia común variable [IDCV]–, enfermedad inflamatoria intestinal [v. apartado específico]), tiroides, suprarrenales (*AIRE*, *NFKB2*), pulmón, sistema nervioso central (granulomas –*CTLA4*, *LRBA*, *DEF6*–, enfermedad granulomatosa crónica), sordera (IDCV, *BTK*, *RAC1*, *DNAJC3*, *AK2*, *GATA2*, *CDC42*), riñón (nefromegalia –*APDS [activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome]*, *VPS45*–, enfermedad túbulo-intersticial renal –*SEC61A1*–) o eosinofilia persistente inexplicada<sup>17</sup>. Se estima que el riesgo relativo (RR) de ECI subyacente en los casos de anemia hemolítica autoinmune es de 850 veces respecto a la población general.



**Figura 3.** Clínica sugestiva de error congénito de la inmunidad: asociación de infecciones con otros síntomas de disfunción inmune. AHAI: anemia hemolítica autoinmune; HLH: linfohistiocitosis hemofagocítica.

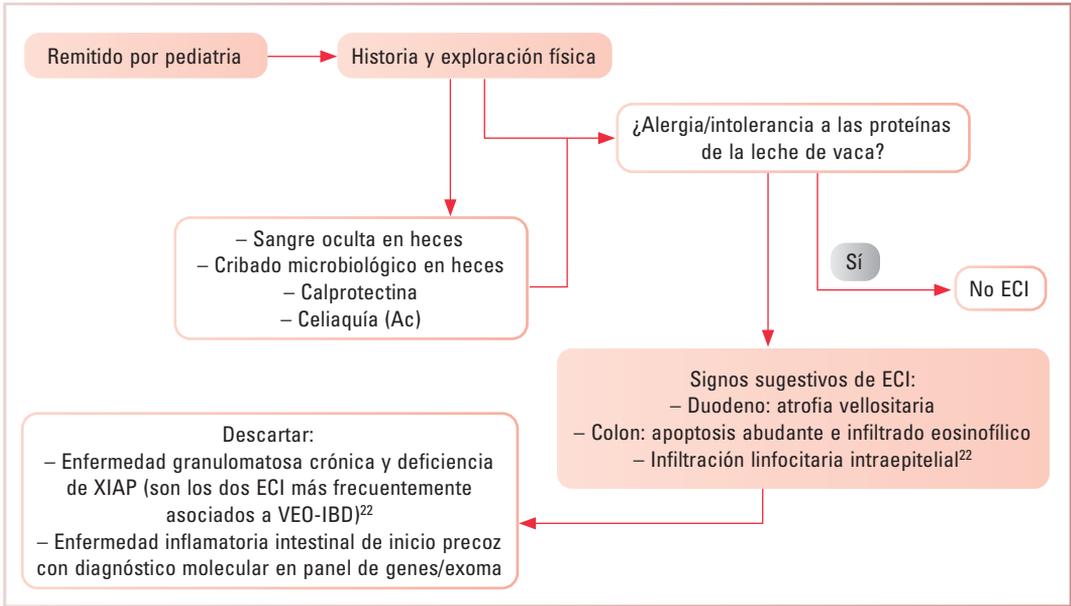
Toda citopenia autoinmune múltiple (síndrome de Evans) o referida a una sola serie con evolución tórpida es un dato de alarma de ECI subyacente (ECI de tipo inmunodeficiencia combinada, humorales o de desregulación)<sup>18</sup>.

En el ámbito de las enfermedades reumatológicas (excluyendo el grupo de las enfermedades autoinflamatorias) hay que considerar el lupus eritematoso sistémico de inicio precoz (anterior a la adolescencia) o de evolución tórpida (deficiencias de complemento, interferonopatías)<sup>19</sup>.

**¿QUÉ ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD PUEDEN ESTAR INVOLUCRADOS EN EL PACIENTE CON DIARREA CRÓNICA CON PÉRDIDA DE PESO, INCLUYENDO LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?**

La asociación entre diarrea crónica y ECI es múltiple, ya que muchos ECI predisponen a infecciones (con más frecuencia los déficits humo-

rales), problemas malabsortivos (por atrofia intestinal, coexistencia de enfermedad celíaca –cuya prevalencia es del 1-2% en nuestra población–, sobrecrecimiento bacteriano o atrofia vellositaria) o inflamatorios (como parte de un cuadro de enfermedad inflamatoria intestinal)<sup>20</sup>. La enfermedad inflamatoria intestinal de inicio precoz o de curso anormalmente tórpido (fundamentalmente, aunque no de modo exclusivo, en la edad pediátrica) presenta un riesgo de asociación con ECI en grado variable (mayor a menor edad de presentación, siendo cercano al 100% si el debut es neonatal)<sup>21</sup> (Fig. 4). Conceptualmente existen dos grupos de enfermedad inflamatoria intestinal de origen precoz, ya sea por defectos en la barrera epitelial o por ECI. El reto diagnóstico incluye unos niveles habitualmente elevados de calprotectina (el marcador de inflamación intestinal) en lactantes sanos<sup>23</sup>. La identificación precoz es obligada, ya que muchos de estos ECI requieren de inmunosupresión (con el riesgo de infecciones graves derivadas del propio ECI) o de trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>24</sup>.



**Figura 4.** Diagnóstico diferencial en el niño con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal de inicio precoz/evolución tórpida. Ac: anticuerpos; VEO-IBD: Very Early Onset Inflammatoiry Bowel Disease.

## ¿LA LINFOPROLIFERACIÓN BENIGNA O MALIGNA ES UN SIGNO DE ALARMA DE ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

## ¿LOS PACIENTES CON ERROR CONGÉNITO DE LA INMUNIDAD TIENEN UNA MAYOR PREDISPOSICIÓN A PADECER CÁNCER?

Las linfadenopatías pueden formar parte del espectro clínico de diferentes ECI, sobre todo aquellas con desregulación inmunitaria y trastornos autoinflamatorios. En estos casos, la función inmune o inflamatoria alterada puede ser responsable de una linfoproliferación policlonal, cursando con linfadenopatías, hepatoesplenomegalia o linfocitosis periférica. La linfadenopatía y otras características clínicas de la linfoproliferación pueden representar la primera presentación clínica de un ECI, lo que provoca frecuentes diagnósticos erróneos de neoplasias malignas hematológicas y diagnósticos

tardíos<sup>25</sup>. Es importante señalar que los propios ECI, especialmente si se asocian con linfoproliferación benigna, también muestran un mayor riesgo de neoplasias linfoides malignas<sup>26</sup>, por lo que la presencia de linfadenopatía en pacientes con diagnóstico de ECI puede ser difícil de interpretar. El tipo de linfoma más prevalente en ECI es el linfoma difuso de células B grandes<sup>27</sup>.

Por otra parte, desde hace años se ha venido observando una clara asociación entre los ECI y el cáncer<sup>28</sup>. En un análisis del registro de datos de ECI de Australasia que incluyó a 1.132 sujetos, Vajdic, et al.<sup>28</sup> observaron que solo los pacientes con IDCV y ataxia telangiectasia tenían un mayor riesgo de cáncer y que el RR en relación con la población general de la misma edad estaba aumentado para el linfoma no Hodgkin, la leucemia y el cáncer gástrico. En 2015, 3.844 sujetos con ECI habían sido incluidos en USIDNET (*The United States Immunodeficiency Network*), el registro norteamericano de inmunodeficiencias primarias, de los cuales 171 presentaron cáncer (4,7%)<sup>29</sup>. En dicho registro se observó un exceso del RR de

cáncer de 1,42 veces en comparación con la población ajustada por edad ( $p < 0,001$ ). El mayor aumento en la incidencia de cáncer se observó en el linfoma no Hodgkin, tanto en hombres (RR: 10;  $p < 0,001$ ) como en mujeres (RR: 8;  $p < 0,001$ ). Este riesgo excesivo de linfoma se observó sobre todo en sujetos con IDCV, el ECI más común en dicho registro.

En los varones también se observó un aumento de cáncer de piel (no melanoma) y cáncer de tiroides en relación con la población sana, mientras que en las mujeres se observó un aumento de cáncer de piel (no melanoma) y cáncer de estómago. De los cánceres más comunes en la población general (pulmón, colon, próstata y mama), no se observó un aumento de la incidencia en los sujetos con ECI<sup>29</sup>.

### ¿QUÉ ALTERACIONES EN LA ANALÍTICA BÁSICA SUGIEREN UN ECI?

En primer lugar, siempre será necesario revisar cualquier alteración analítica identificada y comprobar la existencia de estudios previos para determinar si el hallazgo es aislado y puntual o crónico (más sugestivo de ECI). En la serie blanca del hemograma siempre tendremos que valorar las cifras absolutas y en función de la edad del paciente. Los parámetros a controlar serán los linfocitos y los neutrófilos. La linfopenia mantenida será el dato más orientativo de un déficit celular de linfocitos T (LT) o combinado LT/linfocitos B (LB). Es importante recordar que en los niños existe una linfocitosis fisiológica, por lo que tendremos que ajustar las cifras de normalidad según la edad. Con respecto a los neutrófilos, también será necesario valorar los resultados en números absolutos y en función de la edad y la raza. Los ECI que afectan a estas células predisponen a infecciones por bacterias y hongos. El hallazgo de neutropenia puede orientar a un déficit de fagocitos, pero un número normal no excluye la presencia de un ECI (neutropenia cíclica, enfermedad granulomatosa crónica...). También evaluaremos la presencia de una anemia o trombopenia de

naturaleza inmunohemolítica, las cuales pueden ser formas de debut de un ECI (v. Capítulo 3).

Los niveles de inmunoglobulinas (Ig) (IgG, IgA, IgM, IgE) pueden aportar datos sobre la inmunidad humoral (LB) o inmunidad combinada (LT/LB). Su interpretación es difícil antes de los 4-6 meses de edad, debido al paso de inmunoglobulinas transplacentarias. Como en el caso del hemograma, siempre deben valorarse en función de la edad del paciente. Por una parte, la disminución en los niveles de uno o varios isotipos o subclases de IgG o IgA podría ser indicativo de la presencia de un ECI.

Sin embargo, una elevación importante, en este caso de la IgE o IgM, también podría ser indicativo de la presencia de un ECI (síndromes hiper-IgE e hiper-IgM, respectivamente). Finalmente, se debe sospechar un ECI por déficit de complemento en los pacientes con infecciones bacterianas de repetición (*Neisseria*, *Haemophilus influenzae* de tipo b) o disminución de algunas de las fracciones del complemento, siendo el resto de exploraciones de primera línea normales<sup>30</sup>.

### ¿EL SÍNDROME FEBRIL PROLONGADO O RECURRENTE PUEDE SER CAUSA DE UN ERROR CONGÉNITO DE LA INMUNIDAD?

En la población pediátrica es habitual identificar procesos infecciosos benignos acompañados de fiebre en los primeros años de la vida (con un límite de unos 12 episodios al año, particularmente en los pequeños que acuden a la guardería, independientemente de si es a tiempo parcial o completo)<sup>31</sup>. Las enfermedades autoinflamatorias en la edad pediátrica, aunque son raras, suelen presentarse con fiebre sin agente etiológico, elevación de reactantes de fase aguda (incluso fuera del periodo febril) y síntomas o signos acompañantes: exantema, sordera, conjuntivitis, artritis o dolor abdominal o torácico con afectación del estado general<sup>32</sup>. En el espectro más grave de desregulación nos

**Tabla 2.** Criterios clínico-analíticos de HLH. Deben cumplirse cinco de los ocho criterios expuestos a continuación

– Fiebre > 38,5 °C
– Esplenomegalia
– Citopenias (con afectación de al menos dos series)
– Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia
– Hiperferritinemia > 5 00 ug/L
– Hemofagocitosis (médula ósea, ganglios, hígado, bazo)
– Disminución/ausencia de función de las células NK
– sCD25 > 2.400 U/ml

HLH: linfohistiocitosis hemofagocítica.

encontramos con el linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)<sup>33</sup>, en el que la asociación de cinco de los ocho criterios (Tabla 2) permite el inicio de tratamiento para la tormenta de citocinas que provoca este síndrome, caracterizado por un defecto en la función citotóxica de los LT o NK, ya sea intrínseco (HLH primario, en el que el Interferon  $\gamma$  es la citocina que representa el papel fisiopatológico esencial) o secundario –sin defecto intrínseco de citotoxicidad– con otro perfil de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-18 elevadas, en contexto de enfermedades reumatológicas, infecciosas, malignas o asociadas a fármacos (como es el síndrome de liberación de citocinas grave)<sup>34</sup>. El HLH debe descartarse en pacientes ingresados con fiebre persistente, en los que se desarrolla de forma progresiva pancitopenia y/o hepatoesplenomegalia, disfunción hepática, capilaritis, o clínica neurológica. La ferritina es un buen cribado inicial.

El síndrome de fiebre periódica, adenopatías, faringitis y estomatitis aftosa (PFAPA [*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*]) es una causa relativamente frecuente de síndromes febriles recurrentes y suele debutar en la edad pediátrica, entre los dos y cinco años de edad: faringitis (exudativa o no, pero no

relacionada con el *S. pyogenes*), aftas orales, adenopatías laterocervicales, tiritona, cefalea, cansancio, cefalea y dolor abdominal leve. Estos episodios se producen cada 3-4 semanas, tienen un inicio brusco y duran de tres a seis días. Los pacientes que se presentan con un síndrome de PFAPA clásico son fáciles de reconocer utilizando los criterios de Marshall. Es típico que los brotes se vayan espaciando hasta dejar de aparecer, aproximadamente en la preadolescencia-adolescencia<sup>35</sup>. En el abordaje del síndrome febril recurrente con sospecha de enfermedad autoinflamatoria es clave la ciclicidad (ausente en el síndrome hiper-IgD) y la duración de los episodios (uno o dos días en la fiebre mediterránea familiar y ocho días en el síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral [TRAPS])<sup>36</sup>. Existen causas de fiebre prolongada poco frecuentes pero potencialmente graves, como la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (por su debut como HLH) o la neutropenia cíclica (por el riesgo de infecciones bacterianas graves).

## ¿EL CRIBADO NEONATAL MEDIANTE LA PRUEBA DEL TALÓN PUEDE SER UN SIGNO DE ALARMA DE UN ERROR CONGÉNITO DE LA INMUNIDAD?

La IDCG es la forma más grave de los ECI. Constituye una emergencia pediátrica, puesto que los pacientes son generalmente asintomáticos hasta las 8-12 semanas de vida y hasta un 35% de los pacientes fallecen en el primer episodio infeccioso. Presenta una prevalencia aproximada de 1:58.000 recién nacidos, siendo mayor en áreas de alta consanguinidad<sup>35</sup>. El cribado se realiza mediante la detección del subproducto de la generación del receptor del LT (*T-cell receptor* [TCR]), que recibe el nombre de círculos de escisión del receptor del TCR (*T-cell receptor excision circles* [TREC])<sup>37</sup>. Dicha prueba ha demostrado ser la más sensible y específica como marcador para el cribado de la IDCG y cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud para ser considerada una prueba de cribado, además de contar

con evidencia en términos de coste-efectividad<sup>38</sup>. El resultado es variable según la técnica específica, pero se puede generalizar diciendo que por debajo de 6-8 TREC el paciente debe ser estudiado mediante determinación de poblaciones linfocitarias ampliadas (LT, LB y NK, incluyendo determinación de LT *naïve* –que expresan el marcador CD45RA y, a ser posible, la determinación de la subpoblación CD31+, también denominada emigrantes tímicos recientes–, además de un estudio de proliferación linfocitaria)<sup>35</sup>. En general, se considera un resultado anormal urgente (debe ser visto por un inmunopediatra en las siguientes 72 h) todo resultado confirmado mediante retest (es decir, se realizan dos determinaciones sobre la misma muestra) cuyo resultado de TREC sea ausente o inferior a 4<sup>39,40</sup>. La implantación del cribado neonatal de la IDCG mediante la detección de TREC en la prueba del talón se implantó en EE.UU. por completo en diciembre de 2018. En Europa, el programa de implantación está en expansión en términos poblacionales (Alemania, Reino Unido, región de la Toscana y países nórdicos), así como en otros países como Israel, Taiwán y Nueva Zelanda. Por el momento, en nuestro país solo se realiza el cribado poblacional en Cataluña<sup>41</sup>. La importancia del cribado precoz reside en que el tratamiento mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia génica es curativo, con tasas superiores al 90% si el procedimiento se realiza antes de los 3,5 meses de vida<sup>42</sup>. Debemos resaltar que puede identificarse un resultado anormal de TREC en el contexto de inmunosupresión materna durante el embarazo o en el contexto de síndromes, por lo que es necesario el seguimiento en centros especializados en cribado para descartar enfermedades como el síndrome 22q11 y la ataxia telangiectasia antes de tomar decisiones terapéuticas ulteriores<sup>43</sup>. Adicionalmente, en la prueba del talón se pueden determinar otros tipos de ECI que afectan a los linfocitos B (como las agammaglobulinemias, tanto ligadas al cromosoma X como las de herencia autosómica recesiva) y defectos de inmunidad innata (defectos cualitativos o cuantitativos de neutrófilos y de factores del complemento)<sup>44</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bazregari S, Azizi G, Tavakol M, Asgardoost MH, Kiaee F, Tavakolinia N, et al. Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. *Cent Eur J Immunol.* 2017;42:336-41.
- Condino-Neto A, Espinosa-Rosales FJ. Changing the lives of people with primary immunodeficiencies (PI) with early testing and diagnosis. *Front Immunol.* 2018;9:1439.
- Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:116-26.
- Modell V, Gee B, Lewis B, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI): diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res.* 2011;51: 61-70.
- Yong PFK. Hypogammaglobulinemia. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2008;28:691-713.
- Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks W, et al. X-linked agammaglobulinemia. Report on a United States Registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore).* 2006;85:193-202.
- Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S182-4.
- Van den Berg JM, Van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One.* 2009;4:e5234.
- Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, et al. Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *JACI.* 2017;139(1): 232-245.
- Stuart G, Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol.* 2021;41(3):666-79.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022:1-35.
- Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, Staples E, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature.* 2020;583:90-5.
- Subbarayan A, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics.* 2011;127(5): 810-6.
- Simon AJ, Golan AC, Lev A, Stauber T, Barek O, Somekh I, et al. Whole exome sequencing (WES) approach for diagnosing primary immunodeficiencies (PIDs) in a highly consanguineous community. *Clin Immunol.* 2020;214:108376.
- Alligon M, Mahlaoui N, Courteille V, Costes L, Afonso V, Randerianomenjanahary P, et al. An appraisal of the frequency and severity of noninfectious manifestations in primary immunodeficiencies: A study of a national retrospective cohort of 1375 patients over 10 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;S0091-6749(22)00039-2.
- Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-7.
- Milner JD. Primary Atopic Disorders. *Annu Rev Immunol.* 2020; 38:785-808.
- Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1388-93.e8.

19. Alperin JM. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. *Front Immunol.* 2018;9:2496.
20. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood.* 2010;116(1):7-15.
21. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, Kotlarz D, McGovern DPB, Cho J, et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):e653-63.
22. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3):389-403.
23. Bueno de Mesquita M, Shouval DS. Evaluation of very early-onset inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(6):464-9.
24. Li QQ, Zhang HH, Dai SX. New Insights and Advances in Pathogenesis and Treatment of Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr.* 2022;10:714054.
25. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:586.
26. Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, Abraham RS. A systematic review on predisposition to lymphoid (B and T cell) neoplasias in patients with primary immunodeficiencies and immune dysregulatory disorders (inborn errors of immunity). *Front Immunol.* 2019;10:777.
27. Herber M, Mertz P, Dieudonné Y, Guffroy B, Jung S, Gies V, Korganow AS, Guffroy A. Primary immunodeficiencies and lymphoma: a systematic review of literature. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(2):274-284.
28. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, Kirkpatrick P, Grulich AE, Riminton S. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood.* 2010;116:1228-34.
29. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1028-35.
30. Cant A, Battersby A. When to think of immunodeficiency? *Adv Exp Med Biol.* 2013;764:167-77.
31. Monto AS, Napier JA, Metzner HL. The tecumseh study of respiratory illness. *Am J Epidemiol.* 1971;94(3):269-79.
32. James WV. When to Suspect Autoinflammatory/Recurrent Fever Syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(1):111-25.
33. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr.* 2018;89(124.e1-124.e8).
34. Brisse E. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol.* 2016;174(2):175-87.
35. Fernández Silveira L, García Ruiz-Santa Quiteria MI, Camacho Lovillo M. Síndrome PFAPA. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:391-400.
36. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025-32.
37. Kwan A. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. Antonia Kwan. *JAMA.* 2014;312(7):729-38.
38. Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):607-16.
39. Blom M. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening Program. *Int J Neonatal Screen.* 2018;4(4):40.
40. Blom M. Recommendations for uniform definitions used in newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;S0091-6749(21)01401-9.
41. Ramírez AA, Nalda AM, Soria JLM, Galera RML, Castillo JMG, García SP, et al. Primer programa europeo de cribado neonatal para la inmunodeficiencia combinada grave: experiencia de tres años en Cataluña. *Rev Esp Salud Pública.* 2020;94:e202012153.
42. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood.* 2002;99:872-8.
43. Collins CJ. Rapid Multiplexed Proteomic Screening for Primary Immunodeficiency Disorders From Dried Blood Spots. *Front Immunol.* 2018;9:2756.
44. Dezfouli M, Bergström S, Skattum L, Abolhassani H, Neiman M, Torabi-Rahvar M, et al. Newborn Screening for Presymptomatic Diagnosis of Complement and Phagocyte Deficiencies. *Front Immunol.* 2020;11:455.

# Pruebas diagnósticas de los errores congénitos de la inmunidad: no genéticas

A.D. Vlaga y C. Cámara Hijón

## ¿QUÉ PRUEBAS PUEDO PEDIR DESDE UNA CONSULTA NO ESPECIALIZADA SI SOSPECHO INMUNODEFICIENCIA?

Si la anamnesis o exploración de un paciente hacen saltar alguno de los signos de alarma de sospecha de error congénito de la inmunidad (ECI) (descritos en el capítulo 2), las pruebas diagnósticas de primer nivel indispensables a realizar serían las dos siguientes:

- Hemograma.
- Cuantificación de inmunoglobulinas (Ig) séricas: IgG, IgA, IgM, IgE.

Si se detectan alteraciones, se deben comprobar al menos en una segunda determinación para confirmar. Es importante recalcar que, aunque estas pruebas podrían estar alteradas hasta en el 70% de los casos de ECI<sup>1</sup>, su normalidad no las excluye, por lo que la normalidad de las mismas no debe ser motivo para no realizar derivación a un servicio especializado si la anamnesis es sugerente.

En pediatría, todos los valores analíticos deben contrastarse con los valores normales según la edad. Ello es especialmente importante para la cifra de linfocitos y la dosificación de Ig (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Valores normales de linfocitos según la edad<sup>2</sup>

Edad	Linfocitos totales (cel/mm <sup>3</sup> )
1 mes	2.900-9.100
6 meses	4.000-13.500
1 año	4.000-10.500
2 años	3.000-9.500
4 años	2.000-8.000
6-10 años	1.500-7.000
Adulto	1.000-4.800

## Alteraciones del hemograma en caso de error congénito de la inmunidad

### Linfopenia

Se deben valorar como linfopenia cifras de linfocitos < 1.000 linfocitos/mm<sup>3</sup> en adultos e < 3.000 linfocitos/mm<sup>3</sup> en lactantes. En niños, si esta linfopenia es mantenida y sin causa clara, es un signo importante de inmunodeficiencia combinada, y por tanto la derivación debe realizarse de forma urgente.

**Tabla 2.** Valores normales de Ig según la edad<sup>2</sup>

Edad	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
Recién nacido	640-1.600	1-4	6-25
1 mes	250-900	1-5	20-90
3 meses	170-580	3-50	20-100
6 meses	200-700	8-70	35-100
1 año	340-1.200	10-100	40-170
2-6 años	400-1.100	10-160	50-200
7-12 años	600-1.300	30-200	50-200
Adulto	650-1.350	70-400	50-350

### Neutropenia/neutrofilia

Para la valoración correcta de las neutropenias (leve < 1.500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, moderada 1.000-500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> y grave < 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>), es importante conocer si es mantenida en el tiempo o si tiene un carácter cíclico. Junto con el retraso en la separación del cordón umbilical y los defectos de la cicatrización, la neutrofilia > 10.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de infección activa puede ser sugestiva de deficiencias en las moléculas de adhesión. También pueden ser informativas las alteraciones morfológicas de los neutrófilos (núcleos bilobulados en la deficiencia de CEBFE, herniación nuclear en la deficiencia de *WDR1*, gránulos intracitoplasmáticos gigantes en el síndrome de Chediak-Higashi, mielocatexis en el síndrome de WHIM [verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas, mielocatexis]).

### Trombopenia

La trombocitopenia es una de las manifestaciones no infecciosas más frecuentes de las inmunodeficiencias, hasta el punto de que se ha recomendado despistaje de ECI en toda trombocitopenia que aparezca en menores de 16 años<sup>3</sup>, especialmente si se presenta dentro de un síndrome de Evans (trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune ± neutropenia autoinmune).

### Monocitopenia/monocitosis

La monocitopenia es una manifestación muy poco frecuente de los ECI pero altamente sugestiva de la deficiencia de *GATA-2*. Asimismo, la monocitosis puede observarse en síndromes autoinflamatorios y, de forma característica, en el síndrome *Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder* (RALD).

### Eosinofilia

Puede ser un acompañante de la inmunodeficiencia combinada grave cuando presenta un fenotipo tipo Omenn, o presentarse dentro de las manifestaciones clínicas de varios ECI que tienen una desviación de la respuesta inmune hacia Th2 (pueden asociar elevación de IgE y alergia), como los síndromes de hiper-IgE (síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Comel-Netherton y deficiencias de *STAT3*, *DOCK8*, *PGM3*), los defectos de citoesqueleto (Wiskott-Aldrich, deficiencia de *ARPC1B*), el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) o el síndrome *polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*.

### Cuantificación de inmunoglobulinas séricas (G, A, M y E)

La hipogammaglobulinemia es probablemente la alteración más frecuente de los ECI. En su

interpretación debe prestarse especial atención en que los rangos de referencia de las mismas estén ajustados para la edad del paciente, dado el patrón progresivo de maduración del sistema inmunitario.

El recién nacido sano, a término, recibe IgG de su madre y presenta niveles de IgG similares a los adultos. Rápidamente (2-3 meses de vida), los niveles de IgG sérica bajan de forma considerable debido al catabolismo de la IgG materna. En paralelo, el recién nacido empieza a producir IgG endógena, alcanzando el 50-60% de los niveles adultos a los 12 meses de edad. En cuanto a los niveles de IgA, al nacer la IgA sérica puede ser indetectable y va aumentando progresivamente, en ocasiones hasta la adolescencia. Al nacer, los niveles de IgM también son muy bajos<sup>4,5</sup>, alcanzando el rango de adulto al año de vida.

Este es el motivo de que hasta después de cumplir los cuatro años de vida no se pueda establecer el diagnóstico de la ECI humoral más frecuente, la deficiencia selectiva de IgA (< 5 mg/dl).

Al igual que en el hemograma, hay situaciones menos frecuentes en las que el aumento sería valorable como signo de ECI, como es el caso de la IgM y la IgE. Niveles normales o elevados de IgM, junto con niveles bajos de IgG, pueden indicar un síndrome de hiper-IgM o cifras altas de IgE, síndrome de hiper-IgE. En ambos casos es fundamental que estos patrones se acompañen de un aumento de las infecciones, sobre todo bacterianas.

En la tabla 3 se pueden encontrar las alteraciones de hemograma e Ig más típicas descritas para cada grupo de ECI.

### ¿QUÉ PRUEBAS DEBO REALIZAR ANTE UN PACIENTE CON INFECCIONES BACTERIANAS? ¿Y CON ABSCESOS?

Las infecciones bacterianas repetidas o de curso tórpido son el principal signo de alarma de las inmunodeficiencias humorales, por lo que la cuantificación de Ig es la primera prueba a realizar, siendo el diagnóstico más habitual en esta

situación la inmunodeficiencia común variable (IDCV). Para la realización de este diagnóstico, además de una hipogammaglobulinemia con IgG con descenso de IgA (habitualmente) y/o IgM, se requiere al menos la alteración de otras dos pruebas diagnósticas<sup>6</sup>:

- Pobre respuesta de formación de anticuerpos específicos.
- Descenso del compartimento memoria con cambio de isotipo de la célula B.

Estas dos pruebas adicionales no son solo útiles para el diagnóstico de IDCV, sino que nos permiten establecer el diagnóstico de las inmunodeficiencias humorales.

### Valoración de formación de anticuerpos específicos tras vacunación

Se valoran los niveles de IgG específica formados tras dosis *booster* con vacunas de antígenos proteicos (habitualmente toxoide tetánico y diftérico) y con vacunas con antígenos polisacáridos (vacuna no conjugada de neumococo de 23 serotipos y la inyectable de *Salmonella typhi*). Se realiza medición antes y cuatro semanas después de la vacunación, siendo necesario laboratorios expertos en estas pruebas para su correcta interpretación.

Esta prueba se debe complementar siempre con la cuantificación de subclases de IgG, dado que el defecto de formación de anticuerpos ante antígenos polisacáridos se asocia con frecuencia a deficiencias en IgG2. Si las infecciones presentes son piógenas o de bacterias encapsuladas (meningococo), se debe solicitar también estudio de complemento (C3, C4 y CH50).

### Valoración del compartimento memoria de célula B

Esta determinación se realiza dentro del inmunofenotipo linfocitario por citometría de flujo, pero precisa de centros especializados en inmunodeficiencias primarias. El inmunofenotipo básico que se realiza en la mayoría de

**Tabla 3.** Alteraciones en analítica de primer nivel (no especializada) de los ECI

Grupo de clasificación de la IUIS	Hemograma	Inmunoglobulinas (Ig)	Bioquímica general
ID combinadas (grupos I y II IUIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pancitopenia</li> <li>– Linfopenia (¡en el lactante &lt; 3.000 linfocitos/mm<sup>3</sup>!)</li> <li>– Trombocitopenia o trombocitos pequeños</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En general, niveles bajos de IgG, IgA</li> <li>– La IgM puede ser baja, normal o alta (síndrome de hiper-IgM)</li> <li>– La IgE: normal o alta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipocalcemia debida a hipoparatiroidismo (síndrome de DiGeorge)</li> <li>– Albúmina baja en caso de desnutrición o pérdidas proteicas</li> <li>– PCR y VSG elevadas en infecciones crónicas</li> </ul>
ID por defectos en la formación de anticuerpos (grupo III IUIS)	Generalmente normal, excepto si asocia citopenias autoinmunes debidas a disregulación inmunológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En general, bajos niveles de una o varias Ig: IgG, IgA, IgM</li> <li>– IgE: ausente o normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Generalmente normal o albúmina baja en caso de pérdidas proteicas</li> <li>– PCR y VSG altas durante las infecciones</li> </ul>
ID con predominio de la disregulación inmunológica (grupo IV IUIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Citopenias inmunes (trombocitopenia, anemia o neutropenia) aisladas o en combinación (síndrome de Evans) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancitopenia en linfohistiocitosis hemofagocítica</li> </ul> </li> <li>– Linfopenia o linfocitosis</li> </ul>	Niveles normales o disminuidos de IgG, IgA e IgM según la causa genética subyacente	Ferritina, triglicéridos altos en el linfohistiocitosis hemofagocítica
ID causadas por defectos de las células fagocitarias (grupo V IUIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neutropenia crónica o cíclica</li> <li>– Neutrofilia (&gt; 10.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos de moléculas de adhesión</li> </ul> </li> <li>– Monocitopenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede aparecer en la deficiencia de <i>GATA-2</i></li> <li>• Monocitosis en síndromes autoinflamatorios y mantenida en síndrome RALD</li> </ul> </li> </ul>	En general, niveles normales de Ig o elevados	– Generalmente normal, o PCR y VSG altas durante las infecciones aguda o crónicas
ID causadas por defectos de la inmunidad innata (grupo VI IUIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– No suele haber alteraciones importantes</li> <li>– Neutropenia en infección por deficiencia de <i>IRAK-4</i> y <i>MyD88</i> (defecto Toll-IL-1R)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En general, niveles normales de Ig</li> <li>– Puede haber defecto de IgG2</li> </ul>	Niveles de reactantes de fase aguda normales o inferiores a los esperados para la gravedad de la infección (defectos de señalización Toll-IL-1R)
Enfermedades autoinflamatorias (grupo VII IUIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– A veces anemia debido a la inflamación crónica</li> <li>– No suele presentar cambios específicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En general, niveles normales de Ig, pero hay entidades donde pueden bajar</li> <li>– IgD alta: deficiencia de <i>MVK</i></li> </ul>	Niveles altos de reactantes de fase aguda en brote, con tendencia a normalizarse fuera del episodio agudo. Carácter cíclico de las alteraciones en muchas ocasiones

(Continúa)

**Tabla 3.** Alteraciones en analítica de primer nivel (no especializada) de los ECI (continuación)

Grupo de clasificación de la IUIS	Hemograma	Inmunoglobulinas (Ig)	Bioquímica general
ID causadas por defectos del sistema del complemento (grupo VIII IUIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Normal</li> <li>– Anemia hemolítica: deficiencias de la vía clásica que asocian susceptibilidad a LES, hemoglobinuria paroxística nocturna, HUS atípico</li> <li>– Linfopenia, plaquetopenia, neutropenia: deficiencias de la vía clásica que asocian susceptibilidad a LES</li> </ul>	Niveles normales o hipogammaglobulinemia relacionada con la afectación renal del LES y del HUS, y en la enteropatía pierde proteínas causada por la deficiencia de CD55	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En general, sin alteraciones o alteraciones bioquímicas relacionadas con afectación renal en LES y HUS</li> <li>– PCR y VSG altas durante las infecciones</li> </ul>
ID causadas por fallos de la hematopoyesis medular (grupo IX IUIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pancitopenia</li> <li>– Anemia</li> <li>– Trombocitopenia</li> <li>– Neutropenia</li> </ul>	Niveles alterados de forma variable o normales	Alterada de forma variable o normal

Fuente: Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;1-35. Epub ahead of print. Alsina L, Regueiro JR. Inmunopatología en la respuesta inmune a la infección. Inmunodeficiencias primarias y secundarias. En: Farreras-Rozman, Medicina interna. 19.ª ed. Editorial Elsevier; 2020.

los hospitales solo cuantifica las distintas poblaciones linfocitarias (células T, células B y células *natural killer* [NK]), sin realizar el inmunofenotipo ampliado necesario para la valoración de inmunodeficiencias.

Ante infecciones bacterianas graves se debe realizar al menos la valoración del compartimento memoria B (de especial utilidad en los adultos), el compartimento memoria T, incluyendo la determinación de emigrantes tímicos recientes para descartar la presencia de inmunodeficiencias combinadas, y la expresión de antígenos de histocompatibilidad de tipo I y II.

Ante la presencia de abscesos de repetición o de curso tórpido de diferente localización, y sobre todo si son profundos o acompañados de otro tipo de infecciones, los diagnósticos más habituales a descartar serían la presencia de enfermedad granulomatosa crónica y el síndrome de hiper-IgE. Para ello sería necesario, además de la cuantificación de IgE total:

- La prueba de producción de anión superóxido o *burst* respiratorio.
- La determinación de células Th17 circulantes.

### Prueba de producción de anión superóxido o *burst* respiratorio

Se realiza por citometría de flujo y mide la capacidad de oxidación de fluorocromos por parte de los neutrófilos activados del paciente por diferentes estímulos (forbol 12-miristato 13-acetato [PMA] y *Escherichia coli*). Su abolición es diagnóstica de enfermedad granulomatosa crónica. Si aparece este dato, se debe repetir en el paciente y en sus progenitores, para confirmar el resultado y detectar el estado de los portadores en función de si es recesiva o ligada al cromosoma X. Posteriormente se pueden ampliar los estudios con la determinación de las distintas proteínas de NADPH oxidasa afectas por citometría de flujo o por estudios genéticos, tanto en membrana (gp91phox + p22phox) como intracelulares (p47phox, p67phox y p40phox).

### Determinación de células Th17 circulantes

La causa más frecuente del síndrome de hiper-IgE son las variantes por defecto de función del

factor de transcripción del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT 3), que se ha descrito como el regulador esencial para la generación de células T CD4 productoras de interleucina (IL)-17<sup>7</sup>. Por este motivo, el descenso de Th17 circulantes es otro de los signos de esta inmunodeficiencia. Es una de las pruebas a medir en el inmunofenotipo ampliado de inmunodeficiencias comentado anteriormente.

Ante infecciones bacterianas graves que cursan con escasos signos inflamatorios (sin fiebre o fiebre baja, bajos niveles de proteína C-reactiva [PCR]), es necesario realizar un estudio de la funcionalidad de los receptores de tipo Toll (TLR), sistema perteneciente a la inmunidad innata, para descartar defectos del eje Toll-receptor de interleucina 1 (Toll-IL-1R) que aparece en las deficiencias de *IRAK-4* y *MyD88*.

En resumen, el tipo de germen identificado en la infección bacteriana puede orientar al defecto inmunológico o ECI subyacente, como queda resumido en la tabla 4.

## ¿QUÉ PRUEBAS DEBO REALIZAR EN UN PACIENTE CON INFECCIONES VIRALES?

Los principales mecanismos de defensa de nuestro sistema inmunitario ante los virus son las células T y la inmunidad innata (Tabla 4), por lo que son los dos compartimentos a analizar funcionalmente en el laboratorio.

Para el estudio de las células T en el despistaje de inmunodeficiencias combinadas se realizan fundamentalmente:

- La cuantificación y caracterización por citometría de flujo.
- La valoración de la funcionalidad de las células T.

### Cuantificación y caracterización de las células T por citometría de flujo

Dentro del inmunofenotipo ampliado para células T en pacientes con infecciones virales se deben incluir la cuantificación de células T CD4

emigrantes tímicas recientes para valorar la funcionalidad tímica, el estudio del compartimento memoria T para discriminar células *naive*, efectoras y de memoria central, y la expresión de receptores  $\alpha\beta$  y  $\gamma\delta$  con cuantificación de células T dobles negativas (células CD3 que no expresan CD4 ni CD8 en membrana).

### Valoración de la funcionalidad de las células T

El ensayo más habitual consiste en medir la capacidad de proliferación de las células T ante diferentes estímulos policlonales como lectinas (fitohemaglutinina [PHA], PMA), anticuerpos (OKT3 [monoclonal comercial (ortho) de ratón, dirigido contra la molécula CD3 humana]) o esferas recubiertas de CD3/CD28. Estos ensayos se realizan con aislamiento previo de células mononucleares de sangre periférica, cultivándolas durante 3-7 días y revelando por diferentes metodologías (el *gold standard* es el marcaje con timidina tritiada, aunque está siendo progresivamente sustituida por marcajes por citometría de flujo con marcadores tipo CFSE [*carboxyfluorescein diacetate, succinimidy ester. A cell proliferation assay*]). El defecto de proliferación es uno de los signos diagnósticos fundamentales de la inmunodeficiencia combinada severa, apareciendo solo de forma parcial en el resto de las combinadas.

También se realizan ensayos de activación por citometría de flujo, en los que se valora tanto la aparición de marcadores de activación en la membrana del linfocito como la producción de citocinas intracelulares, en función a diferentes estímulos específicos según la sospecha diagnóstica.

Se han descrito diferentes defectos en la inmunidad innata que predisponen tanto a infecciones virales agudas como ante encefalitis por virus del herpes simple (Tabla 4). Para la valoración de estas vías se realizan estudios funcionales en los que habitualmente se mide la producción de interferones de tipo I ( $\alpha$  y  $\beta$ ) por *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) o por técnicas multiplex de citometría tras estímulo de las células de sangre periférica/células dendríticas derivadas de

## Pruebas diagnósticas de los errores congénitos de la inmunidad: no genéticas

**Tabla 4.** Tipo de patógeno y tipos de ECI con los que se asocia

Tipo de patógeno	Manifestaciones clínicas	Defecto inmune relacionado	Otros hallazgos y comentarios
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neumococo, <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>S. aureus</i>, <i>S. pyogenes</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Campylobacter</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp</li> <li>– Enterovirus <i>Giardia lamblia</i></li> </ul>	<p>Infecciones sinopulmonares recurrentes, diarrea crónica, meningoencefalitis por enterovirus, artritis, sepsis por <i>P. aeruginosa</i></p>	Células B con hipo/agammaglobulinemia	<p>Comienzo a partir de los 4-6 meses en las agammaglobulinemias congénitas</p> <p>La IDCV debuta a partir de los 4 años (dos picos de incidencia de debut: 5 años y adulto joven).</p> <p>En la IDCV es frecuente la asociación de infecciones y autoinmunidad (citopenias con más frecuencia)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>S. aureus</i>, <i>Aspergillus</i> spp, <i>Serratia</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>B. cepacia</i>, <i>Nocardia</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, bacilos gramnegativos</li> <li>– <i>S. aureus</i>, <i>Candida</i> spp y <i>Aspergillus</i> spp, bacilos gramnegativos</li> </ul>	<p>Neumonías, abscesos cutáneos y de partes blandas, abscesos profundos (p. ej.: hepáticos, pulmón), adenitis supurada, osteomielitis, sepsis</p> <p>Abscesos de piel, tejidos blandos, pulmón, sepsis, acompañadas de leucocitosis y neutrofilia muy altas</p>	<p>Defectos del sistema fagocítico (enfermedad granulomatosa crónica)</p> <p>Defectos de moléculas de adhesión leucocitarias</p>	<p>Úlceras aftosas recurrentes, síntomas obstructivos de órganos huecos (antropilórico, vejiga urinaria, esófago), enteritis/colitis granulomatosa, coriorretinitis</p> <p>Gingivitis y periodontitis. Retraso en la caída umbilical</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bacterias piógenas y gérmenes capsulados</li> <li>– <i>Neisseria</i> spp</li> </ul>	<p>Infecciones sinopulmonares, bacteriemia</p> <p>Bacteriemia y sepsis</p>	<p>Defectos de C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4</p> <p>Defectos de C5, C6, C7, C8, C9 y vía alterna</p>	<p>Lupus sistémico-like (anti-ADN negativo)</p> <p>La sepsis por <i>Neisseria</i> ocurre en niños mayores y no suele ser fulminante, salvo en el déficit de properdina</p>
Micobacterias atípicas, bacilo de Calmette-Guérin, <i>Salmonella</i> spp	Infecciones diseminadas	Defectos del eje interferón $\gamma$ /interleucina 12	Incapacidad para formar granulomas
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Virus: varicela zóster, citomegalovirus, Epstein-Barr, herpes simple 1 y 2, molusco, VPH</li> <li>– Hongos: <i>Pneumocystis jirovecii</i>, <i>Candida albicans</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Aspergillus</i> spp</li> <li>– Protozoos: <i>Cryptosporidium</i></li> <li>– Bacterias grampositivas y negativas, y micobacterias</li> </ul>	<p>Diarrea crónica, candidiasis oral persistente, neumonía por <i>P. jirovecii</i>, molusco y verrugas diseminados o recurrentes, eritrodermia en las primeras semanas de vida</p> <p>A veces, úlceras o aftas gigantes en las mucosas</p>	Células T	<p>Inicio precoz (en el periodo neonatal-lactante)</p> <p>Puede haber una enfermedad injerto contra huésped por paso de linfocitos maternos que se manifiesta por exantema-eritrodermia neonatal, hepatoesplenomegalia y grado variable de diarrea (síndrome de Omenn)</p>

(Continúa)

**Tabla 4.** Tipo de patógeno y tipos de ECI con los que se asocia (continuación)

Tipo de patógeno	Manifestaciones clínicas	Defecto inmune relacionado	Otros hallazgos y comentarios
Herpesvirus	Encefalitis herpética	Defectos en el TLR3 y UNC93B1	Puede ser un único episodio
SARS-CoV2	Neumonía hipoxémica/ COVID19 crítico	Deficiencias de la función de IFN tipo 1 (causa genética por deficiencias de la vía TLR7, y no genética por auto-anticuerpos anti-IFN)	
Virus: varicela zóster, citomegalovirus, Epstein-Barr, herpes simple 1 y 2, molusco, VPH	Infecciones sistémicas por virus de la familia herpes ± cutáneas	Células NK	
VPH	Manifestaciones exacerbadas	Defectos de <i>EVER1/2</i> , síndrome WHIM, <i>GATA-2</i> , linfopenia T CD4+ idiopática, deficiencia: <i>MCM4</i> , <i>STK4</i> , <i>MAGT1</i>	

Adaptado de Ruiz Contreras J, González Granado LI. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *An Pediatr Contin.* 2013;11:282-90.

monocitos/fibroblastos con estímulos bien virales (HSV), como con diferentes ligandos del TLR3. Este tipo de pruebas solo están disponibles en centros altamente especializados en este tipo de inmunodeficiencias y en laboratorios de investigación.

### ¿QUÉ PRUEBAS DEBO REALIZAR EN UN PACIENTE CON INFECCIÓN FÚNGICA MUCOCUTÁNEA O INVASIVA?

En la defensa ante hongos, especialmente ante *Candida albicans*, el principal grupo celular involucrado del sistema inmunitario son las células Th17. Por lo tanto, ante candidiasis de repetición, persistentes a pesar de tratamiento o invasivas, son las inmunodeficiencias que afectan a esta vía las que tenemos que descartar. En cambio, en caso de micosis por filamentosos habrá que descartar la enfermedad granulomatosa crónica (descrita antes en el estudio de abscesos de repetición).

La más frecuente es la candidiasis mucocutánea crónica autosómica dominante (AD) por variantes con ganancia de función en STAT1, seguida por el síndrome de hiper-IgE AD por deficiencia de STAT3 y menos frecuentemente el síndrome poliendocrino autoinmune de tipo I autósomico recesivo (AR), por variantes de pérdida de función en el gen *AIRE*.

Por lo tanto, las pruebas a añadir a las básicas (que incluiría la determinación de IgE total) serían:

- Determinación de células Th17 circulantes.
- Ensayo funcional de la vía Th17.
- Ensayo de fosforilación de STAT1.
- Determinación de autoanticuerpos anti-IL-17.

### Determinación de células Th17 circulantes

Como se determinó en el capítulo anterior, están siempre descendidas en el caso de AR

STAT3-pérdida de función, y en los AD STAT1-ganancia de función de forma frecuente pero no constante.

### Ensayo funcional de la vía Th17

En cambio, si se cultivan las células mononucleares de estos pacientes con PMA o antígenos de *C. albicans* durante 12 h, sí que se observa un descenso de estas células o de la producción de IL-17 en sobrenadante en el 82% de los casos de AD STAT1-GOF<sup>8,9</sup>.

### Ensayo de fosforilación de STAT1

Se observa un aumento de fosforilación en STAT1 por citometría de flujo tras estimulación de las células mononucleares de sangre periférica con interferones de tipo I y II.

### Determinación de autoanticuerpos anti-IL-17

Es el mecanismo de inhibición de la vía en el caso de variantes en el gen *AIRE*. Actualmente este tipo de acción se define como fenocopia de inmunodeficiencia. Esta producción de autoanticuerpos ha sido el factor predisponente de COVID-19 grave en estos pacientes, por la producción de autoanticuerpos anti-interferón tipo I<sup>10</sup>.

### ¿Y SI NO HAY INFECCIONES, PERO SÍ MÚLTIPLES PROCESOS DE DESREGULACIÓN (AUTOINMUNIDAD, HIPERINFLAMACIÓN, ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL)?

En este epígrafe se han englobado cuadros clínicos claramente diferenciados, que conllevan diferentes pruebas en función de cada uno.

Ante cuadros de hiperinflamación con aumento de reactantes de fase aguda (PCR, ferritina, lactato deshidrogenasa...), que se presentan como posible síndrome hemafagocítico

(HLH) primario o secundario (síndrome de activación macrofágica, cuando lo es por artritis reumatoide u a otras enfermedades autoinmunes sistémicas), se deberían realizar:

- Determinación de niveles de CD25 soluble ± otras citocinas.
- Marcaje de perforina por citometría de flujo.
- Ensayos de citotoxicidad o degranulación de células NK y CD8.

Los signos iniciales del HLH son los mismos que los de cualquier proceso infeccioso grave. Se caracteriza por fiebre alta prolongada, que asocia de forma progresiva pancitopenia y hepatoesplenomegalia, junto con otros datos de fallo multiorgánico como afectación hepática, sistema nervioso central, síndrome de pérdida capilar e hipoalbuminemia. Si a nivel analítico este cuadro va asociado a una hiperferritinemia, deberá proceder a descartarse el HLH<sup>11</sup>.

### Determinación de niveles de CD25 soluble ± otras citocinas

Uno de los criterios diagnósticos del HLH<sup>12</sup> son los niveles de CD25 soluble > 2.400 U/ml, determinación que se realiza por ELISA o multiplex de forma urgente. Cada vez hay más evidencias de que la determinación de otras citocinas utilizando plataformas multicitocinas tipo *automated immunoassay system* (ELLA) o luminex (CD163 soluble, IL-1, IL-18, IL-6...) pueden ayudar a la mejor caracterización de estos síndromes a la hora de catalogarlos como primarios o secundarios y para decidir la mejor opción de tratamiento.

### Marcaje de perforina por citometría de flujo

Esta causa primaria de HLH es la única en la que la detección de la proteína intracelular por citometría de flujo permite hacer el diagnóstico de forma directa, por lo que se suele realizar siempre ante esta sospecha clínica dada la facilidad de realización.

## **Ensayos de citotoxicidad o degranulación de células NK y linfocitos T citotóxicos**

Es otro de los criterios diagnósticos del HLH. Es una técnica compleja que precisa de aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para posterior cultivo con células K562 y con estímulos policlonales como PHA y PMA. Posteriormente se puede evaluar la mortalidad de la células K562 o la degranulación de las células NK por marcaje de CD107a por citometría de flujo. Se han desarrollado técnicas de sangre completa para la degranulación en las que solo se usan estímulos policlonales. En los defectos primarios hay un descenso con ambos estímulos, tanto ante las células K562 como ante los estímulos policlonales. En los secundarios puede no haber ninguno o solo con las K562. Es una técnica compleja que solo se debe realizar con alta sospecha clínica y en laboratorios especializados.

Ante la aparición de enfermedad intestinal de inicio precoz, las primeras descripciones de causa genética mostraban alteraciones en la vía de la IL-10 que se pueden valorar con ensayos funcionales de la vía, como la producción de la propia IL-10 o la valoración de la función de sus receptores midiendo producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) tras estimulación con lipopolisacárido o IL-10. Cuando la enfermedad intestinal de inicio precoz se asocia a infecciones de repetición, en primer lugar se deben descartar la enfermedad granulomatosa crónica y la deficiencia de XIAP<sup>13</sup>. Posteriormente han aparecido evidencias de asociación con muchos otros ECI<sup>14</sup>, por lo que actualmente es motivo de entrada directa a panel de secuenciación masiva de ECI y no se suelen realizar este tipo de estudios funcionales por baja rentabilidad.

Por último, la aparición de determinados patrones de asociación de ciertas enfermedades autoinmunes (enteropatía, citopenias, inflamación pulmonar) con frecuentes signos de linfoproliferación orientan hacia inmunodeficiencias

con defecto en las células T reguladoras (Tregs), por lo que la determinación de Tregs por citometría de flujo se debe añadir al inmunofenotipo ampliado. También se realizan ensayos de funcionalidad de Tregs, como la expresión de CTLA4 tras estimulación.

## **¿Y SI NO HAY INFECCIONES, PERO SÍ CUADROS DE FIEBRE Y ELEVACIÓN DE REACTANTES DE FASE AGUDA?**

Este tipo de presentación, una vez excluidas razonablemente las causas infecciosas con realización de Streptotest, curso autolimitado sin antibióticos..., nos deben orientar hacia el despistaje de enfermedades autoinflamatorias. En estas enfermedades los defectos genéticos subyacentes (con ganancia de función con penetrancia incompleta) hacen que se pierdan los mecanismos de control de la inflamación, produciéndose elevación de reactantes de fase aguda, fiebre, artritis, exantemas...

El abordaje fundamental desde el laboratorio es la determinación de reactantes de fase aguda dentro y fuera del periodo de crisis. Las pruebas a realizar son:

- Hemograma: para medición de leucocitosis y neutrofilia.

- Bioquímica: velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR. Las elevaciones de PCR son claras, entre 25 y 150. Si la sospecha diagnóstica es alta y estas dos determinaciones son normales, se debería añadir la determinación de sustancia amiloide A (SAA) por ser un marcador aún más sensible. Por otra parte, la utilidad fundamental de la medición de niveles de SAA es para ajustar el tratamiento en estas enfermedades una vez diagnosticadas, con el objetivo de mantenerlo por debajo de 1 mg/l para minimizar el riesgo de aparición de amiloidosis a largo plazo.

- Niveles de IgD. Aunque a la deficiencia de mevalonato-cinasa se la denomina síndrome de hiper-IgD porque frecuentemente conlleva esta elevación (> 100 UI/ml), la realidad es que es un

dato inespecífico porque también se detecta en otros procesos. Otra prueba más específica si se sospecha este cuadro es la determinación de ácido mevalónico en orina durante la crisis.

Cuando el tipo de presentación de estos cuadros hace pensar en interferonopatías (lesiones isquémicas distales, calcificación de los ganglios basales...), es de gran utilidad el estudio de los niveles de expresión de los genes regulados por los interferones de tipo I, la denominada huella de interferón.

Estos cuadros se presentan en su práctica totalidad en la edad pediátrica, aunque como en otras inmunodeficiencias se empiezan a describir casos raros en la edad adulta, e incluso se acaba de describir un cuadro ligado al cromosoma X por mutación somática que se diagnostica en varones en torno a los 60 años, el síndrome de VEXAS (*vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*)<sup>15</sup>.

### ¿QUÉ PRUEBAS SE DEBEN REALIZAR EN UN PACIENTE CON LINFOPROLIFERACIÓN BENIGNA O MALIGNA?

La linfoproliferación es, junto con la autoinmunidad, una de las dos complicaciones no infecciosas más frecuentes en los casos de ECI. Es responsable del 50% de los casos de neoplasias en estos pacientes y el riesgo de padecerla es entre 8 y 10 veces mayor que en la población inmunocompetente<sup>16</sup>. Además, en estos pacientes en ocasiones es difícil discriminar entre si es benigna o maligna, y sobre todo es complicado decidir cuándo iniciar el tratamiento.

Los principales ECI a descartar ante linfoproliferación son el ALPS (que suele asociar elevaciones de los niveles de vitamina B12, siendo el criterio diagnóstico de ALPS  $> 1500 \text{ ng/L}$ <sup>17</sup>) y los cuadros de susceptibilidad al virus Epstein Barr (EBV). Para ello habría que realizar las siguientes pruebas específicas añadidas a las habituales:

– Cuantificación de células T CD3+/ $\alpha\beta$ + dobles negativas para CD4 y CD8: son sugerentes

de ALPS elevaciones  $>$  al 6% de los linfocitos T CD3+/ $\alpha\beta$ + totales<sup>6</sup>. Es la prueba incluida en el inmunofenotipaje por citometría, que también debe incluir siempre marcaje de Tregs.

– Cuantificación de citocinas (IL-10, ligando de FAS [FASL]) y otros marcadores solubles como vitamina B<sub>12</sub>. Elevados en ALPS.

– Estudios de apoptosis. El defecto de la apoptosis es una de las características del ALPS. Son estudios funcionales que, debido a su complejidad, se suelen utilizar fundamentalmente para la caracterización de variantes de dudosa patogenidad.

– Determinación de clonalidad de las células B. Tanto por marcaje por citometría de flujo de cadenas  $\kappa$  y  $\lambda$  en membrana de células B de sangre periférica o provenientes de otros tejidos (PAAF, BAL...), o por estudio de reordenamiento del gen *H* de las Ig. Si se sospecha linfoproliferación T, la clonalidad se estudia el reordenamiento de los genes  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\beta$  del TCR.

– Despistaje de infección por EBV. Serología y PCR, dado que hay ECI con susceptibilidad al virus con deficiente formación de anticuerpos.

– Una vez demostrada la infección persistente o grave por EBV:

- Estudio del compartimento memoria B: reducido en un amplio número de cuadros.
- Estudios de citotoxicidad/degranulación NK en varones con sospecha del síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 1 o XMEN, ya que está reducida en ambos cuadros.
- Marcaje del receptor activador de células NK grupo 2, miembro D (NKG2D) por citometría de flujo: reducida en XMEN.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148(5):1332-41.e5.
2. Del Rosal Rabes T. Introducción: funcionamiento del sistema inmune. Generalidades. Pruebas complementarias en IDPs. En: *Inmunodeficiencias 2019.* Continuum 2019 [Internet]. [Consultado el 02 de agosto de 2022].

3. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, Leverger G, Magérus-Chatinet A, Mazerolles F, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood*. 2019;134(1):9-21.
4. De Greef GE, van Tol MJ, Van Den Berg JW, Van Staalduinen GJ, Janssen CJ, Radl J, et al. Serum immunoglobulin class and IgG subclass levels and the occurrence of homogeneous immunoglobulins during the course of ageing in humans. *Mech Ageing Dev*. 1992;66:29-44.
5. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics*. 1966;37:715-27.
6. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763-70.
7. Foley STAT3 Regulates the Generation of Th17 Cells. *SCIENCE'S STKE*. 2007;2007(380).
8. Mogensen TH. IRF and STAT Transcription Factors - From Basic Biology to Roles in Infection, Protective Immunity, and Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2019;9:3047.
9. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. International STAT1 Gain-of-Function Study Group. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127(25):3154-64.
10. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585.
11. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces [Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(2):124.e1-e8.
12. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
13. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(3):389-403.
14. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerd T, Strisciuglio C, et al. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(3):456-73.
15. Onuora S. Somatic mutations cause VEXAS syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):1.
16. Pulvirenti F, Pecoraro A, Cinetto F, Milito C, Valente M, Santangeli E, et al. Gastric Cancer Is the Leading Cause of Death in Italian Adult Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2018;9:2546.
17. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010 Oct 7;116(14):e35-40.

# Pruebas diagnósticas de los errores congénitos de la inmunidad: genéticas y consejo genético

E. López-Granados y R. Colobran Oriol

## ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE REALIZAR EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

Los errores congénitos de la inmunidad (ECI) están causados por variantes genéticas, habitualmente presentes ya en la línea germinal del individuo, en la secuencia de genes que participan en el desarrollo o en las funciones del sistema inmunológico, por lo que su repercusión clínica es posible desde el nacimiento. Esto no excluye que un ECI pueda manifestar su pleno deterioro de la función inmunológica o debutar clínicamente en la infancia tardía o adolescencia, e incluso en la edad adulta. En los casos de inicio en la edad adulta cabe pensar que la base genética de la enfermedad tiene un peso importante, pero otros factores, y no solo los cambios en la secuencia de los genes, pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad o a su grado máximo de expresión clínica<sup>1</sup>.

Por el contrario, en las inmunodeficiencias secundarias el sistema inmunológico se ve afectado o alterado por factores externos, que pueden ser nutricionales, farmacológicos, infecciosos o tóxicos.

Realizar un diagnóstico genético es importante porque, en caso de ser suficientemente concluyente, permite:

- Confirmar una causa primaria y asignar claramente a un defecto en un gen la causa de la enfermedad. Esto refuerza la toma de decisiones en el caso de ECI graves como, por ejemplo, el trasplante de progenitores hematopoyéticos o la terapia génica. Esta última consiste actualmente en la adición de la secuencia del gen afectado en células progenitoras, pero en un futuro cada vez más cercano las técnicas de edición génica permitirán corregir el defecto genético de manera más precisa. La confirmación del defecto genético y, por tanto, una asignación clara del tipo de inmunodeficiencia pueden anticipar el riesgo de padecer distintos tipos de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas, e instaurar un tratamiento profiláctico dirigido.
- Conocer el defecto genético puede ayudar en algunos casos a estimar el grado de gravedad de la enfermedad o de determinadas complicaciones. Esto se basa en que el tipo de variante o mutación condiciona la expresión o no de la proteína, la expresión de una proteína aberrante que puede realizar ciertas funciones o bien presentar un cambio muy puntual que anula alguna función, aunque no todas. Esto se conoce como correlación genotipo-fenotipo<sup>2</sup>.

- Los ECI condicionan de manera general una susceptibilidad a las infecciones; sin embargo, cada vez más entidades condicionan un mayor riesgo de aparición de complicaciones autoinmunes o linfoproliferativas. En la mayoría de los casos esto es consecuencia de variaciones en genes que tienen una función reguladora del sistema inmunológico. Conocer el defecto genético preciso puede contribuir a estimar las potenciales complicaciones más frecuentes y adecuar un protocolo de seguimiento del paciente que favorezca su diagnóstico precoz.
- Finalmente, conocer el diagnóstico genético preciso permite seleccionar fármacos inmunomoduladores que tienen un mecanismo de acción sobre una diana muy precisa. A veces, el fármaco puede ser incluso la proteína defectuosa en sí, como en el caso de la terapia enzimática de reemplazo con adenosina desaminasa en la inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosina desaminasa. En otros casos se pueden seleccionar fármacos biológicos sintéticos con efecto preciso en vías de señalización o comunicación celular que se ven alteradas por aumento o descenso de su actividad en distintos tipos celulares<sup>3</sup>.

### **¿TODOS LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD TIENEN UNA BASE GENÉTICA?**

No hay una respuesta sencilla a esta pregunta. Probablemente todos los ECI tienen una base genética, sea conocida o no. La mayoría de los ECI descritos hasta la actualidad son de etiología monogénica, es decir, causados por alteraciones genéticas en un único gen, y su repercusión funcional en una sola proteína basta para explicar las alteraciones observadas en el sistema inmunológico. Existen más de 480 genes causantes de ECI (según la *International Union of Immunological Societies*), aunque la previsión es que este número aumente significativamente en los próximos años<sup>4</sup>. De todas formas, en un porcentaje

significativo de los pacientes con diagnóstico clínico de ECI los estudios genéticos resultan negativos. Hay diferentes causas que pueden explicar por qué existen ECI sin base genética conocida:

- Gen aún no descubierto.
- Variantes genéticas difíciles de identificar: la mayoría de las variantes genéticas causantes de enfermedades humanas se localizan en las regiones codificantes de los genes (exones y regiones adyacentes) y son relativamente fáciles de encontrar mediante las diferentes metodologías de secuenciación y análisis. Pero también hay casos en los que el defecto genético puede ser difícil de encontrar, ya sea por la localización de la variante genética (por ejemplo, en regiones no codificantes como intrones, promotores) o por su tipología (por ejemplo, los reordenamientos grandes que afectan al número de copias o a la estructura del ADN, como las deleciones, inserciones, duplicaciones o inversiones).
- Etiología genética compleja (no monogénica): un ejemplo paradigmático es la inmunodeficiencia común variable. En esta entidad, que representa la inmunodeficiencia sintomática más común de la edad adulta, la mayoría de los estudios genéticos resultan negativos y solamente en una fracción de los pacientes (10-30%) se identifican defectos monogénicos causantes de la enfermedad. En el resto de los pacientes la hipótesis es que existe una base genética compleja, probablemente poligénica y con posible contribución de factores epigenéticos. Esta base poligénica consistiría en la contribución de diferentes variantes genéticas en diversos genes, con la característica que ninguna de ellas por sí sola sería suficiente para causar la enfermedad, pero todas o casi todas serían necesarias para desarrollarla. La identificación de esta base poligénica es muy difícil, especialmente en entidades poco frecuentes como la inmunodeficiencia común variable.

Si hablamos de la base genética de los ECI, también hay que tener en cuenta el papel de las mutaciones somáticas. Las mutaciones somáticas son alteraciones del ADN que ocurren después de la concepción. El número de células y tejidos afectados por una mutación somática dependerá del estadio del desarrollo fetal o posnatal en que aparezca la mutación. Aunque el papel patogénico de las mutaciones somáticas está muy bien descrito en entidades como el cáncer, también es un fenómeno que puede ocurrir en los ECI, y se ha demostrado especialmente relevante en las enfermedades autoinflamatorias<sup>5</sup>. Las mutaciones somáticas originan un mosaicismo en el que el individuo afectado tendrá células con el genotipo normal y células que presentarán la mutación. Dependiendo de la localización de la mutación en los tejidos es importante diferenciar si el mosaicismo afecta a las gónadas o no, ya que esto tendrá una gran importancia para determinar si la mutación puede ser transmitida a la descendencia.

Finalmente, conviene destacar que en algunos casos los ECI pueden ser, en realidad, fenocopias. Se denomina fenocopia al individuo que, careciendo de mutaciones en un gen determinado, manifiesta el mismo fenotipo clínico que un individuo con el defecto genético. La mayoría de fenocopias de ECI son causadas por autoanticuerpos (fenómeno de autoinmunidad) contra citocinas como el interferón  $\gamma$ , la interleucina (IL)-6, la IL-17 o los interferones de tipo I<sup>6,7</sup>. Curiosamente, el fenómeno de las fenocopias, que se da en un porcentaje extremadamente pequeño de los pacientes con sospecha de ECI, se ha descrito como uno de los factores inmunológicos del huésped más prevalentes que causan formas graves de la infección por el virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)<sup>8</sup>.

### ¿QUÉ METODOLOGÍAS EXISTEN ACTUALMENTE PARA REALIZAR EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO?

En los últimos 10 años, la progresiva implementación de las tecnologías de secuenciación de nueva generación (*next generation sequencing*

[NGS]) para uso diagnóstico en los hospitales ha supuesto una auténtica revolución en el abordaje del diagnóstico genético<sup>9</sup>. En la tabla 1 se resumen las características básicas de las distintas aproximaciones de la NGS y también se incluye la secuenciación directa por el método de Sanger. Clásicamente se ha utilizado la secuenciación de Sanger para analizar genes candidatos. Esta aproximación requiere priorizar uno o unos pocos genes de sospecha según las manifestaciones clínicas del paciente y los resultados de las pruebas de laboratorio. La principal limitación es que el tiempo invertido en secuenciar un único gen es elevado (especialmente en genes grandes) y, en consecuencia, se pueden analizar pocos genes por paciente. La secuenciación de Sanger ha sido progresivamente sustituida por la NGS, aunque sigue siendo de mucha utilidad para confirmar variantes procedentes de la NGS, para hacer estudios familiares y para otras situaciones específicas. En el caso de la NGS existen diferentes aproximaciones (Tabla 1) y, globalmente, ha supuesto un aumento muy significativo en la tasa de diagnóstico genético de los pacientes con sospecha de ECI<sup>10</sup>. Actualmente los paneles de genes se utilizan bastante como primera línea del diagnóstico genético. En el caso de los ECI, un panel completo de genes debería contener los genes descritos como causantes de ECI en el momento del diseño del panel (actualmente entre 400 y 500 genes). También se puede optar por hacer paneles más específicos como, por ejemplo, un panel de genes causantes de inmunodeficiencia severa combinada o de enfermedades del sistema del complemento (que tendrían entre 15 y 25 genes). Los paneles son coste-efectivos y relativamente fáciles de analizar, pero hay que actualizarlos periódicamente con los nuevos genes que se van descubriendo. La alternativa de la NGS a los paneles de genes es la secuenciación del exoma completo (*whole exome sequencing* [WES]). La WES incluye la región codificante de todos los genes del genoma (unos 20.000 aproximadamente), y su coste cada vez más asequible hará que vaya sustituyendo progresivamente a los paneles de genes como técnica de elección para los

**Tabla 1.** Características de las principales metodologías de secuenciación genética y sus diferentes aproximaciones

Metodología de secuenciación	Aproximación	Genes analizados	Variantes genéticas detectadas	Ventajas	Limitaciones
Sanger	Secuenciación directa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genes individuales (1-10 genes)</li> <li>Normalmente limitado a la región codificante</li> </ul>	Pocas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bajo coste</li> <li>Facilidad de análisis (no requiere conocimientos de bioinformática)</li> <li>Fiabilidad</li> </ul>	Bajo rendimiento en términos de número de genes analizados por el tiempo invertido
NGS	Paneles de genes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupos de genes por enfermedad (entre 10 y 500 genes)</li> <li>Normalmente limitado a la región codificante</li> </ul>	Variable (depende del tamaño del panel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personalizable</li> <li>Bajo coste</li> <li>Facilidad de análisis (requiere conocimientos de bioinformática)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detección de variantes solamente en los genes incluidos</li> <li>Requiere actualización periódica (a medida que se descubren nuevos genes)</li> <li>En general, no detecta variantes en zonas no codificantes</li> <li>Detección de variantes estructurales limitada</li> </ul>
NGS	Exoma completo (WES)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Todos</li> <li>Solamente la región codificante (2% del genoma)</li> </ul>	Muchas (~ 20.000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permite descubrir nuevos genes asociados a enfermedad (variantes limitadas a las regiones codificantes)</li> <li>Coste moderado</li> <li>Posibilidad de hacer reanálisis periódicos con los datos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de procesamiento de datos y análisis más elevado</li> <li>Detección de variantes estructurales limitada</li> </ul>
NGS	Genoma completo (WGS)	Todos (100% del genoma)	Muchas (~ 4.000.000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identifica variantes en regiones codificantes y no codificantes</li> <li>Permite descubrir nuevos genes asociados a enfermedad</li> <li>Buena detección de variantes estructurales</li> <li>Posibilidad de hacer reanálisis periódicos con los datos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coste alto</li> <li>Requiere gran capacidad computacional para almacenar y analizar los datos</li> <li>Tiempo de análisis elevado</li> </ul>

estudios genéticos. Aunque el análisis de los datos de la WES requiere un tiempo más elevado, se pueden hacer paneles «virtuales» de genes para facilitar una primera fase de análisis en la que la mayoría de los pacientes con defectos en genes ya descritos van a ser identificados. Una gran ventaja de la WES es que los datos se pueden reanalizar de forma periódica (idealmente cada 2-3 años) con el nuevo conocimiento generado, aumentando así el rendimiento diagnóstico<sup>11</sup>. Finalmente tenemos la secuenciación del genoma completo (*whole genome sequencing* [WGS]), que es la técnica con más potencial diagnóstico, ya que incluye todo el genoma. Probablemente en el futuro será la técnica más usada, pero de momento presenta limitaciones para su implementación en el diagnóstico genético habitual. Estas limitaciones están relacionadas con el coste de la técnica y, sobre todo, de los equipos humanos e informáticos para procesar, almacenar y analizar todos los datos que genera la WGS.

### ¿QUÉ CRITERIOS HAY QUE TENER EN CUENTA PARA CLASIFICAR LAS VARIANTES GENÉTICAS?

La nomenclatura y la clasificación de las variantes genéticas han cambiado sustancialmente en los últimos años. El principal cambio que afecta a la genética clínica y a los informes genéticos es la progresiva sustitución del término mutación por el de variante. Una mutación se define como «un cambio permanente en el ADN» y clásicamente se ha contrapuesto al término polimorfismo, que es igualmente un cambio permanente en el ADN pero con una frecuencia poblacional superior al 1%. Estos dos términos, mutación y polimorfismo, pueden llevar a confusión, porque a menudo se asocian directamente a patogenicidad (mutación) y a un efecto neutro o no patogénico (polimorfismo). Esta asunción es incorrecta, ya que, de hecho, la gran mayoría de las mutaciones son no patogénicas. Por todo esto, en 2015 el *American College of Medical Genetics* publicó una guía para la interpretación y clasificación de variantes genéticas en la que propone

implementar el uso de la palabra variante para definir cualquier cambio en la secuencia del ADN<sup>12</sup>. Este término, que es puramente descriptivo y sin ninguna connotación clínica, se debe acompañar de un «apellido», que es el que realmente clasifica la variante en cinco categorías en cuanto a su relevancia clínica: benigna (clase 1), probablemente benigna (clase 2), variante de significado incierto (clase 3), probablemente patogénica (clase 4) y patogénica (clase 5). Para «etiquetar» una variante con una de estas cinco categorías hay que tener en cuenta muchos aspectos, entre los que se incluyen: tipo de variante (silenciosa, cambio de sentido, sin sentido, inserciones, deleciones, etc.), frecuencia poblacional (las frecuencias altas son indicativas de no patogenicidad), predicción computacional (que tiene en cuenta el tipo de cambio en el ADN y la conservación evolutiva de este cambio), datos funcionales (que puedan demostrar si hay o no alteración funcional), datos de segregación y herencia de la enfermedad (saber si la variante es heredada o *de novo*, y si el genotipo es concordante con la herencia de la enfermedad asociada al gen), datos alélicos (en el caso de dos variantes en un gen, saber si están en el mismo cromosoma, en *cis*, o en cromosomas distintos, en *trans*) y datos bibliográficos (si la variante ya se ha reportado anteriormente, si el fenotipo de los pacientes ya descritos es concordante, etc.).

Actualmente el gran reto de los estudios genéticos utilizando la NGS es la cantidad de variantes de significado incierto (*variant of uncertain significance* [VUS]) que se identifican. Una buena parte de estas VUS suelen ser variantes de cambio de sentido (cambian un aminoácido de la proteína), de baja frecuencia poblacional, con predicciones computacionales de cierta patogenicidad, no descritas en la literatura científica y sin datos funcionales sobre su posible efecto. Reportar o no las VUS en un informe genético depende del laboratorio que hace el estudio, pero en todo caso es recomendable tener presentes las VUS, ya que la mayoría de ellas se podrán reclasificar en un futuro más o menos próximo, en función del nuevo conocimiento que se va generando continuamente.

Finalmente, conviene indicar que la clasificación de las variantes genéticas que hemos comentado hace referencia a su posible papel como causantes de enfermedad: si la variante se clasifica como benigna o probablemente benigna, no la consideraremos causante de enfermedad, y si, por el contrario, se clasifica como probablemente patogénica o patogénica, la podremos considerar causante de enfermedad. Pero hay que tener en cuenta que hay muchas variantes genéticas no directamente causantes de enfermedad que están asociadas a diferentes entidades clínicas. Son lo que llamamos variantes de riesgo, ya que estas variantes confieren un pequeño riesgo añadido a desarrollar una enfermedad, pero por sí solas en ningún caso son suficientes para causarla. Muchas de estas variantes son, de hecho, polimorfismos relativamente comunes en la población y, en general, no se reportan en los informes genéticos.

## ¿QUÉ ASPECTOS HAY QUE TENER EN CUENTA PARA HACER CONSEJO GENÉTICO EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

La identificación inequívoca de variantes genéticas causantes de un ECI, con un tipo de herencia bien definido, permite la estimación del riesgo de recurrencia de la enfermedad en la descendencia y un asesoramiento genético familiar. En función de la gravedad de la enfermedad se puede plantear un diagnóstico genético prenatal, mediante identificación de sexo fetal en sangre materna en casos de herencia ligada al cromosoma X recesiva, o diagnóstico del estado de afecto en caso de herencia autosómica recesiva o dominante.

Determinados tipos de ECI pueden tener una base monogénica identificada cuyo grado de penetrancia (porcentaje de individuos que portan la variante y presentan la enfermedad) no es del

100% o cuya expresividad o gravedad clínica es variable, dificultando la realización de un preciso asesoramiento familiar. Algunos tipos de ECI pueden presentar una base genética compleja y no comportarse claramente como defectos monogénicos, sino como digénicos, oligogénicos o poligénicos, que no permita una predicción precisa del riesgo de recurrencia y un correcto asesoramiento genético.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Staels F, Collignon T, Betrains A, Gerbaux M, Willemsen M, Humblet-Baron S, et al. Monogenic Adult-Onset Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:753978.
2. López-Granados E, Pérez de Diego R, Ferreira Cerdán A, Fontán Casariego G, García Rodríguez MC. A genotype-phenotype correlation study in a group of 54 patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):690-7.
3. Sacco KA, Stack M, Notarangelo LD. Targeted pharmacologic immunomodulation for inborn errors of immunity. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2500-8.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022. [Online ahead of print]
5. Mensa-Vilaró A, Bravo García-Morato M, de la Calle-Martin O, Franco-Jarava C, Martínez-Saavedra MT, González-Granado LI, et al. Unexpected relevant role of gene mosaicism in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):359-68.
6. Puel A, Bastard P, Bustamante J, Casanova JL. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J Exp Med.* 2022; 219(4):e20211387.
7. Singh A, Jindal AK, Joshi V, Anjani G, Rawat A. An updated review on phenocopies of primary immunodeficiency diseases. *Genes Dis.* 2020;7(1):12-25.
8. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515): eabd4585.
9. Seleman M, Hoyos-Bachiloglu R, Geha RS, Chou J. Uses of Next-Generation Sequencing Technologies for the Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2017;8:847.
10. Yska HAF, Elsink K, Kuijpers TW, Frederix GWJ, van Gijn ME, van Montfrans JM. Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Genetically Undiagnosed Patients with Primary Immunodeficiencies: a Systematic Review. *J Clin Immunol.* 2019;39(6):577-91.
11. Tan NB, Stapleton R, Stark Z, Delatycki MB, Yeung A, Hunter MF, et al. Evaluating systematic reanalysis of clinical genomic data in rare disease from single center experience and literature review. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(11):e1508.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.

# Tratamiento farmacológico de los errores congénitos de la inmunidad: inmunoglobulinas y otros

P. Soler-Palacín, A. Martín-Nalda y X. Solanich Moreno

## ¿QUÉ RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN DEBEMOS HACER A LOS PACIENTES CON ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

Las particularidades de cada error congénito de la inmunidad (ECI) comportan diferentes grados de respuesta a las vacunas, por lo que la eficacia, la seguridad y las contraindicaciones vacunales dependen de cada entidad y del grado de inmunosupresión asociado. La consideración más importante es que en muchos casos la respuesta humoral será deficiente o incluso nula. Aunque son varias las publicaciones que recogen las recomendaciones de vacunación en los pacientes con errores congénitos de la inmunidad (ECI), en este enlace: [https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Gu%C3%ADa%20de%20vacunaci%C3%B3n%20en%20IDP%20S.%20M.%20Preventiva%202019%20%281%29\\_1.pdf](https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Gu%C3%ADa%20de%20vacunaci%C3%B3n%20en%20IDP%20S.%20M.%20Preventiva%202019%20%281%29_1.pdf) se puede ver una visión general del tema.

Las vacunas inactivadas son seguras y pueden administrarse en todos los pacientes con ECI.

Las vacunas de microorganismos vivos (atenuadas, tanto bacterianas como víricas) generalmente están contraindicadas de manera general (con alguna excepción, como en los pacientes con déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA)

o los defectos de complemento). De todos modos, siempre debe realizarse una valoración individual de la necesidad de administración de estas vacunas.

La vacuna de la gripe se recomienda de manera anual para todos los pacientes con un ECI, incluso aunque pueda haber dudas sobre su respuesta<sup>1</sup>.

En cuanto a la vacuna frente al *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV2), no existe contraindicación para su administración en ninguna ECI, aunque, evidentemente, existe menor evidencia para dicha recomendación.

## Vacunación de los convivientes

Se recomienda que los convivientes reciban la vacunación antigripal anual. La mayoría de las vacunas atenuadas no están contraindicadas en convivientes de pacientes con ECI, ya que no se ha descrito riesgo de transmisión del microorganismo vacunal, a excepción de la vacuna de la poliomielitis oral. En el caso de aparición de exantema posvacuna de la varicela, se recomienda evitar el contacto con el paciente inmunodeprimido hasta que las lesiones estén en fase costrosa o el exantema haya desaparecido. En relación con la vacuna del rotavirus, se recomienda extremar las medidas higiénicas (por ejemplo, higiene de manos al

**Tabla 1.** Indicaciones actuales del TPH según el tipo de ECI

Indicación establecida de TPH	Potencial indicación de TPH	Controversia frente a la indicación de TPH
IDCG	Hipoplasia cartílago pelo	IDCV
IDC	Déficit de PGM3, ADA2, CD25, IL-10, receptor de IL-10	Agammaglobulinemias
EGC	STAT1-GOF	Déficit de complemento (excepto déficit de C1 inhibidor)
Déficit de DOCK8, DOCK2, ARPC1B, CD40, CD40 ligando, GATA-2, HLA-II, RAB27A	STAT3-GOF	HIES autosómico dominante
IPEX	Neutropenia congénita grave	Déficit de IKBA
WAS	Síndromes de déficit de reparación del ADN	De forma general, las inmunodeficiencias de inmunidad innata e intrínseca
XLP1 y XLP2	NEMO	
fHLH (tipos 1-5)	APDS	
Disgenesia reticular	Haploinsuficiencia CTLA4	
LAD I	Déficit de LRBA y otras ECI por desregulación inmune	

PGM3: enzima fosfoglucomutasa 3; IL: interleucina; STAT1: transductor de señal y activador de la transcripción 1; GOF: ganancia de función; APDS: síndrome de activación PI3K delta; ARPC1B: *actin related protein 2/3 complex subunit 1B*; CTLA4: antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico; DOCK8: *dedicator of cytokinesis 8 protein*; EGC: enfermedad granulomatosa crónica; GATA2: *GATA binding protein 2*; HIES: *hyper-IgE syndrome*; HLA: human leucocyte antigen; fHLH: linfohistiocitosis hemofagocítica familiar; IDC: inmunodeficiencia combinada; IDCG: inmunodeficiencia combinada grave; IDCV: inmunodeficiencia común variable; IPEX: inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado a X; LAD I: déficit de adhesión leucocitaria tipo I; LRBA: *lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein*; NEMO: *nuclear factor-kappa B essential modulator*; RAB27A: *member RAS oncogene family*; WAS: síndrome de Wiskott Aldrich; XLP: síndrome linfoproliferativo.

manipular pañales) durante cuatro semanas posvacunación de lactantes vacunados convivientes de personas inmunodeprimidas.

Los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes deben recibir anualmente la vacuna antigripal y se debe confirmar su inmunidad frente al sarampión y la varicela.

### ¿EN QUÉ ERROR CONGÉNITO DE LA INMUNIDAD DEBEMOS PLANTEARNOS UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS?

Muchos ECI se deben a alteraciones genéticas intrínsecas a las células madre hematopoyéticas,

por lo que al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se considera uno de los tratamientos curativos posibles. Las indicaciones del TPH en pacientes con ECI han aumentado significativamente en los últimos años, como se muestra en la tabla 1<sup>2</sup>. En la actualidad, el grupo de pacientes con desregulación inmune supone uno de los retos más importantes en la decisión de indicación de TPH<sup>3,4</sup>.

Es importante que el TPH de los pacientes con ECI se realice en centros con experiencia y según las guías de la *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)/European Society for Immunodeficiencies (ESID) inborn errors working party*, actualizadas en 2021<sup>5</sup>.

### ¿QUÉ SABEMOS DE LA TERAPIA GÉNICA EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

Entre los tratamientos curativos de los ECI, además del TPH, ya comentado, debemos considerar la posibilidad de terapia génica (TG) *ex vivo* en algunos ECI concretos, como pueden ser la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por déficit de adenosina desaminasa (ADA) o de la cadena  $\gamma$  común del receptor de interleucina (IL)-2, el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) o la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), entre otros. Este tratamiento supone la sustitución del gen defectuoso por otro funcional habitualmente mediante la utilización de un vector viral (retrovirus o, principalmente, lentivirus). La principal ventaja respecto al TPH es que no se necesita un donante y, por tanto, no se infunden células extrañas al organismo, con los claros beneficios que ello supone. La corrección inmunológica mediante TG es habitualmente menor que tras un TPH, pero suficiente para permitir una recuperación clínica e impedir complicaciones relacionadas con el ECI del paciente<sup>6</sup>.

Actualmente se dispone de TG de forma reglada para tres ECI (déficit de ADA –siendo Strimvelis® el primer tratamiento de este tipo aprobado por la Agencia Europea del Medicamento–, déficit de la cadena  $\gamma$  común del receptor de IL-2 y WAS), mientras que existen ensayos clínicos activos en humanos en EGC y déficit de adhesión leucocitaria de tipo I (LAD I), y se dispone también de ensayos en fases más preliminares en linfocitosis hemofagocítica familiar (fHLH), inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas a X (IPEX), síndrome linfoproliferativo de tipo 1 (XLP 1), déficit de CD40 ligando o en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X<sup>7</sup>.

El principal problema de la TG en los ECI ha sido la activación de protooncogenes –mutagénesis insercional– y el desarrollo de leucemias y síndromes mielodisplásicos cuando se utiliza como vector un retrovirus, con la excepción del déficit de ADA, entidad en la que no se ha

presentado esta complicación. Por este motivo, en el resto de las entidades el vector viral habitualmente utilizado es un lentivirus<sup>8</sup>.

Mientras que la TG, mediante un vector viral, supone una inserción génica aleatoria, las nuevas técnicas de edición genómica –principalmente mediante la técnica de CRISPR-Cas<sup>9</sup>– permiten una inserción mucho más específica, por lo que se trata de una opción muy prometedora en este grupo de enfermedades monogénicas del sistema hematopoyético<sup>9</sup>.

### ¿CÓMO DECIDIMOS SI ESTÁ INDICADO INICIAR UN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON INMUNOGLOBULINAS EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

En el caso de los defectos de producción de anticuerpos y sobre todo en la inmunodeficiencia común variable (IDCV) y en los defectos de anticuerpos de difícil clasificación, el inicio del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas (TSIG) está claro sobre todo en aquellos pacientes que tengan valores de inmunoglobulina G (IgG) por debajo de 2 desviaciones estándar según los valores de normalidad (+ inmunoglobulina M (IgM) y/o IgA disminuidas), con mala respuesta vacunal e infecciones bacterianas de repetición. El problema sobre el inicio del TSIG se da sobre todo en los pacientes con valores reducidos, pero no ausentes, de IgG (entre 400 y 600 mg/dl) y sin infecciones de repetición (aunque pueden tener citopenias, granulomas o linfoproliferación). En estos casos hay que valorar otros parámetros, como la respuesta vacunal y afectación orgánica (bronquiectasias o pruebas respiratorias funcionales alteradas, enteropatía...), para hacer una indicación adecuada del tratamiento<sup>10</sup>. Existen algunos algoritmos que pueden ayudar en la decisión, pero hay que tener en cuenta que están validados para la población mayor de 15 años (Tabla 2 y Fig. 1)<sup>11</sup>.

En el caso de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, el inicio del TSIG se indica en el

**Tabla 2.** Parámetros de laboratorio y clínicos para valorar el inicio del TSIG

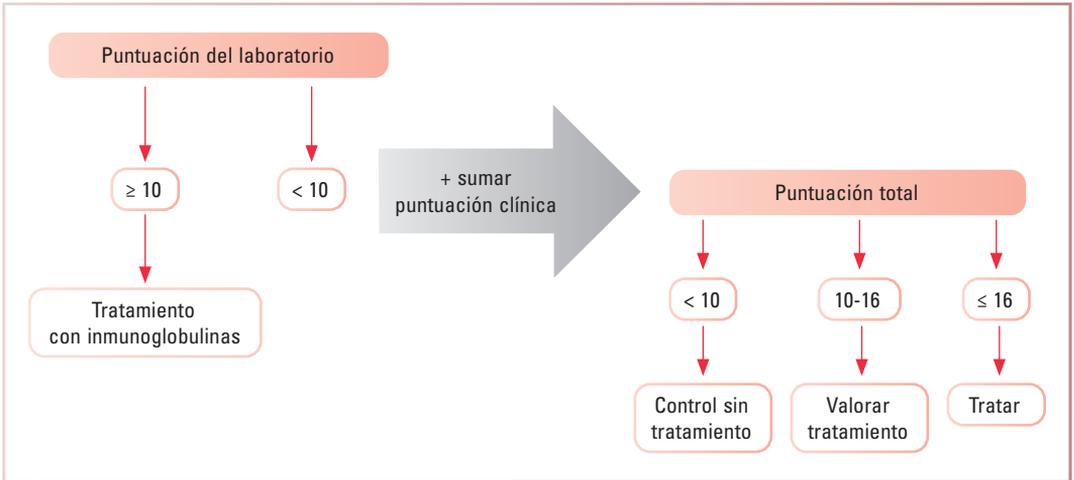
	Parámetros a valorar	0	1	2	3	4	5
<b>Laboratorio</b>	IgG (mg/dl)	> 600	350-599		150-349		0-149
	IgA (mg/dl)	Normal			Disminuida		≤ 10
	IgM (mg/dl)	Normal			Disminuida		≤ 15
	Difteria o tétanos (títulos)	Protectores					No protectores
	Porcentaje de serotipos protectores a neumococo	≥ 50%			20-49%		0-19%
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Neumonías (durante toda la vida)	No	1	2	3	4	≥ 5
	Infecciones de la vía respiratoria superior/anual	No	1	2	3		≥ 3
	Antibioticoterapia/anual	No	1	2	3	5	≥ 5 o profilaxis
	Manifestaciones autoinmunes	No			Presente		
	Sepsis/meningitis/osteomielitis/empiema/artritis séptica	No					Presentes
	Esplenomegalia /esplenectomía	No			Presente		
	Linfadenopatía	No			Presente		
	Diarrea de causa infecciosa (excluyendo <i>Clostridioides difficile</i> )	No			Presente		
	Malabsorción, diarrea crónica, enfermedad inflamatoria intestinal	No			Presente		
	Pérdida de peso/estancamiento pondero-estatural	No			Presente		
	Hospitalización en los últimos 5 años	No	1	2	3	4	≥ 5
<b>Otras</b>	Pruebas funcionales respiratorias	Normal	FEV1/FVC < 80%		FEV1/FVC < 70%		FEV1/FVC < 60%
	Bronquiectasias	No					Presentes

FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la respiración forzada; FVC: capacidad vital forzada. Adaptado de Agarwal, et al.<sup>10</sup>.

momento de realizar el diagnóstico. En el caso de que el diagnóstico se realice en un recién nacido (por historia familiar o cribado neonatal), se recomienda que el TSIG se inicie en los tres primeros meses tras el diagnóstico, aunque no se haya observado aún un descenso de la IgG de origen materno<sup>12</sup>.

En el caso de las inmunodeficiencias combinadas, y sobre todo en la IDCG, uno de los tratamientos clave hasta el TPH es el inicio del TSIG, que se indica en el momento del diagnóstico.

Finalmente, en los pacientes con ECI sometidos a un TPH la decisión de administración del TSIG dependerá de los protocolos correspondientes.



**Figura 1.** Algoritmo de decisión para el inicio del TSIG en las ECI con defecto de producción de anticuerpos (adaptado de Agarwal, et al.<sup>11</sup>).

### ¿QUÉ TIPOS DE INMUNOGLOBULINAS POLIVALENTES TENEMOS DISPONIBLES Y QUÉ DIFERENCIAS HAY ENTRE ELLAS?

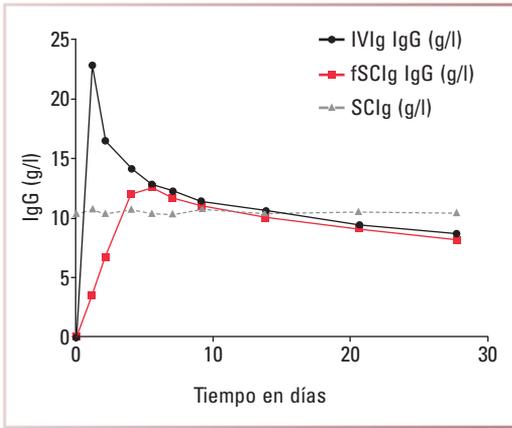
Como se ha comentado en el apartado anterior, el TSIG es uno de los pilares terapéuticos en los ECI, sobre todo en los que presentan un defecto de producción de anticuerpos<sup>13</sup>. El TSIG se usó por primera vez en los ECI en la década de 1950 por vía subcutánea (sc.). En la década de 1980 se desarrolló la administración endovenosa (ev.) y a partir del año 2006 se dispone de nuevo en España del preparado sc., que ya se utilizaba desde las décadas de 1980 y 1990 en otros países, especialmente en Escandinavia<sup>14</sup>. Actualmente disponemos de ambas vías de administración, además de la posibilidad de administrar TSIG por vía sc. con hialuronidasa, que permite la administración de un mayor volumen de producto en una sola infusión.

Mientras que la administración ev. permite alcanzar concentraciones altas de IgG de manera muy rápida, al pasar directamente al torrente circulatorio, en el caso de la administración sc. el paso es más lento y continuado, con una cinética más parecida a una situación fisiológica.

Los estudios muestran en el caso de la administración ev. (cada 21-28 días) una rápida disminución de las concentraciones postinfusión (1-7 días), seguido de un periodo de descenso menos pronunciado. En el caso de la administración sc. (cada 7 o 15 días) las concentraciones se mantienen más estables. La inmunoglobulina sc. con hialuronidasa permite una administración cada 21-28 días, alcanzando un pico inicial menor al de la inmunoglobulina ev., con concentraciones posteriores estables (Fig. 2).

En diferentes estudios se ha evidenciado una eficacia comparable entre la inmunoglobulina ev. y la sc. Mientras que los efectos adversos sistémicos son más frecuentes con la inmunoglobulina ev., en el caso de la inmunoglobulina sc. los efectos secundarios son sobre todo de tipo local –mayor edema en el caso de inmunoglobulina sc. con hialuronidasa– y los estudios de calidad de vida muestran resultados en el caso de la administración sc. respecto a la ev.<sup>15,16</sup>.

Los efectos adversos sistémicos asociados a la inmunoglobulina ev. –especialmente frecuentes en las primeras dos o tres infusiones tras el inicio del tratamiento o cambio de producto– se pueden minimizar disminuyendo la velocidad de infusión, con premedicación o hiperhidratación. De todos



**Figura 2.** Farmacocinética de la inmunoglobulina G según la vía de administración (adaptado de Jolles, et al.<sup>17</sup>). IVIg: Ig intravenosa; fSCIg: Ig subcutánea facilitada; SCIg: Ig subcutánea convencional.

modos, no está indicada la premedicación sistemática en todas las infusiones de inmunoglobulina ev.

Del mismo modo, los efectos adversos locales asociados a la administración sc. se resuelven espontáneamente al cabo de unas horas y van disminuyendo a medida que el paciente va repitiendo el tratamiento.

La elección de una u otra vía depende de una serie de características clínicas y sobre todo de las preferencias del paciente y su familia<sup>17</sup>. En el caso de la inmunoglobulina sc., la escasez de efectos adversos sistémicos y la vía de administración hacen que sea perfecta para su uso en domicilio, aunque requiere de un entrenamiento por un equipo experto. En nuestro país no disponemos, en general, de la posibilidad de administrar inmunoglobulina ev. en domicilio.

## ¿QUÉ PARTICULARIDADES TIENEN EL TRATAMIENTO Y LA PROFILAXIS CON ANTIMICROBIANOS EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

Entre las medidas no curativas de los ECI se encuentra el uso de antimicrobianos, tanto como profilaxis como para el tratamiento precoz de las

complicaciones infecciosas que a menudo presentan estos pacientes.

Respecto a la decisión de iniciar profilaxis antimicrobiana y la elección del fármaco y su duración, a pesar de estar relativamente bien definido en algunos ECI concretos, en la mayoría de los casos existe poco consenso y las indicaciones están basadas en el consenso de expertos según la fisiopatología de cada entidad y la experiencia en otros campos de la medicina.

Así, se recomienda el uso generalizado de profilaxis antibacteriana (trimetoprima-sulfametoxazol diario) y antifúngica (itraconazol o posaconazol) en la EGC, antifúngica (trimetoprima-sulfametoxazol y fluconazol) y antivírica (aciclovir) en las IDCG antes del TPH, antibacteriana frente a encapsulados en la asplenia y los defectos de la vía del complemento (penicilina o amoxicilina), sumándose una cobertura frente a otros grampositivos y gramnegativos con trimetoprima-sulfametoxazol diario en pacientes con defectos de la vía TIR (*toll-interleukin-1 receptor* [TIR]) o los afectos de WAS, antifúngica frente a *Pneumocystis jirovecii* en el defecto de CD40 ligando y el WAS, o la profilaxis antibacteriana en los pacientes con neutropenia congénita o defecto de STAT3 (trimetoprima-sulfametoxazol diario)<sup>18,19</sup>. Como se ha comentado, en el resto de las entidades se valorará individualmente. Por ejemplo, en los defectos de producción de anticuerpos, la administración de antimicrobianos en pacientes que reciben TSIG con concentraciones valle correctas está discutida, a pesar de algunos estudios recientes que avalan el uso de azitromicina en pacientes adultos con IDCV y afectación pulmonar grave<sup>20</sup>.

Existe mucho más consenso en la necesidad de administrar tratamiento antimicrobiano precozmente en el caso de sospecha de infección en estos pacientes. La elección del tratamiento empírico deberá basarse en el tipo de infección, la situación clínica del paciente, el ECI de base y la epidemiología del centro. Es especialmente importante obtener los estudios microbiológicos adecuados previamente a su inicio, ser agresivos en su obtención si es necesario y adecuar o suspender el tratamiento precozmente según los resultados obtenidos.

## ¿CUÁL ES EL SENTIDO DE USAR INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES CON ERROR CONGÉNITO DE LA INMUNIDAD?

Clásicamente, autoinmunidad e inmunodeficiencia se han considerado condiciones mutuamente excluyentes; sin embargo, una mayor comprensión de los mecanismos involucrados en la señalización y regulación inmunitaria, junto con el progreso en el análisis genético, está revelando las complejas relaciones entre los ECI y las enfermedades autoinmunes o inflamatorias<sup>21</sup>. Los fenómenos de desregulación inmune se pueden observar en entidades englobadas en prácticamente todos los grupos de ECI<sup>22</sup>. Incluso se sabe que ciertos ECI monogénicos (por ejemplo, IPEX, haploinsuficiencia del antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico (CTLA4), deficiencia de *lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein* [LRBA]...) se pueden presentar con síntomas exclusivamente autoinmunes<sup>21</sup>. Los profesionales que atienden a pacientes con ECI deben conocer los fenómenos de desregulación, ya que se asocian a un mayor daño orgánico y menor supervivencia con respecto a los pacientes que padecen únicamente manifestaciones infecciosas<sup>23</sup>. El tratamiento de este tipo de complicaciones supone un reto importante dada la dificultad para llegar a un equilibrio entre infección y desregulación. El tratamiento inmunosupresor a utilizar depende del propio ECI, así como del tipo e intensidad de la manifestación autoinmune o inflamatoria. Por ejemplo, la púrpura trombocitopénica inmune en la IDCV suele responder a los corticoides (hasta el 85%), pero se han descrito recaídas frecuentes o refractariedad<sup>24</sup>, siendo necesario instaurar en algunos casos dosis inmunomoduladoras de inmunoglobulina ev., micofenolato de mofetilo o rituximab<sup>25</sup>, para posponer en la medida de lo posible la necesidad de esplenectomía, que aumentaría el riesgo infeccioso del ECI<sup>26</sup>. Conocer si un paciente afecto de un ECI con fenómenos de desregulación es portador de ciertas variantes patogénicas es muy recomendable, ya que

puede ayudar a instaurar un tratamiento dirigido, eficaz y seguro (por ejemplo, inhibidores selectivos de mTOR en pacientes con incremento constitutivo de señalización de PIK3CD (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit  $\delta$* ), los agonistas de CTLA4 en pacientes con haploinsuficiencia de CTLA4 o deficiencia de LRBA, inhibidores de janus cinasa (JAK) en los defectos con ganancia de función del *signal transducer and activator of transcription 1* [STAT1]...) <sup>21</sup>.

## ¿QUÉ OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PUEDEN SER ÚTILES PARA TRATAR LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?

Además del tratamiento de soporte habitual y de la posibilidad de someterse a un TPH o a TG, los pacientes diagnosticados de déficit de ADA disponen de la posibilidad de la terapia de reemplazo enzimático con ADA pegilado hasta que se instaure un tratamiento definitivo (TPH o TG)<sup>27</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, la profilaxis antimicrobiana, antifúngica y con interferón (IFN)- $\gamma$  ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con EGC, previamente a la instauración de un tratamiento curativo (TPH o TG)<sup>28</sup>. En diversos estudios se ha demostrado que el IFN- $\gamma$  profiláctico es eficaz para reducir la frecuencia de infecciones en la EGC<sup>29</sup>. La eficacia del IFN- $\gamma$  se mantiene independientemente del uso concomitante de antibióticos, la edad y el tipo de EGC<sup>30</sup>. Además, el IFN- $\gamma$  se puede emplear ya no como profiláctico, sino como coadyuvante en casos de deficiencia parcial dominante del receptor 1 de IFN- $\gamma$  o de deficiencia del receptor  $\beta$ 1 de IL-12 con infecciones por micobacterias resistentes a antimicrobianos hasta la resolución de la infección<sup>31</sup>.

Los defectos en la vía de el receptor tipo Toll 3 (TLR3) debidos a mutaciones en TLR3, UNC93-B1 (*unc-93 homolog B1*, *TLR signaling regulator*, TRIF (*TIR-domain-containing adapter-inducing*

interferon-β) o TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3) se asocian a una susceptibilidad mayor a padecer encefalitis recurrente por herpes, y la terapia con IFN-α o IFN-β exógenos podría ser beneficiosa en estos pacientes<sup>31</sup>. Del mismo modo, podría ser útil su administración precoz en los recientemente descritos defectos en la vía de TLR3 o TLR7 asociados a formas graves de COVID-19, así como en presencia de autoanticuerpos que bloquean interferones de tipo I<sup>32</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):474-81.
2. Cooper MA, Zimmerman O, Nataraj R, Wynn RF. Lifelong Immune Modulation Versus Hematopoietic Cell Therapy for Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):628-39.
3. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. *Front Pediatr*. 2019;7:295.
4. Cooper MA, Zimmerman O, Nataraj R, Wynn RF. Lifelong Immune Modulation Versus Hematopoietic Cell Therapy for Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Feb;9(2):628-639.
5. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Höing M, et al; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies, and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune diseases (RITA). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2052-62.
6. High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med*. 2019;381:455-64.
7. Kohn LA, Kohn DB. Gene Therapies for Primary Immune Deficiencies. *Front Immunol*. 2021;12:648951.
8. Houghton BC, Booth C. Gene Therapy for Primary Immunodeficiency. *Hemasphere*. 2021;5(1):e509.
9. Rai R, Thrasher AJ, Cavazza A. Gene Editing for the Treatment of Primary Immunodeficiency Diseases. *Hum Gene Ther*. 2021;32(1-2):43-51.
10. Jolles S, Chapel H, Litzman J. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clin Exp Immunol*. 2017;188(3):333-41.
11. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Treatment of hypogammaglobulinemia in adults: a scoring system to guide decisions on immunoglobulin replacement. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1699-701.
12. Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr*. 1999;134(5):589-96.
13. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):61.
14. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook. *Clin Exp Immunol*. 2009;158 Suppl 1:51-9.
15. Bonilla FA. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:426-31.
16. Bienvenu B, Cozon G, Hoarau C, Pasquet M, Cherin P, Clerson P, et al. Does the route of immunoglobulin replacement therapy impact quality of life and satisfaction in patients with primary immunodeficiency? Insights from the French cohort "Visages". *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:83.
17. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;179:146-60.
18. Ballou M, Paris K, de la Morena M. Should Antibiotic Prophylaxis Be Routinely Used in Patients with Antibody-Mediated Primary Immunodeficiency? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):421-6.
19. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandresris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1462-70.
20. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecorano A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:584-93.
21. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;14(1):7-18.
22. Köstel Bal S, Pazmandi J, Boztug K, Özen S. Rheumatological manifestations in inborn errors of immunity. *Pediatr Res*. 2020;87(2):293-9.
23. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1388-93.e8.
24. Pecoraro A, Crescenzi L, Galdiero MR, Marone G, Rivellese F, Rossi FW, et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *Clin Mol Allergy*. 2019;17:9.
25. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Decharres A, Bereze N, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol*. 2011;155(4):498-508.
26. Wong GK, Goldacker S, Winterhalter C, Grimbacher B, Chapel H, Lucas M, et al. Outcomes of splenectomy in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. *Clin Exp Immunol*. 2013;172(1):63-72.
27. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):852-63.
28. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(2):101-13.
29. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 1991;324(8):509-16.
30. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(1):3-10.
31. Vignesh P, Rawat A, Singh S. An Update on the Use of Immunomodulators in Primary Immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):287-303.
32. Zhang Q, Bastard P; COVID Human Genetic Effort, Cobat A, Casanova JL. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature*. 2022;603(7902):587-598.

# Tratamiento no farmacológico de los errores congénitos de la inmunidad

P. Llobet Agulló, M<sup>a</sup>. E. Seoane Reula y T. del Rosal Rabes

## ¿QUÉ PRECAUCIONES DEBEMOS TOMAR CON LOS ALIMENTOS, EL AGUA, LOS VIAJES Y LAS MASCOTAS?

De forma general se recomienda buena higiene de manos y dental<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes no precisan recomendaciones dietéticas especiales, pero sí es recomendable una adecuada higiene alimentaria<sup>2</sup>. En los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), se contraindica la lactancia materna por el riesgo de transmisión de citomegalovirus, excepto en madres con serología negativa<sup>3</sup>. En los pacientes con síndrome hiper-IgM se recomienda extremar la prevención de *Cryptosporidium*, que puede transmitirse a través del agua. Por tanto, debe consumirse agua hervida o filtrada y evitar bañarse en ríos, lagos y piscinas no cloradas. También se recomienda evitar el contacto con cachorros de perro y gato y animales de granja<sup>1</sup>. Las mascotas pueden suponer un riesgo de transmisión de infecciones (zoonosis), entre las que destacan las gastrointestinales por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium* y *Giardia*. Los gatos son el principal reservorio de *Bartonella henselae*, que puede producir la enfermedad por arañazo de gato. Estas infecciones son más frecuentes en animales jóvenes y callejeros<sup>4</sup>. Las zoonosis se pueden

prevenir en gran medida<sup>5</sup>: se recomienda evitar animales salvajes o callejeros, gatos y perros de menos de 6-12 meses, aves, peces, reptiles, roedores y animales exóticos, ya que el riesgo de transmisión de enfermedades es mayor. Además, la mascota debe seguir los controles veterinarios oportunos y se debe informar al veterinario de que el animal convive con una persona inmunocomprometida<sup>4-6</sup>.

Para los viajes, existen diferentes recursos electrónicos con recomendaciones<sup>7,8</sup>. Se debe extremar la prevención de infecciones, especialmente el lavado de manos, y evitar los alimentos crudos o poco cocinados, zumos de fruta no envasados, lácteos no pasteurizados y frutas sin pelar. En los lactantes, el alimento más seguro es la leche materna. Respecto al agua, se recomienda consumirla embotellada (con el precinto intacto) o adecuadamente desinfectada, incluso para cocinar y lavarse los dientes<sup>7-9</sup>. En zonas endémicas, se deben evitar las picaduras de mosquitos (repelentes, ropa de manga y pierna larga, uso de mosquitera en zonas rurales)<sup>8,9</sup>. Según el destino, habrá que valorar la necesidad de quimioprofilaxis antipalúdica y vacunaciones adicionales, si es preciso remitiendo al paciente a una consulta especializada en viajes internacionales<sup>7,9</sup>. No hay contraindicación para las vacunas inactivadas, aunque es posible que la respuesta

sea subóptima, mientras que en el caso de las atenuadas (fiebre tifoidea oral, fiebre amarilla) sí hay contraindicación en alteraciones significativas de la inmunidad. En los casos que no pueden recibir la vacunación frente a la fiebre amarilla, se recomendará evitar los viajes a las zonas de riesgo; y si no es posible, se debe realizar un documento de exención de vacunación, intentar programar el viaje en las épocas de menor riesgo e insistir en las medidas de prevención de picaduras<sup>1,9</sup>. Antes del viaje, se recomienda identificar los sitios donde el paciente podría recibir asistencia y explicar las razones por las que debe consultar<sup>7</sup>.

### **¿CUÁNDO ESTÁ INDICADO EL AISLAMIENTO, LAS VACUNAS U OTRAS MEDIDAS EN LOS CONVIVIENTES?**

Los pacientes con inmunodeficiencia deben evitar el contacto con personas con infección activa. Los convivientes deben realizar una adecuada higiene de manos y tener al día el calendario vacunal, incluyendo la vacuna antigripal anual. Si un conviviente desarrolla exantema tras la vacunación frente a la varicela, debe evitar el contacto con la persona con inmunodeficiencia hasta que el exantema desaparezca o todas las lesiones estén en fase de costra, aunque el riesgo de transmisión es muy bajo. Si el paciente convive con un lactante vacunado frente a rotavirus, se recomienda extremar las medidas higiénicas en las semanas posteriores a la vacunación (1-4 semanas según el grado), aunque la transmisión del virus vacunal es muy baja<sup>10</sup>. La única vacuna contraindicada en los convivientes de pacientes inmunocomprometidos es la antipoliomielítica oral, que ya no está disponible en muchos países<sup>1,10</sup>. Las medidas de aislamiento y la adecuada vacunación de los convivientes son especialmente importantes en los pacientes con IDCG, en los que se recomienda aislamiento estricto hasta el trasplante hematopoyético. En algunos centros se mantiene al paciente hospitalizado en una habitación individual de presión positiva con filtro

HEPA, mientras que en otros se realiza aislamiento en domicilio en casos seleccionados, sin contacto con otros niños<sup>3</sup>.

### **¿EN QUÉ CASOS ESTÁ INDICADA LA FISIOTERAPIA RESPIRATORIA?**

La fisioterapia respiratoria forma parte de la rehabilitación respiratoria<sup>11</sup> dedicada a prevenir, tratar y estabilizar las disfunciones de la respiración. Existen varias técnicas diferentes, entre las cuales se encuentran la vibración, la percusión, el drenaje postural y las técnicas de flujo. Los objetivos son desobstruir las vías aéreas, mejorar el intercambio de gases y la función de los músculos respiratorios, y disminuir la disnea. También podemos conseguir aumentar la tolerancia al ejercicio físico, puesto que evitamos la pérdida de masa muscular y se disminuye la aparición de disnea. Esto mejora la calidad de vida del paciente y su bienestar tanto físico como emocional.

Está indicada en niños y adultos afectados de enfermedad respiratoria crónica, especialmente si asocian bronquiectasias, para evitar las infecciones respiratorias recurrentes<sup>12</sup>. Las técnicas aplicadas se individualizan atendiendo a criterios de edad, grado de colaboración y enfermedad de base.

Los errores congénitos de la inmunidad (ECI) en general presentan una elevada incidencia de afectación pulmonar<sup>13</sup>, incluso en edades tempranas. Los defectos predominantemente de anticuerpos son los ECI más frecuentes y se caracterizan por infecciones respiratorias y presencia de bronquiectasias y alteraciones de la función pulmonar en un elevado porcentaje<sup>13,14</sup>. Otros ECI también presentan infecciones y enfermedades respiratorias crónicas que pueden ser tributarias de fisioterapia: IDCG, defectos de la fagocitosis (como la neutropenia congénita o la enfermedad granulomatosa crónica), el síndrome ataxia-telangiectasia o el síndrome de hiper-IgE, algunos defectos del complemento, entre otros<sup>15</sup>.

Por otra parte, aunque la fisioterapia respiratoria puede mejorar el estado de salud de un

paciente y su función respiratoria, debemos tener en cuenta que en algunas situaciones puede ser una intervención inútil o incluso perjudicial, por lo que su indicación debe ser valorada y controlada por especialistas<sup>16</sup>.

En general, se debe plantear la fisioterapia respiratoria en los pacientes con ECI que presentan afecciones respiratorias crónicas. Esto se consigue gracias a un programa de rehabilitación pulmonar personalizada que incluye ejercicio de forma regular, además del tratamiento médico multidisciplinar<sup>17</sup>. Su objetivo es complementar y mejorar la eficacia de otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.

### **¿CUÁL ES LA IMPORTANCIA DE UNA ALIMENTACIÓN CORRECTA Y CUÁNDO DEBEMOS OFRECER UN SOPORTE NUTRICIONAL?**

Una alimentación correcta y equilibrada es básica para mantener un buen estado de salud en todas las personas. El término malnutrición se refiere a las carencias, los excesos y los desequilibrios de la ingesta calórica y de nutrientes de una persona. Abarca tres grandes grupos de afecciones<sup>18</sup>:

- Desnutrición: incluye la emaciación, el retraso del crecimiento y la insuficiencia ponderal.
- Malnutrición relacionada con los micronutrientes: incluye las carencias o excesos de micronutrientes (vitaminas o minerales).
- Sobrepeso, obesidad y enfermedades no transmisibles relacionadas con la alimentación, como las cardiopatías, la diabetes y algunos cánceres.

Cuando la alimentación no es correcta para la edad se producen una serie de enfermedades que dependen de los nutrientes implicados y de la gravedad y duración del defecto<sup>20</sup>. Generalmente, la malnutrición será detectada por la exploración física y los hábitos alimentarios, y en los niños deben evaluarse el crecimiento y el desarrollo.

La desnutrición causa inmunodeficiencia secundaria: el déficit de aporte proteico provoca un déficit secundario en la producción de

inmunoglobulinas. Este defecto de la inmunidad secundario a la malnutrición puede manifestarse con infecciones de repetición, que a su vez empeoran las necesidades energéticas y la ingesta.

En general, todas las enfermedades crónicas pueden asociarse a malnutrición de cualquier tipo por los distintos mecanismos: pérdida de nutrientes, aumento de la demanda o malabsorción. Los pacientes afectados de ECI presentan un elevado riesgo de padecer desnutrición y retraso del crecimiento<sup>21</sup>, tanto al debut de la enfermedad como en su seguimiento. En algunas ocasiones, la desnutrición nos permitirá llegar al diagnóstico de ECI, y en otras el diagnóstico de ECI confirmado nos permitirá estar alerta de las posibles complicaciones o manifestaciones que originan la desnutrición. Por otra parte, un buen control de la enfermedad de base puede mejorar o disminuir las causas de desnutrición.

El retraso del crecimiento en los niños puede deberse a muchas causas, entre las que destacan los ECI<sup>19</sup>. Se han descrito múltiples causas de desnutrición o retraso del crecimiento<sup>20</sup> en los ECI:

- Reducción de la ingesta por disfagia o malestar.
- Pérdidas excesivas por sangrado o pérdidas urinarias.
- Malabsorción por enfermedad inflamatoria, infección, alergia o disfunción pancreática.
- Hipermetabolismo debido a infecciones o inflamación, neoplasias, insuficiencia cardíaca o enfermedad crónica pulmonar (gasto aumentado).
- Endocrinopatías: se han descrito déficit de la hormona crecimiento, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, diabetes y otras endocrinopatías en distintos ECI.
- Displasias óseas y anomalías genéticas.

En la mayoría de los ECI serán más de uno los factores que contribuirán al retraso del crecimiento.

El objetivo en todos los casos será asegurar el aporte adecuado de nutrientes y los suplementos necesarios en cada paciente. Con ello conseguiremos mantener un crecimiento adecuado en los niños (en lo posible, según la causa) y evitar o minimizar la desnutrición, tanto en niños como

en adultos, con la consiguiente mejoría de su calidad de vida.

Los suplementos alimentarios van a depender del tipo de déficit. En algunos casos el déficit es concreto, como deficiencia de hierro en una anemia ferropénica (por sangrado o déficit ingesta), pero en otros se trata de un defecto proteico-energético por defecto en la ingesta (por disnea, disfagia o astenia) y deberemos valorar fórmulas equilibradas para facilitar su administración (espesantes), aportar los nutrientes por otras vías (mediante sondas o por vía parenteral), o bien concentrarlos para disminuir su volumen o bien aumentar el aporte en caso de necesidades aumentadas.

En conclusión, es esencial un equipo multidisciplinar que incluya también un nutricionista para valorar, diagnosticar y tratar los ECI.

## **¿QUÉ PRECAUCIONES DEBEMOS TENER ANTE UNA TRANSFUSIÓN DE DERIVADOS SANGUÍNEOS?**

### **Consideraciones especiales en la deficiencia de inmunoglobulina A**

El grado de deficiencia de inmunoglobulina A (DIgA) se correlaciona con el riesgo individual de formación de aloanticuerpos anti-IgA específicos y de reacciones a la transfusión que se limitan principalmente a los pacientes con deficiencia completa de IgA<sup>21</sup>. En un 20-40% de los pacientes con DIgA se pueden encontrar anticuerpos anti-IgA. Sin embargo, éstos también pueden detectarse en sueros de personas sanas (entre el 2-30%). No está claro el valor predictivo de estos anticuerpos de una mayor probabilidad de reacciones transfusionales, que son típicamente de naturaleza alérgica/anafiláctica. La incidencia de reacciones transfusionales graves es extremadamente rara (se estima en 1:20.000-47.000 transfusiones) y parece estar limitada a individuos con niveles muy bajos de IgA<sup>22</sup>. Si se sospecha que la DIgA podría ser la causa de una reacción transfusional aguda, se debe cuantificar el nivel de IgA y de anticuerpos anti-IgA. Es muy importante

conocer los antecedentes transfusionales del paciente con DIgA, los antecedentes generales de reacciones alérgicas, la urgencia de la transfusión y las probables necesidades transfusionales futuras. En la mayoría de los bancos de sangre hay un pequeño *stock* de hematíes con déficit de IgA y se puede contactar con donantes de plaquetas y plasma con déficit de IgA.

### **Consejos específicos para la transfusión**

En todos los casos debemos sopesar las consecuencias de un retraso en la transfusión por la búsqueda de componentes. Si disponemos de tiempo, la primera opción será transfundir glóbulos rojos de un donante con DIgA. En caso contrario, transfundir con hematíes lavados, y en caso de emergencia utilizaremos glóbulos rojos estándar<sup>23</sup>. Puede considerarse la premedicación con hidrocortisona y dexclorfeniramina. En los pacientes con DIgA que han tenido reacciones graves a la hora de transfundir plaquetas utilizaremos plaquetas de donantes con DIgA. Si se trata de una situación de emergencia, usaremos plaquetas lavadas. En el caso de pacientes con DIgA sin antecedentes de reacciones transfusionales, su uso es controvertido<sup>24</sup>. Para la elección de inmunoglobulina y otros derivados del plasma se elegirá aquella con menor contenido en IgA.

### **Otras inmunodeficiencias con requisitos especiales**

Existen una serie de pacientes que pueden tener un riesgo elevado de padecer una enfermedad de injerto contra huésped (EICH) asociada a la transfusión, como las IDCG. En el caso de requerir transfusiones, deben ser irradiados todos los concentrados de hematíes, plaquetas y granulocitos. Al irradiar la sangre del donante se conservan los hematíes y las plaquetas, pero se eliminan las células inmunes que podrían causar una reacción adversa. No es necesario irradiar el crioprecipitado o los productos plasmáticos fraccionados. Además, también se debe analizar la

sangre del donante para garantizar que no contiene citomegalovirus (CMV). Cualquier transfusión de sangre, plaquetas o plasma se etiquetará como «CMV negativo» e «irradiado».

En el caso de los niños con cardiopatía congénita en los que se sospeche que pueden tener un síndrome de inmunodeficiencia asociado, se debe realizar un recuento de linfocitos T antes de la cirugía cardíaca siempre que sea posible. Si el recuento de linfocitos T es superior a 400 cel/ml, de las cuales el 30% son linfocitos T *naïve*, no es necesario irradiar glóbulos rojos o plaquetas. Si no es posible realizar estudios de células T antes de la cirugía, deben administrarse componentes sanguíneos celulares irradiados hasta que se realicen estudios inmunológicos. Los adultos y los niños de más de dos años, sin un historial significativo de infecciones y en los que se sospeche una anomalía de DiGeorge, no se necesitan componentes irradiados, ya que el riesgo de EICH es extremadamente bajo<sup>25</sup>.

### **¿EN QUÉ MEDIDAS LA FIGURA DEL GESTOR DE CASOS Y EL APOYO PSICOSOCIAL BENEFICIAN A LOS PACIENTES CON ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD?**

En los últimos años se ha consolidado el papel de la enfermería en la gestión de los casos, siendo una pieza clave para garantizar la continuidad asistencial, la calidad de la atención, la coordinación y la eficiencia<sup>26</sup>. El gestor apoya los autocuidados y acompaña en el proceso de empoderamiento del paciente con ECI. Su misión es asegurar una atención integral y de calidad, coordinando a todos los agentes implicados en el proceso de la persona vulnerable y su cuidador, consiguiendo un impacto positivo en la capacidad funcional de los pacientes y en la sobrecarga de la persona cuidadora, mejorando así la calidad de vida de ambos. Los gestores desempeñan un papel fundamental en el apoyo a los profesionales de atención especializada hospitalaria y de atención primaria haciendo de enlace entre ambos. Además, ayudan a reducir los costes médicos

generales mediante el aumento de la eficiencia y la mejora de los resultados de los pacientes, por la disminución de la frecuentación de consultas, la disminución de ingresos y el aumento de la satisfacción<sup>27</sup>. El enfermero gestor de casos permite una cobertura integral de todo el proceso asistencial.

El apoyo psicosocial para los pacientes y las familias es fundamental en aspectos como el asesoramiento individual y familiar, y la conexión con los recursos de la comunidad. En muchas ocasiones, además de una enfermedad crónica, se añade algún procedimiento terapéutico intenso, como un trasplante de progenitores hematopoyéticos, o tratamientos muy agresivos con inmunosupresores o quimioterapias<sup>28</sup>. Es importante durante toda la enfermedad y especialmente relevante en el proceso de la transición del niño a adulto<sup>29</sup>. Las intervenciones psicosociales basadas en la familia han demostrado previamente en otras enfermedades crónicas mejoras sostenidas a largo plazo de los resultados de salud, tanto para el niño como para la familia.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30:249-58.
2. US Food & Drug Administration. Safe Food Handling [Internet]. 2017 [citado el 19 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/food/buy-store-serve-safe-food/safe-food-handling>
3. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood.* 2013; 122:3749-58.
4. López J, Peña A, Pérez R, Abarca K. [Pet ownership in immunocompromised patients: update and veterinary and medical considerations]. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30:52-62.
5. Stull JW, Brophy J, Sargeant JM, Peregrine AS, Lawson ML, Ramphal R, et al. Knowledge, attitudes, and practices related to pet contact by immunocompromised children with cancer and immunocompetent children with diabetes. *J Pediatr.* 2014; 165:348-55.e2.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Healthy Pets, Healthy People. People with Weakened Immune Systems [Internet]. 2021 [citado el 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/healthypets/specific-groups/high-risk/organ-transplant-patients.html>
7. 2020 Yellow Book Home | Travelers' Health | CDC [Internet]. [Citado el 20 de enero de 2022]. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2020>

8. Team HTH. Home - Fit for Travel [Internet]. [Citado el 20 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.fitfortravel.nhs.uk/home>
9. Patel RR, Liang SY, Koolwal P, Kuhlmann FM. Travel advice for the immunocompromised traveler: prophylaxis, vaccination, and other preventive measures. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11:217-28.
10. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:309-18.
11. Güell Rous MR, Diez Betoret JL, Sanchis Aldás J. "Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Physiotherapy: Time to Push Ahead". *Arch Bronconeumol.* 2008;44:35-40.
12. Mendez A. "El niño con infecciones de repetición". *Pediatr Integral.* 2018;XXII(5):219-28.
13. Cinetto F, Scarpa R, Pulvirenti F, Quinti I, Agostini C, Milito C. Appropriate lung management in patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13:823-38.
14. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50:1700629.
15. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014;2:77.
16. Wallis C, Prasad A. "Who needs chest physiotherapy? Moving from anecdote to evidence". *Arch Dis Child* 1999;80:393-97.
17. Wall LA, Wisner EL, Gipson KS, Sorensen RU. Bronchiectasis in Primary Antibody Deficiencies: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol.* 2020;11:522.
18. Nutritional Disorders. *Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/professional/Sea rchResults?query=nutritional+disorders>. Último acceso el 15 de marzo de 2022.
19. García Martínez JM, Santos-Diez L, Dopazo L. Diagnóstico de las Inmunodeficiencias Primarias. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2013;1:81-92.
20. Goudouris ES, Segundo GR, Poli C. Repercussions of inborn errors of immunity on growth. *J Pediatr.* 2019;95:549-58.
21. Sandler SG. How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaction. *Transfusion.* 2006;46: 10-3.
22. Munks R, Booth JR, Sokal RJ. A Comprehensive IgA Service provided by a Blood Transfusion Centre. *Immunohaematology.* 1998;14:155-60.
23. Tinégate H. Investigation and Clinical Management of suspected Reactions to immunoglobulin A (IgA). *NHSBT Information.* 2012; INF 486/1.
24. BSH guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions, 2012. Disponible en: [www.bcshguidelines.com](http://www.bcshguidelines.com)
25. Foukanelli T, Kerr P, Bolton-Maggs PH, Cardigan R, Coles A, Gennery A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol.* 2020;191:704-24.
26. Grupo de Expertos del Instituto Español de Investigación Enfermera. Marco de competencias de las/os enfermeras/os gestoras/es de casos en la atención al paciente con problemas de salud crónicos con complejidad. Consejo General de Enfermería. Grupo de trabajo. 2021.
27. Ayuso Murillo D, Fernandez de Palacio E, Velasco Morillo E. Cuidados del paciente crónico y gestión de casos de enfermería. Ediciones Díaz de Santos. Madrid; 2019.
28. Mangurian C, Scalchunes C, Yoo J, Logan B, Henderson T, Iyengar S, et al. Psychosocial services for primary immunodeficiency disorder families during hematopoietic cell transplantation: A descriptive study. *Palliat Support Care.* 2019;17(4):409-14.
29. Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol.* 2017;37:452-60.

# Inmunodeficiencias secundarias con hipogammaglobulinemia. Evaluación de la indicación de tratamiento con inmunoglobulinas

S. Sánchez-Ramón y Á. Deyà Martínez

## ¿CUÁNDO CONSIDERAMOS QUE UN PACIENTE TIENE UNA INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA? ¿LAS INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS SON FRECUENTES HOY EN DÍA?

La inmunodeficiencia secundaria (IDS) se define como aquella inmunodeficiencia causada por factores externos al sistema inmunitario y suele ser de origen multifactorial. Se estima que su incidencia es hasta 30 veces superior a las inmunodeficiencias primarias, y va en aumento creciente debido a las nuevas inmunoterapias<sup>1</sup>. Globalmente, la malnutrición, la infección por VIH y la malaria son las principales causas de IDS en el mundo. En los países desarrollados, la causa más frecuente es la malignidad hematológica y su tratamiento, seguidos de los tratamientos inmunosupresores para las enfermedades inmunomediadas y el trasplante<sup>1</sup>.

Aunque las IDS son enfermedades complejas que pueden afectar a la inmunidad innata o adaptativa, mayoritariamente observamos defectos de anticuerpos o hipogammaglobulinemia secundaria (HGS), ya sea por disminución de la producción de anticuerpos o a una mayor pérdida de estos<sup>1,2</sup>.

## ¿QUÉ CAUSAS NO FARMACOLÓGICAS HAY QUE DESCARTAR EN LOS PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA?

Entre las principales causas no farmacológicas de la IDS se encuentran, por orden de frecuencia, la malignidad hematológica, principalmente la leucemia linfática crónica (LLC) y el mieloma múltiple (MM), y los síndromes pierde-proteínas, ya sea de origen renal, digestivo o por malformación del sistema linfático.

### Disminución de la producción de anticuerpos

El 85% de los pacientes con LLC presentarán una infección a lo largo del curso de su enfermedad, y el 47%, infecciones recurrentes<sup>3</sup>. Las infecciones se asocian con peor pronóstico y el 30-50% de los pacientes con LLC mueren debido a estas.

El 53-83% de los pacientes con MM presentan HGS. Las infecciones son causa de muerte en el 22% de los casos, siendo la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes con MM en remisión<sup>4</sup>.

## Síndromes pierde-proteínas

- Pérdidas proteicas de origen gastrointestinal<sup>5</sup>: se describen diferentes situaciones en las cuales podemos observar pérdidas proteicas a nivel intestinal: debido a inflamación del epitelio intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, celiacía, etc...), causas no inflamatorias (situaciones de aumento de la presión venosa central: cardiopatías congénitas complejas como el ventrículo único, etc.) o la obstrucción/alteración del sistema linfático (linfangiectasias).
- Pérdidas proteicas de origen renal<sup>6</sup>: ciertas entidades renales predisponen a pérdidas proteicas. Estas serán principalmente las que afectan al glomérulo y su causa principal es el síndrome nefrótico.
- Quilotórax: es una acumulación de quilo en la cavidad pleural de etiología diversa, desde complicaciones quirúrgicas, malformaciones del sistema linfático o procesos proliferativos. El quilo se compone principalmente de grasa, proteínas y linfocitos, por lo que un quilotórax no resuelto podrá suponer una pérdida de estos componentes.
- Otros: procesos inflamatorios exudativos, enfermedad de injerto contra huésped, etc.

## ¿EN QUÉ FÁRMACOS HABRÍA QUE HACER VIGILANCIA POR EL POSIBLE DESARROLLO DE UNA IDS HUMORAL? TERAPIAS DIRIGIDAS AL LINFOCITO B

Los pacientes con riesgo de desarrollar una IDS humoral son aquellos que reciben tratamiento durante periodos prolongados con fármacos inmunosupresores, así como otros fármacos, como antiepilépticos o clozapina (Tabla 1). En particular, destacan la inmunoterapia dirigida al linfocito B (BCR), los inhibidores de puntos de control inmunológico y la terapia celular adoptiva (CAR-T y CAR NK). Estos tratamientos están mejorando las tasas de control a largo plazo del cáncer y de enfermedades inflamatorias graves,

si bien expanden la IDS, en lo que se ha denominado efectos *on-target off-tumor*. Es necesario conocer los mecanismos de acción de estos fármacos, ya que han diversificado los posibles efectos adversos y la desregulación inmunológica.

## ¿CÓMO SE MANIFIESTA CLÍNICAMENTE UNA INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA HUMORAL? ¿CÓMO DEBEMOS EVALUARLA?

### ¿Cómo se manifiesta una inmunodeficiencia secundaria con hipogammaglobulinemia?

La posibilidad de que un paciente presente expresión clínica en una IDS con HGS dependerá de diferentes factores: edad (asociada a mayor o menor desarrollo de inmunidad adaptativa y memoria inmunológica), grado de la HGS, enfermedad de base, comorbilidades (diabetes, bronquiectasias), posible afectación simultánea del linfocito T y posibles tratamientos concomitantes; y en caso de presentarla, será similar a la que observamos en los defectos de anticuerpos primarios<sup>6</sup>, si bien es cierto que se considera que los pacientes con defectos secundarios a pérdidas proteicas, a diferencia de los pacientes con daño en el linfocito B, al tener preservada la función respuesta antigénica específica, presentan menor sintomatología<sup>7</sup>.

La clínica consistirá esencialmente en una susceptibilidad a las infecciones<sup>6,8</sup>, mayoritariamente por gérmenes encapsulados (principalmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), afectando principalmente al tracto respiratorio en forma de sinusitis, otitis o neumonías, y en caso de no tratarse adecuadamente pueden desarrollar bronquiectasias. Además, estos pacientes también tendrán susceptibilidad a ciertos gérmenes intestinales, como el *Campylobacter jejuni*, *Giardia* spp, *Salmonella* spp y *Helicobacter pylori*, y septicemia.

Hay que tener en cuenta que en ocasiones en algunas de estas entidades la HGS se asocia a linfopenia T, que podrá influir en su expresión

**Tabla 1.** Terapias biológicas o celulares causantes de IDS humoral

Corticosteroides			
Metotrexato			
Micofenolato de mofetilo			
Ciclofosfamida			
Análogos de purina	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Azatioprina</li> <li>– Cladribina</li> <li>– Fludarabina</li> </ul>		
Salazopirina			
Clozapina			
Antiepilépticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fenitoína</li> <li>– Carbamacepina</li> <li>– Valproato</li> <li>– Lamotrigina</li> </ul>		
Marcadores de superficie	– AcMo anti-CD20	1. <sup>a</sup> generación:	– Rituximab
		2. <sup>a</sup> generación:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ofatumumab</li> <li>– Veltuzumab</li> <li>– Ocrelizumab</li> </ul>
		3. <sup>a</sup> generación:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ocaratuzumab o AME-133v</li> <li>– Obinutuzumab (GA-101)</li> <li>– PRO131921</li> </ul>
	– AcMo anti-CD37	– Otlertuzumab	
	– AcMo anti-CD22	– Epratuzumab	
	– AcMo anti-CD38	– Daratumumab	
	– AcMo anti-CD52	– Alemtuzumab	
	– AcMo anti-HLA-DR B <i>chain</i>	– Apolizumab	
– Terapia CAR-T (CART19)			
Reclutamiento de linfocitos B citotóxicos		– Blinatumumab (anti-CD19/CD3 biespecífico) <i>Quimeric antigen receptor</i>	
Inhibidores de la vía de señalización del BCR	– BTK	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ibrutinib*</li> <li>– Acalabrutinib</li> <li>– ONO4059</li> <li>– ACP-196</li> </ul>	
	– LYN	– Dasatinib	
	– SYK	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fosfamatiniib</li> <li>– GS-9973</li> <li>– PRT-2070</li> <li>– Idelalisib</li> <li>– Entospletinib</li> </ul>	

(Continúa)

**Tabla 1.** Terapias biológicas o celulares causantes de IDS (continuación)

Inhibidores de la vía de señalización del BCR	– PI3K	– Duvelisib – Pílaralisib – TGR-1202 – G5-9870 – ACP-319
	– PI3K/mTOR	– SAR 245409
	– mTOR	– CC115 – Everolimus
Inductores de la apoptosis del linfocito B	– BCL2	– Navitoclax – ABT-199 – Venetoclax
	– Bortezomib	
Inhibidores de la vía JAK	– Ruxolitinib (JAK1/2) – Fedratinib (JAK2) – Tofacitinib (JAK1/3) – Itacitinib (JAK1) – Momelotinib (JAK1/2) – Pacritinib (JAK2)	

AcMo: anticuerpo monoclonal; BCR: receptor del linfocito B; BTK: bruton tirosina cinasa; PI3K: fosfoinositol 3-cinasa; BCL2: linfoma de células B2; JAK: Janus cinasas.

clínica<sup>5,6</sup>. Por lo que, aunque aparentemente los virus y hongos no parecen ser un problema en estos pacientes<sup>8</sup>, en este contexto podrían observarse estas infecciones.

### ¿Cómo se evalúa una inmunodeficiencia secundaria con hipogammaglobulinemia?

Una vez identificados los pacientes que tienen riesgo de desarrollar una IDS humoral o que presentan clínica sugestiva, disponemos de diferentes herramientas para su correcto diagnóstico<sup>1,6,9,10</sup>.

A nivel cuantitativo se recomienda realizar un hemograma con fórmula diferencial, perfil básico con proteínas totales, dosificación de las inmunoglobulinas y subclases de inmunoglobulina (Ig) G, cuantificar linfocitos B y valorar su fenotipo de memoria si es necesario (por ejemplo, en IDS a ciertos fármacos como rituximab). Paralelamente, el estudio de proteinuria en orina y  $\alpha$ -1 antitripsina en heces es obligado para descartar síndromes pierde-proteínas.

En el caso de los pacientes pediátricos, todos los parámetros inmunológicos deberán correlacionarse con los valores de referencia según la edad del paciente<sup>6</sup>:

- Dosificación de inmunoglobulinas<sup>10,11</sup>: ciertos patrones de inmunoglobulinas pueden ayudar a identificar la causa (Tabla 2).
- Dosificación de subclases<sup>11</sup>: su interpretación deberá tener en cuenta el momento del desarrollo del paciente: los niveles de IgG1 adquieren su nivel de normalidad alrededor de los cinco años de vida, mientras que los niveles de IgG2, G3 y G4 pueden demorarse hasta la adolescencia.
- Estudio de subfenotipo B<sup>1</sup>: en algunas situaciones va a ser útil para determinar el grado de reconstitución B, por ejemplo tras la administración de fármacos dirigidos al linfocito B. Desde el punto de vista funcional podremos medir el título de anticuerpos específicos tras la administración de ciertas vacunas: difteria y tétanos (evaluación de la respuesta proteica) y *S. pneumoniae* y *Salmonella tify* (evaluación de la

**Tabla 2.** Niveles de inmunoglobulinas y cuantificación de linfocitos según la causa

Causa	IgG	IgA	IgM	Respuesta vacunal	Linfocitos T	Linfocitos B
Pérdida intestinal	↓	↓	↓	N	↓ CD4+ <i>naive</i> en linfangiectasia	N/↓
Pérdida renal (síndrome nefrótico)	↓	N/↑	N/↑	N/↓	↓ CD3+ y CD4+	N
Malignidad	↓	↓	↓	↓	N/↑	N/↑
Quilotórax	↓	N	N	N	↓ CD4+ <i>naive</i> ↑ NK	N

N: normal; NK: células *natural killer*.  
Adaptado de Agarwal, et al.<sup>11</sup>.

respuesta polisacárida)<sup>12,13</sup>: ambas respuestas se miden entre cuatro y ocho semanas tras la vacunación y en general se considera respuesta protectora cuando hay un incremento de tres a cuatro veces superior a los títulos basales o se consiguen niveles protectores teniendo previamente niveles no protectores. En ocasiones, si el paciente presenta niveles previos protectores, el incremento puede ser menor.

- Consideraciones especiales de la vacuna antineumocócica 23 valente:
  - Su evaluación por serotipos es más adecuada. En caso de tener la oportunidad de medirlo, se considera respuesta correcta a:
    - Pacientes 1-5 años: respuesta > 50% de los 23 serotipos y si multiplica por dos los títulos.
    - Pacientes de 6-65 años: respuesta en el 70% de los serotipos con un aumento de al menos el doble.
  - Si no es posible la evaluación por serotipos, se considera respuesta si el paciente incrementa cuatro veces los títulos prevacunales, teniendo en cuenta que, si el paciente ya parte de niveles prevacuna por encima del nivel protector (1,3 µg/ml), puede que no sea capaz de multiplicar los títulos y se considere protector el doble.
- Evaluación de la inmunidad humoral en pacientes que reciben inmunoglobulinas: recientemente se ha descrito la utilidad de la vacuna frente a *S. tify* (polisacárido puro) para medir la respuesta primaria de

anticuerpos (al tratarse de un antígeno no prevalente en la población y que actúa, por tanto, como un neoantígeno), como complemento al estudio de la respuesta a antineumocócica 23 valente. La evaluación de esta respuesta tiene especial interés en los pacientes que reciben tratamiento con inmunoglobulinas, debido al bajo nivel basal de anticuerpos en los preparados de sustitución, a diferencia de los anticuerpos frente a *S. pneumoniae*.

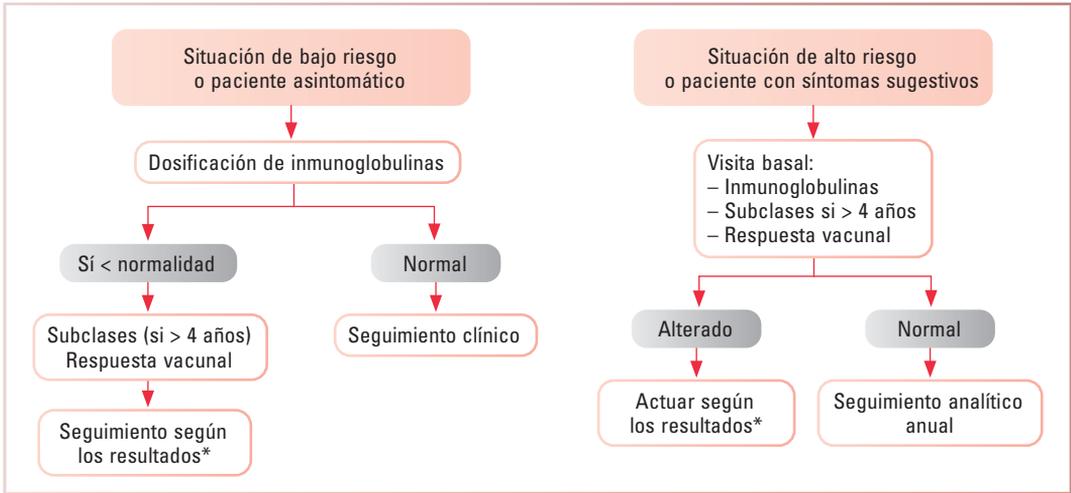
La frecuencia y orden en que se usen las diferentes herramientas dependerá del riesgo del paciente y de la clínica asociada (Fig. 1).

### ¿QUÉ VACUNAS ESTARÍAN RECOMENDADAS EN UN PACIENTE CON UNA INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA?

La correcta vacunación es uno de los pilares fundamentales en el manejo de las IDS humorales<sup>5</sup>.

Las generalidades aplicables a la vacunación en todos los pacientes con HGS (Tabla 3) son:

- La vacunación completa de los convivientes de los pacientes con IDS humoral es recomendable, incluyendo la vacuna antigripal. Con respecto a la vacuna de la varicela, en caso de que el conviviente no haya pasado la enfermedad, no tendrá ningún requerimiento especial de aislamiento salvo que el conviviente desarrolle *rash* cutáneo tras la vacuna. En tal caso,



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico ante sospecha clínica o situación de riesgo de IDS humoral.

\*Ver algoritmo/apartado de manejo (Fig. 2).

En los pacientes que estén recibiendo inmunoglobulinas, la evaluación de la respuesta vacunal se hará con *Salmonella typhi* (v. texto).

**Tabla 3.** Resumen de la vacunación recomendada en los pacientes con IDS humoral

<b>Vacunación de los convivientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Indicada siempre y recomendada</li> <li>– Incluye vacunación antigripal</li> </ul>
<b>Vacunas inactivadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se pueden administrar con seguridad</li> <li>– La efectividad (producción de anticuerpos específicos) dependerá del grado de inmunosupresión</li> <li>– En terapias B dirigidas, su administración se puede demorar &gt; 6 meses según la recuperación inmunológica</li> <li>– En los pacientes que reciben TSIG pueden no administrarse debido a su baja efectividad y la protección que confieren los anticuerpos presentes en el tratamiento, con la única excepción de la vacunación antigripal, que sí se debe administrar</li> </ul>
<b>Vacunas vivas atenuadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En general no se recomiendan en los pacientes con IDS, aunque su administración se puede individualizar</li> <li>– Especialmente no recomendadas en IDS humoral moderada-grave</li> <li>– Valorar su administración antes de iniciar un tratamiento con inmunosupresores</li> </ul>

se recomienda el aislamiento del paciente hasta la resolución del mismo<sup>14</sup>.

- Vacunas inactivadas: pueden recibir sin restricciones cualquier vacuna inactivada con seguridad, aunque el grado de respuesta dependerá del grado de afectación del linfocito B. Consideraciones especiales:

- En los pacientes que estén recibiendo inmunoglobulinas sustitutivas, aunque sea completamente seguro que reciban vacunas

inactivadas, puede que no sean muy efectivas a la hora de desarrollar anticuerpos específicos. Además, tampoco se consideraría completamente necesaria la vacunación, dado que en las inmunoglobulinas que reciben ya se encuentran anticuerpos a niveles protectores frente a un gran número de enfermedades infecciosas comunes<sup>1,14</sup>. La vacuna antigripal es una excepción, dado que, como cambia cada año, los

anticuerpos específicos no se encuentran en las preparaciones de inmunoglobulinas, por lo que esta vacuna se debe seguir administrando en estos casos. Asumiendo que aunque el paciente quizás no será capaz de desarrollar anticuerpos específicos si podría beneficiarse de una respuesta de los linfocitos T, aportando protección al paciente<sup>1</sup>.

- En los pacientes que reciben terapias B selectivas se debe demorar la vacunación al menos seis meses tras el tratamiento. Grupos de expertos recomiendan incluso demorar periodos más largos hasta la reconstitución inmunológica<sup>14</sup>.
- Las vacunas vivas atenuadas en general se desaconsejan en las IDS, aunque su administración se puede considerar en casos valorados individualmente<sup>1</sup>. En el caso de posible IDS humoral secundaria a fármacos, es idónea su vacunación antes de recibir el tratamiento (al menos un mes antes)<sup>1</sup>.

Los datos sobre inmunogenicidad y seguridad de las vacunas en receptores de células CAR-T son escasos. La vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, toxina del *Corynebacterium diphtheriae* y *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis* y hepatitis A puede prevenir infecciones de forma más duradera y costo-eficaz. En general, se recomienda retrasar la vacunación seis meses tras terapia CAR-T para permitir la reconstitución inmunológica. La vacunación frente a SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) se recomienda a los tres meses tras terapia CAR-T, independientemente de la historia vacunal previa.

### ¿QUÉ PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DEBERÍAMOS PLANTEAR EN LAS INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS CON HIPOGAMMAGLOBULINEMIA?

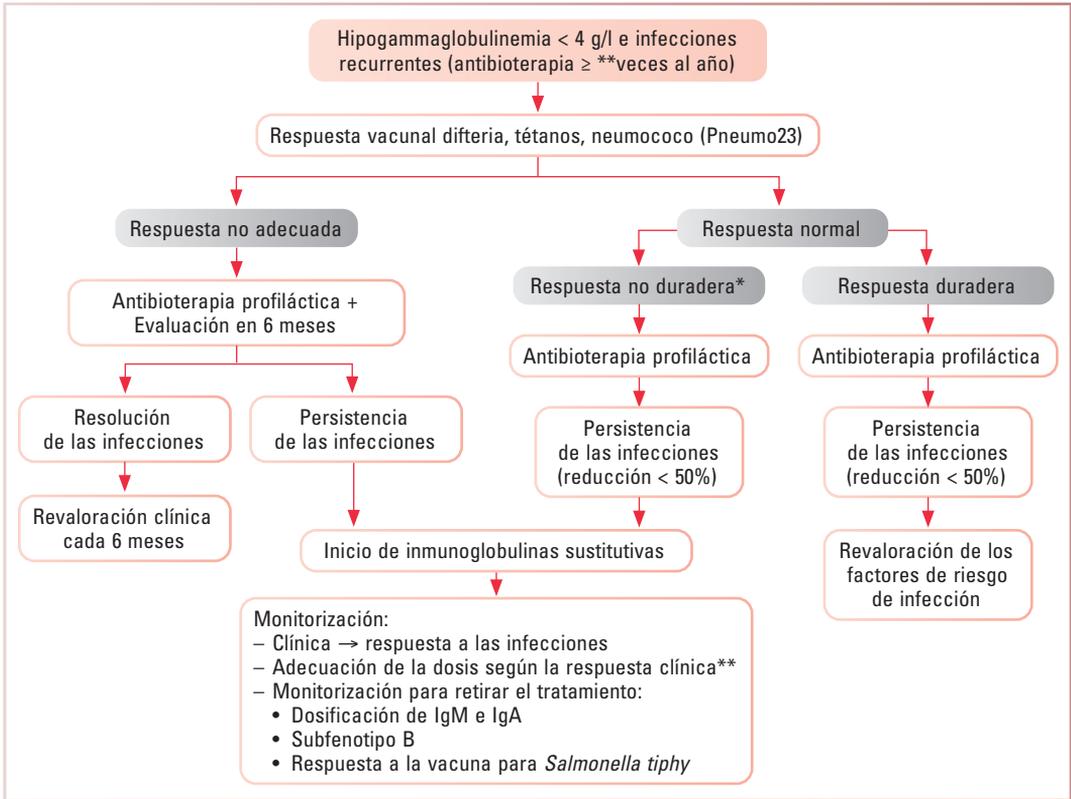
La profilaxis antibiótica es la primera línea de tratamiento en los pacientes con infecciones recurrentes o graves asociadas a HGS, si bien los

protocolos utilizados no se han derivado de ensayos clínicos. La elección del antibiótico dependerá de la historia de infecciones, perfil inmunológico y cultivos del paciente, y el agente profiláctico deberá ofrecer una adecuada cobertura empírica frente a los patógenos más frecuentes del tracto respiratorio, tales como *S. pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Se recomiendan los protocolos profilácticos de antibióticos y antivirales, con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y aciclovir en los pacientes tratados con análogos de purina, alemtuzumab, fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR) o en pacientes con recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> por debajo de 200/ $\mu$ l. En los pacientes con bronquiectasias se prefiere la profilaxis con azitromicina en pauta de tres días por semana. Se ha utilizado la profilaxis con fluoroquinolona en casos de neutropenia grave (< 500/ $\mu$ l). En los pacientes tratados con CAR-T se recomienda TMP-SMX durante los primeros seis meses<sup>15</sup>. La profilaxis con levofloxacino en los pacientes con MM de reciente diagnóstico durante las primeras 12 semanas de tratamiento redujo significativamente los episodios febriles y la mortalidad<sup>16</sup>.

Se recomienda instaurar profilaxis inicial durante tres meses con antibióticos mientras se realiza la evaluación inmunológica y se valora la respuesta clínica a los mismos. En el caso de fracaso de la profilaxis antibiótica, deben iniciarse inmunoglobulinas sustitutivas tan pronto como sea posible (a dosis de 400 mg/kg cada cuatro semanas durante 12 meses), con evaluación de la respuesta clínica<sup>17</sup>.

La profilaxis con aciclovir, valaciclovir o famciclovir (profilaxis antiviral) se recomienda en los pacientes tratados con análogos de purina, alemtuzumab, FCR o en pacientes con recuento de linfocitos T CD4 por debajo de 200/ $\mu$ l o bien con historia previa de infección por virus herpes simple o varicela zóster. También antes de la infusión de células CAR-T y continuada durante al menos seis meses después de la misma, y en los pacientes con virus de hepatitis B.

Está indicado el uso de fluconazol (profilaxis antifúngica) en casos de neutropenia grave.



**Figura 2.** Protocolo de manejo del paciente con una IDS humoral (adaptado de Patel, et al.<sup>1</sup>).

\*Respuesta duradera (persiste > 6 meses-1 año tras la vacunación).

\*\*Adecuación de la dosis según la respuesta clínica: ver apartado en el texto.

## ¿CUÁNDO HAY QUE INICIAR UN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON INMUNOGLOBULINAS EN UN PACIENTE CON UNA INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA CON HIPOGAMMAGLOBULINAMIA (NO CART-19)?

No existen guías basadas en la evidencia sobre la indicación de tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas (TSIG) en esta población, por lo que las recomendaciones se basan en opinión de los expertos. Según la Agencia Española del Medicamento<sup>1,18</sup>, se acepta iniciar TSIG en el contexto de una IDS humoral en aquellos pacientes que presenten «infecciones graves o recurrentes a pesar de

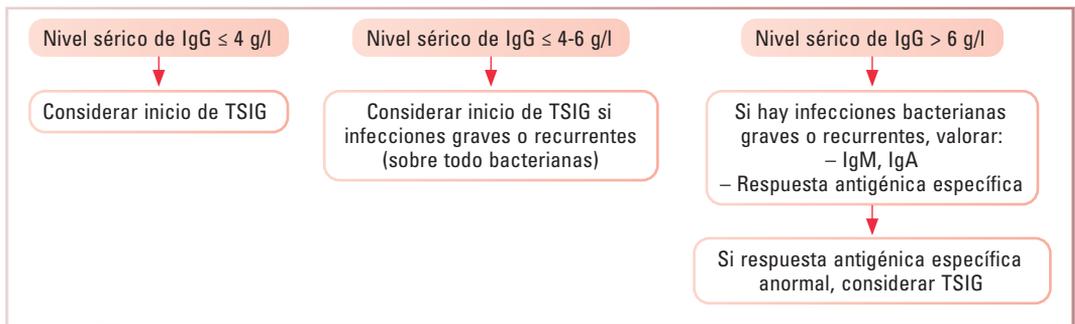
tratamiento antimicrobiano profiláctico asociado a un fallo comprobado de producción de anticuerpos específicos (PSAF) o nivel sérico de IgG < 4 g/l».

El PSAF se define como la incapacidad de conseguir al menos un aumento de dos veces en el título de anticuerpos IgG frente a una vacuna polisacárida neumocócica y vacunas de antígenos polipeptídicos (habitualmente la del tétanos o difteria)<sup>1,18</sup> (Fig. 2).

En este contexto, la dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión: niveles predosis) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg de peso corporal cada tres o cuatro semanas.

**Tabla 4.** Otras situaciones en las que se podrá considerar el inicio del tratamiento con Ig según la causa de la IDS humoral

<b>Tratamiento en pacientes con síndrome pierde-proteínas</b>	– Debido a la rápida pérdida proteica de estos pacientes, es un reto mantener un nivel de IgG en sangre estable, por lo que la forma de administración más adecuada en caso de precisar el tratamiento para estos pacientes es la subcutánea, probablemente semanal y el objetivo no será alcanzar una IgG en rango sino dar la dosis/peso habitual (100 mg/kg semanal) <sup>2,5,19</sup>
<b>Consideraciones sobre el TSIG en los pacientes que reciben rituximab</b>	– Considerar el inicio del tratamiento cuando se administra rituximab a pacientes menores de dos años, debido al escaso desarrollo de la inmunidad adaptativa a esta edad <sup>2,20</sup> – Especial seguimiento de los pacientes que reciben combinación con dosis altas de corticoides o ciclofosfamida, o con hipogammaglobulinemia previa al tratamiento con rituximab <sup>20</sup>



**Figura 3.** Recomendaciones de TSIG en el paciente adulto que recibe terapia CAR-T19 (adaptado de Hill, et al.<sup>15</sup>).

La dosificación se ajustará en función de los niveles predosis y hasta lograr una protección óptima contra las infecciones<sup>18</sup>.

De manera paralela a la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), existen otras situaciones en las que se podrá considerar el inicio del tratamiento con inmunoglobulinas según la causa de la IDS humoral (Tabla 4).

**¿QUÉ PECULIARIDADES TIENE EL MANEJO DE LA HIPOGAMMAGLOBULINEMIA EN LA TERAPIA CAR-T19? ¿HAY DIFERENCIAS ENTRE NIÑOS Y ADULTOS?**

El uso profiláctico del TSIG en los pacientes que reciben una terapia CAR-T19 sigue siendo controvertido, dado que todavía no es del todo

conocido el efecto directo del CAR-T19 sobre la producción de anticuerpos específicos, dado que teóricamente las células plasmáticas de larga vida encargadas de su producción no deberían verse afectadas por el CAR-T19<sup>15</sup>.

Datos extraídos de pacientes adultos que reciben otras terapias dirigidas al linfocito B indican que los pacientes con un nivel de IgG < 4 g/l son los que presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones, por lo que, a falta de estudios más extensos, actualmente la indicación de reposición de inmunoglobulinas en el paciente CAR-T19 adulto sería la que se muestra en la figura 3<sup>15,21</sup>.

**Consideraciones en el paciente pediátrico**

A la hora de considerar el TSIG en el paciente pediátrico que recibe CAR-T19, hay que tener

en cuenta que el paciente pediátrico, según la edad en que haya desarrollado su enfermedad maligna y, por tanto, haya recibido quimioterapia, puede no haber desarrollado correctamente su memoria inmunológica humoral, por lo que su susceptibilidad a las infecciones podría ser mayor que en el paciente adulto<sup>21,22</sup>.

El conocimiento sobre el efecto beneficioso del TSIG en los pacientes con hipogammaglobulinemias congénitas disminuyendo las infecciones en pro de la calidad de vida del paciente soporta la idea del tratamiento regular con inmunoglobulinas en los pacientes pediátricos que reciben CAR-T19<sup>21</sup>.

Un *position paper* publicado recientemente sobre la profilaxis en el paciente pediátrico que recibe CAR-T19 establecería las siguientes recomendaciones<sup>23</sup>:

- El tratamiento sustitutivo con Ig intravenosa debe empezar un mes después de la infusión del CAR-T19.
- La dosis recomendada se encuentra alrededor de 0,5 g/kg o hasta alcanzar un nivel normal para la edad del paciente.
- En algunos supuestos, como una edad < 10 años, enfermedad pulmonar basal, antecedente de irradiación corporal total o tratamiento inmunosupresor concomitante, puede considerarse un buen nivel objetivo los 8 g/l para prevenir las infecciones.
- El TSIG se prolongará durante toda la aplasia y se debe plantear su mantenimiento mientras persistan niveles bajos de IgA e IgM.
- Una vez se haya recuperado el linfocito B, la discontinuidad del tratamiento se deberá evaluar caso por caso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol.* 2019;10:33.
2. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar A, Tarrant T, et al. Practical Guidance for the Diagnosis and Management of Secondary Hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;S0091-6749(22)00152-X.
3. Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front Immunol.* 2016;7:317.

4. Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV, et al. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. *Eur J Haematol.* 2019;103(2):107-15.
5. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies. An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127:617-26.
6. Alsina Manrique de Lara L, Santos-Diez Vázquez L. Manejo de las inmunodeficiencias secundarias en Pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2019;2:437-52.
7. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency - causes and approach to diagnosis. *Clin Med (Lond).* 2016;16(6):571-6.
8. Durandy A, Kracker S, Fisher A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(7):519-33.
9. Marsh RA, Orange JS. Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;129:444-53.
10. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P; ID-Signal Onco-Haematology Group. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol.* 2019;10:586.
11. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(3):281-3.
12. Hare ND, Smith BJ, Ballas ZK. Antibody response to pneumococcal vaccination as a function of preimmunization titer. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):195-200.
13. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(5 Suppl 1):S1-63. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(3):504.
14. CDC Recomendaciones. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Consultado en enero de 2022.
15. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood.* 2020;136(8):925-35.
16. Drayton MT, Bowcock S, Planché T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1760-72.
17. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, Bhole M, Jain R, Patel SY, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol.* 2014;34(3):277-82.
18. EMA ghuidelines ivig: Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf). Consultado en enero de 2022.
19. Payne KM, Nelson MR, Petersen MM. Congenital nephrotic syndrome and agammaglobulinemia: A therapeutic dilemma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(2):142-3.
20. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):5-14.
21. Doan A, Pulsipher MA. Hypogammaglobulinemia due to CAR T-cell therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(4):10.1002/pbc.26914.
22. Deyà-Martínez A, Alonso-Saladríguez A, García AP, Faura A, Torredadell M, Vlaga A, et al. Kinetics of humoral deficiency in CART19-treated children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(2):376-86.
23. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Diaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection.* 2021;49(2):215-31.

# Rol de las asociaciones de pacientes en los errores congénitos de la inmunidad

S. Cáceres Nolasco y C. Jiménez Contreras

## ¿LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES DE ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD CONSTITUYEN UNA PROLONGACIÓN DEL SISTEMA SANITARIO POR LOS SERVICIOS QUE PRESTAN A SUS SOCIOS Y FAMILIARES?

Cuando un profesional sanitario notifica a una familia que su hijo/a o pareja padece un error congénito de la inmunidad (ECI), supone un choque emocional para esta, ya que implica una transformación de su vida presente y futura. Aunque el equipo sanitario responda en ese momento a todas sus preguntas e intente aclarar todas sus dudas, dependiendo del diagnóstico establecido, pronóstico y cambios en su vida futura, cuando esa persona llega a su casa es inevitable que le asalten miedos, inseguridades e incluso desarrolle mecanismos de defensa, como la negación, proyección o autoculpabilidad, a la hora de enfrentarse a ese diagnóstico hasta que llega a la fase de aceptación.

En todo ese proceso, y en el camino que se le plantea *a posteriori*, el paciente y su familia siguen necesitando un apoyo y un acompañamiento que el sistema sanitario a menudo no puede ofrecer. Con ese objetivo, en las décadas de 1960 y 1970, pero sobre todo en la década de 1980, empezaron a aparecer asociaciones de pacientes con unos objetivos comunes basados

principalmente en mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Cabe destacar la misión de la *International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies* como asociación de organizaciones nacionales de pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP), también conocidas como ECI, dedicada a mejorar la concienciación, el acceso al diagnóstico temprano y tratamientos óptimos para pacientes con ECI en todo el mundo a través de la colaboración global.

España cuenta con las siguientes asociaciones de pacientes:

- Asociación Española de Déficit Inmunitarios Primarios.
- Asociación Catalana de Déficit Inmunitarios Primarios.
- Asociación Balear de Inmunodeficiencias Primarias.
- Asociación Andaluza de Ayuda al Déficit Inmunitario Primario.

Estas asociaciones están constituidas mayoritariamente por pacientes y familiares, que son quienes mejor conocen las necesidades y, por lo tanto, quienes mejor pueden transmitir sus demandas, detectar carencias y comprometerse a poner en común conocimientos, medios y actividades para conseguir promover su participación activa en la evolución de su ECI.

Esta perspectiva está adoptando cada vez un papel más relevante complementando al resto de

agentes sanitarios, ya que la aportación de las asociaciones se realiza desde la vivencia y genera un beneficio tangible e intangible para los ciudadanos y para el propio sistema sanitario.

Las asociaciones de ECI promueven activamente una red de intercambio de comunicación, información y soporte social entre los pacientes. Ofrecen formación, tanto a pacientes, para favorecer el autocuidado y empoderamiento en la toma de decisiones que se refieren a su enfermedad, como entre el personal médico no especializado, para conseguir un diagnóstico precoz de esta y así mejorar la esperanza y la calidad de vida de los pacientes. Colaboran con la comunidad científica para ayudar a intensificar su tarea de investigación y contribuyen en la divulgación y sensibilización social. Ofrecen servicios de información y orientación jurídica, apoyo psicológico y ayudan a conseguir una mejor coordinación asistencial. Luchan por asegurar el acceso al tratamiento y cada vez es más importante su participación en la política sanitaria.

Los ECI, como enfermedades raras y minoritarias, comportan desde su diagnóstico para el paciente un mar de dudas e inquietudes. Desde la asociación se ofrece comprensión, aprendizaje, visibilidad, apoyo e intercambio de experiencia con iguales, a la vez que se ayuda en la creación de un mejor vínculo entre el personal médico y el paciente, y un mejor acceso a la asistencia sanitaria, lo que ha comportado su consolidación como un agente sanitario y de salud imprescindible. Es por ello que en el momento del diagnóstico de un ECI animamos al personal sanitario a ofrecer información sobre la existencia de dichas asociaciones como una forma más de cuidado del paciente.

## **¿LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS CONSTITUYEN VERDADERAMENTE UN FACTOR DE PRESIÓN QUE MEJORA LA VIDA DE LOS PACIENTES A LOS QUE REPRESENTAN?**

Las asociaciones de pacientes han evolucionado en los últimos años en el desarrollo de sus

funciones, adquiriendo y perfeccionando una doble competencia, la de dar servicios a sus socios de carácter complementario, que redundan en su calidad de vida, y la de constituir un verdadero instrumento de presión ante las instituciones sanitarias y ante los órganos de representación política del Estado. Esta competencia es fundamental como contrapeso a otros intereses que se ejercen sobre las administraciones sanitarias.

Hay un pensamiento que camina en la dirección de poner al paciente en el centro, pero podemos decir que en estos momentos constituye un mero «debe ser». Las administraciones públicas no ven a las asociaciones de pacientes como entes que puedan aportar su visión dirigida a la mejora de la sanidad, y solo las utilizan como entidades canalizadoras de información; es decir, las emplean como canales para vehicular sus mensajes y recibir información del colectivo. Pero nosotros no queremos conformarnos con un papel de transmisores de mensajes, queremos reivindicar el papel de entidades influyentes y capaces de aportar la visión de los pacientes en la adopción de medidas con el único objetivo de mejorar la vida de las personas con enfermedades, y por tanto, también en la mejora de la asistencia sanitaria en España. Queremos ser parte actora en la configuración del marco normativo asistencial, y queremos que se adopten medidas y normas contemplando el punto de vista del paciente.

Las asociaciones de pacientes no queremos usurpar al gestor sus funciones y competencias, queremos que nuestro punto de vista sea tenido en cuenta y se gestione «para el paciente, con el paciente». Manuel Arellano, vicepresidente segundo de la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, apuesta «por poner al paciente en el centro; ese es el cambio de paradigma que debe hacer el sistema para que sea sostenible, funcione y esté al servicio de la sociedad. Y eso pasa por adecuarse a las necesidades de los pacientes y a que los resultados les satisfagan».

Ahora bien, ¿están preparadas las asociaciones de pacientes para ese papel de «presión», en

el buen sentido de la palabra, ante los gestores sanitarios y representantes políticos?, ¿estamos concienciados de ejercer ese rol?

Pensamos que para ejercer el papel proactivo que reclamamos necesitamos un proceso de unión en el mundo asociativo que dé como resultado entidades más fuertes. Es muy común que existan asociaciones de pacientes de ámbito territorial de comunidad autónoma, pero si no hay un proceso de integración entre todas ellas, la fuerza del conjunto se diluye.

Las asociaciones deben dotarse de liderazgos fuertes, de estabilidad interna y de recursos financieros para jugar un papel relevante de notoriedad pública. En la larga vida de nuestras asociaciones de pacientes con ECI, son raras las reuniones con instituciones en las que no pregunten «¿Cuántos socios sois?», para descubrir la

fuerza del interlocutor. Es fundamental crear aliados y constituir alianzas estratégicas entre asociaciones de la misma enfermedad o con intereses comunes para conseguir ser influyentes.

### BIBLIOGRAFÍA

- Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solís L, et al.; Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI. Primary immune deficiencies - principles of care. *Front Immunol.* 2014;5:627.
- Delisle VC, Gumuchian ST, Rice DB, Levis AW, Kloda LA, Körner A, et al. Perceived Benefits and Factors that Influence the Ability to Establish and Maintain Patient Support Groups in Rare Diseases: A Scoping Review. *Patient.* 2017;10(3):283-293.
- Gimeno M. La enfermedad crónica y la familia. Centre Londres 94. Disponible en: <http://www.centrelondres94.com/documento/la-enfermedad-cronica-y-la-familia>
- Nordin J, Solís L, Prévot J, Mahlaoui N, Chapel H, Sánchez-Ramón S, et al. The PID Principles of Care: Where Are We Now? A Global Status Report Based on the PID Life Index. *Front Immunol.* 2021;12:780140.

Los contenidos han sido elaborados por los autores y PTC Therapeutics solo ha contribuido en el apoyo para la producción editorial de la obra.



**PERMANYER**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

© 2023 P. Permanyer  
Mallorca, 310  
08037 Barcelona, España  
Tel.: +34 93 207 59 20  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

**ISBN de colección:** 978-84-9926-832-3

**ISBN:** 978-84-19418-67-8

**Dep. Legal:** B-8.149-2023

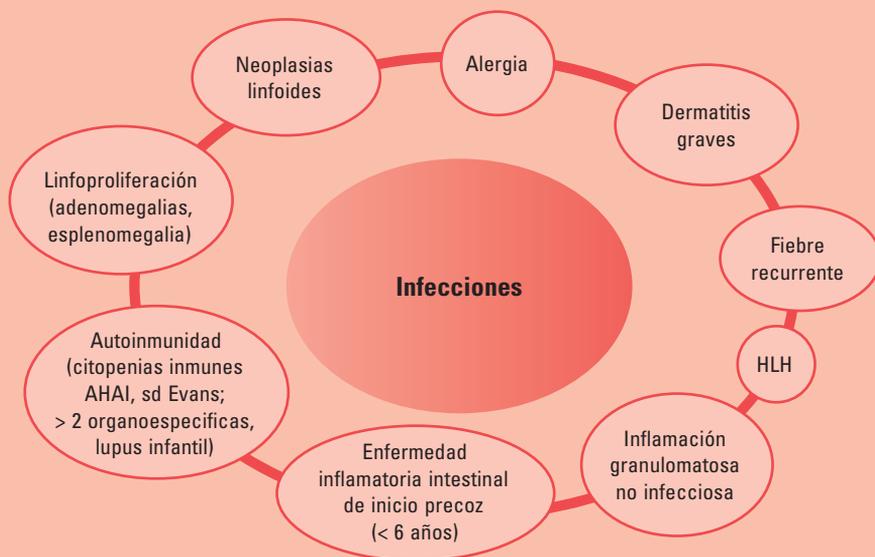
**Ref.:** 6307CB201

#### **Reservados todos los derechos**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevarsen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

## Abanico de síntomas de las inmunodeficiencias primarias



ESP-HIZ-0056

**CSL Behring**