

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

**Abordaje del paciente con sospecha de error innato de la inmunidad y propuesta de
algoritmo diagnóstico**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por
el grado y título de Especialista en Medicina Interna

Estudiante

Mariana Quirós Meza

Tutor

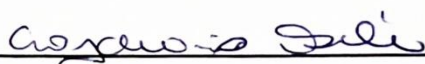
Dr. Alberto Alfaro Murillo

2023

Dedicatoria

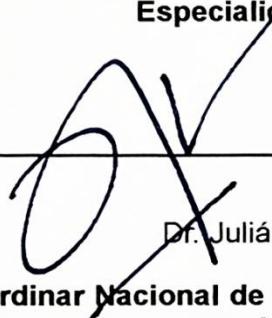
A mis padres por tanto amor y apoyo durante todo este proceso.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna



Dra. Lydiana Ávila de Benedictis

**Directora del Programa de Posgrado en
Especialidades Médicas**



Dr. Julián Peña Varela

**Coordinador Nacional de la Especialidad en Medicina
Interna**




Dr. Alberto Alfaro Murillo

Tutor de la investigación



Dra. Natalie Maynard Gamboa

Lector de la investigación



Mariana Quiros Meza

Sustentante

Guápiles, 14 de abril de 2023

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

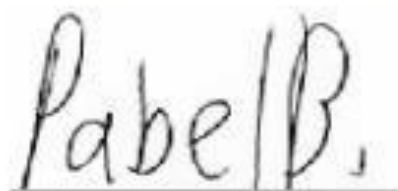
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado "Abordaje del paciente con sospecha de error innato de la inmunidad y propuesta de algoritmo diagnóstico", elaborado por la estudiante Mariana Quirós Meza, para optar por el título y grado de especialista en Medicina Interna.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras

Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718

Carnet Colopro: 67873

Teléfono: 8707-9270

Email: pabelb@gmail.com



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Mariana Quirós Meza, con cédula de identidad 114530992, en mi condición de autor del TFG titulado Abordaje del paciente con sospecha de error innato de la inmunidad y propuesta de algoritmo diagnóstico

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Tabla de contenidos

Dedicatoria	i
Hoja de aprobación del comité asesor	ii
Carta de revisión filológica	iii
Licencia de publicación	iv
Tabla de contenidos	v
Resumen	vi
Abstract	vii
Índice de tablas y figuras	viii
Objetivos y metodología	1
Introducción	2
Generalidades del sistema inmune	3
Errores innatos de la inmunidad	6
Epidemiología y prevalencia	9
Clasificación de los errores innatos de la inmunidad	10
Manifestaciones clínicas y abordaje diagnóstico	11
-Historia clínica	11
-Examen físico	15
- Laboratorio y gabinete	16
1. Biometría hemática	16
2. Inmunoglobulinas	17
3. Reto vacunal	18
4. Isohemaglutininas	19
5. Complemento	19
6. Citometría de flujo	20
7. TREC	21
8. Estudios funcionales	21
9. Estudios genéticos	22
Características generales de los principales errores innatos de la inmunidad	23
Algoritmo diagnóstico	33
Referencias	34

Resumen

Los errores innatos de la inmunidad, también llamadas inmunodeficiencias primarias, son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un desbalance a nivel inmunológico, con defectos en uno o más de los componentes del sistema inmune, esto lleva a diferentes combinaciones de infección recurrente, autoinmunidad, linfoproliferación, procesos granulomatosos, atopia y malignidad. Actualmente existen 485 mutaciones asociados con errores innatos de la inmunidad. Se agrupan en diez categorías dependiendo del principal defecto inmune asociado. El abordaje diagnóstico se inicia con una historia clínica completa, en cuanto a las infecciones se debe indagar sobre localización, recurrencia, aislamientos microbiológicos, respuesta a tratamiento; así como manifestaciones autoinmunes; es relevante también la historia familiar y la presencia de consanguinidad. En el examen físico, debe valorarse la presencia de tejido linfoide, hepatoesplenomegalia o rasgos característicos de alguna de las enfermedades en particular. Desde el punto de vista de laboratorios, se sugiere iniciar con un hemograma completo para determinar si existe linfopenia que puede traducir defectos en la respuesta de tipo celular también citopenias que son características de errores innatos de la inmunidad. La valoración se continúa con la medición de Inmunoglobulinas, isohemaglutininas, complemento y realización de reto vacunal. En cuanto a estudios más especializados, la citometría de flujo permite valorar las diferentes subpoblaciones de linfocitos B, T tanto CD4+ como CD8+ y NK. El diagnóstico y tratamiento temprano es sumamente importante para prevenir la morbilidad asociada a estas enfermedades y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Abstract

Inborn errors of immunity, also called primary immunodeficiencies, are a heterogeneous group of diseases characterized by an immunological imbalance, with defects in one or more of the components of the immune system, leading to different combinations of recurrent infection, autoimmunity, lymphoproliferation, granulomatous processes, atopy and malignancy. There are currently 485 mutations associated with inborn errors of immunity. They are grouped into ten categories depending on the main associated immune defect. The diagnostic approach begins with a complete clinical history, the characterization of infectious conditions (location, recurrence, types of infectious agents, responds to treatment), as well as autoimmune manifestations; family history and the presence of consanguinity are also relevant. Regarding physical examination, the presence of lymphoid tissue, hepatosplenomegaly or characteristic features of any of the diseases should be assessed. It is suggested to start with a complete blood count to determine if there is lymphopenia that may indicate impaired cell immunity, as well as cytopenias that are characteristic of inborn errors of immunity. The evaluation continues with the measurement of immunoglobulins, isohemagglutinins, complement and a vaccination challenge. Flow cytometry allows the assessment of basal lymphocyte phenotyping: B (CD19 or CD20), NK (CD56/16), T (CD3), T4 (CD3CD4) and T8 (CD3CD8). Early diagnosis and treatment are important for preventing disease-associated morbidity and improve patient outcomes

Índice de tablas y figuras

FIGURA N.1. Descripción de inmunidad innata y adaptativa	4
FIGURA N.2. Espectro de presentación de un error innato de la inmunidad	6
FIGURA N.3. Signos de alarma para sospechar un error innato de la inmunidad	14
CUADRO N.1. Estudios sugeridos para iniciar el abordaje de una inmunodeficiencia primaria	16
CUADRO N.2. Fenotipos en la deficiencia específica de anticuerpos	19
FLUJOGRAMA N.1. Abordaje diagnóstico en sospecha de error innato de la inmunidad	33

Objetivos

Objetivo principal

- Comprender la fisiopatología del sistema inmune, que deriva en los principales errores innatos de la inmunidad con el fin de crear un abordaje práctico y un algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha clínica.

Objetivos específicos

- Describir los principales errores innatos de la inmunidad.
- Desarrollar un abordaje inicial y un algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de error innato de la inmunidad.

Metodología

El presente trabajo se basa en la revisión de bibliografía, de artículos y libros concernientes al tema de errores innatos de la inmunidad.

Introducción

En 1952 se descubre el primer error innato de la inmunidad, fue Ogden Bruton, pediatra estadounidense, quien describe el caso de un paciente con infecciones piógenas severas y recurrentes, diecinueve de las cuales fueron causados por neumococo, con escasa o nula respuesta a los tratamientos habituales y ausencia de inmunoglobulinas y quien presentó mejoría del cuadro posterior a la aplicación intramuscular de gammaglobulina, se le llamó Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, luego se identificó el gen causal y se nombró BTK (tirosin kinasa de Bruton). (Hernández, 2016)

Unos años antes, Glanzmann y Riniker habían descrito otro niño con linfopenia severa y ausencia de inmunoglobulinas y quién falleció a edad muy temprana por procesos infecciosos, posteriormente se describen otros infantes con las mismas características y son ejemplos de lo que ahora se conoce como inmunodeficiencia combinada severa o SCID por sus siglas en inglés (Notarangelo, 2020).

En los años 50 se documentan también los primeros casos de defectos en la función de los fagocitos con la enfermedad granulomatosa crónica (Berendes, 1957).

Con el paso del tiempo y gracias a los avances en el campo de la genética, se conocen ahora 485 mutaciones asociadas a inmunodeficiencias primarias o también llamados errores innatos de la inmunidad (Tangye, 2022).

El presente trabajo pretende brindar conceptos generales sobre las bases de la inmunología y su fisiopatología, además se propone un abordaje diagnóstico ante la sospecha de un error innato de la inmunidad.

Generalidades del sistema inmune

El sistema inmune es el encargado de proteger al cuerpo humano contra microorganismos infecciosos, pero también contra sustancias extrañas no infecciosas como alérgenos y células malignas, además de mantener la tolerancia ante los antígenos propios (Gupta, 2022).

Este sistema va a estar dividido en dos partes, la inmunidad innata y la adaptativa. En la figura N.1 se ilustran los principales componentes de ambos tipos. La primera (también llamada inmunidad natural) es la que actúa en las primeras horas o días, está constituida por barreras físicas y químicas, como la piel y mucosas; por células con la capacidad de fagocitar microorganismos (neutrófilos y macrófagos), células dendríticas, mastocitos, linfocitos *Natural Killer* (por sus siglas en inglés) y otras células linfoides innatas; por proteínas como el complemento y mediadores de la inflamación como citoquinas, y quimioquinas (Abbas, 2022). La inmunidad innata actúa por medio del reconocimiento de patrones específicos de patógenos o moléculas relacionadas al daño de los tejidos (también llamados PAMP y DAMP respectivamente), al activarse estos receptores se liberan citoquinas y quimioquinas que atraen a los neutrófilos y macrófagos al tejido inflamado. En cuanto al complemento se puede activar mediante tres mecanismos conocidos como la vía clásica, alternativa o por la lectina (Keefe, 2016).

Por su parte, el sistema inmune adaptativo tarda más tiempo en generar una respuesta específica contra patógenos. Tiene la característica, y es una de las principales diferencias respecto al sistema inmune innato, que puede generar memoria, es decir al tener una exposición subsecuente a un antígeno al cual ya estuvo expuesto puede montar una respuesta más rápida y dirigida. Los componentes del sistema adaptativo comprenden linfocitos B y linfocitos T. Los linfocitos B son los encargados de producir anticuerpos (Keefe, 2016).

La inmunidad adaptativa tiene dos tipos de respuestas, la humoral y la celular; la humoral es mediada por anticuerpos producidos por los linfocitos B, pueden ser anticuerpos o también llamados inmunoglobulinas tipo IgA, IgG, IgM o IgE; estos se unen a los microorganismos para evitar que infecten a las células. Al unirse al microbio permiten ser detectados ya sea por células con capacidad fagocítica o bien pueden activar el complemento y así promover la destrucción de las mismas. La inmunidad celular es desarrollada por los linfocitos T, tanto los CD4⁺ o cooperadores como por los CD8⁺ o citotóxicos (Abbas, 2022).

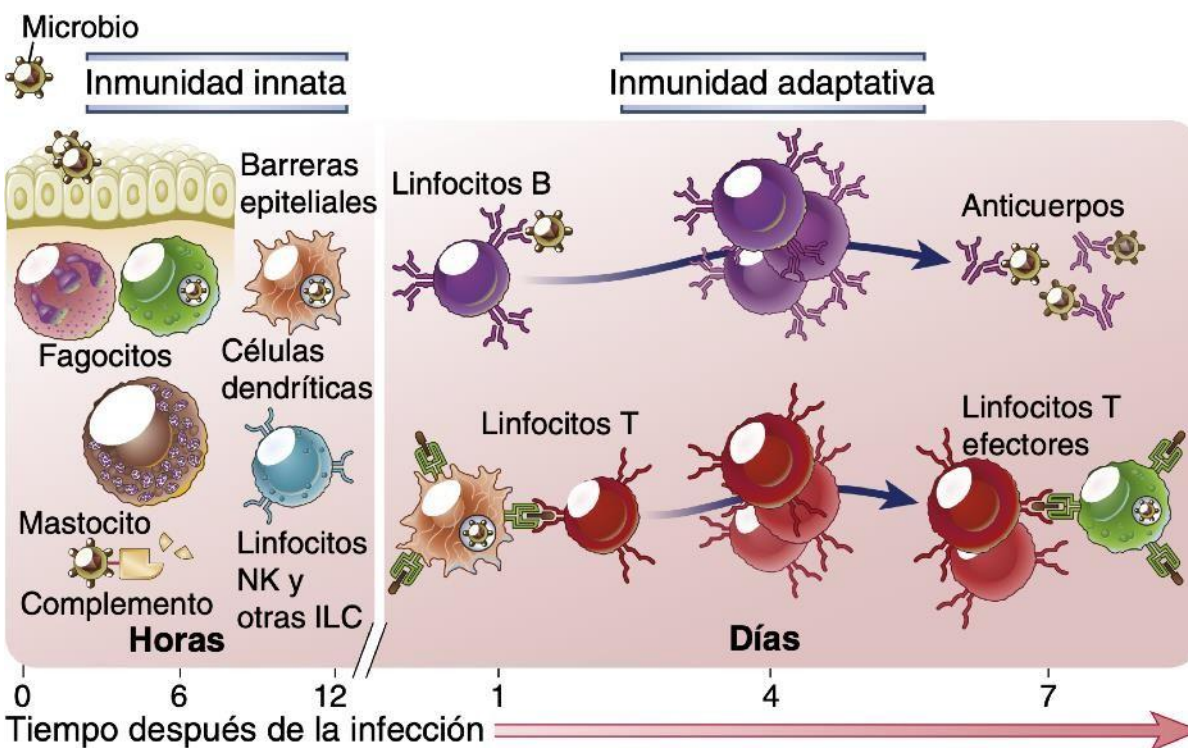


FIGURA N.1. Descripción de inmunidad innata y adaptativa. (Abbas, 2022)

Otra característica importante del sistema inmune es su capacidad de no generar una respuesta frente a los antígenos propios, esto es la tolerancia inmune y es mantenida por la tolerancia central y periférica. La primera ocurre en los órganos linfoides primarios que son el timo y la médula ósea donde los linfocitos que reconocen antígenos propios con alta afinidad son eliminados; la segunda se da en los órganos linfoides secundarios, como el bazo y los ganglios linfáticos, donde los linfocitos que lograron escapar al proceso central son eliminados por medio de apoptosis (Abbas, 2022).

Cuando se pierde esta tolerancia se pueden generar fenómenos de autoinmunidad (Gupta, 2022).

Errores innatos de la inmunidad

Los errores innatos de la inmunidad, también llamados inmunodeficiencias primarias, son de origen genético, generalmente secundarios a mutaciones germinales (Abbas, 2022) y son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un desbalance a nivel inmunológico, con defectos en uno o más de los componentes del sistema inmune. Esto lleva a diferentes combinaciones de infección recurrente, autoinmunidad, linfoproliferación, procesos granulomatosos, atopia y malignidad, tal como se aprecia en el siguiente esquema (Raje, 2015).

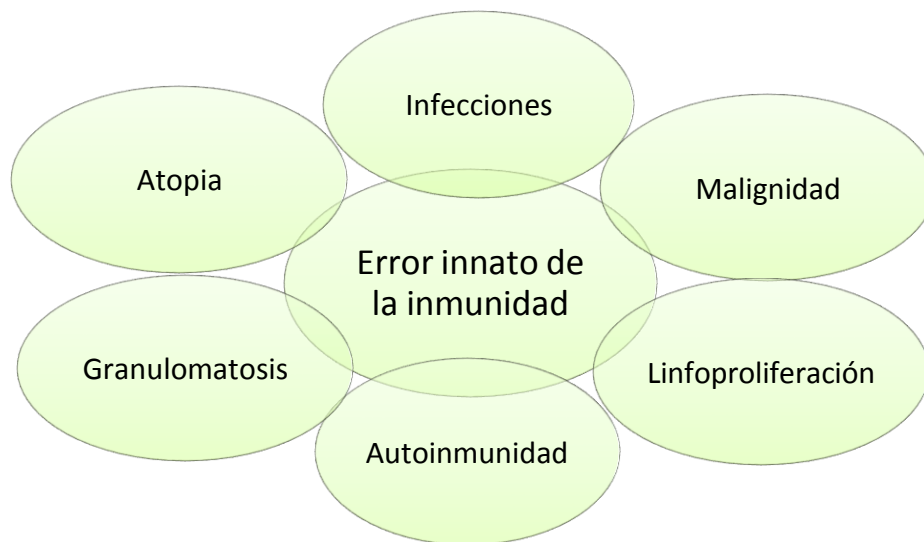


FIGURA N.2. Espectro de presentación de un error innato de la inmunidad, Modificado de *Overview of Immunodeficiency Disorders* (Raje, 2015).

Aunque por su prevalencia forman parte del grupo de enfermedades raras, cada vez se descubren más mutaciones genéticas asociadas con errores innatos de la inmunidad. Según la actualización más reciente del International Union of Immunological Societies Expert Committee, existen 485 mutaciones asociadas con errores innatos de la inmunidad (Tangye, 2022).

La presentación clínica en cada paciente depende del defecto en el sistema inmune. La prevalencia varía según el tipo de inmunodeficiencia. Por ejemplo, cuando hay defectos humorales, predominantemente de anticuerpos, el fenotipo consiste principalmente en infecciones bacterianas, sobretodo las encapsuladas; mientras que en las inmunodeficiencias combinadas donde hay afectación tanto de linfocitos B como linfocitos T es usual la presencia de infecciones por diversos patógenos, no solo bacterias, sino también por virus y hongos (Raje, 2015). Los pacientes inmunodeficientes pueden presentar infecciones por microorganismos comunes, que normalmente son eliminados de manera efectiva en pacientes inmunocompetentes, esto se conoce como infecciones oportunistas (Abbas, 2022).

Como se mencionó de previo, este grupo de pacientes también presentan mayor susceptibilidad a ciertos tipos de cáncer, sobre todo linfoma y leucemia, pero también de cáncer de piel y estómago, por ejemplo (Consonni, 2022).

Las manifestaciones de autoinmunidad o de disregulación inmune, podrían ser secundarias a defectos en la tolerancia central o periférica, con la presencia de linfocitos T y B autorreactivos. Puede ser incluso la primera manifestación de un error innato de la inmunidad o bien puede estar presente durante el curso de la misma. Algunos ejemplos, en la deficiencia selectiva de IgA, la prevalencia de autoinmunidad es de un 36%, en la inmunodeficiencia común variable (IDCV) hasta un 20-30% de los pacientes muestran citopenias autoinmunes, en el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) hasta un 25% presentan condiciones de autoinmunidad, siendo la más prevalente la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y la neutropenia autoinmune en un 40% (Amaya,2019).

Por lo tanto, las manifestaciones pueden ir desde citopenias autoinmunes secundarias debido a defectos en los linfocitos B, hasta enfermedades con compromiso sistémico como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) por defectos en las proteínas del complemento (Raje, 2015).

En un estudio retrospectivo realizado en Francia en el 2017, donde se tomó la base de datos nacional de pacientes con inmunodeficiencias primarias, se logró documentar que la prevalencia de autoinmunidad en estos pacientes puede llegar a ser de por lo menos 10 veces más que la población general, donde lo que más se observó fue la presencia de citopenias (con un riesgo relativo 120 veces mayor que la población sana) (Fischer, 2017).

Algunos de estos errores innatos de la inmunidad se caracterizan por asociar linfoproliferación (por ejemplo, el síndrome linfoproliferativo autoinmune, ALPS por sus siglas en inglés), mientras que otros presentan granulomas a nivel cutáneo, respiratorio o en tracto gastrointestinal causado por la misma disregulación inmune (como en la enfermedad granulomatosa crónica) (Raje, 2015).

Otros pacientes pueden presentarse con manifestaciones de atopia, como el asma, dermatitis, rinitis, alergias alimentarias, entre otras.

Epidemiología y prevalencia

En los errores innatos de la inmunidad, hasta un 80% de los pacientes afectados presentan manifestaciones clínicas y suelen ser diagnosticados antes de los 20 años. Sin embargo, pueden presentarse en cualquier momento de la vida. El debut clínico depende de distintos factores, muchos de ellos, determinados por la penetrancia genética y por la expresividad variable. Es decir, pueden haber individuos que posean una variante genética patogénica sin tener ningún fenotipo clínico o bien varios individuos familiares con la misma variante genética pero con fenotipo clínico distinto. (Modell, 2017).

Se dice que en los niños, los errores innatos de la inmunidad pueden ser más prevalentes incluso que las leucemias y linfomas juntos. No hay predilección según raza o etnia (Ochs, 1999).

La prevalencia en Estados Unidos es de 1 en 1200 recién nacidos vivos, usualmente en poblaciones donde hay mayores tasas de consanguinidad (Srinivasa, 2012).

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia que predomina en Estados Unidos, ocurre en 1 en 300 a 1 en 500 personas (McCusker, 2018). La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común, con una prevalencia que varía de 1 en 25000 a 1 en 10000 personas (Ameratunga, 2021). Otras como la inmunodeficiencia combinada severa (SCID por sus siglas en inglés) es rara, se presenta en 1 de cada 58000 nacimientos (Kwan, 2014).

A nivel de Latinoamérica, existe la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID), según sus registros, las deficiencias de anticuerpos son las predominantes. Existen diferencias entre países, por ejemplo, en Costa Rica se registran más pacientes con Ataxia- telangiectasia respecto a los otros países de la región (Barboza, 2021).

Clasificación de los errores innatos de la inmunidad

Las inmunodeficiencias se pueden clasificar como primarias o secundarias, las primarias están causadas por disfunción inherente del sistema inmune, la mayoría por causas genéticas; las secundarias son consecuencia de otras causas subyacentes como la edad (prematuridad, edad avanzada), medicamentos (inmunosupresores, corticoesteroides), procedimientos (esplenectomía, trasplante de médula ósea), infecciones (HIV, CMV), metabólicas (diabetes mellitus, uremia), condiciones de malnutrición o pérdida de proteínas, entre otras (Raje, 2015).

Las de origen primario, se clasifican según el componente del sistema inmune que se encuentra mayormente afectado, según la última actualización de la *International Union of Immunological Societies Expert committee*, del 2022, se agrupan en 10 categorías (Tangye, 2022).

1. Inmunodeficiencias combinadas (afectan tanto inmunidad celular como humoral).
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas.
3. Inmunodeficiencia predominante de anticuerpos.
4. Disregulación inmune.
5. Defectos congénitos de la fagocitosis.
6. Defectos en inmunidad intrínseca o innata.
7. Enfermedades autoinflamatorias.
8. Deficiencias de complemento.
9. Síndromes de fallo de médula ósea.
10. Fenocopias de errores innatos de la inmunidad.

Manifestaciones clínicas y abordaje diagnóstico

Como se mencionó de previo, la mayoría de los errores innatos de la inmunidad suelen diagnosticarse en la infancia, sin embargo, hasta una cuarta parte pueden ser diagnosticados en la edad adulta (González, 2016).

El objetivo es tener un diagnóstico temprano, para potencialmente cambiar la evolución y sobrevida de estos pacientes, además de que al conocer las posibles complicaciones asociadas con cada inmunodeficiencia permite tomar medidas preventivas, por ejemplo uso de antibioticoterapia profiláctica (Mahlaoui, 2017).

Se requiere de un alto índice de sospecha, la mayoría no presentan características patognomónicas (Raje, 2015). Van a tener una amplia variedad en cuanto a genotipo y fenotipo clínico e inmunológico, esto debido a que se expresan con diferente penetrancia y expresión variable (Srinivasa, 2012). Los estudios de tamizaje no son específicos y muchos de los estudios diagnósticos no están disponibles en laboratorios comerciales (Raje, 2015).

Historia clínica

Para iniciar, siempre deben descartarse inmunodeficiencias secundarias, como causas mecánicas por obstrucción o ruptura de las barreras naturales; infección por VIH, tratamiento inmunosupresor, neoplasia, tratamiento quimioterapéutico, desnutrición, diabetes, así como condiciones que predisponen a infecciones recurrentes (por ejemplo pacientes con bronquiectasias, asma y alergias) (Hernández, 2016).

Al valorar un paciente con sospecha de un error innato de la inmunidad, debe realizarse una historia clínica exhaustiva; en cuanto al paciente, es importante la historia de infecciones durante toda su vida, la gravedad de las mismas, la necesidad de utilizar antibióticos, los microorganismos asociados (por ejemplo infecciones por encapsulados), además de fenómenos de autoinmunidad y de reacciones adversas a las vacunas (en el caso de utilizar agentes vivos atenuados pueden producir la enfermedad en pacientes con inmunodeficiencias primarias).

En cuanto a las infecciones, deben indagarse las siguientes características:

1. Recurrencia, en la mayoría de los casos no se trata de un evento aislado, sino que presentan infecciones recurrentes, que incluso pueden llevar a daño orgánico. Por ejemplo, la otitis o sinusitis recurrentes, deben hacer pensar en deficiencia de anticuerpos específicos anti polisacáridos (Bousfiha, 2013).
2. Severidad, pueden presentar cuadros que ameriten hospitalizaciones, por ejemplo, por sepsis, meningitis o abscesos profundos (absceso hepático, por ejemplo) (Routes, 2014).
3. Agentes etiológicos, las infecciones pueden ser causadas por microorganismos oportunistas (como micobacterias, Nocardia, Aspergillus o Pneumocystis por ejemplo). Dependiendo de la inmunodeficiencia el paciente podría presentar mayor susceptibilidad a ciertos microorganismos (Suárez, 2010).
4. Cronicidad, son infecciones que por lo general no mejoran con tratamientos ordinarios.
5. Respuesta a antibióticos, deben aplicarse esquemas más prolongados o más agresivos y los pacientes tienden a recaer al suspender el medicamento (Chapel, 2014).

6. Reacciones adversas a vacunas, las vacunas de agentes vivos atenuados pueden causar infección en pacientes con errores innatos de la inmunidad. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica se observa infección por la vacuna de BCG (Bezrodnik, 2010).

Ahora bien, también es relevante la historia familiar, debe indagarse sobre casos de infecciones recurrentes, autoinmunidad, sobre muertes en etapa temprana de causas no determinadas o bien asociadas a procesos infecciosos, así como la presencia de consanguinidad.

En 1987 se estableció la fundación Jeffrey Modell, en honor de un paciente con inmunodeficiencia primaria que falleció a causa de complicaciones de su enfermedad, esto con el objetivo de investigar sobre los errores innatos de la inmunidad. Actualmente existe el Jeffrey Modell Centers Network que consiste en más de 600 profesionales, 253 instituciones académicas y 84 países, todos dedicados al estudio de inmunodeficiencias primarias (Modell, 2017).

A partir de esto, se crean los 10 signos de alarma de inmunodeficiencias primarias, validados internacionalmente:

1. Dos o más otitis media al año.
2. Dos o más sinusitis al año.
3. Infecciones virales recurrentes (ej herpes).
4. Una neumonía por año por más de un año.
5. Diarrea crónica con pérdida de peso.
6. Infecciones recurrentes de tejidos blandos o abscesos profundos.
7. Candidiasis oral o cutánea persistente.
8. Necesidad de antibióticos intravenosos para erradicar las infecciones.

9. Infecciones por micobacterias que normalmente no ocasionan daño.
10. Historia familiar de inmunodeficiencia.

La presencia de dos o más de estos signos sugiere iniciar estudios por errores innatos de la inmunidad. Recientemente se plantea incluir un undécimo criterio que corresponde a la presencia de manifestaciones de autoinmunidad. En la siguiente imagen se ilustran los diferentes signos de alarma. (Amaya, 2019).

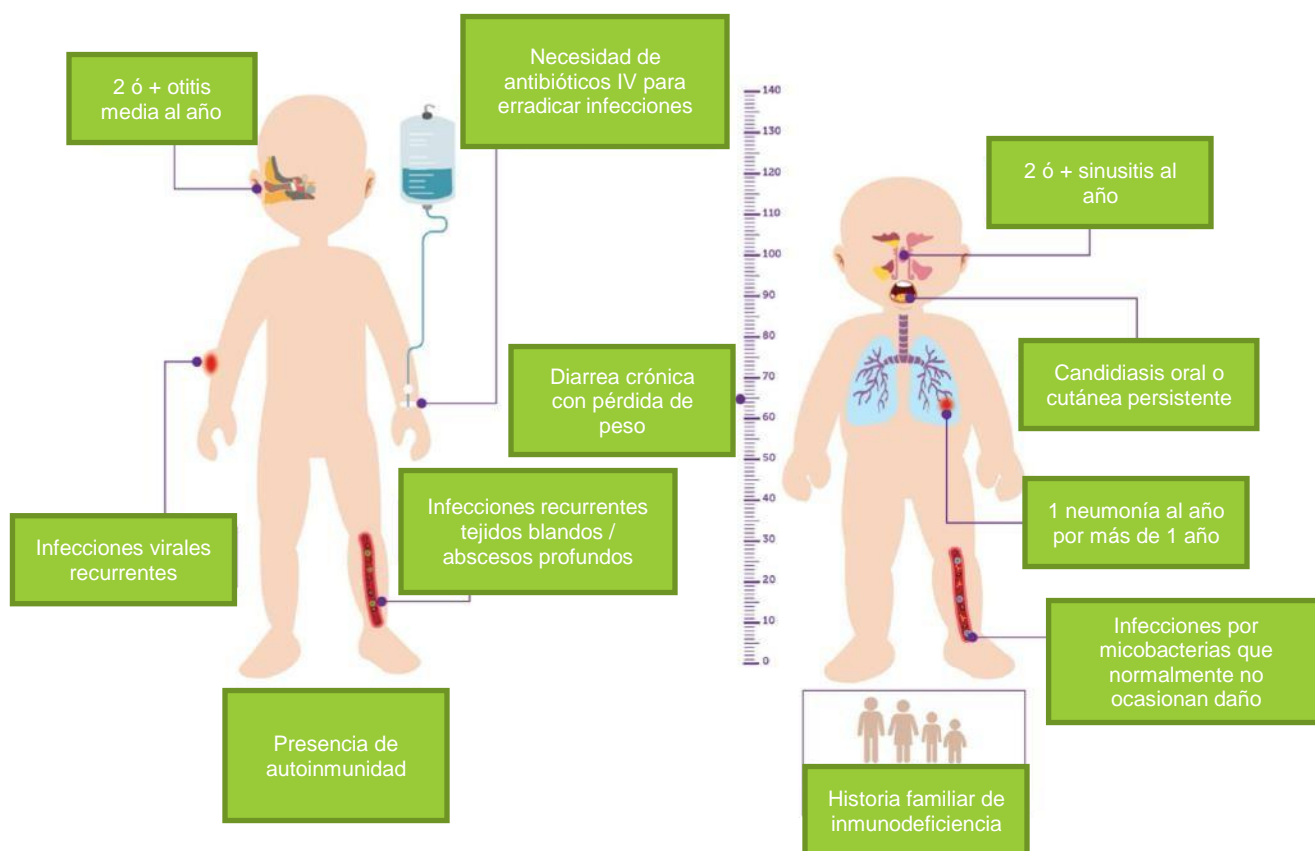


FIGURA N.3. Signos de alarma para sospechar un error innato de la inmunidad, modificado de *Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review* (Amaya, 2019).

Examen físico

Los pacientes con errores innatos de la inmunidad, al tener infecciones a repetición pueden tener repercusión en peso y talla; sin embargo, que estos sean normales no descarta la presencia de una inmunodeficiencia. Algunos adultos con inmunodeficiencia común variable (IDCV) pueden asociar enteropatía con cuadros de diarrea crónica, por lo que pueden tener bajo peso también (Hernández, 2016).

Es de particular importancia el tejido linfoide, la ausencia de amígdalas y ganglios se observa en las agammaglobulinemias así como la ausencia de timo en la inmunodeficiencia combinada severa o el síndrome de DiGeorge (Bousfiha, 2014).

Existen fenotipos clínicos característicos de algunas inmunodeficiencias, algunas pueden tener implantación baja de orejas, micrognatia, hipertelorismo, úvula bífida y defectos cardíacos como en el síndrome de DiGeorge, fascies tosca en el adulto con síndrome de hiperIgE; Petequias y eccema en la enfermedad de Wiskott -Aldrich, así como telangiectasias oculares en el síndrome de ataxia- telangiectasia. (Bousfiha, 2014).

La presencia de hepatoesplenomegalia o adenopatías, pueden sugerir la presencia de un error innato de la inmunidad asociado a linfoproliferación como el Síndrome de linfoproliferación autoinmune (Battersby, 2016).

Laboratorios y gabinete

Inmunodeficiencia probable	Primera línea de investigación	Estudios adicionales
Inmunodeficiencia combinada	Hemograma completo Subclases de linfocitos Determinación de inmunoglobulinas	Citometría ampliada con los diferentes compartimentos Estudios funcionales
Deficiencia de anticuerpos	Lo anterior + Respuesta vacunal	Subclases de IgG Isohemaglutininas
Desórdenes de neutrófilos	Prueba de estallido respiratorio	Estudios de médula ósea
Desórdenes de complemento	Medición de vía clásica y alternativa del complemento	

CUADRO N.1 Estudios sugeridos para iniciar el abordaje de una inmunodeficiencia primaria, modificado de

Advances in primary immunodeficiencies (Battersby, 2016).

1. Biometría hemática

Como primera línea de investigación, se recomienda realizar una biometría hemática completa, la presencia de linfopenia orienta a una inmunodeficiencia primaria de tipo celular (dependiente de linfocitos T) o una combinada; la neutropenia con menos de 500 células, puede deberse a neutropenia cíclica. Las citopenias autoinmunes también se relacionan con inmunodeficiencias primarias, como se describió anteriormente (Hernández, 2016).

2. Inmunoglobulinas

Las deficiencias predominantes de anticuerpos son las más comunes y representan aproximadamente un 60% de los errores innatos de la inmunidad, en este grupo se encuentran por ejemplo la inmunodeficiencia común variable (IDCV), la agammaglobulinemia ligada al X (XLA), síndrome de hiper IgM, deficiencia selectiva de isotipos de inmunoglobulinas, deficiencias de subclases de IgG y deficiencias específicas de anticuerpos. La principal característica de éstas, es la presencia de hipogammaglobulinemia, razón por la cual parte del abordaje de una sospecha de inmunodeficiencia es la medición de inmunoglobulinas (Caballero, 2018).

Esta medición incluye IgG, IgM, IgA, IgE; existen valores específicos de acuerdo con la edad; valores por debajo de estos niveles de referencia podría indicar la presencia de una inmunodeficiencia combinada o específica de anticuerpos (Picard, 2007).

Algunos pacientes pueden tener valores ligeramente reducidos o normales de IgG total, a pesar de tener una inmunodeficiencia de base, por lo que se debe medir subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). La IgG es confiable medirla hasta después de los 4 meses de vida extra uterina, ya que previo a esto son inmunoglobulinas de origen materno (Suárez, 2010).

También se pueden medir IgG específicas, contra herpes o sarampión, por ejemplo, o bien realizar un reto vacunal como se explica en la siguiente sección.

3. Reto vacunal o determinación de anticuerpos específicos posterior a la inmunización

Consiste en inmunizar al paciente con antígenos proteicos (por ejemplo, el toxoide tetánico) y antígenos polisacáridos (pneumococo); en muchas inmunodeficiencias las respuestas a estos antígenos van a estar disminuidas o ausentes. Se recomienda la determinación de estos anticuerpos, con el propósito de evaluar la respuesta humoral T dependiente y T independiente. (McCusker, 2018).

En cuanto a los anticuerpos contra neumococo, se deben medir los títulos basales de IgG contra neumococo. Posteriormente se coloca la vacuna polisacárida 23 (PPV23) y cuatro a ocho semanas después se miden los títulos de anticuerpos, en el mismo laboratorio para evitar sesgos. Existen muchos paneles disponibles, la mayoría incluyen catorce serotipos específicos, no obstante, para que sea óptimo debe evaluarse por lo menos siete serotipos. Se recomienda aplicar la prevenar 13 previo al reto vacunal con pneumo23 (PPV23). El valor que se considera protector es mayor de 1.3 mcg /ml. (Orange, 2012) Se espera que posterior a la vacunación los títulos aumenten en un rango de 4 veces o bien que estén por arriba del valor protector (1.3 mcg /ml) en el 70% de los serotipos estudiados. (Wall, 2015).

Dependiendo de la respuesta a los polisacáridos, se puede establecer si existe una deficiencia específica de anticuerpos y se puede clasificar como leve, moderado o severo o bien defectos en la memoria, en el cuadro N.2 se establecen los diferentes fenotipos, en personas mayores de 6 años. (Orange, 2012).

En cuanto a la respuesta a los antígenos proteicos, lo que se espera es que aumenten respecto al basal y que superen el título protector.

Fenotipo	
Severo	Menor o igual a 2 títulos protectores
Moderado	Menos de 70% de serotipos con títulos protectores
Leve	Falla para generar títulos protectores a múltiples serotipos
Memoria	La respuesta inicial es adecuada Pérdida de respuesta en 6 meses

CUADRO N.2 Fenotipos en la deficiencia específica de anticuerpos, modificado de *Specific Antibody Deficiencies* (Wall, 2015).

4. Isohemaglutininas

La medición de isohemaglutininas en niños mayores de un año permite identificar la producción de anticuerpos naturales de tipo IgM contra los antígenos polisacáridos de los grupos sanguíneos (Chinen, 2019).

En paciente con grupo sanguíneo A, se esperaría la presencia de anticuerpos anti B por ejemplo. (Hernández, 2016).

5. Complemento

La activación de la vía clásica y alternativa del complemento se pueden determinar por medio de la medición del CH50, esto permite identificar deficiencias en los componentes de dichas vías. Cuando se evalúa el complemento debe tenerse en cuenta para su interpretación que son reactantes de fase aguda y que ante una inadecuada manipulación puede activarse por lo que podría dar resultados erróneos (Brodzki, 2020).

Se sugiere medir el complemento total (CH50), si el nivel es bajo, es necesario cuantificar de C1-C9 para determinar cuál es el componente afectado. (McCusker, 2018)

6. Citometría de flujo

Se utiliza para valorar las diferentes subpoblaciones de linfocitos. Permite cuantificar linfocitos B, T tanto CD4+ como CD8+ y NK. (Kanegane, 2018).

Estos se pueden identificar mediante marcadores específicos como anticuerpos monoclonales fluorescentes para ser detectados por medio del citómetro (Hernández, 2016), los más básicos son:

-Linfocitos B CD19+, CD20+.

-Linfocitos T CD3+, CD4+ o CD8+.

-Linfocitos NK CD16+/CD56+.

En caso de hipogammaglobulinemia con un número normal de linfocitos B, se debe evaluar el compartimento completo, incluyendo linfocitos B naive, de memoria, pre cambio de clase o post cambio de clase (Rosenzweig, 2020).

La citometría de flujo es una herramienta altamente sensible en la evaluación del sistema inmune, es útil para el diagnóstico de errores innatos de la inmunidad, por ejemplo en la agammaglobulinemia ligada al X (XLA) se observa ausencia de células B; en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa (SCID) hay ausencia de células T mientras que el impacto en células B o NK varía dependiendo del defecto genético. En el Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) hay aumento en las células T doble negativas con el receptor TCR alfa-beta. (Kanegane, 2018).

7. Evaluación de TREC (por sus siglas en inglés, *T cell receptor excision circles*)

Cuando los receptores de las células T (TCR) son generados, una parte de ADN es excisionado del genoma, esto es lo que se cuantifica en esta prueba, por lo que permite determinar la producción de células T. (McCusker, 2018). En países como Estados Unidos se realiza dicho estudio en neonatos como tamizaje de SCID (Puck, 2019).

8. Estudios funcionales

Se pueden realizar ensayos de proliferación de linfocitos, ensayos de la función de los neutrófilos, pruebas de respuesta a la estimulación de las citoquinas (McCusker, 2018).

En el país se cuenta con el test de dihidrorodamina para valorar el estallido respiratorio, una función anormal puede indicar la presencia de una enfermedad granulomatosa crónica.

También se podría medir la función de los receptores tipo Toll, esenciales en la inmunidad innata, así como el interferón tipo 1 (firma de interferones) en el grupo de enfermedades autoinflamatorias (Ramírez, 2014).

9. Estudios genéticos

El análisis cromosómico es útil, sobretodo en presencia de un fenotipo sindrómico, para identificar pérdidas, duplicaciones en los mismos, tiene más sensibilidad que el cariotipo. Se utiliza por ejemplo para identificar la delección del 22q11 relacionado con el Síndrome de DiGeorge (Heimall, 2018).

La secuenciación genética usando el método de Sanger sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico de mutaciones. La secuenciación de nueva generación (NGS) que se utiliza desde el 2010 permite identificar mayor cantidad de genes, esta tiene diferentes paneles que se solicitan dependiendo de la enfermedad que se esté sospechando. También existe la secuenciación de exoma y genoma completo (*WES* y *WGS* respectivamente, por sus siglas en inglés) pero son estudios más costosos y de difícil acceso para muchos sistemas de salud, principalmente en Latinoamérica (Sevciovic, 2020).

Estos estudios son importantes no solo para hacer el diagnóstico concreto del paciente sino también dependiendo del gen afectado y su forma de presentación, para el consejo genético; además sirve como base para el desarrollo futuro de terapias dirigidas (Mendoza, 2017).

Características generales de los principales errores innatos de la inmunidad

Se mencionan los diferentes grupos de errores innatos de la inmunidad, así como características de las enfermedades más prevalentes.

1. Inmunodeficiencias combinadas

- Inmunodeficiencia combinada grave (SCID):

Se asocia con una reducción marcada en los valores de los linfocitos T y cantidades variables de linfocitos B.

Como tamizaje neonatal, desde el 2009, se utiliza la prueba de TREC ya explicada previamente, aún no disponible en el país. El patrón de herencia puede ser ligado al X o autosómico recesivo (Al -Herz, 2014). La presentación clínica es variable, usualmente los pacientes son asintomáticos al nacimiento, pero en las primeras semanas o meses presentan fallas para progresar, diarrea recurrente, exantemas, infecciones bacterianas severas, fúngicas o virales.

Algunos pacientes pueden asociar signos de disregulación inmune. Como dato interesante, si se les vacuna con microorganismos vivos atenuados como la BCG (Bacille Calmette-Guérin) o rotavirus pueden desarrollar la enfermedad infecciosa generada por la cepa vacunal (Haddad, 2019).

De no tratarse es una condición fatal, los pacientes ameritan trasplante de médula ósea (Al -Herz, 2014). La sobrevida de estos pacientes post trasplante es de un 85-90% (Heimall, 2017).

Existen otras inmunodeficiencias combinadas menos severas que la SCID. Se asocian a múltiples mutaciones que al final producen compromiso en el desarrollo y función de las células T. Por lo general se manifiestan con infecciones recurrentes o autoinmunidad.

2. Inmunodeficiencias asociadas con características sindrómicas

-Wiskott-Aldrich (WAS):

Es una inmunodeficiencia combinada, ligada al X. Se da por un defecto en la proteína WAS, que está involucrada en la estabilización del citoesqueleto y se asocia a alteración en procesos celulares tanto linfoides como mieloides, adhesión celular y migración, fagocitosis, regulación de autofagia e inflamación (Rivers, 2019).

Clínicamente son pacientes con dermatitis atópica, eccema, aumento de susceptibilidad a infecciones y alto riesgo de malignidad de origen linfóide (Gratzinger, 2017). En su forma clásica, se presenta en etapas tempranas de la vida con la tríada de infecciones recurrentes, eccema y microtrombocitopenia (Rivers, 2019).

Estos pacientes presentan datos de autoinmunidad hasta en un 72%, lo más común es la anemia hemolítica, seguido de vasculitis, artritis, neutropenia (Catucci, 2012).

El tratamiento definitivo consiste en trasplante de médula ósea.

-Ataxia - telangiectasia:

Es un desorden con herencia autosómica recesiva, por mutación del gen ATM que codifica una proteína quinasa encargada de procesos de señalización celular. (McKenna, 2021). Existe alta prevalencia en Costa Rica por un efecto fundador.

Se presentan con ataxia cerebelar progresiva, telangiectasias oculocutáneas, inmunodeficiencia, radiosensibilidad, susceptibilidad a malignidad y aumento de enfermedades metabólicas. No existe tratamiento efectivo, para la condición de inmunodeficiencia podría ser útil el trasplante de médula ósea, sin embargo, este no cambia el proceso neurodegenerativo, la supervivencia de estos pacientes es pobre (Amirifar, 2018).

-Síndrome de Di George o velocardiofacial:

Se da por la delección del cromosoma 22, se caracteriza por la ausencia congénita del timo y las glándulas paratiroides. El 90% se deben a una mutación de novo, el 10% tienen herencia autosómica dominante (Acosta, 2020).

Clínicamente se presenta con una tríada compuesta por cardiopatía congénita, endocrinopatía con hipocalcemia e inmunodeficiencia primaria. Pueden asociar mayor susceptibilidad a infecciones, dismorfismo facial con hipertelorismo, pabellones auriculares con implantación baja, micrognatia y alteraciones en el paladar (Acosta, 2020).

-Síndrome de Job:

Es parte de los síndromes de hiper IgE. Está causado por la deficiencia de STAT3 que participa en la transducción de señales intracelulares de varias vías, incluyendo vías inmunológicas tanto anti como proinflamatorias (Tagle, 2014).

Clínicamente se manifiesta con eccema, pneumatoceles, fascies tosca, anomalías en esqueleto como escoliosis, asocian abscesos en piel (Raje, 2015).

Estos pacientes presentan infecciones óticas y sinopulmonares recurrentes y son producidas clásicamente por *S.aureus* (Tagle, 2014).

3. Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos

Las deficiencias de anticuerpos son la principal causa de errores innatos de la inmunidad. Se incluyen en este grupo la deficiencia selectiva de IgA o la deficiencia específica de anticuerpos, así como la inmunodeficiencia común variable (IDCV) o la agammaglobulinemia ligada al X (Keefe, 2016).

Varía desde la ausencia total de anticuerpos hasta distintos grados de anomalías en la función de los mismos. Se caracterizan por la predisposición a infecciones, sobre todo bacterianas por *Streptococo pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, pero también podría ser virales o por protozoarios (Raje, 2015).

Hasta un 25% de los pacientes, sobre todo en la IDCV, asocian fenómenos de autoinmunidad, particularmente citopenias que afectan a los eritrocitos y plaquetas (Warnatz, 2012).

-Agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton

Se produce por un defecto en el gen de la tirosin kinasa de Bruton (BTK), este es primordial para la correcta maduración y el desarrollo de los linfocitos B, por tanto, los pacientes con XLA poseen niveles reducidos y más comúnmente ausentes de inmunoglobulinas. Está ligado al cromosoma X. (El-Sayed, 2019).

Clínicamente se presenta con infecciones bacterianas a repetición desde los seis meses de edad (al disminuir las inmunoglobulinas de origen materno). Los microorganismos que ocasionan patología infecciosa recurrente en estos pacientes son las bacterias encapsuladas y asocian infecciones de vías respiratorias bajas y altas, como otitis media, sinusitis y neumonías (Urriza, 2016).

-Inmunodeficiencia común variable

Es un grupo heterogéneo de errores innatos de la inmunidad, que se caracterizan por niveles disminuidos o indetectables de inmunoglobulinas, de hecho, parte del diagnóstico se basa en niveles de IgG e IgM o/y IgA reducidos, con incapacidad de producir anticuerpos específicos en respuesta a infección o vacunación.(Aggarwal, 2019).

Es la inmunodeficiencia primaria sintomática más común. Tienen una presentación clínica variable, desde infecciones a repetición, manifestaciones de autoinmunidad, siendo las citopenias lo más usual. Además asocian fenómenos de linfoproliferación como hepatoesplenomegalia, inflamación crónica y malignidad (en especial linfomas) (Chapel, 2008).

4. Disregulación inmune

Esta categoría la conforman desórdenes caracterizados por fenómenos de autoinmunidad y linfoproliferación (Raje, 2015).

-Linfocitosis hemofagocítica familiar

Se da por una deficiencia en la función citotóxica de las células Natural Killer y los linfocitos T CD8+. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. La forma clásica de la enfermedad ocurre por mutaciones en el gen de la perforina (Porrás, 2011).

El cuadro clínico está compuesto por fiebre prolongada mayor a una semana, sin respuesta a tratamiento antibiótico, hepatoesplenomegalia y citopenias. Todas estas se explican por el exceso de citoquinas y la infiltración de tejidos por linfocitos, macrófagos y células dendríticas (Janka, 2007).

Van a asociar también hemofagocitosis, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, aumento de ferritina y del IL2R (receptor de IL2 o CD25) soluble, anormalidad en función hepática y la ya comentada disminución en la actividad de las células Natural Killer (Raje, 2015).

-APECED (poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica)

Ocurre por mutaciones en el gen AIRE, lo cual genera una falla en el proceso de tolerancia de las células T que se produce a nivel del timo donde se eliminan las células auto reactivas, mediante el proceso de selección negativa tímica. Es de origen autosómico recesivo (De Martino, 2013).

El diagnóstico clínico se basa en 2 de 3 criterios: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo crónico y enfermedad de Addison. Las manifestaciones clínicas también pueden incluir diabetes, tiroiditis autoinmune, disfunción pituitaria, hipogonadismo hipergonadotrófico, distrofia ectodérmica, desórdenes gastrointestinales y vitiligo (Capalbo, 2012).

-IPEX (disregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al X)

Es ocasionado por disfunción del FOXP3, el cual es fundamental en el control de los linfocitos T reguladores. El cuadro clínico se caracteriza por proliferación descontrolada de linfocitos T CD4+ efectores, esto a su vez conlleva a autoinmunidad, inflamación y desórdenes metabólicos. (Ben - Skowronek, 2021)

Las anomalías más comunes son diabetes mellitus de inicio neonatal, atopia severa, tiroiditis autoinmune, diarrea refractaria, citopenias y nefropatía (Huang, 2020).

-ALPS (Síndrome autoinmune linfoproliferativo)

Se debe a mutaciones en la proteína implicada en la cascada apoptótica mediada por FAS, otros presentan mutaciones incluyendo defectos en genes que codifican para el ligando de FAS y las caspasas 8 y 10 (Kanegane, 2018).

Tal como su nombre lo indica, se caracteriza por linfoproliferación benigna (linfadenopatías, esplenomegalia) o maligna (aumento en incidencia de linfomas) y autoinmunidad (principalmente citopenias) (Consonni, 2022).

A nivel de citometría, es característico la presencia de linfocitos T doble negativos con receptores alfa beta (Oliveira, 2010).

5. Defectos congénitos de la fagocitosis

Se debe a desórdenes tanto por número insuficiente de células fagocíticas o por una función defectuosa de las mismas. Estos pacientes por lo general se presentan con retraso en cicatrización de heridas o granulomas sin formación de contenido purulento (Raje, 2015).

-Enfermedad granulomatosa crónica

Es un error innato de la inmunidad causado por un deterioro funcional del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, este se compone de proteínas citosólicas y de membrana que se unen para la activación de fagocitos para producir superóxido y a partir de este se generan otros radicales libres de oxígeno, que son los encargados de destruir los microorganismos (López-Hernández, 2019).

En dos tercios de los pacientes hay un patrón de herencia ligado al X, el resto tienen herencia autosómica recesiva (Abbas, 2022).

Se caracteriza por infecciones recurrentes por hongos y bacterias, como *Staphylococcus*, usualmente a edades tempranas, infecciones invasoras por hongos como *Aspergillus*.

Como existe un defecto en la apoptosis por parte de los neutrófilos, se estimulan más respuestas inmunológicas, activando macrófagos y células T, con la consiguiente formación de granulomas compuestos por macrófagos activados (Abbas, 2022).

6. Defectos en inmunidad intrínseca e innata

En este grupo se incluyen los defectos en los receptores tipo Toll y en las células Natural Killer, por lo que son pacientes con predisposición para presentar infecciones virales y fúngicas (Raje, 2015).

Existen subgrupos que dependiendo de la mutación que presenten, poseen mayor predisposición a infecciones virales severas, a encefalitis por herpes simple, a infecciones fúngicas invasivas, a candida mucocutánea o a micobacterias (Staels, 2021).

7. Enfermedades Autoinflamatorias

-Síndrome de fiebre periódica.

Se asocia a defectos que afectan el inflamósoma (Staels, 2021).

Son pacientes que tienen la característica de presentar episodios de fiebre de manera periódica y dependiendo de la causa genética pueden tener otras manifestaciones como artritis, dolor abdominal, urticaria, exantema. Están asociados a autoinmunidad y linfoproliferación (Raje, 2015).

Se incluyen acá también todas las interferonopatías.

8. Deficiencias de Complemento

El sistema del complemento es parte de la inmunidad innata y ya sea por medio de la activación de la vía clásica, la alternativa o la de la lectina, favorece la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) con la subsecuente lisis de las células diana (sean bacterias o células cancerígenas por ejemplo). Cuando hay deficiencias en algún componente de estas vías se da un aumento en la susceptibilidad a infecciones, como meningococo, al síndrome urémico hemolítico, o bien se asocia a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, sobre todo si son defectos en componentes tempranos (Staels, 2021).

9. Síndrome de fallo de médula ósea

-Anemia de Fanconi

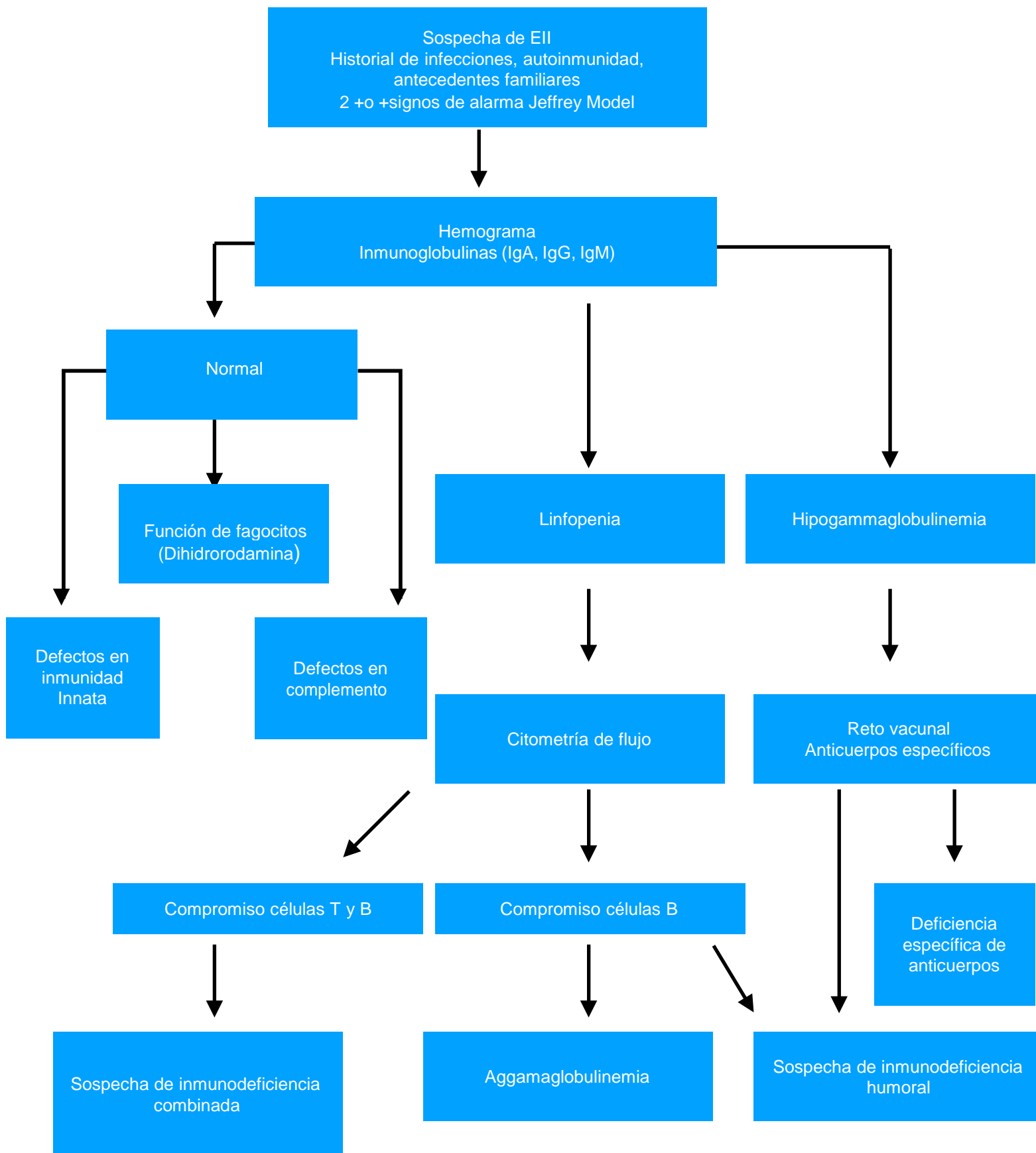
Se produce por un defecto en 21 genes, relacionados con defectos en la reparación del ADN, Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al X. Clínicamente son pacientes con pancitopenia en sangre periférica, con médula ósea hipocelular. Puede relacionarse a otros trastornos como baja talla, hipogonadismo, máculas descritas como de color café con leche y anomalías en extremidades superiores, presentan una fuerte predisposición a enfermedades malignas como linfomas (Miló-Valdés,2022).

10. Fenocopias de errores innatos de la inmunidad

En esta categoría se incluyen desórdenes que se presentan clínicamente como errores innatos de la inmunidad, sin embargo, son secundarios a la presencia de autoanticuerpos o mutaciones somáticas. Por ejemplo, en la candidiasis mucocutánea crónica donde la producción de interleucinas es normal, pero se tienen autoanticuerpos contra la IL 17 y la IL22, por lo que clínicamente se manifiesta como si hubiera deficiencia de las mismas; al igual sucede en las infecciones por salmonella y micobacterias que se deben a un autoanticuerpo contra el interferón gamma. (Raje, 2015).

Otro ejemplo, es el angioedema hereditario por auto anticuerpos anti C1 inhibidor (López-Hernández,2019).

Propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de EII



FLUJOGRAMA N.1 Abordaje diagnóstico en sospecha de error innato de la inmunidad

Referencias

- Acosta M, Torres D. (2020) *Síndrome de DiGeorge/velocardiofacial: reporte de un caso*. Editora Médica Colombiana S. A., Volumen 24, Número 1
- Aggarwal V, Zaffar A, et al. (2020) *Recent advances in elucidating the genetics of common variable immunodeficiency*. Genes & Diseases. 7, 26e37
- Al Herz W, Bousfiha A. (2014) *Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency*. Front immun. Volume 5, Article 162
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. (2014) *Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency*. Front Immunol. 5: 162.
- Amaya L, Rojas M, et al. (2019) *Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review*. Journal of Autoimmunity 99. 52–72
- Ameratunga R, Longhurst H. (2021) *All Primary Immunodeficiency Disorders Inborn Errors of Immunity?* Front. Immunol. 12:706796.
- Amirifar P, Mohammad R, et al. (2019) *Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology*. Pediatr Allergy Immunol. 30:277–288
- Barboza E. (2021). *Diagnóstico molecular como herramienta diagnóstica, pronóstica y de abordaje terapéutico temprano, en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias en Costa Rica*. Universidad de Costa Rica.
- Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R (2012) *Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity*. Front immun. Volume 3. Article 211.
- Battersby A, Cant A. (2016) *Advances in primary immunodeficiencies*, Paediatrics and Child Health
- Berendes H, Bridges R.(1957) *A fatal granulomatosis of childhood: The clinical study of a new syndrome*. Minn. Med. 40, 309–312
- Bezrodnik L, Di Giovanni D, Gómez Raccio A, et al. (2010) *Guías de manejo: vacunas en pacientes con inmunodeficiencias primarias*. Arch Argent Pediatr.108(5):454-464.
- Bousfiha AA, Jeddane L, et al. (2013) *A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside*. J Clin Immunol. 33(6):1078- 87.

Referencias

- Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, et al. (2020) *European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management*. J Clin Immunol. 40:576-91.
- Caballero F, Benegas S, et al. (2018) *Deficiencias de anticuerpos en niños y adolescentes con infecciones recurrentes y/o graves*. Pediatr. (Asunción). 45(2): 141 - 146
- Capalbo D, De Martino L, Giardino G, et al. (2012) *Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: insights into genotype- phenotype correlation*. Int J Endocrinol
- Catucci M, Carmina M, et al. (2012) *Autoimmunity in Wiskott–Aldrich syndrome: an unsolved enigma*. Front immun. Volume 3 Number 1.
- Chapel H, Lucas M, et al. (2008) *Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes*. Blood, Volume 112, Number 2
- Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, et al. (2014) *Primary immune deficiencies. Principles of care*. Front Immunol. Front Immunol.15;5:627.
- Chinen J, Paul Me, Shearer Wt. (2019) *Approach to the Evaluation of the Patient With Suspected Immunodeficiency*. Clinical Immunology. e1. 451-61
- Consonni F, Gambineri E. (2022) *ALPS, FAS, and beyond: from inborn errors of immunity to acquired immunodeficiencies*. Annals of Hematology. 101:469–484
- Cordero E, Goycochea W, et al. (2020) *Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020;38(9):438–443
- De Martino L, Capalbo D, Improda N, et al. (2013) *APECED: a paradigm of complex interactions between genetic background and susceptibility factors*. Front. Pediatr.
- El-Sayed Z, Abramova I, et al. (2019) *X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world*. World Allergy Organization Journal 12 (2019) 100018
- Fischer A, Prevot J. (2017) *Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies*. J Allergy Clin Immunol Volume 140, Number 5
- González de la Calle V, Pérez-Andrés M, Puig Morón N. (2016) *Inmunodeficiencias primarias*. Medicine. 12(21):191-200.
- Gratzinger D, Jaffe E, et al. (2017) *Primary/Congenital Immunodeficiency*. Am J Clin Pathol February 147:204-216

Referencias

- Gupta S, Demirdag Y, Abha A. (2022) *Members of the Regulatory Lymphocyte Club in Common Variable Immunodeficiency*. Front immun. Volume 13. Article 864307
- Haddad E and Hoenig M (2019) *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency (SCID)*. Front. Pediatr. 7:481.
- Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, et al. (2017) *Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study*. Blood. 130:2718–27.
- Heimall JR, Hagin D, Hajjar J, Henrickson SE, et al. (2018) *Use of genetic testing for primary immunodeficiency patients*. J Clin Immunol. 38:320-9.
- Hernández C, Espinosa F, et al. (2016) *Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias*. Revista Alergia México, 63(2), 180-189.
- Huang Q, Liu X, Zhang Y. (2020) *Molecular feature and therapeutic perspectives of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*. J. Genet. Genom. 47, 17–26.
- Janka GE. (2007) *Hemophagocytic syndromes*. Blood Rev. 21: 245-253.
- Kanegane H, Hoshino A, et al. (2018) *Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases*. Allergology International 67, 43e54
- Keefe A, Halbrich M, et al. (2016) *Primary immunodeficiency for the primary care provider*. Paediatr Child Health Volume 21 Number 2
- Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. (2014) *Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States*. JAMA 2014; 312(7):729–38.
- López- Hernández I, Suárez Marcos, et al. (2019) *Enfermedad granulomatosa crónica. Actualización y revisión*. Rev Alerg Mex. 66(2):232-245
- Mahlaoui N, Warnatz K. (2017) *Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood*. J Clin Immunol 37:452–460
- McCusker C, Upton J (2018) *Primary immunodeficiency*. Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14(Suppl 2):61
- McKenna M, Cox F, et al. (2021) *The management of primary immunodeficiencies in a case of classical ataxia telangiectasia*. Elsevier B.V.

Referencias

- Mendoza-Quispe D, Garcia-Gomero D, Cordova-Calderon W. (2017) *Situational diagnosis of primary immunodeficiencies: Preliminary approximation*. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 34(2):346-7.
- Miló- Valdés C, Orraca O, et al. (2022) *Errores innatos de la inmunidad en pacientes oncohematológicos pediátricos de Pinar del Río*. Rev Ciencias Médicas. 26(2) Marzo-Abril e5466
- Modell V, Quinn J. (2017) *Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement* Immunol Res
- Notarangelo L, Bacchetta R. (2020) *Human inborn errors of immunity: An expanding universe*. Sci. Immunol. 5, eabb1662
- Ochs H, Smith E, Puck J. (1999) *PID diseases, genetic approach to CVID and IgA deficiency*. New York, NY: Oxford Press,
- Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U et al (2010) *Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop*. Blood 116:35–41
- Orange J, Ballou M, Stiehm ER, et al. (2012) *Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. J Allergy Clin Immunol , 130(3 Suppl):S1–24.
- Picard C. (2007) *How to diagnose a hereditary immunodeficiency* Rev Prat. 57(15):1671-166.
- Porras O. (2011) *Linfohistiocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrofágica*. Acta Médica Costarricense
- Puck JM. (2019) *Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia*. Immunol Rev. 287:241-52.
- Raje N, Dinakar C. (2015) *Overview of Immunodeficiency Disorders*. Immunol Allergy Clin N Am
- Ramirez-Alejo N, Santos-Argumedo L. (2014) *Innate defects of the IL-12/IFN-gamma axis in susceptibility to infections by mycobacteria and salmonella*. J Interferon Cytokine Res.34:307-17.
- Rivers E, Worth A, et al. (2019) *How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome*. British Journal of Haematology, 185, 647–655

Referencias

- Rosenberg E, Peter B, et al. (2016) *Primary Immune Deficiencies in the Adult: A Previously Underrecognized Common Condition*. J Allergy Clin Immunol Pract
- Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, et al. (2014) ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. J Clin Immunol. 34(4):398-424.
- Sevciovic A, Simoes E. (2021) *Inborn Errors of Immunity: how to diagnose them?* Jornal de Pediatria 97, S84-S90
- Shields A, Patel S. (2017). *The primary immunodeficiency disorders*. Medicine
- Srinivasa B, Alizadehfar R. (2012) *Adult Primary Immune Deficiency: What Are We Missing?* The American Journal of Medicine. Volume 125, number 8.
- Staels F, Collignon T, et al. (2021) *Monogenic Adult-Onset Inborn Errors of Immunity*. Front. Immunol. 12:753978.
- Stray A, Sormo H, Samarakoon P, et al. (2017) *Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders*. J Allergy Clin Immunol Volume 139, Number 1
- Suárez F. (2010) *Immune deficit*. Rev Prat. 60(4):551-558
- Tagle M, Alvarado M, et al. (2014) *Síndrome de hiper IgE: a propósito de tres casos clínicos*. Rev Chil Pediatr. 85 (3): 328-336
- Tangye S, Waleed A, et al. (2019) *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. Journal of Clinical Immunology
- Urriza Ripa I, Villarreal Calvo M, Álvarez García J, et al. (2016) *Enfermedad de Bruton de diagnóstico precoz: importancia de una adecuada historia clínica y los antecedentes familiares*. Rev Pediatr Aten Primaria. 18:e111-e114.
- Wall L, Dimitriades V. (2015) *Specific Antibody Deficiencies*. Immunol Allergy Clin N Am
- Warnatz K, Reinard E. (2012) *Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency*. Front immun. Volume 3. Article 210