

Inmunodeficiencias primarias

Comité de Expertos en Alergia e Inmunología Clínica

Academia Mexicana de Pediatría

Definición

Grupo de enfermedades que surgen por ausencia o funcionamiento anormal de uno o más elementos del sistema inmune (SI). Derivan de defectos congénitos, y sus principales manifestaciones clínicas son las infecciones recurrentes bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias.

Se distinguen de las inmunodeficiencias secundarias en que estas últimas afectan a individuos sanos, inmunocompetentes, que al adquirir enfermedades u otros factores externos que dañan alguna parte de su SI se convierten en inmunocomprometidos. Las causas más comunes de inmunodeficiencia en el mundo son precisamente las adquiridas. Las más importantes entre ellas son la desnutrición y la infección por su gran frecuencia en nuestro medio.

Epidemiología

Son raras, con una frecuencia global aproximada de uno por 10,000 habitantes.

El primer caso descrito fue la agammaglobulinemia de Bruton (1952).¹ De ahí en adelante, con el avance en los conocimientos de la inmunología clínica, el reconocimiento de estos trastornos ha aumentado debido a una mayor disponibilidad de las pruebas inmunológicas de laboratorio en los centros de salud, la mayor habilidad de los médicos para reconocerlos y la descripción reciente de síndromes previamente no conocidos.

Son más frecuentes en el sexo masculino (70-80% de los casos en menores de 15 años de edad), probablemente por los niños que padecen cuadros que se heredan ligados al cromosoma X. La mayoría comienzan en edad temprana, ya que 80% de los casos se diagnostica en menores de cinco años de edad.

La frecuencia relativa observada por el Grupo Latinoamericano para Inmunodeficiencias Primarias (LAGID) (1998) en 1,428 pacientes estudiados en ocho países indica 58% de deficiencias predominantes de

anticuerpos.² Les siguen las deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas con otras anomalías con 18%, síndromes asociados con disfunción de granulocitos 8%, trastornos de la fagocitosis 9%, inmunodeficiencias combinadas 5%, y deficiencias del complemento 2%. Este registro dio inicio en 1993 y la información recopilada es aún incompleta entre los países participantes, por lo cual estos resultados no reflejan aún la real incidencia o prevalencia de estas enfermedades en la región.

Clasificación

La nomenclatura y clasificación utilizadas son las propuestas por el Grupo de Estudio de las Inmunodeficiencias de la Organización Mundial de la Salud (1997).³ Se incluyen las inmunodeficiencias combinadas, las predominantemente de anticuerpos, las predominantemente de células T, y un grupo heterogéneo llamado "otras inmunodeficiencias primarias".

Etiología

La mayoría de las inmunodeficiencias primarias son congénitas y muchas de ellas son además hereditarias. La diferencia identifica posibles mecanismos patogénicos incluyendo detenciones del desarrollo que conduzcan a inmunodeficiencia.

Los últimos avances en inmunobiología y genética han permitido identificar, con gran precisión, las causas de muchas de las inmunodeficiencias primarias conocidas, lo cual permite que el diagnóstico y tratamiento sean a su vez, más específicos y efectivos. Sin embargo, debido a la gran complejidad en el funcionamiento del SI, es probable que algunas de ellas aún no se hayan descrito, y ello convierte a las inmunodeficiencias en un área en crecimiento.

Manifestaciones clínicas

Debido a su carácter congénito y hereditario, la gran mayoría de los pacientes son niños, aunque ocasio-

nalmente se presentan inmunodeficiencias en el adulto. Por esta razón, es importante explorar la historia familiar, buscando infecciones graves y muertes prematuras en parientes cercanos y distantes, consanguinidad y otras enfermedades relacionadas a inmunodeficiencia.⁴

La presencia de inmunodeficiencias primarias también se manifiesta en otras áreas de la patología. Está demostrado que en estos pacientes se encuentran, con mayor frecuencia que en la población general, las alergias, enfermedades autoinmunes y neoplasias.

Sintomatología

Los síntomas y datos físicos de inmunodeficiencia se relacionan con el grado de disfunción del sistema deficiente en particular. Hay características generales, y otras relacionadas con trastornos específicos.⁵

Detención del desarrollo normal: especialmente en los cuadros que se manifiestan a temprana edad, el niño progresa lentamente o no lo logra en absoluto, debido en gran medida a los cuadros de infecciones recurrentes.

Atraso en la caída del cordón umbilical: la permanencia mayor de tres semanas del cordón umbilical sugiere este tipo de trastorno, especialmente a nivel de la quimiotaxis y deficiencias de fagocitosis como la enfermedad granulomatosa crónica.

Diarrea crónica: diarrea, malabsorción y vómitos son comunes en la inmunodeficiencia sin la presencia obligada de un organismo causal específico, además de que los síntomas son agravados por el uso frecuente de antibióticos. La diarrea crónica por *Cryptosporidium* orienta hacia los trastornos de inmunidad celular. Se ha reportado mayor frecuencia de infestación intestinal por *Giardia lamblia*, la cual también se asocia a los casos de malabsorción.

Infecciones: suelen ser graves, frecuentes, con pobre respuesta a tratamiento antibiótico bien instituido, duración que se prolonga más allá de lo habitual, intervalos asintomáticos muy cortos, organismos causales oportunistas, y mayor frecuencia de diseminaciones y complicaciones serias de ellas.

La índole de las infecciones, a menudo proporciona una pista importante del tipo de enfermedad presente. La otitis media bacteriana recurrente y la neumonía son frecuentes en las deficiencias de anticuerpos y los patógenos responsables son a menudo los grampositivos y encapsulados. En cambio, los pacientes con inmunidad celular defectuosa son susceptibles a infecciones por bacterias gramnegativas, hongos, protozoos y virus, que pueden presentarse como neumonía o infección crónica

de la piel y mucosas u otros órganos. Las infecciones debidas a estafilococos, *Nocardia* y bacterias gramnegativas son frecuentes en las deficiencias de fagocitosis. La infección sistémica con gérmenes catalasa positivos (estafilococo habitualmente), es característica de la enfermedad granulomatosa crónica que es la más frecuente de las deficiencias de fagocitosis. Las deficiencias de complemento, especialmente C6, C7 y C8 presentan infecciones recurrentes por *Neisseria*. Las infecciones por organismos oportunistas como *Cryptosporidium*, *Pneumocystis carinii* y *Mycoplasma*, pueden ocurrir en diferentes tipos de inmunodeficiencias.

Ausencia de ganglios linfáticos: a pesar de las infecciones repetidas, en algunos cuadros hereditarios no se palpan los ganglios regionales correspondientes a la infección en estudio (inmunodeficiencia combinada grave). En la mayoría de las otras inmunodeficiencias el tejido linfático responde con crecimiento: linfadenopatías y visceromegalias.

Periodontitis y pérdida de piezas dentales: son particularmente frecuentes en trastornos de los granulocitos.

Citopenia: dependiendo del cuadro en cuestión puede afectar a linfocitos T, B, o ambos. En inmunodeficiencias celulares como el síndrome de DiGeorge, la deficiencia primaria de células T CD4 y en la deficiencia múltiple de citocinas, los linfocitos T están bajos o ausentes. Linfocitos T y B, ambos bajos, en las combinadas como la inmunodeficiencia combinada grave. Otras líneas celulares hematológicas pueden también ser afectadas, como el caso de la pancitopenia de la disgenesia reticular.

Diagnóstico

Aunque la posibilidad de una inmunodeficiencia debe ser considerada en un paciente con "demasiadas infecciones", es importante descartar previamente otras condiciones que conduzcan a infección: defectos anatómicos, obstrucción del flujo normal de secreciones, trauma, o exposición a patógenos que constituyen las causas casi cotidianas de la infección recurrente.⁶

Una de las consultas más frecuentes al inmunólogo clínico es para investigar las bases de las infecciones de repetición en un niño. Los epidemiólogos estadounidenses han calculado que en el niño normal, con SI intacto, se presenta una media de seis episodios de otitis y dos de gastroenteritis durante los primeros dos a tres años de vida, y con respecto a infecciones del tracto respiratorio, se consideran en promedio seis a ocho cuadros en un año durante los primeros diez años de vida. Los niños

que acuden a guarderías o con hermanos mayores en el colegio pueden tener una incidencia todavía mayor de infecciones. Sin embargo, los niños normales superan estas infecciones perfectamente bien, sin complicaciones, y se recuperan completamente entre los episodios. Por el contrario, quienes portan algún defecto en sus defensas inmunológicas presentan infecciones graves y de repetición con características que van más allá de los parámetros establecidos.^{7,8}

El diagnóstico precoz de una inmunodeficiencia primaria es de gran importancia para el paciente y su familia, ya que va a permitir:

1. Implantación de las medidas preventivas para disminuir el número de infecciones en el paciente.
2. Prevención de numerosas consecuencias de estas enfermedades, como la enfermedad pulmonar crónica, problemas supurativos locales, diseminación grave de agentes patógenos.
3. Prevención de complicaciones por el uso de vacunas con virus vivo (desarrollo de poliomielitis).
4. Tratamiento oportuno (inmunoterapia, antibioterapia preventiva, etc.).
5. Oportunidad para el consejo genético.
6. Detección de portadores.
7. Diagnóstico prenatal.

Tratamiento

Además de la terapia antimicrobiana para el tratamiento de las infecciones específicas, están disponibles algunos tipos de inmunoterapia para ayudar en

el control de la inmunodeficiencia, o quizás incluso para curar la enfermedad.

Sustitución con gammaglobulina: se usa en los pacientes con déficit cuantitativo o cualitativo de la formación de anticuerpos, en dosis suficientes para mantener los niveles de IgG por encima de 500 mg/dL, o de los niveles mínimos para el grupo de edad.

Interferón gamma: su uso ha logrado cambiar el pronóstico de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, disminuyendo los episodios infecciosos.

Trasplante de médula ósea: cuando ha sido posible obtener células de donadores genotípicamente iguales, de gemelos idénticos, u otros familiares con HLA idéntico, se ha logrado la reconstitución completa de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave. La utilidad de este método está limitada por la disponibilidad de donadores adecuados. En los últimos años se ha avanzado en el trasplante de médula ósea haploidentica y en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, a partir de sangre de cordón umbilical en inmunodeficiencias celulares y combinadas.

Terapia génica: varios pacientes con deficiencia de adenosina desaminasa han sido tratados con sus propias células transfectadas con el gen que codifica para esta enzima.

Sin embargo, en este tipo de terapia, tan prometedora, persisten problemas aún no resueltos, como la eficiencia de la transferencia de genes y la expresión cualitativamente suficiente del gen.^{7,8}

Acad. María Amparo Faure-Fontenla
Acad. Blanca del Río-Navarro
Acad. Juan José L. Sierra-Monge
Acad. Manuel Baeza-Bacab
Acad. Carlos Arroyave-Hernández-Coordinador

Referencias

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-8.
2. Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo M, García D, Porras MO, Berrón PR, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGID. *J Clin Immunol* 1998; 18: 161-6.
3. Report of a WHO scientific group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997; 109 Supl: 1-28.
4. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997; 278: 1835-41.
5. Shyur S, Hill H. Recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr* 1996; 129: 8-24.
6. Wahn U. Evaluation of the child with suspected primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 71-9.
7. Rosen F. Inmunodeficiencia. En: Roitt I, Brostoff J, Male D, editores. *Inmunología*. 4a ed. Madrid: Harcourt Brace de España S.A.; 1997. p. 21.1-21.10.
8. Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general considerations. En: Stiehm ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1989. p. 157-95.