

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Diagnóstico Clínico de Inmunodeficiencias Primarias**  
**Análisis de caso**

**Ana Daniela Ulloa Navas**

**Medicina**

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 21 de septiembre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ  
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Diagnóstico Clínico de Inmunodeficiencias Primarias**

**Ana Daniela Ulloa Navas**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Alberto Pedroza, PhD

Firma del profesor

---

Quito, 21 de septiembre de 2018

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: Ana Daniela Ulloa Navas

Código: 00112133

Cédula de Identidad: 1715962773

Lugar y fecha: Quito, 21 de septiembre de 2018

## RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias son alteraciones heredadas en el funcionamiento del sistema inmune que predisponen a los individuos afectados a infecciones frecuentes y más severas, a una desregulación del sistema inmune que puede conllevar a enfermedades autoinmunes y a una respuesta inflamatoria anormal y malignidad. La prevalencia de inmunodeficiencias primarias se estima aproximadamente en 1 en 2.000 nacidos vivos, en Estados Unidos (Bonilla, y otros, 2015). En Ecuador actualmente no existe una base de datos de estas enfermedades por lo que no se tiene datos de la prevalencia, aunque se cree que la mayoría de los niños no han sido diagnosticados. El proceso diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria puede ser demorado y conllevar una gran carga económica por lo que todo médico general debe estar en la capacidad de sospechar del diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria y establecer un diagnóstico clínico, de manera que los pacientes que las padecen puedan acceder a un manejo temprano. Este trabajo ilustra el caso de un paciente masculino de 1 mes de edad que acude al hospital por presentar un cuadro de neumonía y durante su hospitalización presenta tres episodios de shocks sépticos por organismos multirresistentes, lo que lleva a sospechar de una inmunodeficiencia primaria, probablemente una inmunodeficiencia severa combinada. En este trabajo se realizará también una revisión literaria de las inmunodeficiencias primarias y las inmunodeficiencias severas combinadas.

*Palabras Clave:* Diagnóstico clínico, Inmunodeficiencias Primarias, Inmunodeficiencias Severas Combinadas.

## ABSTRACT

Primary immunodeficiencies are inherited disorders of the immune system function, that predispose affected individuals to recurrent and more severe infection, dysregulation of the immune system that can lead to autoimmune conditions and an abnormal inflammatory response and malignancy. The prevalence of primary immunodeficiencies in the United States is estimated in 1 2000 live births (Bonilla, y otros, 2015). Currently in Ecuador, there is no data about these conditions, so there is no estimated prevalence, although it is believed that most of the children have not been diagnosed. The diagnostic process of a primary immunodeficiency can be delayed and carry a heavy economic burden so that all general practitioners should be able to suspect the diagnosis of a primary immunodeficiency and establish a clinical diagnosis, so that patients who suffer from these diseases can get an early management. This is a case report of a 1-month old male patient who is admitted to the hospital with pneumonia, and who during his hospitalization presents three episodes of septic shock caused by multiresistant organisms, which leads to suspicion of a primary immunodeficiency, probably a severe immunodeficiency combined immunodeficiency. In this work we will also present a literature review about primary immunodeficiencies and severe combined immunodeficiencies.

Palabras Clave: Clinical diagnosis, Primary immunodeficiencies, Severe combined immunodeficiencies.

## TABLA DE CONTENIDO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUMEN</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>CASO CLÍNICO</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS</b> .....           | <b>19</b> |
| Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias ..... | <b>20</b> |
| Evaluación inicial de inmunodeficiencias primarias .....           | <b>24</b> |
| Inmunodeficiencias severas combinadas .....                        | <b>27</b> |
| Epidemiología .....  | 28        |
| Fisiopatología .....   | 28        |
| Clasificación .....  | 30        |
| Diagnóstico .....  | 31        |
| Manejo .....   | 34        |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....                            | <b>36</b> |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Resultados de biometría hemática .....   | 13 |
| Tabla 2. Resultados de química sanguínea .....  | 13 |
| Tabla 3. Resultados de gasometría arterial .....  | 13 |
| Tabla 4. Resultados de cultivo y antibiograma de muestras de secreción traqueal, sangre y orina ..... | 15 |
| Tabla 5. Resultados de cultivo y antibiograma de punta de catéter venoso central .....                | 16 |
| Tabla 6. Resultados de prueba de VIH .....  | 17 |
| Tabla 7. Resultados de biometría hemática .....   | 18 |
| Tabla 8. Resultados de cuantificación de inmunoglobulinas séricas.....                                | 18 |
| Tabla 9. Resultados de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo.....                      | 18 |
| Tabla 10. Resultados de TRECs y KRECs .....   | 18 |
| Tabla 11. Signos de alarma de inmunodeficiencias primarias.....                                       | 21 |
| Tabla 12. Características clínicas de inmunodeficiencias primarias .....                              | 22 |
| Tabla 13. Signos sugestivos de inmunodeficiencias primarias .....                                     | 23 |
| Tabla 14. Pruebas de tamizaje para inmunodeficiencias primarias .....                                 | 27 |
| Tabla 15. Defectos genéticos causantes de SCID.....   | 30 |
| Tabla 16. Definiciones de SCID.....   | 31 |
| Tabla 17. Criterios diagnósticos para SCID .....  | 34 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Radiografía de tórax portátil anteroposterior ..... | 14 |
| Figura 2. Radiografía de tórax portátil anteroposterior ..... | 17 |

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias constituyen un grupo de desórdenes genéticos que causan defectos en el sistema inmune, que a su vez conllevan a un aumento en la susceptibilidad a infecciones. Actualmente se han identificado más de 200 anomalías genéticas asociadas a inmunodeficiencias primarias (Lehman, Hernandez-Trujillo, & Ballow, 2015). Al ser un grupo de desórdenes con etiologías genéticas diversas, las inmunodeficiencias pueden manifestarse desde infecciones bacterianas recurrentes y crónicas hasta condiciones con implicación multisistémica (Lehman, Hernandez-Trujillo, & Ballow, 2015).

En la población pediátrica, la presentación clínica más común incluye infecciones recurrentes de oídos, senos paranasales, pulmonares, diarreas y falla de medro; sin embargo, estas condiciones también se encuentran comúnmente en niños que no padecen de inmunodeficiencias primarias (Reust, 2013). Estos elementos complican el reconocimiento y diagnóstico de estas condiciones.

Adicionalmente, estos trastornos, pueden presentar un espectro muy variable en cuanto a patogenia inmunológica y severidad. Estas pueden afectar a distintos componentes de la respuesta inmune innata y adaptativa, como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, proteínas del complemento, células NK y linfocitos T y B. Todos estos factores que resultan en un bajo índice de sospecha y a la vez en un retraso importante en el diagnóstico de la enfermedad (Lehman, Hernandez-Trujillo, & Ballow, 2015).

A pesar de esto, las inmunodeficiencias primarias, son desórdenes más comunes de lo que se cree; especialmente en Ecuador, en donde no se cuenta con una base de datos o información sobre la prevalencia de estas enfermedades. Y aún en otros países, sigue habiendo un retraso considerable entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria. El diagnóstico temprano es crítico para poder realizar intervenciones en las inmunodeficiencias primarias y de esta manera evitar morbilidad y mortalidad en los pacientes que las padecen (Lehman, Hernandez-Trujillo, & Ballow, 2015).

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 1 mes 11 días es transferido a cuidados intensivos pediátricos por dificultad respiratoria y masa cervical izquierda.

Durante su embarazo, su madre se realiza 7 controles prenatales y 2 ecografías, siendo estas normales; recibe suplementos de hierro y ácido fólico; presenta como complicación una vaginosis en el tercer trimestre con tratamiento tópico.

Nace por parto cefalovaginal a las 41 semanas de edad gestacional; al nacimiento presenta llanto inmediato, con un puntaje de APGAR 7-8 al minuto 1 y 5 respectivamente. Su peso fue de 3150 gramos (percentil 34), su talla de 50 cm (percentil 50) y perímetro cefálico de 35.5 cm (percentil 74). Su grupo sanguíneo es O Rh (+). Es dado de alta a las 48 horas junto a su madre, sin complicaciones.

Su madre es una mujer de 28 años, con instrucción secundaria, ama de casa, casada, de religión católica, sin antecedentes personales o familiares de importancia, su grupo sanguíneo es O Rh (+). Ha tenido un embarazo previo hace 6 años, en donde tiene una niña por parto cefalovaginal sin complicaciones. Su padre tiene 27 años, instrucción secundaria, trabaja en un restaurante, casado, católico, no antecedentes personales o familiares de importancia, su grupo sanguíneo A Rh (+). Tiene una hermana materna de 6 años, que actualmente vive sana.

Actualmente recibe alimentación en base a seno materno; ha sido vacunado contra Hepatitis B al nacer; ha tenido un desarrollo psicomotor adecuado- conversa, sonrío, presenta movimientos espontáneos. Como antecedente patológico, fue hospitalizado durante 22 días, a los 11 días de vida por neumonía tratada con ampicilina y gentamicina y es dado de alta con antibioticoterapia ambulatoria con ampicilina + sulbactam. Durante esta hospitalización se evidencia una masa en su región cervical izquierda con apariencia quística, es dado de alta en espera de recepción en un centro de mayor complejidad para resolución quirúrgica.

Cinco días luego de la hospitalización, sus padres notan dificultad para respirar progresiva con periodos de apnea por lo que es llevado al hospital en donde se realizan exámenes de laboratorio y una radiografía de tórax y es diagnosticado con neumonía por aspiración por lo que se inicia antibioticoterapia con clindamicina y es transferido a un hospital de tercer nivel. Durante su transferencia presenta un paro cardiorrespiratorio por el cual recibe reanimación (ventilación y compresiones torácicas); es intubado y transferido a la unidad de intensivos pediátricos de este hospital.

Al examen físico, sus signos vitales son: presión arterial de 112/74 mmHg, frecuencia cardiaca de 130 lpm, frecuencia respiratoria 24 rpm, saturación de oxígeno 98% con entubación endotraqueal, y temperatura axilar de 37 °C. Paciente bajo el efecto de sedoanalgesia, deshidratado, afebril con una escala de coma de Glasgow 3T/15. Pupilas isocóricas, normorreactivas, mucosas orales secas, ORF levemente eritematosa  
Cuello: masa blanda en región cervical izquierda, de 5 x 4 cm aproximadamente, adherida a planos profundos. Tórax: ventilación mecánica invasiva, corazón rítmico, no soplos,

pulmones con buena entrada de aire, estertores finos bibasales. Abdomen: suave, depresible, RHA presentes, no visceromegalias. Extremidades: no edemas, pulsos presentes, llenado capilar 5 segundos.

Se realizan exámenes de laboratorio y de imagen:

| Biometría hemática |                              | Intervalo de referencia    |
|--------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>Leucocitos</b>  | 4690/mm <sup>3</sup>         | 6000-17500/mm <sup>3</sup> |
| <b>Neutrófilos</b> | 2350/mm <sup>3</sup> (50.1%) | 780-5775/mm <sup>3</sup>   |
| <b>Linfocitos</b>  | 1599/mm <sup>3</sup> (34.1%) | 2460-12400/mm <sup>3</sup> |
| <b>Monocitos</b>   | 652/mm <sup>3</sup> (13.9%)  | 240-1225/mm <sup>3</sup>   |
| <b>Eosinófilos</b> | 33/mm <sup>3</sup> (0.7%)    | 0-525/mm <sup>3</sup>      |
| <b>Hemoglobina</b> | 8.5 g/dl                     | 9-14 g/dl                  |
| <b>Hematocrito</b> | 24.9%                        | 28-42%                     |
| <b>VCM</b>         | 91.5 fl                      | 77-115 fl                  |
| <b>HbCM</b>        | 31.3 pg                      | 26-34 pg                   |
| <b>CHbCM</b>       | 34.1 g/dl                    | 29-37 g/dl                 |
| <b>Plaquetas</b>   | 474.000/mm <sup>3</sup>      | 150-450/mm <sup>3</sup>    |

Tabla 1. Resultados de biometría hemática

| Química sanguínea          |            | Intervalo de referencia   |
|----------------------------|------------|---|
| <b>Urea</b>                | 19.8 mg/dl | 5-41 mg/dl  |
| <b>Nitrógeno ureico</b>    | 9 mg/dl    | 5-18 mg/dl  |
| <b>Creatinina</b>          | 0.33 mg/dl | 0.2-0.4 mg/dl   |
| <b>Proteína C Reactiva</b> | 5 mg/l     | 0-10 mg/l   |
| <b>Procalcitonina</b>      | 0.13 ng/ml | Negativo: ≤0.05 ng/ml<br>Riesgo bajo: < 0.50 ng/ml<br>Riesgo moderado: 0.5-2 ng/ml<br>Riesgo alto: >2 ng/ml |
| <b>Sodio</b>               | 141        | 130-145 mEq/l   |
| <b>Potasio</b>             | 4          | 4.1-5.3 mEq/l   |

Tabla 2. Resultados de química sanguínea

| Gasometría arterial |            |
|---------------------|------------|
| <b>pH</b>           | 7.24       |
| <b>pCO2</b>         | 58 mmHg    |
| <b>pO2</b>          | 71 mmHg    |
| <b>HCO3</b>         | 24.9 mEq/l |
| <b>Lactato</b>      | 0.4 mmol/l |

Acidosis respiratoria con  
compensación  
metabólica

Tabla 3. Resultados de gasometría arterial

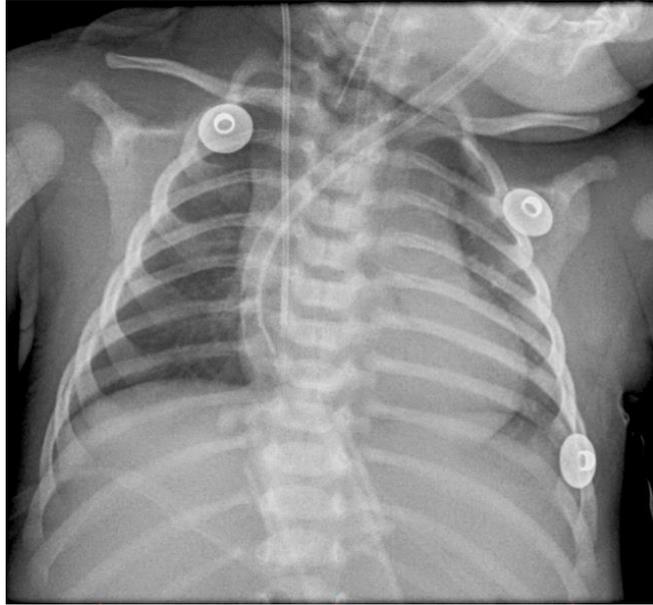


Figura 1. Radiografía de tórax portátil anteroposterior

Es ingresado a cuidados intensivos pediátricos bajo sedoanalgesia con ventilación mecánica invasiva en donde se evidencia hipotensión por lo que se inicia resucitación con fluidos sin evidenciarse mejoría por lo que se cataloga como un shock séptico refractario a volumen de foco pulmonar y se inicia infusión con catecolaminas (noradrenalina). Adicionalmente se administra antibióticoterapia con ceftriaxona. Al tercer día de su ingreso, el paciente continúa inestable y presenta alzas térmicas que no ceden con medios físicos y paracetamol por lo que se toman cultivos de orina, sangre y secreción traqueal y rota antibióticoterapia a cefepime y vancomicina. Con este nuevo régimen el paciente no presenta alzas térmicas, sin embargo, no se nota una mejoría del estado hemodinámico por lo que se categoriza como un shock séptico refractario a catecolaminas y se inicia hidrocortisona. Por evidencia de masa a nivel cervical izquierdo, se decide realizar exámenes y se punciona la masa obteniéndose 20 ml de líquido seroso.

Se obtienen los resultados de los cultivos en donde se encuentran:

| Secreción traqueal  | Sangre   | Orina                         |
|---|--|-------------------------------|
| Recuento de colonias: $10^2$<br><i>Escherichia coli</i> (BLEE)<br>– Ciprofloxacina: Resistente<br>– Amikacina: Sensible<br>– Gentamicina: Sensible<br>– Meropenem: Sensible<br>– Piperacilina+Tazobactam: Sensible<br>– Ertapenem: Sensible | Klebsiella oxytoca<br>– Ciprofloxacina: Sensible<br>– Levofloxacino: Sensible<br>– Amikacina: Resistente<br>– Gentamicina: Resistente<br>– Piperacilina+Tazobactam: Resistente<br>– Ertapenem: Sensible<br>– Meropenem: Intermedio | Sin desarrollo tras 72 horas. |

Tabla 4. Resultados de cultivo y antibiograma de muestras de secreción traqueal, sangre y orina

Se decide realizar en el quirófano una linfangiectomía izquierda con administración de bleomicina para esclerosar la masa y retiro y colocación de un nuevo catéter venoso central. Se manda la punta de este catéter para cultivo para descartar bacteriemia asociada a vía central. Adicionalmente, en una biometría hemática de control se evidencia leucocitosis por lo que nuevamente se rota el esquema antibiótico a vancomicina y meropenem. Se evidencia una mejoría clínica, especialmente en estado hemodinámico por lo que se suspenden los vasoactivos. Se completa esquema antibiótico completando 9 días de vancomicina y 8 días de meropenem. No obstante, días después el paciente se muestra nuevamente febril con alteración del estado hemodinámico por lo que se inicia de nuevo resucitación con fluidos sin obtenerse una buena respuesta, iniciándose por otra ocasión terapia con vasoactivos. Se obtiene de resultado del cultivo de la punta del catéter:

| Catéter Venoso Central                |
|---------------------------------------|
| Klebsiella oxytoca KPC                |
| – Ciprofloxacina: Sensible            |
| – Levofloxacino: Sensible             |
| – Amikacina: Resistente               |
| – Gentamicina: Resistente             |
| – Meropenem: Resistente               |
| – Piperacilina+Tazobactam: Resistente |
| – Ertapenem: Resistente               |
| – Colistina: Sensible                 |

Tabla 5. Resultados de cultivo y antibiograma de punta de catéter venoso central

Con este resultado se inicia nuevamente antibioticoterapia con ciprofloxacino y colistina con los que inicialmente se obtiene una respuesta favorable, persistiendo con leucocitosis; dos días después, nuevamente el paciente se presenta taquicárdico, febril, con leucocitosis marcada con neutrofilia e incremento de parámetros inflamatorios por lo que cataloga este cuadro como un nuevo cuadro séptico y se inicia fluconazol como terapia empírica. A pesar de esto, se lo logra extubar manteniendo una buena mecánica ventilatoria. El paciente continúa presentando alzas térmicas, tendencia a la taquicardia, mal reflejo de succión, hipoactivo y en una radiografía de tórax de control se evidencian infiltrados por lo que se añade a la antibioticoterapia actual, cefepime.



Figura 2. Radiografía de tórax portátil anteroposterior

Al tratarse de un paciente que presenta tres episodios catalogados como shock séptico durante su hospitalización y una neumonía que requiere hospitalización a los 10 días de vida, se decide interconsultar al servicio de inmunología pediátrica para estudio de inmunodeficiencias. Por lo que se realizan nuevos exámenes entre los que se incluyen una nueva biometría hemática, una citometría de flujo para linfocitos T y B y una cuantificación de inmunoglobulinas, con los siguientes resultados:

|   |             |
|---|-------------|
| <b>VIH</b><br>(anti-VIH1/ anti-VIH2/ p24) | No reactivo |
|---|-------------|

Tabla 6. Resultados de prueba de VIH

| Biometría hemática |                              | Intervalo de referencia para la edad |
|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Leucocitos</b>  | 10860/mm <sup>3</sup>        | 6000-17500/mm <sup>3</sup>           |
| <b>Neutrófilos</b> | 7942/mm <sup>3</sup> (73%)   | 780-5775/mm <sup>3</sup>             |
| <b>Linfocitos</b>  | 1095/mm <sup>3</sup> (10%)   | 2460-12400/mm <sup>3</sup>           |
| <b>Monocitos</b>   | 1606/mm <sup>3</sup> (14.7%) | 240-1225/mm <sup>3</sup>             |

|                    |                            |                         |
|--------------------|----------------------------|-------------------------|
| <b>Eosinófilos</b> | 217/mm <sup>3</sup> (1.9%) | 0-525/mm <sup>3</sup>   |
| <b>Hemoglobina</b> | 10.6 g/dl                  | 9-14 g/dl               |
| <b>Hematocrito</b> | 31.8%                      | 28-42%                  |
| <b>VCM</b>         | 88.1 fl                    | 77-115 fl               |
| <b>HbCM</b>        | 29.4 pg                    | 26-34 pg                |
| <b>CHbCM</b>       | 33.3 g/dl                  | 29-37 g/dl              |
| <b>Plaquetas</b>   | 462.000/mm <sup>3</sup>    | 150-450/mm <sup>3</sup> |

Tabla 7. Resultados de biometría hemática

| Inmunoglobulinas |             | Intervalo de referencia para la edad |
|------------------|-------------|--------------------------------------|
| <b>IgG</b>       | 620.4 mg/dl | 311 – 549 mg/dl                      |
| <b>IgA</b>       | 36.2 mg/dl  | 8 – 34 mg/dl                         |
| <b>IgM</b>       | 42.0 mg/dl  | 19 – 41 mg/dl                        |

Tabla 8. Resultados de cuantificación de inmunoglobulinas séricas

| Subpoblaciones linfocitarias |              | Intervalo de referencia para la edad |
|------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| <b>Linfocitos CD19+</b>      | 96 cel/μl    | 200 – 1500 cel/μl                    |
| <b>Linfocitos CD20+</b>      | 112 cel/μl   | 200 – 1500 cel/μl                    |
| <b>Linfocitos CD4+</b>       | 620.4 cel/μl | 1460 – 5116 cel/μl                   |
| <b>Linfocitos CD8+</b>       | 36.2 cel/μl  | 650 – 2459 cel/μl                    |
| <b>Linfocitos CD3+</b>       | 42.0 cel/μl  | 2070 – 6540 cel/μl                   |
| <b>Relación C4+/CD8+</b>     | 0.4          | 1.3 – 1.5                            |

Tabla 9. Resultados de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo

| Niveles      |              | Intervalo de referencia |
|--------------|--------------|-------------------------|
| <b>TRECs</b> | 30/μl        | <b>Normal:</b> ≥25/μl   |
|              |              | <b>Anormal:</b> <25/μl  |
| <b>KRECs</b> | Indetectable | <b>Normal:</b> ≥20/μl   |
|              |              | <b>Anormal:</b> <20/μl  |

Tabla 10. Resultados de TRECs y KRECs

Se puede observar una linfopenia con conteo bajo de subpoblaciones de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> y linfocitos B; sin embargo, los niveles de inmunoglobulinas se encuentran en niveles normales. Es diagnosticado con una inmunodeficiencia primaria, probablemente una inmunodeficiencia severa combinada a confirmar con análisis genético del paciente y de sus padres.

Se le administra inmunoglobulina intravenosa (400 mg/kg) con lo que se decide su alta para continuar el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa mensual de manera ambulatoria y con controles periódicos.

## **DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS**

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de desórdenes genéticos heterogéneos que causan un aumento en la susceptibilidad a infecciones por ciertos microorganismos, autoinmunidad, desregulación genética, enfermedades alérgicas, desórdenes autoinflamatorios y tumores malignos. Estos desórdenes son más comunes de lo que se piensa y dado que se pueden presentar con fenotipos atípicos, presentan un reto en su diagnóstico (Ochs & Hagin, 2014).

Un factor que influencia los resultados de los pacientes es el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y el diagnóstico, ya que en la práctica clínica existen una serie de dificultades en el reconocimiento de estas enfermedades. A pesar de esto, es importante poder realizar un diagnóstico temprano de una inmunodeficiencia primaria para poder iniciar tratamiento precoz que pueda prevenir morbilidad y mortalidad (Lehman, Hernandez-Trujillo, & Ballow, 2015).

## Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias

Generalmente, las inmunodeficiencias primarias se manifiestan como infecciones recurrentes. Las infecciones recurrentes son a infecciones múltiples, en varias localizaciones anatómicas, de larga duración o de gran severidad. Se ha definido infecciones recurrentes como dos o más infecciones severas en un año, tres o más infecciones respiratorias en un año o haber necesitado antibióticos por dos meses en un año. De la misma manera, las infecciones severas se refieren a infecciones con fiebre persistente, que no responden a antibióticos orales o han necesitado antibióticos intravenosos u hospitalización, infecciones causadas por microorganismos inusuales, que presentan complicaciones inusuales o con anomalías de laboratorio persistentes (Stiehm, 2017).

Para facilitar el reconocimiento de las inmunodeficiencias primarias, la fundación Jeffrey Modell ha creado signos de alarma que pueden orientar a los médicos y pacientes hacia una sospecha diagnóstica de una inmunodeficiencia primaria (Lehman, Hernandez-Trujillo, & Ballow, 2015). Si el paciente presenta dos o más de estos 10 signos, se sugiere una evaluación más profunda y referencia a un especialista (Jeffrey Modell Foundation, 2016).

| 10 signos de alarma   |   |
|---|---|
| Niños   | Adultos   |
| Cuatro o más infecciones de oídos nuevas en un año.           | Dos o más infecciones de oídos nuevas en un año                                     |
| Dos o más infecciones de senos paranasales graves en un año.  | Dos o más infecciones de senos paranasales nuevas en un año, en ausencia de alergia |
| Dos meses o más de tratamiento antibiótico con escaso efecto. | Una neumonía al año por más de un año.  |

|   |  |
|---|--|
| Dos o más neumonías en un año.  | Diarrea crónica con pérdida de peso.   |
| Dificultad de un para ganar de peso o crecer normalmente.             | Infecciones virales recurrente (resfriados, herpes, verrugas, condilomas)        |
| Abscesos en órganos o abscesos cutáneos profundos recurrentes.        |  |
| Aftas persistentes en la boca o infecciones micóticas en la piel.     | Candidiasis persistente o infección por hongos en la piel u otros lugares.       |
| Necesidad de antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones. | Necesidad recurrente de antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones. |
| Dos o más infecciones profundas, incluyendo septicemia.               | Infección por una mycobacteria tuberculosa normalmente inocua.                   |
| Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria.                |  |

Tabla 11. Signos de alarma de inmunodeficiencias primarias

(Jeffrey Modell Foundation, 2016)

Otras características clínicas de una inmunodeficiencia primaria incluyen complicaciones de vacunas con microorganismos vivos como rotavirus, varicela, y Bacilo Calmette-Guérin; lesiones que no cicatrizan; lesiones cutáneas extensas; autoinmunidad y fiebre no explicada; linfopenia persistente y signos sindrómicos típicos (Stiehm, 2017).

Las características clínicas que se presenten en el paciente son útiles para orientar a que nivel del sistema inmunitario se encuentra el defecto:

| Defecto inmunitario          | Características clínicas   |
|------------------------------|--|
| <b>Defectos de células B</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infecciones piogénicas recurrentes por microorganismos extracelulares encapsulados (<i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, <i>Streptococcus</i> del grupo A)</li> <li>– Otitis, sinusitis, neumonías recurrentes, bronquiectasias y conjuntivitis</li> <li>– Pocas infecciones fúngicas y virales, excepto por enterovirus y poliomielitis</li> <li>– Diarrea, especialmente por infección por <i>Giardia lamblia</i></li> <li>– Mínimo retardo del crecimiento</li> <li>– Compatible con la supervivencia hasta la vida adulta o por varios años después del inicio a menos de que ocurra alguna complicación</li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Defecto del complemento</b></p>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infecciones bacterianas recurrentes por microorganismos extracelulares encapsulados (<i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i>)</li> <li>– Susceptibilidad a infecciones recurrentes por <i>Neisseria meningitidis</i></li> <li>– Aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes</li> <li>– Infecciones recurrentes y severas de piel y de vías respiratorias</li> </ul>  |
| <p><b>Defectos de células T</b></p>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infecciones recurrentes por microorganismos poco virulentos u oportunistas (hongos como <i>Candida</i> sp, <i>Mycobacteria</i>, virus, protozoarios y bacterias)</li> <li>– Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i></li> <li>– Retardo de crecimiento, malabsorción, diarrea y falla de medro</li> <li>– Anergia</li> <li>– Enfermedad injerto contra hospedador</li> <li>– Reacciones fatales por vacunas por microorganismos vivos (BGC)</li> <li>– Alta incidencia de malignidad</li> <li>– Poca supervivencia después de la niñez</li> </ul>   |
| <p><b>Defectos de neutrófilos</b></p>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infecciones dermatológicas recurrentes con bacterias como <i>Staphylococcus</i> spp, <i>Pseudomonas</i> spp y <i>Escherichia coli</i>, y hongos como <i>Aspergillus</i></li> <li>– Abscesos subcutáneos, pulmonares y hepáticos</li> <li>– Infecciones pulmonares que contribuyen a enfermedad crónica</li> <li>– Infecciones de huesos y articulaciones</li> <li>– Gingivitis crónica, enfermedad periodontal y úlceras orales</li> <li>– Retraso en la separación del cordón umbilical</li> <li>– Abscesos piógenos en sitios de infección</li> <li>– Dificultad en la cicatrización</li> </ul> |
| <p><b>Defectos de la señalización de los TLR</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infecciones tempranas por <i>Staphylococcus</i> spp, <i>Streptococcus</i> spp y <i>Pseudomonas</i> spp</li> <li>– Respuesta sistémica a infección defectuosa o retardada (fiebre, reactantes de fase aguda)</li> <li>– Afecta a recién nacidos, infantes y niños</li> <li>– Ausencia de infecciones invasivas después de la adolescencia</li> </ul>   |

Tabla 12. Características clínicas de inmunodeficiencias primarias

(Stiehm, 2017) (Stiehm, Niehues, & Levy, Recognition of immunodeficiency in the newborn period, 2017).

Adicional a las infecciones, existen otros signos que nos pueden encaminar hacia algunos tipos de inmunodeficiencias:

| Enfermedad                                | Signos sugestivos  |
|---|--|
| <b>Inmunodeficiencia severa combinada</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Screening neonatal anormal</li> <li>– Linfopenia</li> <li>– Falla de medro</li> <li>– Diarrea</li> <li>– Rash o eczema</li> </ul>   |
| <b>Enfermedad granulomatosa crónica</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Falla de medro</li> <li>– Diarrea o colon irritable</li> <li>– Cicatrizacion anormal</li> <li>– Hepatoesplenomegalia o linfadenitis</li> <li>– Infecciones por microorganismos inusuales</li> </ul>                                     |
| <b>Síndrome de Wiskott-Aldrich</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Trombocitopenia congénita</li> <li>– Diarrea sanguinolenta</li> <li>– Rash eczematoso</li> </ul>  |
| <b>IPEX</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diarrea acuosa severa por enteropatía</li> <li>– Diabetes mellitus tipo 1</li> <li>– Citopenias autoinmunes</li> <li>– Eczema</li> <li>– Alergias alimentarias severas</li> </ul>   |
| <b>Síndrome hiper-IgM</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diarrea</li> <li>– Falla de medro</li> <li>– Hepatopatía o colangitis esclerosante</li> <li>– Infecciones oportunistas típicas (<i>Pneumocystis</i>, <i>Cryptosporidium</i>, <i>Histoplasma</i>)</li> </ul>                             |
| <b>Lifohistiocitosis hemofagocítica</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fiebre</li> <li>– Hepatoesplenomegalia o linfadenopatías</li> <li>– Citopenias</li> <li>– Pruebas de función hepática anormales</li> <li>– Niveles de ferritina elevado</li> <li>– Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia</li> </ul> |

Tabla 13. Signos sugestivos de inmunodeficiencias primarias

(Ochs & Hagin, 2014).

## **Evaluación inicial de inmunodeficiencias primarias**

Al evaluar una inmunodeficiencia, se debe recolectar una historia clínica completa, la cual debe incluir:

- Historia neonatal: en búsqueda de infecciones maternas, comportamientos de riesgo, exposiciones a toxinas, medicación que puedan orientar hacia una inmunodeficiencia secundaria; datos antropométricos al nacimiento, presencia de ictericia, distrés respiratorio o necesidad de cuidados intensivos neonatales.
- Crecimiento y desarrollo: considerar el crecimiento en cuanto a peso, talla y perímetro cefálico de los niños; evaluar el desarrollo motor (motricidad fina y gruesa), cognitivo, social, emocional y de lenguaje
- Historial de inmunizaciones: revisar el historial de inmunizaciones, considerando también efectos adversos hacia cualquier vacuna, especialmente vacunas con virus vivos. Este historial puede usarse también al valorar títulos de anticuerpos al evaluar su función.
- Medicación: especialmente tomar en cuenta medicación inmunosupresora, como glucocorticoides
- Alergias
- Antecedentes patológicos personales: enfermedades de la infancia, hospitalizaciones pasadas o enfermedades autoinmunes
- Antecedentes quirúrgicos

- Antecedentes familiares: indagar acerca de familiares con enfermedades similares, infecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes, malignidad hematológica o muerte inexplicada
- Consanguinidad
- Historia social: ocupación del paciente o de sus padres, ambiente en el que se desenvuelve, suministro de agua, mascotas, etc
- Historial de infecciones: en donde se incluye la edad de inicio, duración, frecuencia, sitio de infección, microorganismo (en caso de ser identificado), tratamiento usado y la respuesta a este (Stiehm, 2017).

Posteriormente se realizará un examen físico en busca de signos sugestivos o que descarten inmunodeficiencias.

- Apariencia general, comportamiento y actividad del paciente, además de apariencia o rasgos dismórficos
- Crecimiento y desarrollo: crecimiento retrasado o desproporcional
- Piel y anexos: cabello o dientes anormales, distrofia ungueal, eczema, albinismo, piel pálida, verrugas, alopecia, vitíligo, petequias, telangiectasias, etc
- Ojos: lesiones retinianas
- Oídos: otorrea o perforaciones de membrana timpánica
- Boca: gingivoestomatitis, periodontitis, aftas, úlceras orales, candidiasis, apiñamiento dental, incisivos cónicos
- Tejido linfóide: ausencia de nódulos linfoides o amígdalas o linfadenopatías, hepato/esplenomegalia, asplenia (Stiehm, 2017) (De Vries & European Society for Immunodeficiencies, 2011).

De sospechar de una inmunodeficiencia se debe continuar el abordaje diagnóstico mediante exámenes de laboratorio el cual debe incluir una biometría hemática completa con diferencial, electrolitos, glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, albúmina y un examen elemental y microscópico de orina para descartar otro tipo de enfermedades sistémicas y pruebas para descartar infección por VIH (Stiehm, 2017). La biometría hemática sirve como tamizaje para desórdenes de células T o de la función fagocítica. Se debe considerar que el conteo linfocitario absoluto depende de la edad; por lo que para considerar un desorden de linfocitos T el conteo linfocitario debe ser menor a dos desviaciones estándar para la edad. Para estudiar más a detalle los desórdenes de células T, se puede también utilizar pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada a *Candida*, parotiditis o tétanos en niños mayores a un año o un análisis de subpoblaciones linfocitarias a cualquier edad. En cuanto a desórdenes fagocíticos, deben sospecharse en presencia de neutropenia y anomalías en los gránulos de los neutrófilos; sin embargo, con un conteo normal de neutrófilos se pueden realizar pruebas de función granulocitaria. Para evaluar desórdenes de células B se puede realizar cuantificación de inmunoglobulinas séricas y titulación de anticuerpos IgG dirigidos hacia vacunas previamente recibidas para evaluar la respuesta a la vacunación. Finalmente, para estudiar desórdenes del complemento, se tiene que revisar tanto la vía clásica como la alternativa; la vía clásica se verifica con un ensayo de CH50 (actividad hemolizante del complemento). De obtener resultados anormales en esta prueba, se debe también evaluar la vía alternativa mediante los ensayos de AH50 o CH100 (Reust, 2013) (Hernandez-Trujillo, 2015).

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Linfocitos B</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inmunoglobulinas séricas</li> <li>– Respuesta de anticuerpos a vacunación</li> </ul>  |
| <b>Neutrófilos</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Conteo absoluto de neutrófilos</li> <li>– Test de explosión oxidativa</li> </ul>  |
| <b>Complemento</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Actividad hemolizante del complemento 50% (CH50)</li> <li>– Actividad de la vía alternativa del complemento 100% (AP100)</li> </ul> |
| <b>Linfocitos T</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Conteo absoluto de linfocitos</li> <li>– Análisis de subpoblaciones linfocitarias</li> </ul>  |

Tabla 14. Pruebas de tamizaje para inmunodeficiencias primarias

(Subbarayan, y otros, 2011).

Si mediante esta evaluación se obtiene una fuerte sospecha diagnóstica de inmunodeficiencia primaria se debe referir al paciente hacia un especialista. El diagnóstico definitivo de una inmunodeficiencia primaria requiere exámenes más avanzados para guiar las opciones de tratamiento y el pronóstico (Stiehm, 2017).

### Inmunodeficiencias severas combinadas

Las inmunodeficiencias severas combinadas (severe combined immunodeficiency, SCID) son un grupo heterogéneo de enfermedades heredadas que tienen como característica común una falla en el desarrollo y función de la inmunidad celular y humoral (linfocitos T y B), y en ocasiones puede involucrar también a las células natural killer (NK). Estas enfermedades resultan de un defecto intrínseco en el programa de diferenciación de linfocitos T; el defecto puede también ser intrínseco de los linfocitos B, pero la ausencia de linfocitos T helper no permiten que los linfocitos B cumplan su función de generar anticuerpos de manera adecuada. Se tratan de una inmunodeficiencia severa ya que puede llevar a la muerte por infecciones en el primer año de vida del paciente; de esta manera, las

SCID pueden clasificarse como SCID típica o, de ser menos severa, SCID atípica o “leaky” (Heimall, 2018) (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

### **Epidemiología**

En Estados Unidos, se ha estimado una incidencia de SCID de aproximadamente 1 por cada 58.000 nacidos vivos, basados en el screening neonatal poblacional, incluyendo SCID típica, SCID “leaky” y síndrome de Omenn (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015) (Kwan, y otros, 2014).

### **Fisiopatología**

Las inmunodeficiencias severas combinadas son causadas por mutaciones genéticas, en donde, hasta el día de hoy, 16 genes se han identificado como responsables de la enfermedad (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015). Las mutaciones que ocurren en estas condiciones se dan en genes cuyos productos son indispensables para el desarrollo y función de los linfocitos T y B, y en algunos casos de las células NK (Heimall, 2018).

Las SCID típicas pueden ser causadas por cinco mecanismos:

1) *Apoptosis de células progenitoras hematopoyéticas:*

Se tratan de desórdenes autosómicos recesivos en el gen que codifica para la adenilato cinasa 2 (AK2). La AK2 es una enzima involucrada en la síntesis de ATP, por lo que, al existir esta mutación, las células progenitoras no sobreviven (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015) .

2) *Apoptosis prematura de los progenitores de linfocitos causada por productos del metabolismo de las purinas:*

Este tipo de SCID es causada por mutaciones en ADA, lo cual lleva a una acumulación de adenosina y desoxiadenosina, que se transforman a desoxi-ATP, que a su vez inhibe la síntesis de otros desoxinucleótidos, haciendo que las células progenitoras entren en apoptosis (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015) (Cirillo, y otros, 2015).

3) *Señalización defectuosa dependiente de citocinas:*

Se trata del tipo más frecuente de SCID, en donde existe una disfunción en la señalización inducida por citocinas sobre las células progenitoras T y NK. Estas vías de señalización se encargan de la supervivencia y proliferación de los linfocitos T y NK (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015) (Cirillo, y otros, 2015).

4) *Generación defectuosa de receptores antígeno-específicos de células B y T:*

Los linfocitos T y B tienen la habilidad única de generar receptores policlonales específicos para antígenos, lo que brinda diversidad a la respuesta inmune. En este tipo de SCID, las mutaciones ocurren en proteínas involucradas en el proceso de recombinación y ensamblaje de los receptores de células T y B (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

5) *Señalización defectuosa del pre-receptor de células T y receptor de células T:*

Es un tipo de SCID autosómica recesiva causada por anomalías en la división y diferenciación de los timocitos que a su vez causan fallas en la señalización de pre-receptores y receptores de células T, ocasionando deficiencia selectiva de células T (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

Por otro lado, las SCID atípicas pueden ser causadas por mutaciones hipomórficas en los genes conocidos causantes de SCID. Este tipo de mutaciones puede llevar a expresiones y funciones residuales de las proteínas, presentándose, así como fenotipos menos severos que las SCID típicas. Dentro de estas mutaciones, las mutaciones hipomórficas en las proteínas RAG se asocia al fenotipo de síndrome de Omenn, el cual se caracteriza por rash cutáneo generalizado, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, eosinofilia y aumento en los niveles séricos de IgE (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

### Clasificación

Generalmente se tendía a clasificar a las SCI en base al fenotipo inmunológico que presentaba, habiendo dos clasificaciones: 1) deficiente de células T con células B normales (T- B+) y, 2) deficiente de células T y B (T- B-); estas clasificaciones a su vez se subdividían por la presencia o ausencia de células NK (NK+ o NK-). Sin embargo, hoy en día se prefiere identificar a las SCID en base a al defecto molecular específico que se pueda identificar por la implicaciones que tiene en cuanto a manifestaciones clínicas y tratamiento (Heimall, 2018) (Cirillo, y otros, 2015).

| Defectos genéticos  |  |
|---|--|
| SCID T- B+  | SCID T- B-   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cadena gamma común IL-2R (IL2RG)</li> <li>– Janus cinasa 3 (JAK3)</li> <li>– Cadena IL-7Ra (IL7RA)</li> <li>– Deficiencia de cadena IL-2Ra (CD25) (IL2R)</li> <li>– CD45 (PTPRC)</li> <li>– CD3 delta (CD3D)</li> <li>– CD3 épsilon (CD3E)</li> <li>– CD3 zeta (CD3Z)</li> <li>– Coronina 1A (CORO1A)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Genes activadores de la recombinasa 1 y 2 (RAG1/RAG2)</li> <li>– Enzima reparadora del DNA cross-link (Artemis) (DCLRE1C)</li> <li>– Proteína cinasa dependiente de DNA (PRKDC)</li> <li>– Adenilato cinasa 2 (AK2)</li> <li>– Adenosina deaminasa (ADA)</li> <li>– Ligasa de DNA IV (LIG4)</li> <li>– Proteína conectora de terminales no homologos 1 (Cernunnos) (NHEJ1)</li> </ul> |

Tabla 15. Defectos genéticos causantes de SCID

(Heimall, 2018).

Existen también tipos clínicos de estas inmunodeficiencias. Se han propuesto las siguientes definiciones para diferenciarlas:

| Tipo de SCID             | Definición   |
|--------------------------|--|
| <b>SCID típica</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– &lt;300 células T autólogas/<math>\mu</math>l de sangre</li> <li>– Función linfocitaria &lt;10% del límite inferior del rango normal</li> <li>– Es común el injerto de células T maternas</li> <li>– Asociada a mutaciones nocivas en un gen conocido para SCID</li> </ul>        |
| <b>SCID “leaky”</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 300-1.499 células T autólogas/<math>\mu</math>l de sangre</li> <li>– Función linfocitaria entre 10-25% del límite inferior del rango normal</li> <li>– No hay injerto de células T maternas</li> <li>– Asociado a mutaciones hipomórfimas en un gen conocido para SCID</li> </ul> |
| <b>Síndrome de Omenn</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Criterios de laboratorio para SCID “leaky”, con poblaciones de células T oligoclonales, eosinofilia y aumento en los niveles de IgE sérica</li> <li>– Hallazgos clínicos de eritroderma, adenopatías y hepatoesplenomegalia</li> </ul>  |

Tabla 16. Definiciones de SCID

(Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

### Diagnóstico

La sospecha diagnóstica de SCID, en caso de no disponer de las pruebas diagnósticas de tamizaje neonatal, se basa en las manifestaciones clínicas. Los síntomas clásicos que se presentan son falla de medro, diarrea crónica e infecciones severas en los primeros meses de vida. El curso de la enfermedad es continuo y progresivo, teniendo un desenlace fatal de no ser diagnosticada y tratada oportunamente. En comparación a otras inmunodeficiencias primarias, las manifestaciones clínicas en las SCID inician más temprano con un curso descendente. Además, las infecciones que se presentan son recurrentes y persisten a pesar de la terapia y generalmente son causada por microorganismos oportunistas (Fischer,

Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015). Otros hallazgos comunes son candidiasis mucocutánea persistente, infecciones fatales por virus comunes (adenovirus, citomegalovirus, Epstein-Baar virus, rotavirus, virus sincitial respiratorio, varicela zoster virus, herpes simplex virus, influenza, y parainfluenza 3), infecciones oportunistas por microorganismos que normalmente no son patogénicos (*Pneumocystis jirovecii*) e infecciones severas por organismos vivos atenuados en las vacunas (polio oral, rotavirus, varicela, SRP, BCG) (Heimall, 2018). Es común también encontrar un patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al cromosoma X, por lo que la historia familiar es imprescindible (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

En cuanto al examen físico de los niños con SCID, no se encuentran anomalías físicas al nacimiento ya que solo algunos tipos poco frecuentes se asocian a anomalías genéticas que incluyen sordera o microcefalia (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

En la actualidad existen métodos de tamizaje para SCID que se han implementado en países como Estados Unidos, dado que se trata de un importante problema de salud que puede ser corregido de ser diagnosticado a tiempo. Para este tamizaje se utiliza la cuantificación de los círculos de escisión del receptor de células T (T cell receptor excision circles, TREC). Los TRECs son segmentos circulares de DNA formados de los segmentos escindidos del receptor de células T cuando este está siendo rearrreglado y recombinado durante el desarrollo del repertorio de células T en el timo. Un número insuficiente de TRECs es sugestivo de una producción inadecuada de células T autólogas (Cirillo, y otros, 2015) (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

Dentro de los exámenes complementarios, es común observar ausencia de sombra tímica en la radiografía de tórax; sin embargo, la presencia de sombra tímica no descarta una SCID. En los exámenes de laboratorio, es frecuente encontrar un conteo bajo de linfocitos en comparación a los rangos normales para la edad. Es importante determinar el fenotipo de los linfocitos por citometría de flujo, para verificar el número de linfocitos T y linfocitos B, ya que no en todos los tipos de SCID hay ausencia de células B. Así también se debe comprobar la respuesta proliferativa de las células T, que en estos casos es ausente o extremadamente baja, mediante mitógenos como fitohemaglutinina (PHA) y concanavalina A (ConA) (Heimall, 2018) (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

Con estos exámenes se han propuesto los siguientes criterios para el diagnóstico de SCID:

| Criterios diagnósticos   |   |
|--|---|
| Diagnóstico definitivo   | Diagnóstico probable  |
| Paciente menor a dos años con: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>a)</b> Conteo absoluto de células T CD3+ menor a <math>300/\text{mm}^3</math>, o</li> <li><b>b)</b> Conteo absoluto de células T CD3+ mayor a <math>300/\text{mm}^3</math> con ausencia de células T naïve CD3/CD45RA y alguno de los siguientes criterios               <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1.</b> Sexo masculino con una mutación deletérea en el gen IL2RG ligado al X que codifica para la cadena gamma común del receptor de citocinas</li> <li><b>2.</b> Sexo masculino o femenino con una mutación deletérea homocigota o heterocigota en genes conocidos para SCID, excepto IL2RG</li> <li><b>3.</b> Actividad de ADA &lt;2% que el control o mutaciones en ambos alelos del</li> </ol> </li> </ul> | Paciente masculino o femenino menor a dos años con: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>a)</b> Menos del 20% de linfocitos T CD3+, conteo absoluto de linfocitos menor a <math>300/\text{mm}^3</math> y actividad proliferativa en respuesta a mitóticos menor al 10%, o</li> <li><b>b)</b> Presencia de linfocitos maternos en la circulación</li> </ul> |

|   |  |
|---|--|
| <p>gen ADA</p> <p><b>4.</b> Injerto de células T maternas adquiridas de manera transplacentaria</p> |  |
|---|--|

Tabla 17. Criterios diagnósticos para SCID

(Picard, y otros, 2015)

### Manejo

Las SCID son condiciones potencialmente letales por lo que se debe instaurar un manejo conservador y programar un tratamiento curativo tan pronto se confirme el diagnóstico. Los pacientes con SCID deben ser manejados en unidades pediátricas y generalmente ellos requieren aislamiento protector para disminuir el riesgo de infección. Como medidas protectoras, no se debe administrar vacunas con microorganismos vivos al paciente o a sus cuidadores y de ser necesarios productos sanguíneos, estos deben ser irradiados, depletados de leucocitos y negativos para citomegalovirus. Se puede también administrar profilaxis para evitar infecciones incluyendo terapia con inmunoglobulina parenteral (subcutánea o intravenosa), profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con Trimetoprim-Sulfametoxazol, profilaxis para infecciones fúngicas con Fluconazol, anticuerpos monoclonales para virus sincitial respiratorio (Palivizumab) y profilaxis para virus de la familia de los herpesvirus con Aciclovir. De igual manera se debe iniciar tratamiento sintomático con soporte de nutrición parenteral y tratamiento agresivo de las infecciones actuales (Heimall, 2018) (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

La única terapia curativa definitiva disponible actualmente para todos los tipos de SCID en la actualidad es el trasplante de células madre hematopoyéticas. Esta terapia puede

establecer un sistema inmune funcional, ya que reemplaza las células defectuosas de la médula ósea con las células sanas de un donante. No obstante, el trasplante de células madre hematopoyéticas también conlleva riesgos como infecciones virales potencialmente letales, enfermedad de injerto contra hospedador o rechazo del injerto. También se debe tener en cuenta que el trasplante será exitoso si existe la posibilidad de generar nuevas células T lo que depende de la función tímica que se relaciona sustancialmente con la edad del paciente (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

Otras terapias disponibles incluyen la terapia de reemplazo enzimático, la cual consiste en inyecciones intramusculares mensuales de por vida de ADA acoplado a polietilenglico (PEG-ADA) para el SCID con mutación en ADA (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015). Actualmente se está desarrollando también terapia de reemplazo enzimático para SCID por deficiencia de la cadena gamma común (Heimall, 2018). Otra alternativa para los pacientes que no son candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas o en los cuales no ha sido posible encontrar un donador, podría ser la modificación genética de células hematopoyéticas autólogas. De igual manera, se están probando la terapia génica con vectores virales, sin embargo, aún han presentado efectos adversos severos a largo plazo (Fischer, Notarangelo, Neven, Cavazzana, & Puck, 2015).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bonilla, F. A., Khan, D. A., Ballas, Z. K., Chinen, J., Frank, M. M., Hsu, J. T., . . . Shearer, W. (19 de Octubre de 2015). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, *136*(5), 186-205.e1-78.
- Cirillo, E., Giardino, G., Gallo, V., D'Assante, R., Grasso, F., Romano, R., . . . Pignata, C. (Julio de 2015). Severe combined immunodeficiency—an update. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1356*(1), 1-17.
- De Vries, E., & European Society for Immunodeficiencies, M. (20 de Julio de 2011). Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clinical and Experimental Immunology*, *167*(1), 108-119.
- Fischer, A., Notarangelo, L. D., Neven, B., Cavazzana, M., & Puck, J. M. (29 de Octubre de 2015). Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nature Reviews*, *1*(15061), 1-18.
- Heimall, J. (10 de Agosto de 2018). *Severe combined immunodeficiency (SCID): An overview*. Recuperado el 11 de Agosto de 2018, de UpToDate:  
<https://www.uptodate.com/contents/severe-combined-immunodeficiency-scid-an-overview>
- Hernandez-Trujillo, V. P. (Noviembre de 2015). Approach to Children with Recurrent Infections. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *35*(4), 625-636.
- Jeffrey Modell Foundation. (2016). *10 warning signs*. Recuperado el 9 de Agosto de 2018, de Jeffrey Modell Foundation: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>

- Kwan, A., Abraham, R. S., Currier, R., Brower, A., Andruszewski, K., Abbott, J. K., . . . Bonilla, F. A. (20 de Agosto de 2014). Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Journal of American Medical Association*, *312*(7), 729-738.
- Lehman, H., Hernandez-Trujillo, V., & Ballow, M. (April de 2015). Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Current Medical Research & Opinion*, *31*(4), 697–706.
- Ochs, H. D., & Hagin, D. (10 de Abril de 2014). Primary immunodeficiency disorders: general classification, new molecular insights, and practical approach to diagnosis and treatment. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *112*(6), 489-495.
- Picard, C., Al-Herz, W. B., Casanova, J.-L., Chatila, T., Conley, M. E., Cunningham-Rundles, C., . . . Oksenhendler, E. (Noviembre de 2015). Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *Journal of Clinical Immunology*, *35*(8), 696-726.
- Reust, C. E. (Junio de 2013). Evaluation of Primary Immunodeficiency Disease in Children. *American Family Physician*, *87*(11), 773-778.
- Slatter, M. A., & Gennery, A. R. (12 de Febrero de 2008). Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. Clinical and Experimental Immunology*, *152*(3), 389-396.
- Stiehm, E. R. (19 de Diciembre de 2017). *Approach to the child with recurrent infections*. Recuperado el 9 de Agosto de 2018, de UpToDate:

<https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections#H6>

Stiehm, E. R., Niehues, T., & Levy, O. (27 de Septiembre de 2017). *Recognition of immunodeficiency in the newborn period*. Recuperado el 11 de Agosto de 2018, de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/recognition-of-immunodeficiency-in-the-newborn-period?search=immunodeficiency%20newborn&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/recognition-of-immunodeficiency-in-the-newborn-period?search=immunodeficiency%20newborn&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

Subbarayan, A., Colarusso, G., Hughes, S. M., Gennery, A. R., Slatter, M., Cant, A. J., & Arkwright, P. D. (Mayo de 2011). Clinical Features That Identify Children With Primary Immunodeficiency Diseases. *Pediatrics*, 127(5), 810-816.