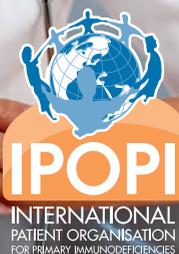


# Inmunodeficiencias primarias

## Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias



## Algunas abreviaciones utilizadas

HC	Hemograma completo
IDVC	Inmunodeficiencia variable común
EGC	Enfermedad granulomatosa crónica
Ig (ej.: IgG)	Inmunoglobulina (ej.: inmunoglobulina G)
IPOPI	Organización Internacional de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias
LAD	Defecto de Adhesión Leucocitaria
SWA	Síndrome de Wiskott-Aldrich
ALX	Agammaglobulinemia ligada al X

Inmunodeficiencias primarias – Diagnóstico de las IDPs (1ª edición)  
Diciembre 2012

© Organización Internacional de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IPOPI), 2012

Publicado por IPOPI: [www.ipopi.org](http://www.ipopi.org)

## Introducción

### Este librito explica cómo se pueden diagnosticar las inmunodeficiencias primarias (IDPs).

Las IDPs comprenden un amplio grupo de enfermedades que se manifiestan cuando no trabaja adecuadamente alguno de los componentes de la respuesta inmunitaria (especialmente células sanguíneas y proteínas). El sistema inmunitario normal ayuda al organismo a eliminar las infecciones producidas por microorganismos, tales como las bacterias, los virus o los hongos. Por lo tanto, las personas con una IDP son, por lo tanto, más propensas que otras a presentar infecciones.

El sistema inmunitario tiene dos tipos de respuesta: la innata y la adaptativa (o adquirida).

- La respuesta inmunitaria *innata* la realiza distintos tipos de células capaces de reaccionar de forma inmediata frente a los microorganismos, sin precisar que haya existido un contacto previo. Estas células incluyen: 1) las células fagocíticas (como los neutrófilos y macrófagos), 2) otras células sanguíneas (como los eosinófilos, basófilos y mastocitos) que liberan proteínas inflamatorias y son tóxicas para los microorganismos invasores y 3) las células citotóxicas naturales (NK) una de cuyas funciones es matar a las células infectadas.
- La respuesta inmunitaria *adaptativa (o adquirida)* precisa del reconocimiento de una molécula (antígeno) como extraña y desarrolla una memoria inmunológica que se puede activar después de un segundo encuentro, dando lugar a una respuesta altamente específica y de larga duración. Las principales células involucradas en este proceso son los linfocitos T y B. Los linfocitos T atacan a los microorganismos que se encuentran dentro de las células del organismo y sintetizan sustancias químicas llamadas citocinas, que ayudan a activar otras células de la respuesta inmunitaria. Los linfocitos B, tras su maduración a células plasmáticas, sintetizan las inmunoglobulinas (o anticuerpos) cuya misión es neutralizar a los microorganismos específicos y ayudar a la función de las células fagocíticas.

Estas diferentes células, los linfocitos T y B, interactúan y trabajan con otros componentes de la respuesta inmunitaria como es el Complemento, que se comenta más adelante, para eliminar las infecciones y también para protegernos de la proliferación de células tumorales.

Hay más de 200 IDPs descritas y clasificadas según sea el componente inmunológico deficitario (ver Tabla).

Las IDPs se pueden diagnosticar tanto en niños como en adultos. En algunos casos los pacientes han presentado síntomas años antes de ser diagnosticados.

Es crucial que los médicos tengan en consideración la posibilidad de que exista una IDP, tanto en niños como en adultos, con los síntomas característicos de las mismas y se soliciten las pruebas diagnósticas adecuadas. La mayoría de médicos, siempre que sean conscientes de la existencia de las IDPs, pueden solicitar e interpretar algunas de las pruebas diagnósticas. Las pruebas más específicas deben realizarlas los especialistas (inmunólogos). Este librito nos describe las principales pruebas utilizadas.

Clasificación de las IDPs <sup>1</sup>	Algunos ejemplos
Defectos combinados de los linfocitos T y B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencia combinada grave</li> <li>• S. de DiGeorge completo</li> <li>• Defectos del CD40L (S. de Hiper IgM)<sup>2</sup> (*), etc.</li> </ul>
Síndromes bien definidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S. de Wiskott-Aldrich</li> <li>• Ataxia- telangiectasia</li> <li>• S. de hiper IgE</li> </ul>
Defectos de la síntesis de anticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencia variable común (IDVC)</li> <li>• Agammaglobulinemia ligada al X (ALX o Enfermedad de Bruton)</li> <li>• Déficit selectivo de IgA, etc</li> <li>• Defectos del CD40 y CD40L</li> </ul>
Enfermedades por disregulación inmunológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S. linfoproliferativos</li> <li>• S. hemofagocítico linfohistiocitario familiar</li> <li>• Déficit de CD24, etc.</li> </ul>
Defectos del número o función, o ambos, de los fagocitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos de maduración de los neutrófilos de los fagocitos (ej: neutropenia congénita grave, neutropenia ligada al X)</li> <li>• Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)</li> <li>• Defectos de adhesión leucocitaria (LAD), etc</li> </ul>
Defectos de la respuesta innata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distintos defectos moleculares que predisponen a infecciones víricas graves (como la encefalitis herpética y las infecciones por hongos (candidiasis crónica)</li> <li>• Displasia ectodérmica anhidrótica</li> </ul>
Enfermedades autoinflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre mediterránea familiar TRAPS, etc</li> </ul>
Defectos del Complemento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos de cada uno de los componentes</li> </ul>

<sup>1</sup>Clasificación de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) 2011 ver "Mas información y ayuda"

<sup>2</sup>Los defectos de CD40 y CD40L esta clasificacoc en ambas categorías. El TNF, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

## Visión global del diagnóstico de las IDP's

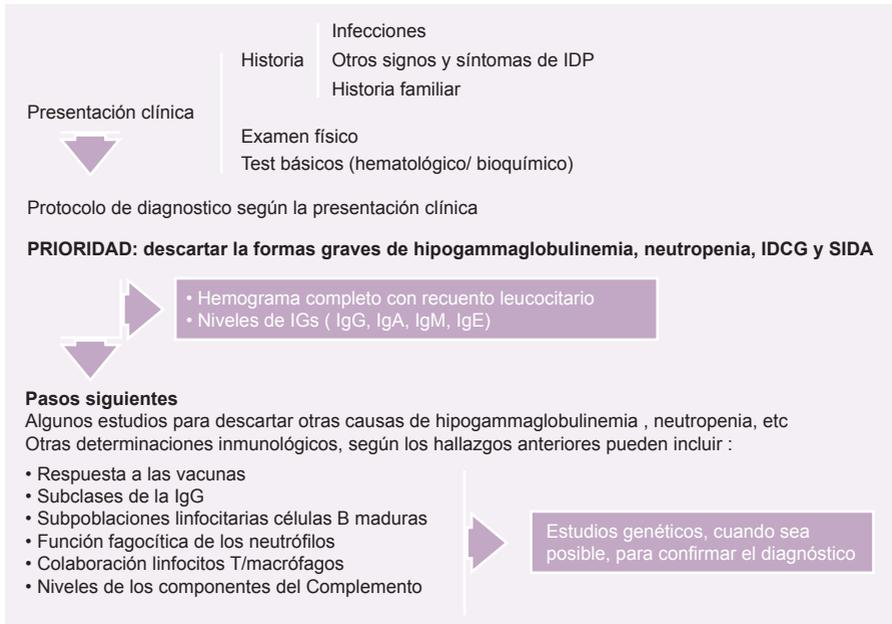
El tipo de infecciones que se manifiestan pueden ser la clave para determinar que tipo de IDP presenta el paciente.

Las IDPs pueden también ser la causa de que el organismo se ataque a si mismo – se llama “autoinmunidad” – y pueden dar distintos síntomas, incluido el dolor y edema de las articulaciones (artritis), rash cutáneo, disminución del número de los hematíes (anemia), etc... Las IDPs mas graves presentan manifestaciones en los primeros días de vida; por ejemplo, el Síndrome de DiGeorge completo presenta malformaciones faciales, lesiones cardiacas y problemas neurológicos desde el nacimiento. La historia familiar de otros casos de IDPs o síntomas sugestivos de IDPs, junto con unos estudios hematológicos básicos, pueden proporcionar una información muy útil.

Según los primeros datos obtenidos, se deben realizar estudios posteriores de la respuesta inmunitaria (ver la figura). Estos estudios se deben realizar de forma progresiva, de manera que el primer paso es descartar las IDPs mas graves, como la Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Las determinaciones mas importantes son:

- Hemograma completo con un recuento diferencial de los leucocitos.
- Los niveles de las inmunoglobulinas.

En las secciones posteriores se discuten estas determinaciones y las pruebas adicionales que se pueden realizar.



Basado en los protocolos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) 2011 (ver información posterior)

# Estudios hematológicos

## Hemograma completo (HC)

La sangre normal contiene diferentes tipos de células, la mayoría involucradas en la respuesta inmunitaria. El HC nos muestra cuantas células de cada tipo están presentes en una pequeña muestra de sangre del paciente. Para el diagnóstico de una IDP se debe incluir un recuento diferencial de los distintos tipos de leucocitos. Los valores del HC se debe comparar con los valores de referencia descritos en personas sanas.

Estas pruebas están al alcance de todos los médicos y son cruciales en el diagnóstico de las IDPs, ya que aportan datos sobre las causas de algunas de ellas. Así en la IDCG, una de las IDPs con peor pronóstico, la mayoría tienen un número muy reducido de linfocitos T. La IDCG es una “urgencia pediátrica” ya que presentan un elevado riesgo de padecer infecciones oportunistas. Un diagnóstico y tratamiento precoz es esencial para mejorar la supervivencia de estos pacientes. La Organización Internacional de Pacientes con IDP (IPOPPI) apoya la realización del “screening” neonatal en recién nacidos en Europa. La Ataxia Telangiectasia (A-T) es otra IDP que presenta niveles bajos de linfocitos T en el curso de su evolución.

La IDCG es una urgencia pediátrica.

El HC también nos muestra si hay “neutropenia”, valores bajos de los neutrófilos causados por distintas formas de IDPs (ej.: neutropenia congénita grave y la neutropenia ligada al X). Igualmente nos puede mostrar defectos en el número de plaquetas, las células que ayudan a la coagulación. Los pacientes con S. de Wiskott-Aldrich (WAS) tienen cifras muy bajas y por tanto un alto riesgo de sangrado. La anemia se detecta también en el HC y sus consecuencias es que los hematíes llevan poco oxígeno a los tejidos del organismo.

Los distintos tipos de células de la sangre pueden alterarse por distintas enfermedades, por el uso de algunas drogas y también por las IDPs. Estos condicionantes deben tenerse en cuenta en la interpretación cuidadosa de los valores del HC. Además, los niveles de estas células evolucionan con el desarrollo del sistema inmunológico y en su interpretación debe tenerse en cuenta la edad del paciente.

El HC es un indicativo esencial de los problemas en el sistema inmunitario, pero no es suficiente para diagnosticar una IDP. En realidad, el HC nos guía a la utilización de pruebas mas detalladas y específicas, que habitualmente realizan los inmunólogos.

## Otras pruebas hematológicas

**Subpoblaciones linfocitarias y estudios de proliferación celular:** Los linfocitos (T y B) tienen distintas subpoblaciones; ej.: linfocitos T-colaboradores (también llamados linfocitos CD4) y linfocitos T citotóxicos (CD8). El recuento de los distintos tipos de linfocitos ayuda en el reconocimiento del tipo de IDP presente. Además del número de linfocitos hay en sangre periférica, se debe conocer como funcionan. Por ej, hay pruebas para identificar como se multiplican “prolifera” estos linfocitos cuando son estimulados por sustancias químicas o antígenos que normalmente activan el sistema inmunológico.

**Estudio de la función de los granulocitos:** los neutrófilos , basófilos y mastocitos se conocen como “granulocitos”. Estas células, especialmente los neutrófilos, producen peróxido de hidrogeno (también llamado “Oxígeno reactivo”) para matar las bacterias y los hongos. La cantidad de peróxido de oxígeno puede medirse en el laboratorio mediante la prueba de oxidación de la dihidrorodamina (DHR). Es una prueba esencial para el diagnóstico de la Enfermedad granulomatosa crónica (EGC), que tiene un número elevado de neutrófilos, pero que no trabajan adecuadamente. Otras pruebas analizan la capacidad de desplazarse hacia el agente invasor (quimiotactismo) y su efectividad en la capacidad de captar y matar las bacterias.

**Maduración de los linfocitos B en médula ósea:** Se usa para diagnosticar algunos tipos de Agammaglobulinemias, como la Agammaglobulinemia ligada a X (ALX o enfermedad de Bruton). Estas IDPs son causadas por defectos que alteran la maduración de los linfocitos B. Habitualmente los linfocitos B maduran a células plasmáticas y sintetizan las inmunoglobulinas. Los pacientes con estas enfermedades tienen niveles muy bajos de las inmunoglobulinas (ver valoración de las inmunoglobulinas) y de los linfocitos B.

**Expresión de moléculas de membrana:** estos estudios pueden detectar defectos en algunas proteínas que se encuentran en la superficie de los leucocitos. Por ej.: CD40 y CD40L son dos proteínas que ayudan a los linfocitos T colaboradores a estimular la respuesta de los linfocitos B. Los defectos en CD40 y CD40L son IDP’s graves conocidas como síndromes de hiper IgM. Los defectos en las proteínas CD11 y CD18 son las responsables de los Defectos de adhesión leucocitaria (LAD).

**Linfocitos B de memoria.** Los linfocitos B de memoria son un subgrupo de los linfocitos B que “recuerdan” los antígenos que el organismo ha reconocido anteriormente. Cuando vuelven a ser estimulados por el mismo antígeno, los linfocitos B de memoria producen anticuerpos frente a este antígeno en mayor cantidad y más rápidamente. La valoración de los linfocitos B de memoria es útil en los estudios de la Inmunodeficiencia variable común (IDVC), el síndrome de hiper IgE y los defectos de CD40/CD40L.

# Valoración de las Inmunoglobulinas

## Niveles de las Inmunoglobulinas (IGs)

Las inmunoglobulinas (IGs) (o anticuerpos) son proteínas que reconocen los microorganismos y ayudan a las células de la respuesta inmunitaria a eliminarlos. Muchas de las IDPs se caracterizan por una síntesis baja o nula de alguna o todas las inmunoglobulinas.

La determinación de los niveles de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgE y IgM es muy importante para el diagnóstico de una IDP.

Distintas IDPs tienen valores variables de las IGs (ver la tabla). Por ej.: los pacientes con ALX (Enfermedad de Bruton) tienen niveles muy bajos de todas ellas. El Déficit selectivo de IgA, como su nombre sugiere, tiene solo cifras muy bajas de IgA. Algunos pacientes con Defectos aislados de las subclases de la IgG, tienen niveles normales de IgG total, pero unos niveles reducidos de una o más de las subclases- su valoración ayuda al diagnóstico de esta IDP.

IDP	IgG	IgA	IgE	IgM
Ataxia-telangiectasia	Las subclases pueden ser bajas	Baja (con frecuencia)	Baja (con frecuencia)	alta (monómeros)
ALX (Enf de Bruton)	TODAS bajas o muy bajas			
Defectos de CD40/CD40L	Baja	Baja	Baja	Normal o alta
IDVC	Baja	Baja	Normal	Puede ser baja
S. de Hiper IgE	Normal	Normal	Alta	Normal
Defectos de las Subclases de la IgG	Total: normal, baja una o más subclases	Normal	Normal	Normal
IDCG	TODAS habitualmente muy bajas			
Déficit de IgA	Normal	Muy baja o ausente	Normal	Normal
S. Wiskott-Aldrich	Variable	Habitualmente altas		Baja

IDVC = inmunodeficiencia variable común,

IDCG = inmunodeficiencia combinada grave

Algunas IDPs (ej.: las diagnosticadas como enfermedades por disregulación inmunológica) no afectan los niveles de las IGs. Por lo tanto, si los niveles son normales no significa que el paciente no tenga una IDP.

Los niveles de las IGs varían durante los primeros años de vida, por lo que los resultados de estos estudios se deben interpretar teniendo en cuenta la edad del paciente.

## Respuesta a las vacunas

Las vacunas se producen utilizando microorganismos muertos o inactivados mediante técnicas específicas. Habitualmente, las vacunas desencadenan la producción de anticuerpos contra cada microorganismo utilizado y por tanto prepara al organismo para luchar en caso de una infección por este germen.

Muchas IDPs presentan defectos en la respuesta inmunitaria. Por ej.: los pacientes con IDPs graves no producen una respuesta normal a las vacunas con “polisacáridos” como la Influenza tipo B, o la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae*. Entre estas IDPs se encuentra el S. de WA, las IDCs, la displasia ectodérmica anhidrótica y la mayoría de las Hipogammaglobulinemias.

Para obtener mas información sobre el uso de vacunas en pacientes con IDPs ver el librito de IPOPI “Guía para mantenerse saludable”.

Al diagnosticar una IDP, el médico debe medir los niveles de anticuerpos (o “títulos” de anticuerpos) 3 o 4 semanas después de la administración de la vacuna para saber si responde adecuadamente. Igualmente debe estudiarse las respuestas a las vacunas proteicas (como las del tétanos y difteria). Las respuestas a las vacunas han de interpretarse en los niños según la edad y las vacunas recibidas anteriormente.

## Las proteínas del Complemento

El Complemento es el término utilizado para describir un grupo de proteínas séricas que matan los microorganismos y ayudan a la función de otras células de la respuesta inmunitaria. Un grupo de IDPs, los Defectos del Complemento, son causados por defectos en estas proteínas. Para detectarlos se precisan unas pruebas específicas. La principal es el estudio del CH50 (o de la capacidad de hemólisis) y el AH50 detecta otro tipo de defectos en otras proteínas.

## Diagnosticar otras enfermedades

Ciertas enfermedades y algunas drogas pueden dar lugar a signos y síntomas similares a los de las IDPs. Se deben realizar algunos estudios para descartar estas enfermedades antes de diagnosticar una IDP.

- **Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH).** El VIH ataca el sistema inmunitario y puede conducir a un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La detección del VIH es una prueba sanguínea fácil y ampliamente disponible.

Las IDPs son enfermedades genéticas, habitualmente presentes desde el nacimiento. No están relacionadas con el VIH/SIDA, que es causado por el virus VIH y no se pueden contagiar ni diseminar.

- **Enfermedades autoinmunes:** Los síntomas de las enfermedades autoinmunes pueden ser causados por distintas enfermedades que deben estudiarse para su exclusión. Por ej.: el factor reumatoide en sangre se realiza para excluir una enfermedad reumatológica.
- **Detección del cáncer:** se pueden realizar las pruebas para detectar un cáncer en los pacientes con IDPs. Se pueden utilizar técnicas de imagen como la Resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión de positrones (PET) de los ganglios linfáticos.



## Estudios genéticos

Las IDPs están causadas por defectos en los genes (es decir, partes del ADN) involucrados en el desarrollo y función del sistema inmunitario. Se conocen muchos defectos genéticos que causan algunas IDPs, como las IDCGs, la EGC, el S. de hiper IgE, S. de WA, ALX, los Defectos del Complemento, etc... La mayoría de estos defectos son heredados de los padres, pero otros pueden darse por mutaciones genéticas que ocurren durante el embarazo. La historia familiar puede aportar una información importante para el diagnóstico de las IDPs.

Mediante el análisis del ADN del paciente, se pueden identificar los defectos presentes y confirmar el diagnóstico de una IDP concreta. También puede:

- Ayudar en las decisiones sobre el tratamiento, incluyendo la sustitución del gen defectuoso (en los países en los que se realizan estos tratamientos).
- Predecir como cada IDP puede afectar al paciente en el futuro (pronóstico).
- Saber si un feto tiene un defecto genético causante de una IDP determinada (diagnóstico prenatal).
- Aconsejar a los adultos con una IDP que quieren tener hijos. Las IDPs se heredan con unos patrones complejos. Los pacientes con IDP que quieren tener hijos deberían pedir el consejo genético para ser conscientes de los riesgos de transmitir la IDP a sus hijos.

Estos estudios genéticos se realizan en laboratorios especializados, que no se encuentran en todos los países. Las Asociaciones Nacionales de Pacientes pueden dar información de donde se pueden realizar estos estudios.

Sin embargo en otras IDPs (como la IDVC), no se conocen todavía los defectos genéticos responsables.



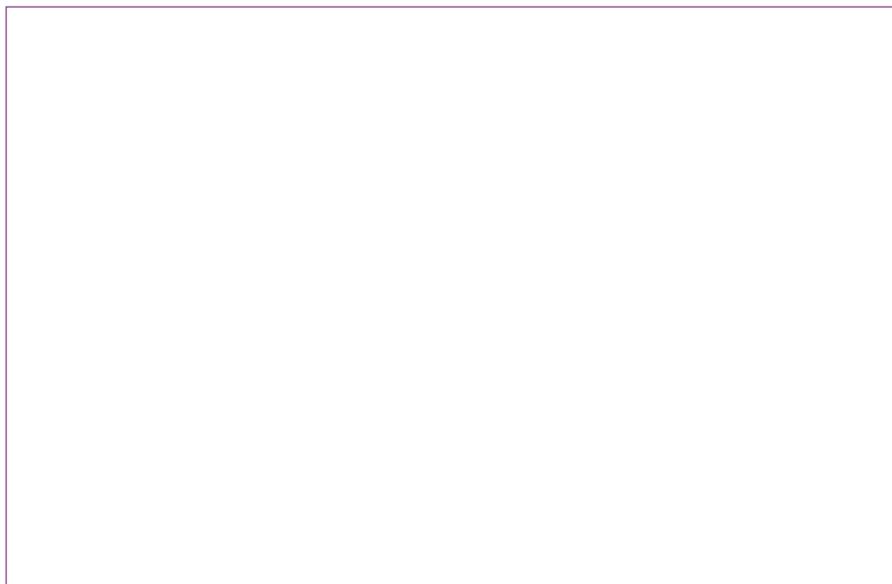
# Inmunodeficiencias primarias

## Mas información y ayuda

Este librito ha sido editado por IPOPI. Hay otros libritos de esta serie en la página web de IPOPI. También hay mas información y detalles de las Asociaciones en 43 países en todo el mundo en: [www.ipopi.org](http://www.ipopi.org).

Dos documentos importantes para una información mas detallada

- La clasificación internacional de las IDPs, publicada gratuitamente on-line: Al-Herz W. et al. Primary Immunodeficiencies: an update on the classification from the International Unión of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency- *Frontiers in Immunology* 2011; vol. 2: article 54.
- El protocolo de diagnóstico de ESID publicado por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y col.: E. De Vries E et al.: Patient-centred screening for primary immunodeficiencies, a multistage protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp. Immunol* 2012; vol. 167: p: 108-119



**octapharma**

Con el apoyo de una subvención educativa de Octapharma.