

Immunodeficiencias primarias



Fundación
**JOSEP
CARRERAS**
contra la leucemia

Información ofrecida por:



Acerca de esta publicación:

Hemos elaborado esta publicación junto a profesionales médicos expertos en cada subtipo de enfermedad y, la misma, ha sido revisada y aprobada de nuevo por la dirección médica de la Fundación, formada por hematólogos con gran experiencia.

A pesar de ello, es importante destacar que ni esta ni ninguna información general que un paciente pueda encontrar, sustituyen al criterio, recomendación y relación del paciente con su hematólogo/a. Éste/a es quien conoce mejor el caso individual de cada persona y quien podrá recomendar uno u otro tratamiento.

La información de esta publicación sobre inmunodeficiencias primarias ha sido ofrecida por el Dr. Pere Soler Palacín, Jefe de Sección de la Unidad Pediátrica de Inmunodeficiencias y Enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona (Colegio de Médicos de Barcelona. Col. 34660); la Dra. Andrea Martín Nalda, Médico adjunto de la Unidad Pediátrica de Inmunodeficiencias y Enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, (Colegio de Médicos de Barcelona. Col. 37904) y el Dr. Jacques Rivière, Médico adjunto de la Unidad Pediátrica de Inmunodeficiencias y Enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. (Colegio de Médicos de Barcelona. Col. 49219). Información proporcionada por [Barcelona PID Foundation](#).

La **Fundación Josep Carreras contra la Leucemia** es una organización sin ánimo de lucro fundada en 1988 por el propio tenor, Josep Carreras, tras recuperarse de una leucemia aguda. La entidad dedica todos sus recursos a 3 grandes áreas: la investigación científica, la búsqueda de donantes no emparentados para pacientes que necesitan un trasplante de progenitores hematopoyéticos y no disponen de un donante compatible entre sus familiares, y programas sociales de orientación, acompañamiento y recursos como los pisos de acogida. [Ver más](#).

La información de esta publicación ha sido elaborada en septiembre de 2023. Para cualquier información adicional, escriba a imparables@fcarreras.es

© Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright: Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. C/Muntaner, 383 2º - 08021 Barcelona. Registrada en el Registro de Fundaciones de la Generalitat de Catalunya con el nº 424. (+34 93 414 55 66 – info@fcarreras.es)

¿Qué es una inmunodeficiencia primaria (IDP)?	4
¿Cómo se clasifican las inmunodeficiencias primarias (IDP)?	5
¿Cuáles son los síntomas de las inmunodeficiencias primarias (IDP)?	6
¿Cómo se diagnostica una inmunodeficiencia primaria (IDP)?	7
¿A qué edad se inician las manifestaciones clínicas de una IDP?	8
¿Cómo se diagnostican las inmunodeficiencias primarias (enfoque estudios de laboratorio)?	9
¿Cuál es el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias?	11
¿Qué probabilidades de curación tienen los niños con inmunodeficiencia combinada grave?	15
Enlaces recomendados	16
Apoyo y ayuda	17

¿Qué es una inmunodeficiencia primaria (IDP)?

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades causadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Las diferencias en sus manifestaciones clínico-inmunológicas, especialmente el tipo de infecciones que presentan, están relacionadas con la alteración molecular en cada caso.

Los pacientes con IDP son **susceptibles a infecciones** de gravedad variable y que, de no ser tratadas en forma adecuada, pueden ser fatales o dejar secuelas que empeoran la calidad de vida de los pacientes.

Además, actualmente aparecen cada día, más ejemplos de estas enfermedades en los cuales existe una susceptibilidad selectiva a ciertos microorganismos lo que nos lleva a estar cada día más alerta de la existencia de estas entidades.

Es muy importante tener presente que **las inmunodeficiencias primarias se asocian frecuentemente a cuadros de autoinmunidad y neoplasias (especialmente del tejido linfoide), con una frecuencia mucho mayor a la población general.**

Las inmunodeficiencias primarias ocurren en más de 1/2.000 recién

nacidos vivos con una gran variabilidad entre las diferentes entidades. Así, mientras el déficit selectivo de IgA es muy frecuente afectando a 1/500 personas (población caucásica), el grupo de las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) aparecen en alrededor de 1/50.000 recién nacidos vivos.

De todos modos, se asume que es un grupo de patología ampliamente infradiagnosticada (ciertas revisiones indican que sólo se diagnostican un 10% de las IDP existentes). Se calcula que las IDP, a pesar de ser clasificadas como enfermedades minoritarias de manera individual, en conjunto son más comunes que enfermedades tan conocidas como la fibrosis quística y muy cercanas a la frecuencia de la esclerosis múltiple.

A pesar de ello, **existe un gran desconocimiento de ellas tanto en la población general como en la comunidad sanitaria.**

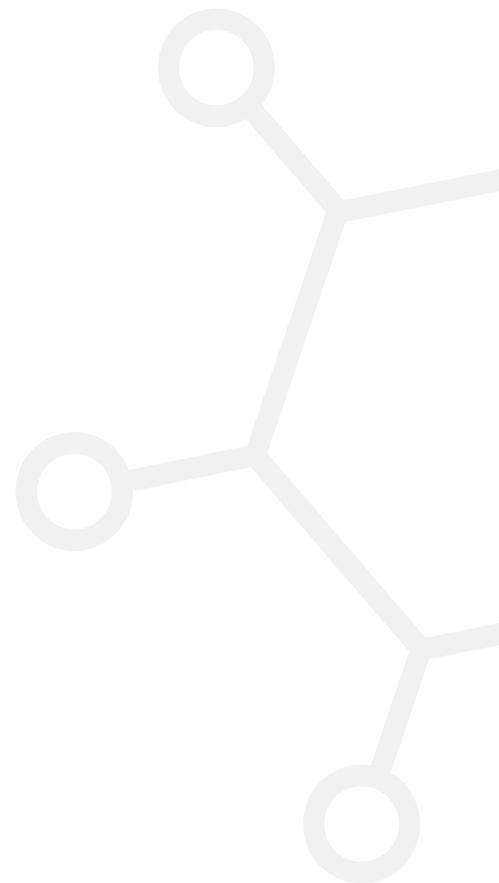
Dentro de las inmunodeficiencias primarias, las deficiencias predominantes de anticuerpos suponen más de la mitad de los casos, siendo el siguiente grupo más frecuente las inmunodeficiencias combinadas de células T y B.

¿Cómo se clasifican las inmunodeficiencias primarias (IDP)?

En la actualidad se han descrito más de 350 inmunodeficiencias primarias, de las cuales en más de 250 se conoce el defecto genético.

La clasificación actual fue realizada por un comité internacional de expertos, International Union of Immunology Societies (IUIS), que en su última reunión bienal (2017) agrupó las IDP en los siguientes 9 grupos:

- **Inmunodeficiencias combinadas de células T y B**
- **Deficiencias predominantemente de anticuerpos**
- **Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos**
- **Enfermedades de disregulación inmune**
- **Defectos del número y/o función fagocítica**
- **Defectos en la inmunidad innata**
- **Deficiencias del complemento**
- **Trastornos autoinflamatorios**
- **Fenocopias de IDP**



¿Cuáles son los síntomas de las inmunodeficiencias primarias (IDP)?

Con respecto al índice de sospecha clínica que se requiere para iniciar la búsqueda de una inmunodeficiencia primaria, existen signos de alarma que nos pueden orientar (modificado de los signos de alarma propuestos por la [Jeffrey Modell Foundation](#)).

- ≥ 8 otitis media aguda en un año.
- ≥ 2 neumonías (confirmadas radiológicamente) en un año.
- ≥ 2 sinusitis en un año.
- ≥ 2 meningitis u otras infecciones graves.
- ≥ 2 infecciones de tejidos profundos en un año o de localización no habitual.
- Infecciones recurrentes cutáneas profundas o abscesos viscerales.
- Necesidad frecuente de usar antibióticos endovenosos para curar infecciones.
- Infecciones por organismos no habituales u oportunistas.
- Historia familiar de inmunodeficiencias o infecciones recurrentes.
- Fenómenos autoinmunes frecuentes.
- Muguet (candidiasis oral) o candidiasis cutánea en pacientes mayores de un año.
- Rasgos dismórficos asociados a infecciones frecuentes.
- Infecciones postvacunales en vacunas a virus vivos.
- Retraso de más de 4 semanas en la caída del cordón umbilical.
- IgE > 2000 UI/L sin otra causa aparente (sobre todo con infecciones cutáneas o respiratorias graves o recurrentes).
- Fiebre con sospecha de periodicidad.
- Bronquiectasias sin causa aparente.

De todos modos, es importante tener presente que habitualmente **es la suma de dos o más de estos signos y síntomas la que lleva a una sospecha real de una inmunodeficiencia primaria.**

Además, el peso de cada una de las variables es distinto siendo especialmente importante para las siguientes variables: neumonías de repetición, infecciones graves u oportunistas e historia familiar de inmunodeficiencias primarias. Estos signos de alarma existen tanto para niños como adultos (con algunas modificaciones).

¿Cómo se diagnostica una inmunodeficiencia primaria?

En los últimos años, desde Cataluña, se ha liderado un proyecto de utilización de estos signos de alarma (revisados en forma de algoritmo informático) para orientar a los profesionales de atención primaria para poder detectar posibles inmunodeficiencias primarias de forma más precoz. Este proyecto llamado [PIDCAP](#) se encuentra activo desde el 2017 en la ciudad de Barcelona con resultados prometedores.

A pesar de no estar aún disponible para todo el sistema de salud español, **existe una técnica de diagnóstico precoz común para las diferentes formas genéticas de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) aplicable en la prueba de sangre seca de talón del recién nacido llamada *T-cell Receptor Excision Circles (TRECs)*.**

Esta iniciativa ha surgido recientemente como una herramienta no invasiva útil para investigar la producción de linfocitos T por parte del timo. Los datos aportados en los diferentes estados de los EEUU donde se aplica desde 2008 demuestran su utilidad en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes, con un porcentaje de falsos positivos y negativos muy bajo y una evidente mejoría del pronóstico vital de estos pacientes.

En Cataluña, desde enero de 2017, se realiza un cribado universal de todos los recién nacidos y ya se ha podido detectar y tratar inmunodeficiencias graves.



¿A qué edad se inician las manifestaciones clínicas de una inmunodeficiencia primaria?

Aunque la mayoría de las inmunodeficiencias primarias se presentan en la infancia, pueden manifestarse a cualquier edad y es muy importante pensar en estas entidades también en el paciente adulto. La edad de inicio de la sintomatología también permite orientar hacia un defecto u otro del sistema inmune.

A modo de ejemplo, **las infecciones graves durante los primeros meses de vida orientan a una inmunodeficiencia primaria combinada**, en cambio en las inmunodeficiencias primarias predominantemente humorales, las infecciones comienzan habitualmente después de los 5-6 meses de vida, momento en que las inmunoglobulinas maternas dejan de estar presentes.

La inmunodeficiencia común variable se puede presentar a cualquier edad, aunque del mismo modo que en el caso del déficit de IgA, el diagnóstico no se puede confirmar hasta que el paciente haya cumplido 4 años. De todos modos, hay que tener presente que se trata de tan solo de datos orientativos, ya que cada vez más se describen formas “atípicas” de ciertas IDP que se presentan de forma más leve y tardía que las formas clásicas.



¿Cómo se diagnostica una inmunodeficiencia primaria lenfoque estudios de laboratorio?

Hay que tener presente que la gran mayoría de las inmunodeficiencias primarias se diagnostican con **una correcta historia clínica y exploración física, un hemograma y una determinación de inmunoglobulinas (Ig) plasmáticas**, y son pruebas disponibles en la mayoría de los laboratorios y en atención primaria.

Así, en caso de sospecha de una inmunodeficiencia primaria, el estudio inicial debe incluir:

- **Hemograma**, con recuento diferencial de células sanguíneas, donde podemos reconocer linfopenia o neutropenia.
- **Recuento de Ig séricas (IgG, IgM e IgA)**: para evaluar principalmente hipogammaglobulinemia. También debemos considerar situaciones especiales de diagnóstico diferencial o sospecha dirigida donde la IgE puede ser muy útil.

Un segundo paso diagnóstico incluiría:

- La determinación de **anticuerpos funcionales** contra antígenos proteicos, tales como el tétanos, o polisacáridos como el neumococo o *Salmonella typhi*. Éstos podrían estar ausentes aun cuando previamente tengamos niveles totales de Ig en rango normal.

- **Inmunofenotipo linfocitario**: CD3+ (linfocitos T), CD3+CD4+, CD3+CD8+, índice CD4/CD8, CD19 (linfocitos B) y CD56+ (NK).
- **Función proliferativa de los linfocitos**. Evalúa la capacidad de los linfocitos a reaccionar in vitro a diferentes estímulos para poder hacer el paralelismo a lo que podría ocurrir in vivo. Sirve para detectar los casos de inmunodeficiencias combinadas.
- Ante una leucocitosis con Ig normales o altas, y presencia de abscesos en piel o diferentes órganos, se debe realizar **un test de la capacidad oxidativa de los granulocitos** mediante citometría de flujo (para descartar la enfermedad granulomatosa crónica) y valorar el déficit de adhesión leucocitaria (aunque es una entidad extremadamente infrecuente).
- **Estudio del complemento con CH50 y AP50.**
- **Estudios genéticos** (Sanger, paneles de IDP, exoma, genoma, array-CGH, etc.)

Es importante evaluar los resultados de acuerdo con los valores de referencia para cada edad, ya que existen diferencias significativas y que, si no tenemos en cuenta, pueden hacer pasar por alto la sospecha diagnóstica de una inmunodeficiencia primaria.

Siempre es importante la orientación, dependiendo de la sospecha diagnóstica, ya que evitaremos realizar estudios innecesarios que generen una pérdida de tiempo y de recursos. Sin embargo, cuando el diagnóstico es incierto y la sospecha es elevada, son necesarias pruebas adicionales, tales como estudios funcionales o moleculares que **deben ser realizados en centros de referencia.**



¿Cuál es el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias?

El avance del conocimiento respecto a la etiología, aspectos clínicos y terapéuticos, ha mejorado profundamente el pronóstico de estos pacientes en los últimos años. El tratamiento de los pacientes con inmunodeficiencia primaria se divide en el llamado **tratamiento de soporte** y los **tratamientos curativos** como se describe a continuación.

Tratamiento de soporte

1. Terapia de sustitución con inmunoglobulinas (Igs):

Las Igs son preparaciones de plasma extraídas de un *pool* de miles de donantes. Contienen anticuerpos neutralizantes contra numerosos patógenos virales y bacterianos. Son sometidas a procesos de esterilización con lo que se consigue eliminar otras proteínas y virus vivos tales como VHB, VIH, VHC.

Es el tratamiento de elección en pacientes con alteraciones significativas en la inmunidad humoral, como son la inmunodeficiencia común variable (IDCV), la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), y los defectos de producción de anticuerpos, así como de las inmunodeficiencias combinadas y muchos otros síndromes que asocian inmunodeficiencia.

Se pueden administrar por vía endovenosa o subcutánea y reducen la

incidencia y la gravedad de las infecciones, disminuyendo por tanto la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Para ello es necesario mantener las concentraciones valle de IgG en suero por encima de 600-800 mg/dl, antes de una nueva administración, aunque tanto la dosis como las concentraciones valle a obtener deben de individualizarse en cada paciente según su tasa de infecciones.

2. Tratamiento antimicrobiano

La terapia antimicrobiana debe ser instaurada precozmente en pacientes con manifestaciones infecciosas. Es imprescindible obtener cultivos adecuados por la posibilidad de patógenos oportunistas que son frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias primarias.

Los **antibióticos profilácticos**, no recomendados de forma rutinaria, son indicados algunas veces para proteger al paciente de patógenos a los cuales puede ser susceptible. Un ejemplo de esto es el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes con síndrome de hiper IgM y en aquellos con defectos de células T posterior al trasplante de precursores hematopoyéticos para protección de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

La profilaxis antimicrobiana primaria es esencial en los defectos fagocíticos y debe ser considerada para defectos del complemento y en el síndrome de hiper IgE. En ciertas IDP con elevada susceptibilidad a infecciones bacterianas, fúngicas o víricas será necesario establecer una profilaxis antimicrobiana prolongada valorándola de manera individual.

3. Otras terapias

La **sustitución enzimática** ha sido utilizada en la deficiencia de ADA, siendo la primera deficiencia enzimática humana tratada con terapia sustitutiva.

Por otro lado, el **interferón gamma** se ha utilizado como tratamiento en la enfermedad granulomatosa crónica y las inmunizaciones frente a microorganismos encapsulados se recomienda en ciertas deficiencias del complemento. Se dispone de derivado de concentrado de plasma de inhibidor de la C1 esterasa recombinante para el tratamiento del angioedema hereditario.

Del mismo modo, ciertas inmunodeficiencias con complicaciones autoinmunes o inflamatorias requieren de tratamientos inmunosupresores como micofenolato, rapamicina, ruxolitinib y otros agentes monoclonales.

Tratamientos curativos

1. El trasplante de precursores hematopoyéticos (trasplante de médula ósea)

El [trasplante de precursores hematopoyéticos](#) (trasplante de médula ósea) es, junto a la terapia génica, **la única opción curativa para muchas de las inmunodeficiencias primarias más graves.**

Es el tratamiento de elección para algunas inmunodeficiencias como la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), el síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad granulomatosa crónica, entre otras.

En los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) que reciben un trasplante de un donante HLA idéntico, los índices de supervivencia alcanzan el 90%; estos son datos similares a cuando el trasplante es de un donante no familiar pero compatible y se realiza de manera muy precoz.

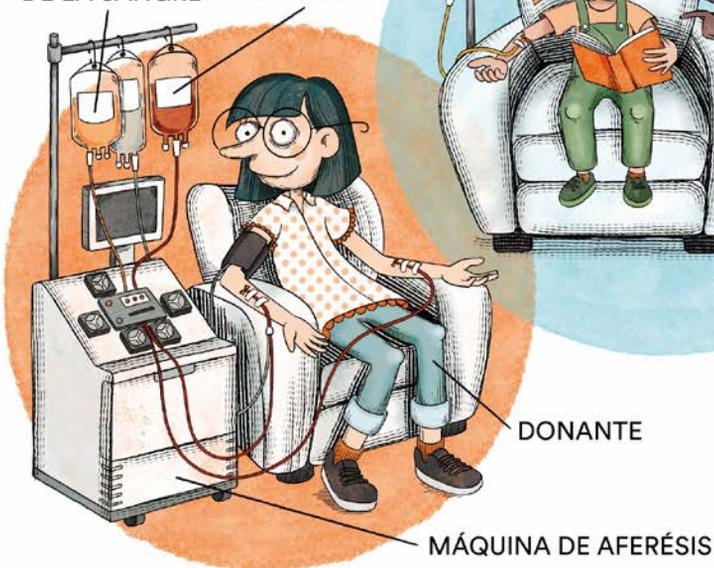
El diagnóstico precoz y la búsqueda de donantes óptimos, junto con el acondicionamiento, en los casos que corresponda, consigue resultados más favorables.

Trasplante de médula ósea alogénico

1.

Células madre sanguíneas extraídas de un donante

CÉLULAS MADRE DE LA SANGRE SANGRE



2.

Paciente recibe tratamiento que destruye sus progenitores de la médula

QUIMIOTERAPIA



3.

Paciente recibe las células madre del donante

CÉLULAS MADRE DE LA SANGRE



2. Terapia génica

La terapia génica empieza a ser una realidad para muchas inmunodeficiencias primarias como el síndrome de Wiskott-Aldrich, la deficiencia de ADA, algunas formas de IDCG, algunas formas de enfermedad granulomatosa crónica entre otras.

Aunque en los primeros ensayos se han tratado de forma exitosa varias IDP, el resultado de esta terapia es desigual y, desafortunadamente, varios pacientes han desarrollado posteriormente un síndrome mielodisplásico asociado a la activación de protooncogenes por parte del vector.

Con la utilización de nuevos vectores en la última década se han realizado múltiples terapias génicas exitosas sin estos efectos indeseables siendo ahora una opción viable para diversas IDP.

¿Qué probabilidades de curación tienen los niños con una inmunodeficiencia combinada severa?

Sin tratamiento, la inmunodeficiencia combinada severa suele conllevar una infección grave y la muerte en niños a la edad de dos años.

Si se realiza en los primeros meses de vida y de un hermano con HLA idéntico, el [trasplante de médula ósea](#) puede permitir más de un 90% de supervivencia a largo plazo.



Enlaces recomendados

Enlaces de interés sobre temas médicos relacionados con las inmunodeficiencias primarias:

Información sobre la inmunodeficiencia combinada severa. National Center for Advancing Translational Sciences

Recomendamos visitar las siguientes páginas web de fundaciones especializadas:

- www.pidfoundationbcn.org
- www.esid.org
- www.info4pi.org
- www.care-for-rare.org

Si padeces una IDP o eres un familiar, puedes acceder también a las diferentes asociaciones de familiares:

- www.acadip.org
- www.aedip.com
- www.abadip.org



MATERIALES TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Guía del trasplante de médula ósea. Fundación Josep Carreras

¿Qué es el HLA y cómo funciona? Fundación Josep Carreras

La Enfermedad Injerto contra Receptor. Fundación Josep Carreras

La historia del trasplante de médula ósea. Fundación Josep Carreras

¿Cómo se realiza una búsqueda de donante anónimo? Fundación Josep Carreras

Guía de cuidados para niños trasplantados. TransplantChild

El trasplante de células madre: un libro para colorear. Leukaemia and Lymphoma Society

Te invitamos también a seguirnos a través de nuestras redes sociales principales (Facebook, Twitter e Instagram) en las que, a menudo, compartimos testimonios de superación e informaciones de interés.

Si resides en España, también puedes ponerte en contacto con nosotros enviándonos un correo electrónico a imparables@fcarreras.es para que te ayudemos a ponerte en contacto con otras familias que han superado esta enfermedad, te orientemos a recursos y servicios disponibles o resolvamos dudas no médicas.

** De acuerdo con la Ley 34/2002 de Servicios de la Sociedad de la Información y el Comercio Electrónico (LSSICE), la Fundación Josep Carreras contra la Leucemia informa que toda la información médica disponible en www.fcarreras.org ha sido revisada y acreditada por el Dr. Enric Carreras Pons, Colegiado nº 9438, Barcelona, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hematología y Hemoterapia y Consultor senior de la Fundación; y por la Dra. Rocío Parody Porras, Colegiada nº 35205, Barcelona, Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Hematología y Hemoterapia y adscrita a la Dirección médica del Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO) de la Fundación).*

Consultas médicas

En la Fundación Josep Carreras contamos con **personal médico especializado en hematología pero, en ningún caso, es un centro médico** en el que tratamos a pacientes o concertamos visitas, sino que colaboramos con todos los hospitales públicos de la red española que realizan trasplantes de médula ósea y a nivel internacional en el ámbito del Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO).

Por lo tanto, no podemos ofrecerte tratamiento y/o una **segunda opinión médica. Sin embargo, contamos con un servicio de consultas al doctor, a través del cual puedes dejarnos por escrito tus dudas o preguntas que serán contestadas por un Doctor/Doctora inscrito en la Dirección Médica de la Fundación, que te contestará en la mayor brevedad posible. Habitualmente, en 24 o 48 horas como máximo recibirás respuesta a tu consulta.**

Para ello, debes dirigirte a nuestro apartado de “Consultas al Doctor” en el siguiente link:

<https://www.fcarreras.org/consultasaldoctor>

notas

A series of horizontal dashed lines for writing notes.

A series of horizontal dashed lines for writing notes.

A series of horizontal dashed lines for writing notes, spanning the width of the page.



Fundación Josep Carreras contra la Leucemia
C/Muntaner, 383 2º
08021 Barcelona
93 414 55 66 – imparables@fcarreras.es
www.fcarreras.org