

Immunodeficiencias primarias: inmunopatogenia, infecciones asociadas y estrategias terapéuticas

(Primary immunodeficiencies: immunopathogenesis, associated infections and therapeutic strategies)

Siham Salmen ¹✉, Rima Bahsas-Zaky ¹, Nubia Silva ¹, Luisa Barboza ¹, Guillermo Terán-Ángel¹, Lisbeth Berrueta ¹, Raian Contreras-Cardone¹, Astrid Cantor-García¹, Fabiola Silva ¹, Yanett Guzman-Escalona¹, Ana Rozo¹

¹ Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

[REVISIÓN]

Recibido: 26 de Agosto de 2013. Aceptado: 4 Octubre de 2013.

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de defectos genéticos que generan alteración en los mecanismos de defensa tanto innatos como adaptativos, asociados con: 1) ausencia de uno o varios de los componentes celulares, 2) incapacidad para la comunicación de los elementos de la respuesta inmune, así como también en el reconocimiento de antígenos extraños, propios o modificados e 3) incapacidad para la activación de los mecanismos efectoros, bien sea por dificultad para alcanzar los tejidos afectados; para promover la polarización de la respuesta inmune tanto proinflamatoria como reguladora; o para liberar mediadores encargados de la destrucción de los agentes invasores. Este complejo grupo de enfermedades condicionan no solo a una susceptibilidad elevada para sufrir infecciones por diferentes agentes infecciosos, sino también a la alteración de los mecanismos homeostáticos y de vigilancia que evitan el desarrollo de enfermedades autoinflamatorias y neoplásicas. En esta revisión se describen parte de estos defectos, sus consecuencias y el abordaje inicial para el estudio y manejo de las infecciones recurrentes.

Palabras clave

Immunodeficiencias primarias, inmunodeficiencia combinada severa, agammaglobulinemia, terapia génica, deficiencia de anticuerpos, enfermedad granulomatosa crónica, infecciones recurrentes.

Abstract

Primary immunodeficiencies disorders (PID) are a group of genetic defects that affect both innate and adaptive immune response. PID are associated with: 1) absence of cellular components, 2) impaired connection among components of the immune response, as well as in the recognition of foreign, self or modified antigens, and 3) inappropriate modulation of effectors mechanisms either by inability to reach affected tissues, to promote proinflammatory and regulatory polarization, or perform the clearance of invading agents. PID not only increases the susceptibility to infections by different microorganisms, but also alters the homeostatic mechanisms and immune surveillance, that prevent autoinflammatory and neoplastic diseases. This review describes some of these defects, its consequences and the initial approach to the study and management of recurrent infections.

Keywords

Primary immunodeficiencies, severe combined immunodeficiency, agammaglobulinaemia, gene therapy, chronic granulomatous disease, recurrent infections.

Introducción

Los eventos que controlan el desarrollo y activación de la respuesta inmune, son complejos y finamente regulados por: receptores de superficie, que

median la capacidad de comunicación con las células de los diferentes microambientes o la respuesta a interleukinas, factores de transcripción, modificaciones epigenéticas, eventos de recombinación y reparación del genoma, entre otros. Todos en conjunto actúan

con la finalidad de garantizar que los componentes celulares del sistema inmune se desarrollen y adquieran características fenotípicas y funcionales, que les permitan evaluar la información transmitida por las células accesorias, a fin de establecer un patrón de respuesta funcional que favorezca el reconocimiento de antígenos propios, extraños o modificados y de esta manera montar una respuesta efectora adecuada para eliminar a posibles agentes peligrosos, pero preservando la integridad de los tejidos propios. En ocasiones ocurren mutaciones que conducen a la alteración de vías comunes o clave durante la ontogenia o necesarias para la activación de la respuesta inmune efectora, que llevan a cuadros conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP). Estos defectos producto de mutaciones genéticas pudieran traducirse en ausencia del desarrollo de los componentes celulares tanto de la inmunidad innata como adaptativa, defectos en la comunicación y reconocimiento antigénico o en una incapacidad de montar una respuesta efectora adecuada; cualquiera que sea el caso la consecuencia es el desarrollo de una IDP y la forma clínica más común de expresarse es la incapacidad de manejar adecuadamente a los procesos infecciosos.

El estudio de las IDP, se inició posterior a la segunda guerra mundial, una vez que se implementó el uso de antibióticos como las sulfamidas, llamando poderosamente la atención a médicos y científicos, el hecho de que un grupo de niños mostraban enfermedades infecciosas recurrentes causadas por varias especies bacterianas. En sus esfuerzos por comprender esta inusual presentación clínica, distinguidos pioneros descubrieron ciertos fenotipos del sistema inmune asociados a agammaglobulinemia o neutropenia. Estudios posteriores indicaron que estos defectos tenían rasgos hereditarios tipo Mendeliano, algunos de los cuales eran autosómico recesivos (AR neutropenia), mientras que otros eran ligados al cromosoma X (XR, agammaglobulinemia). Sin embargo, posteriormente se hizo evidente que tanto la neutropenia como la agammaglobulinemia, pueden también presentarse ligada XR y AR, respectivamente. Estos estudios constituyeron los primeros pasos en el nacimiento del campo de las IDP, que consisten en un grupo de enfermedades hereditarias cuyo rango de manifestaciones clínicas abarcan desde la susceptibilidad a infecciones hasta alergias, linfoproliferación, neoplasias y manifestaciones autoinmunes (1).

Las IDP son un grupo heterogéneo de defectos genéticos usualmente monogénicos, que desencadenan alteraciones en los mecanismos de

defensa, comandados tanto por los componentes de la inmunidad innata como de la adaptativa y que pueden generar: 1) Ausencia total o parcial de algunos de los componentes celulares que lo conforman, 2) Deficiencia funcional de sus componentes, 3) Defectos en la capacidad de reconocimiento antigénico, 4) Imposibilidad para la interconexión o comunicación entre los elementos de la respuesta inmune, 5) Incapacidad para generar una respuesta efectora adecuada e 6) Imposibilidad para activar los mecanismos reguladores necesarios para el control de la respuesta inmune efectora.

Gracias al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, se han descrito más de 200 entidades clínicas y aproximadamente en 100 de ellas se ha identificado el defecto genético responsable (2). Al mismo tiempo, han permitido el crecimiento de este campo de manera acelerada a tal punto que después del último congreso publicado en el 2011 (3), 19 nuevas IDP han sido descritas (4). Se ha estimado que las IDP en su totalidad tienen una frecuencia de 1 por cada 1200 nacimientos (5,6) y tradicionalmente se han clasificado según el brazo efector de la respuesta inmune que se encuentra alterado. En orden de frecuencia se considera a las IDP de tipo humoral las más frecuentes, ocupando 2/3 de todas las IDP reportadas, seguidas por las celulares/combinadas y de las células fagocíticas que ocupan un 30-20%, por las alteraciones de los componentes del complemento (<1%) (5,6) y finalmente por las alteraciones de la inmunoregulación (ver clasificación en la tabla 1 (6)).

Tabla 1. Clasificación de las IDP según el elemento efector de la respuesta inmune que se encuentra alterado.

IDP
Inmunodeficiencias combinadas de células T y B.
Deficiencias predominantemente de anticuerpos
Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos.
Enfermedades por defectos en la inmunoregulación.
Defectos congénitos del número de fagocitos, de su función o de ambos.
Defectos en la inmunidad innata.
Desórdenes autoinflamatorios.
Deficiencias de Complemento.

Adaptado de (6)

A continuación, en esta revisión a fin de comprender mejor la dinámica de su inmunopatogenia, se describirán los defectos asociados con las IDP, basados en los eventos del desarrollo/ontogenia, interconexión, funciones efectoras y regulación de la respuesta inmune. Finalmente se describirán algunos aspectos relacionados al diagnóstico y manejo de estos cuadros.

Inmunodeficiencias primarias asociadas con alteración en el desarrollo de los componentes del sistema inmune adaptativo e innato

Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) se originan del endotelio vascular, son las estructuras responsables de generar tanto las células progenitoras hematopoyéticas como no hematopoyéticas (7). Así, las CPH fetales se originan en las etapas iniciales en el saco vitelino, en la región aorta-gonadal-mesonefros (AGM), región proximal de la arteria umbilical y vitelina y en etapas más avanzadas en el hígado fetal (8). El progenitor endotelial hematopoyético expresa CD34, CD133, y el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2) (9). Las CPH son identificadas por expresar el marcador de superficie CD34, un ligando de L-selectina y corresponden entre un 0.5-5% de las células sanguíneas ubicadas en el hígado, cordón umbilical y médula ósea (10). Las CPH se ubican en sitios especializados llamados nichos a nivel de la médula ósea, alojándose en compartimientos adosados al endostio de los huesos largos o a nivel perivascular (11), reclutadas a través de la presencia en su superficie del receptor de quimiocinas CXCR4 atraídas por CXCL-12, que es liberada por las células constituyentes de los nichos. Existen mutaciones genéticas que afectan a este grupo de células generando una de las más graves inmunodeficiencias combinadas severas (ICS), como lo es la digenesia reticular, en este caso se bloquea la hematopoyesis tanto de la serie mieloide y linfocítica, con maduración de la serie roja y megacariocítica normal. Este defecto ocasiona una agranulocitosis por bloqueo en fase promielocítica que no responde al uso de factor estimulador de colonia de granulocitos (GSF-Gr), además de una severa disminución de linfocitos, hipoplasia tímica y de los órganos linfoides secundarios y por consiguiente ausencia de respuesta inmune tanto innata como adaptativa (tanto humoral como celular), que conduce a septicemia fatal durante los primeros días después del nacimiento (12) y defectos neurológicos como sordera neurosensorial

uni o bilateral. La digenesia reticular o aleucocitosis, se ha asociado con mutación en el gen que codifica a la adenilato quinasa mitocondrial 2 (AK2) (12,13) (ver figura 1a) y es considerada la primera inmunodeficiencia asociada con una mitocondriopatía (12), representa 2% de las ICS.

Inmunodeficiencias asociadas con defectos en el desarrollo de células linfoides:

Cuando los defectos afectan genes involucrados en eventos más tardíos del desarrollo, pudiéramos evidenciar menos poblaciones afectadas, bien sea de la serie mieloide o linfocítica (ver figura 1). En el caso de trastornos del linaje linfocítico generalmente se generan ICS y se asocian a defectos en el desarrollo de linfocitos T, con afectación total o parcial de los linfocitos B y células NK. En estos casos el diagnóstico se lleva a cabo por la detección de linfopenia, asociada con ausencia o niveles bajos de linfocitos T y una incapacidad de proliferación en presencia de mitógenos (14). La frecuencia de estos defectos se estiman de 1 por cada 65000 nacimientos y las formas más comunes son las ligadas al cromosoma X, es decir que, el defecto se expresa solo en los varones. Dentro de este subgrupo el más frecuente es el defecto de la cadena gamma común (γ_c), en cuyo caso se afecta la señal de múltiples interleucinas debido a que actúa como parte del complejo de receptor de citocinas para IL-7, IL-2, IL-15, IL-9, IL-4, IL-21, defecto que se traduce en la ausencia de dos de las tres poblaciones linfocíticas, como lo son los linfocitos T y células NK, preservándose el número de linfocitos B en sangre periférica (1,15), sin embargo, los linfocitos B sin presentar defecto intrínseco, cursan con incapacidad funcional por falta de las señales ayudadoras inducidas por las células T (14) (ver figura 1b). Otra forma de ICS pero de expresión autosómica, es la deficiencia de la enzima adenosindeaminasa (ADA), cuya función es metabolizar a la desoxyadenosina en un metabolito no tóxico llamado deoxyinosina; en su ausencia la desoxyadenosina se acumula y esto ocasiona la muerte por apoptosis de las células del linaje linfocítico, es por ello que este defecto afecta a las tres poblaciones linfocíticas (linfocitos T, B y NK), siendo el timocito inmaduro el más susceptible y afectado (16) (ver figura 1c). Otros defectos genéticos que están asociados con ICS son la mutación de las recombinasas RAG1/RAG2 (RAG, recombinase-activating genes), Artemis, CD3, ZAP70 o defecto de la cadena alfa del receptor de IL-7 (IL7R). Los pacientes con defectos en las RAG muestran afectación de las poblaciones de linfocitos T y B, pero mantienen intacto el número de células NK, debido a que estas células no dependen de

los fenómenos de recombinación para completar su desarrollo (ver figura 1d). En la tabla 2 y figura 1 se muestran la frecuencia y la expresión fenotípica de los defectos asociados con ICS. Recientemente, se han publicado 3 nuevas mutaciones que se asocian con ICS y que afectan directamente el desarrollo y función de los linfocitos T (4), se caracterizan por, mutación en la cadena constante alfa del TCR (TCR α) o gen *TRAC* y se presenta con susceptibilidad a infecciones tipo varicela zoster y viremia crónica por EBV y herpes virus 6, enfermedad pulmonar crónica, autoinmunidad (eczema, autoanticuerpos, anemia hemolítica), alterada capacidad proliferativa de linfocitos T, pero una aparente producción normal de anticuerpos. Las células T circulantes son TCR $\gamma\delta$ (17). La mutación del gen miembro de la familia de homología a Ras (RHOH), que codifica para la GTPasa Rho, es crítica para las señales del pre-TCR, lo que causa ausencia de linfocitos T inocentes o "naive" circulantes e infección severa y persistente por el virus del papiloma humano (PV), enfermedad broncopulmonar y linfoma de Burkitt (18). La mutación de la kinasa Lck, que es crucial para el desarrollo y activación de linfocitos T ha sido recientemente identificada y se asocia con una severa inmunodeficiencia, trombocitopenia y trastornos en la inmunoregulación (19) Los pacientes con ICS cursan con infecciones severas que se manifiestan en la edad neonatal asociadas a sepsis, neumonías, meningitis, entre otras (20).

Si avanzamos un poco más en el desarrollo de los linfocitos T cuando se inician los mecanismos de selección de las dos principales subpoblaciones como son los linfocitos T CD4 y CD8, la participación de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) juega un papel protagónico, ya que determinan por un lado si estas poblaciones en desarrollo serán capaces de comunicarse con las células presentadoras de antígeno, si son o no potencialmente autorreactivas o si cumplirán un papel citotóxico, ayudador o regulador. Se han descrito deficiencias asociadas a la ausencia parcial o total de la expresión de MHC tanto de clase I como de clase II, colectivamente estos defectos se han denominado "síndrome del leucocito desnudo" y generan un cuadro de ICS debido a que estas moléculas participan de manera directa en la conexión de los elementos de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, en el control de las invasiones por agentes extraños y de la autoinmunidad. Estos defectos se han clasificado como tipo I, II, y III, dependiendo del defecto genético presente. El tipo I se ha asociado con ausencia de MHC de clase I y por consiguiente ocurre el bloqueo parcial

Tabla 2. Expresión fenotípica de las ICS según el defecto genético presente.

Tipo de ICS	Localización Cromosómica
T-B+NK+	
Deficiencia de la cadena α del receptor de IL-7	5p13
Deficiencia de la cadena δ de CD3	11q23
Deficiencia de la cadena ϵ de CD3	11q23
T-B+NK-	
SCID ligada al cromosoma X (Deficiencia de γ c)	Xq13.1
Deficiencia de CD45	1q31-1q32
Deficiencia de JAK3	19p13.1
T-B-NK+	
Deficiencia del producto del gen Artemis	10p13
Deficiencia de RAG1 y RAG2	11p13
T-B-NK-	
Deficiencia de Adenosin Deaminasa	20q13.11

Adaptado de (21)

o total del desarrollo de linfocitos T CD8+, se relaciona con mutación en las moléculas transportadoras Tap 1/2 y tapain que se encargan del adecuado plegamiento y transporte de MHC-I hacia la membrana (ver figura 1e); el tipo II, por pérdida de la expresión de MHC de clase II, y por consiguiente bloqueo parcial o total del desarrollo de linfocitos T CD4+, está asociado a defectos en los factores de transcripción que inducen su síntesis como; CIITA (class II trans-activator), RFX-AP (RFX associated protein), RFX-ANK o RFX-B (RFX associated protein containing ankyrin repeats) y RFX-5 (ver figura 1f), y el tipo III cuando ambas moléculas (MHC I y II) están ausentes (22).

Se han reportado defectos específicos que afectan el desarrollo de linfocitos B, sin alterar la función y desarrollo de las células T, estos casos no son considerados ICS, sino defectos exclusivos de esta subpoblación. Existen múltiples ejemplos en los que se evidencian IDP asociadas al desarrollo de las células B

tales como la proteína adaptadora BLNK (también conocida como SLP-65) (figura 2a), la tirosina quinasa de Bruton (BTK)(figura 2b) (1) o la subunidad p85 α de PI3K (24), pueden llevar a un bloqueo parcial o total del desarrollo de linfocitos B, conduciendo a una detención del desarrollo en el estadio pre-B (figura 2a) o de linfocito B inmaduro (figura 2b), e incapacidad de estas células para egresar de la médula ósea y culminar su desarrollo en la periferia (1)).

La supervivencia y la homeostasis en las células B están reguladas en parte por dos moléculas clave en el desarrollo de esta población, BAFF (factor activador de células B) y APRIL (un ligando inductor de proliferación), ambas son producidas por las células del estroma. BAFF se une a tres receptores expresados por células B; el receptor de BAFF (BAFFR), el activador transmembrana modulador de calcio e interactador con el ligando de la ciclofilina (TACI) y el antígeno de maduración de las células B (BCMA), mientras que APRIL sólo se une a TACI y BCMA. Las mutaciones en TACI y BAFFR han sido descritas como causantes de cuadros asociados a deficiencias de anticuerpos (figura 2c). En los pocos pacientes reportados hasta la fecha con deficiencias en BAFFR, se evidencia linfopenia de células B, con números bajos de las células de la zona marginal, foliculares y B de memoria, esto asociado con deficiencia en las señales de rescate de la muerte en los centros germinales (25).

Inmunodeficiencias asociadas con defectos en el desarrollo de células mieloides: La neutropenia congénita severa (NCS) incluye un grupo heterogéneo de IDP que se caracterizan por una notable reducción en el número de neutrófilos en la médula ósea y sangre periférica, asociada con infecciones graves y recurrentes de tipo bacterianas y fúngicas. Los estudios genéticos han puesto de manifiesto que más del 50% de los pacientes con NCS y casi todos aquellos con neutropenia cíclica cuya forma de herencia es autosómica, tienen una mutación heterocigota dominante en el gen que codifica para la serina proteasa elastasa de neutrófilos (ELA2) (26). Otra forma de presentación es la neutropenia crónica, cuya expresión génica está ligada al cromosoma X y se asocia con mutaciones en la proteína WASP (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich). Estas mutaciones de WASP muestran de manera constitutiva una forma activa de la proteína (27), lo que provoca un aumento de la polimerización del citoesqueleto de actina y defectos en la citocinesis y mitosis, que afectan el desarrollo de los neutrófilos (2) (ver figura 1h). Existen otras condiciones que generan neutropenia pero no por defecto en su producción, sino más bien por un

incremento en la apoptosis, como en la mutación en el gen HAX1, que codifica para una proteína mitocondrial involucrada en la organización del citoesqueleto y en el mantenimiento del potencial de membrana mitocondrial, su disfunción o ausencia se asocia con incremento en la apoptosis espontánea e inducida vía receptor de TNF (2) (ver figura 1i).

Defectos en los mecanismos efectores asociados con alteraciones en la activación y polarización de la respuesta inmune

Defectos en los mecanismos de activación de los linfocitos B: Existen defectos tanto intrínsecos como asociados a alteración de señales de inducción de la maduración final de los linfocitos B, que determinan deficiencias tanto en su capacidad de liberar uno o varios isotipos de inmunoglobulinas, así como también en el desarrollo de memoria o de células terminalmente diferenciadas como las células plasmáticas. Uno de los defectos intrínsecos de las células B, está asociado con la deficiencia primaria de CD19 o CD21 (4). CD19, es expresada durante los estadios más tempranos del desarrollo, el estadio pro-B y se mantiene en superficie hasta el estadio de células maduras. Se expresa en un complejo con CD21, CD81 y CD225, conocido como complejo CD19, que en conjunto con el BCR modulan la señal de reconocimiento a antígenos (28), así que su ausencia se pudiera asociar con defectos en la coestimulación de células B. Recientemente se han identificado familias con mutaciones homocigotas de CD19 y la consecuencia es una hipogammaglobulinemia con un número normal de linfocitos B circulantes CD20+, funcionalmente estas células presentan defectos en el influjo de calcio, en la proliferación y trastornos en el desarrollo de células B de memoria y plasmáticas (29).

Defectos en la coestimulación y maduración de anticuerpos: La maduración terminal de los linfocitos B está asociada con la maduración de los anticuerpos, controlada por fenómenos de recombinación que determinan el cambio de isotipo (CSR) de las inmunoglobulinas y la hipermutación somática (SHM) que media la maduración de la afinidad de los anticuerpos, ambos procesos en última instancia permiten la selección positiva de células B que expresan anticuerpos con alta afinidad por los antígenos extraños. Estos eventos son coordinados en gran parte por una interacción y comunicación adecuada con los linfocitos T y se llevan a cabo a nivel de los centros germinales de los órganos linfoides secundarios. Una de las inmunodeficiencias donde

dichos eventos se ven afectados es el síndrome de hiper-IgM (HIGM), que se caracteriza por niveles normales o elevados de IgM en el suero y una disminución o niveles indetectables de IgG, IgA e IgE (30) (ver figura 2d). Esta inmunodeficiencia está asociada a diferentes defectos relacionados con la incapacidad de expresión de CD40 ligando (CD40L; también conocido como CD154), presente en los linfocitos T posterior a la activación (especialmente en los linfocitos T ayudadores foliculares (ThF)), y es una de las formas descritas de HIGM ligada al cromosoma X. Defectos en CD40, que es constitutivamente expresado por las células B y cuya expresión es autosómico recesiva, o en los elementos de la cascada intracelular encargados de mediar la recombinación e hipermutaciones somáticas de las inmunoglobulinas, tales como: NEMO, CDIA, UNG y cofactor específico de CSR, se manifiestan fenotípicamente como síndrome de HIGM (25). CDIA o citidin deaminasa inducida por activación, es selectivamente expresada en las células B del centro germinal y es una de las proteínas importantes en generar el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas e hipermutaciones somáticas (31,32), es por ello que, no solo los pacientes presentan niveles de IgM elevado con ausencia o producción reducida de las otras Igs, sino que también presentan defectos en la maduración de la afinidad (1). La deficiencia de CD40L es responsable de aproximadamente el 50 % de todas las deficiencias de recombinación y cambio de isotipo diagnosticadas en la infancia. Recientemente se evidenció además que en el HIGM existe un defecto en las células T ayudadoras foliculares (ThF) (figura 2e); son poco diferenciadas y las interacciones con las células B en los centros germinales son inapropiadas (22).

Existen otras inmunodeficiencias como la Inmunodeficiencia común variable (ICV) donde se ha establecido un defecto intrínseco de las ThF (células T CD4+ CXCR5+), que son encontradas en los centros germinales y son las responsables de las señales inductoras de maduración a los linfocitos B. Uno de los defectos descritos en las células ThF es la deficiencia autosómica recesiva del coestimulador inducible de células T (ICOS). ICOS se expresa en las células T activadas (incluyendo células ThF) e interactúa con el ligando ICOS (ICOSL) que se expresa constitutivamente en la superficie de las células B. Las mutaciones en ICOS se han descrito en algunos pero no en todos los

pacientes con ICV, y en este grupo de pacientes se ha evidenciado baja frecuencia de hipermutaciones somáticas, lo que sugiere una reacción disfuncional de los centros germinales, con producción defectuosa de citoquinas (incluyendo IL-10), y generación de ThF (33).

La ICV y la deficiencia selectiva de IgA (IGAD), son unas de las pocas IDP en las que no se tiene claro cuál es el gen o genes involucrados. La ICV corresponde a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por pan-hipogammaglobulinemia, y en algunos casos se asocia con un aumento de la incidencia de granuloma, autoinmunidad y cáncer (34). Generalmente es diagnosticada en la edad adulta y se caracteriza por niveles bajos de linfocitos B en circulación especialmente con fenotipo de células B de memoria. De los pacientes diagnosticados, el 10-20 % tiene un familiar con historia de ICV o IGAD. Aunque se ha intentado determinar las variaciones genéticas asociadas con ICV, en más del 90 % de estos casos todavía no se ha definido el mecanismo molecular. Se han descrito polimorfismos en TACI o MHC, sin embargo la participación de TACI, es aún controversial (2). Recientemente se ha descrito en la ICV y en la IGAD, que existen defectos en la reparación del ADN, asociados a variaciones genéticas en MSH5, que codifica una proteína encargada de mediar los procesos de reparación del ADN (35). MSH5 forma un heterodímero con MSH4, y tiene un papel crucial en la resolución de los cruces que se forman entre las hebras de ADN homólogas durante la meiosis. Se ha planteado la hipótesis de que el heterodímero MSH4-MSH5 facilita el reclutamiento de proteínas necesarias para la reparación del ADN como NHEJ. En concordancia con estos hallazgos, los pacientes con ICV presentan una baja tasa de hipermutaciones somáticas (35), que pudiera explicar la baja afinidad de los anticuerpos (2).

La deficiencia selectiva de subclase IgG, es otro defecto aún no caracterizado y se define como una falla en una o más subclases de IgG, con IgG total normal. La deficiencia de IgG2 es la más común y con frecuencia se asocia con deficiencia de IgG4. Estos pacientes presentan infecciones bacterianas recurrentes. Otra deficiencia extremadamente rara es la deficiencia selectiva de IgM (SIgMD) que conduce a infecciones recurrentes (más frecuentemente con patógenos encapsulados) y generalmente se inicia durante la infancia. Su patogenia no está clara, aunque

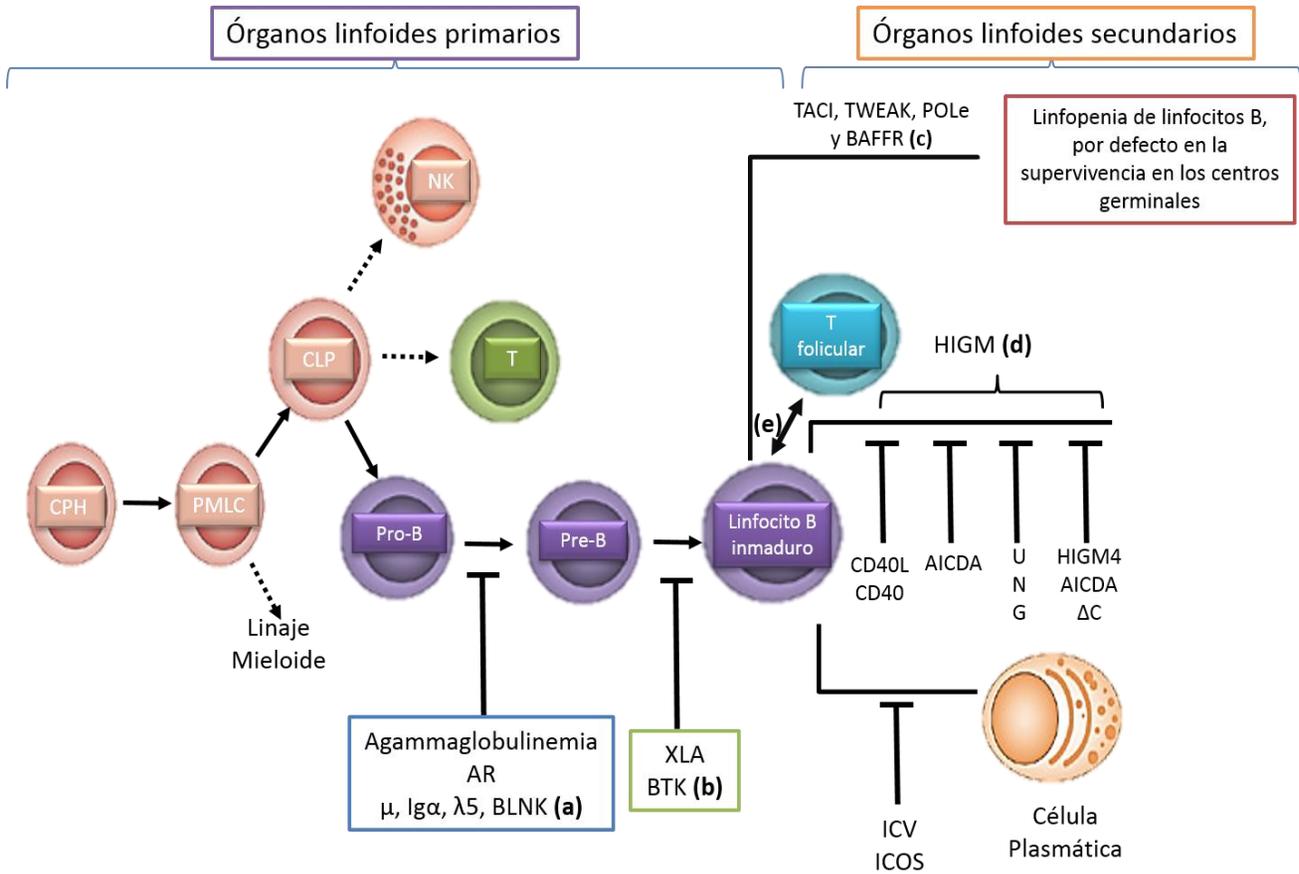


Figura 2. Inmunodeficiencias asociadas con defectos en el desarrollo de linfocitos B. a) Mutaciones en la cadena pesada μ , $Ig\alpha$, $\lambda 5$ y BLNK conllevan a una detención del desarrollo de células B en el estadio pre-B. Un defecto en el desarrollo de linfocitos B maduros trae como consecuencia un déficit en la producción de inmunoglobulinas. b) Mutaciones en la tirosin quinasa de Bruton (BTK) bloquean el desarrollo de los linfocitos B inmaduros. c) Las mutaciones en TACI y BAFFR han sido descritas como causantes de cuadros asociados a deficiencia de anticuerpos. d) El Síndrome de hiper-IgM (HIGM), está caracterizado por producción selectiva de esta inmunoglobulina con disminución de los niveles de los isotipos IgG, IgA e IgE. e) En el HIGM las células ThF son poco diferenciadas y su interacción con las células B no es adecuada.

se ha propuesto una supresión de la región $C\mu$ de las inmunoglobulinas (25).

El síndrome de hiper-IgE (HIES) es otra IDP asociada con defecto en la producción de anticuerpos, caracterizado por niveles séricos elevados de IgE, eczema, atípic facial y anomalías en los dientes, infecciones piógenas e infecciones recurrentes por *Candida sp.*, en piel, pulmones, ganglios y hueso (36). Se puede presentar con rasgos autosómico dominante (AD-HIES) o de manera esporádica autosómica recesiva. Este defecto se ha asociado con mutaciones homocigotas en la tirosina quinasa 2 (TYK2), una proteína miembro de las Janus kinasas e implicada en la vía de señalización JAK-STAT (transductor de señal y activador de la transcripción), en DOC8 proteína asociada con la citocinesis (37), y también se ha

asociado con mutaciones heterocigotas en STAT3, siendo esta la forma clásica de presentación. Las formas mutantes descritas afectan el sitio de unión al ADN, sin afectar la dimerización STAT3, y como consecuencia ocurre una respuesta deficiente a IL-6 e IL-10 (38), en la polarización de tipo Th17 y en la señalización vía IL-22 (2).

Otros síndromes que se asocian con deficiencia en la producción de anticuerpos son: 1) El Síndrome de Wiskott-Aldrich, asociado con la mutación de las proteínas WASP (25) y WIP (39), necesarias para la adhesión y la migración de las células hematopoyéticas (incluyendo células B) y para la polarización de actina durante la formación de la sinapsis inmunológica, viéndose también afectado el proceso de activación de la respuesta de células T y en

consecuencia la maduración final de linfocitos B (25); 2) La deficiencia del regulador del citoesqueleto dedicador de la citocinesis 8 (DOCK8) que se presenta de manera autosómica recesiva, y se caracteriza por una susceptibilidad elevada a infecciones virales, como por ejemplo por PV, sinusitis recurrente e infecciones pulmonares bacterianas, atopia, autoinmunidad y neoplasias de inicio temprano. Alteraciones inmunológicas reportadas incluyen defectos en la generación de células B de la zona marginal y su retención en los centros germinales y en la maduración de la afinidad del BCR (25). Estos pacientes de manera característica también cursan con bajos niveles de IgM y de células B de memoria, asociados a una respuesta defectuosa de células B luego del estímulo mediado por receptores Toll (TLR). Estos defectos se presentan en combinación con linfopenia de células T y proliferación defectuosa de las mismas, lo que pudiera catalogarse como una ICS (40).

Defectos en los elementos de la inmunidad innata

Inmunodeficiencias por defectos en la comunicación de las células del sistema inmune: Recientemente se han descrito varios defectos asociados con trastornos en la capacidad de interconexión entre los elementos de la respuesta inmune, estos defectos afectan particularmente a los elementos de la respuesta inmune innata, como lo son mutaciones en IL-12B e IL-12RB1, que generan el síndrome de MSMD por “Mendelian susceptibility to mycobacterial disease” o susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias; defectos en IRAK4 y MYD88 condicionan a una IDP asociada a una elevada susceptibilidad a bacterias piógenas. Defectos en UNC93B1 y TLR3, se relacionan con encefalitis asociada a infección por herpes simple (HSE). Todas estas IDP se caracterizan por infecciones que amenazan la vida durante la infancia, sin embargo muestran una progresión favorable en la edad adulta, a diferencia de lo que ocurre con la mayoría si no todas las IDP, donde lo característico es un deterioro gradual de la condición de los pacientes, a pesar del tratamiento médico. Estas IDP son relativamente raras y parecen estar asociadas con una estrecha gama de agentes infecciosos. En el caso de defectos en UNC93B1 y TLR3 que ocasionan HSE asociada con infección por virus del herpes simple 1 (HSV-1), se origina un cuadro caracterizado por ser limitado, a diferencia de la forma diseminada herpes

muco cutánea, que se presenta en pacientes con IDP por defecto en los linfocitos T (41).

Los pacientes con mutaciones recesivas en IL12B (42) o IL12RB1 (43), que cursan con MSMD, también presentan un deterioro en la producción de IFN- γ (44) y en algunos pacientes se asocia además con déficit de células productoras de IL-17 (45), presumiblemente debido a la falta de producción de IL-23. En estos pacientes, la enfermedad causada por micobacterias poco virulentas, se presenta en la mayoría de los casos posterior a la vacunación con BCG, por lo que ahora se considera a la IL-12 esencial para la inmunidad protectora frente a la infección primaria con BCG o micobacteria ambiental (EM). Existe otro defecto que pudiera semejar esta susceptibilidad a micobacterias, como la mutación de NEMO, debido a que se interrumpe el circuito CD40-IL-12-TNF- α (46).

Los pacientes con mutaciones en IRAK4 (47) o MYD88 (48) presentan una predisposición mendeliana a las infecciones por bacterias piógenas. Las deficiencias de IRAK-4 y MyD88 son fenocopias inmunológicas ya que se afectan las señales de todos los TLR (excepto TLR3) e IL-1R (al menos IL-1, IL-18, e IL-33). Estos pacientes presentan infecciones bacterianas (por lo general meningitis y septicemia) causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, y *Shigella sonnei*. Estos cuadros ocurren en edad neonatal, y en la mayoría de los casos después de los 14 años no se presentan nuevas infecciones invasivas (41).

Los defectos en las proteínas del complemento implicados en la escisión de C3 (directa o indirectamente), predisponen a las personas a infecciones neumocócicas invasivas, mientras que los defectos del complejo de ataque a la membrana (C5-C9) no lo hacen. La deficiencia de la proteína de unión a manano (MBP) puede causar una infección neumocócica severa (SPD) (49), en efecto un estudio reciente ha mostrado que las variantes de MBP se asocian con SPD. Se ha estimado que más del 5% de la población tiene deficiencia de MBP (1,49). La enfermedad granulomatosa crónica es otra inmunodeficiencia primaria que aunque rara, en nuestra región andina se han descrito dos focos de herencia autosómica recesiva (50,51,52), esta IDP afecta fundamentalmente a las células fagocíticas de la inmunidad innata y se caracteriza por mutaciones tanto ligadas al cromosoma X como autosómicas dominantes o recesivas, en los componentes de la enzima NADPH-oxidasa, que es un complejo multiproteico encargado de activar el transporte de

electrones y la formación de metabolitos reactivos del oxígeno, altamente tóxicos. Estos pacientes son susceptibles a bacterias y hongos catalasa positiva tales como *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, y *Aspergillus sp.* (53). Estos pacientes además cursan con cuadros de autoinmunidad que se han atribuido a la participación de las proteínas del complejo NADPH oxidasa y a los metabolitos reactivos del oxígeno en la presentación antigénica y en la modulación de la expresión de moléculas coestimuladoras (54,55).

Defectos en la migración: La respuesta inflamatoria es altamente dependiente del reclutamiento apropiado de leucocitos a sitios específicos. Varias proteínas diferentes median la interacción entre los leucocitos circulantes y células endoteliales y su defecto se asocia a un grupo de inmunodeficiencias relacionadas con alteraciones en la adhesión (LAD). Los defectos en la expresión de integrinas $\beta 2$ y fucosa contenida en las proteínas, se asocian con deficiencia en la adhesión de leucocitos tipo I (LAD-I) y tipo II (LAD-II), respectivamente. En consecuencia se ve comprometido el proceso de rodamiento y adhesión que llevan a cabo los leucocitos durante su migración, y en el caso particular de LAD-II, se han descrito cuadros que además incluyen retardo mental y del crecimiento (56). Más recientemente, se ha identificado una tercera forma de LAD (LAD-III), en el que la expresión de integrina por los leucocitos es normal, pero las integrinas no logran alcanzar la forma de alta avidéz para sus ligandos en las células endoteliales, debido a la activación de RAP1. LAD-III es una de las formas más severas ya que estos pacientes además de los procesos infecciosos sufren hemorragias severas y recurrentes, lo que indica que se asocia a un defecto en la función de las plaquetas (2).

Otra forma de defecto en la migración es la llamada WHIM (un acrónimo de las verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y myelokathexis asociado a neutropenia), cuadro que predispone a la infección crónica por PV que se manifiesta con lesiones severas de piel y a nivel cervical y se hereda de manera autosómico dominante (57). Esta enfermedad es causada por mutaciones en el receptor de quimiocinas CXCR4, que se asocian con la eliminación del dominio citoplasmático afectando así su función. CXCR4 es expresado por las células mieloides, células B y células T (especialmente células T vírgenes o naive), así como también por las neuronas. Se sospecha que las mutaciones de CXCR4, conducen a un aumento de su actividad funcional, asociado con un aumento del flujo

de calcio en respuesta a CXCL12 en linfocitos de pacientes con WHIM (58). En este defecto se ha descrito además alteración en la producción de anticuerpos debido a las anomalías en el patrón de migración de los linfocitos B a los nódulos linfáticos.

Se ha reportado una susceptibilidad hereditaria al PV y una de las formas de presentación es la Epidermodisplasia verruciforme (EV), enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por lesiones crónicas de la piel causadas por ciertas cepas del PV y en algunos pacientes puede conducir al desarrollo de cáncer. Estos pacientes no son propensos a enfermedades infecciosas causadas por otros microorganismos, haciendo de esta condición un ejemplo raro pero útil de la predisposición genética a sufrir infecciones por un patógeno único. Esta IDP se caracteriza por una migración anormal de las células T hacia el epitelio infectado (1), así como también anergia o "ignorancia" clonal al antígeno PV45. El defecto intrínseco se ha descrito en cuatro familias y se asocia con mutaciones en el gen que codifica para EVER1 y EVER2 (58), que es una proteína transmembrana, presente en el retículo endoplasmático de linfocitos y queratinocitos, sin embargo su función en los linfocitos T es aún desconocida (58). Recientemente se ha logrado identificar que EVER tiene un papel preponderante en la homeostasis del Zinc y una homeostasis alterada de este oligoelemento favorece la expresión de genes pro-oncogénicos, contribuyendo a la carcinogénesis mediada por el papiloma virus (59).

Inmunodeficiencias por defectos en la inmunoregulación

Existen hasta el momento 18 formas monogénicas de IDP que perturban la homeostasis del sistema inmune y afectan tanto a la inmunidad innata como adaptativa y hasta la fecha se han descrito cinco fenotipos claramente identificados, como lo son el síndrome hemofagocítico (SHF), el síndrome linfoproliferativo autoinmune, síndrome autoinmune asociado a poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED), síndrome IPEX, e inmunodeficiencia con infiltración linfoide (Tabla 2 y figura 3 (1)). Al menos cuatro enfermedades molecularmente definidas incluyen el síndrome hemofagocítico: la Linfocitosis familiar (FHL 2 y 3), el síndrome de Griscelli, síndrome de Chediak-Higashi y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Los SHF comparten un defecto en la respuesta citotóxica de linfocitos T y células NK y los macrófagos activados fagocitan células sanguíneas. La

citotoxicidad defectuosa es causada, bien sea por una deficiencia de perforina o por la incapacidad de secretar gránulos citolíticos durante la exocitosis. En el caso del síndrome de Griscelli el defecto está en el ensamblaje de los gránulos, y es causado por deficiencia de Rab27, una proteína de unión a GTP, asociada al tráfico de los gránulos citolíticos (60). En el caso del síndrome de Chediak-Higashi se ha descrito deficiencia en LYST (un regulador del tráfico lisosomal), involucrado en la fisión de los gránulos (1,61).

Existen otros defectos que alteran la función citolítica relacionados con defectos en la cascada de apoptosis, que han sido descritos en el síndrome linfoproliferativo autoinmune, asociados con proliferación policlonal de linfocitos T y B, y acumulación de linfocitos TCR $\alpha\beta$ doble negativos para CD4 y CD8 maduros con fenotipo de células en anergia. En estos pacientes se presentan manifestaciones autoinmunes, asociadas con autoanticuerpos dirigidos contra las células de la sangre (1). La apoptosis mediada por Fas causada por mutaciones en el gen que codifica FAS1 (TNFRSF6) y por mutaciones en el gen que codifica la caspasa 10 (CASP10) son raras y son parte de los defectos genéticos para este fenotipo. La magnitud de

linfoproliferación, así como la gravedad y la localización de las manifestaciones autoinmunes parecen estar bajo el control de genes modificadores, aún no conocidos (1) (ver figura 3a).

El síndrome APECED se caracteriza por la ocurrencia de una enfermedad autoinmune mediada por células T y B, dirigida contra diversas glándulas endocrinas y tejidos como las glándulas paratiroides, tiroides, suprarrenales, las gónadas, el páncreas, el hígado, la piel y los eritrocitos (62). Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, asociada a mutaciones y pérdida de la función del gen AIRE (o gen regulador autoinmune) (ver figura 3b) (1,63), que se expresa principalmente en las células del epitelio tímico a nivel de la medula y es clave en el control de la tolerancia central a antígenos específicos de tejidos (64). Otro defecto de la regulación descrito está asociado con mutación en FOXP3, factor de transcripción asociado al desarrollo de las células T reguladoras, su ausencia genera una condición llamada desregulación inmune, asociado con poliendocrinopatía y enteropatía y la forma de herencia es ligada al cromosoma X (IPEX), lo que provoca una pérdida de la regulación por defecto de las células T reguladoras. El síndrome IPEX es una

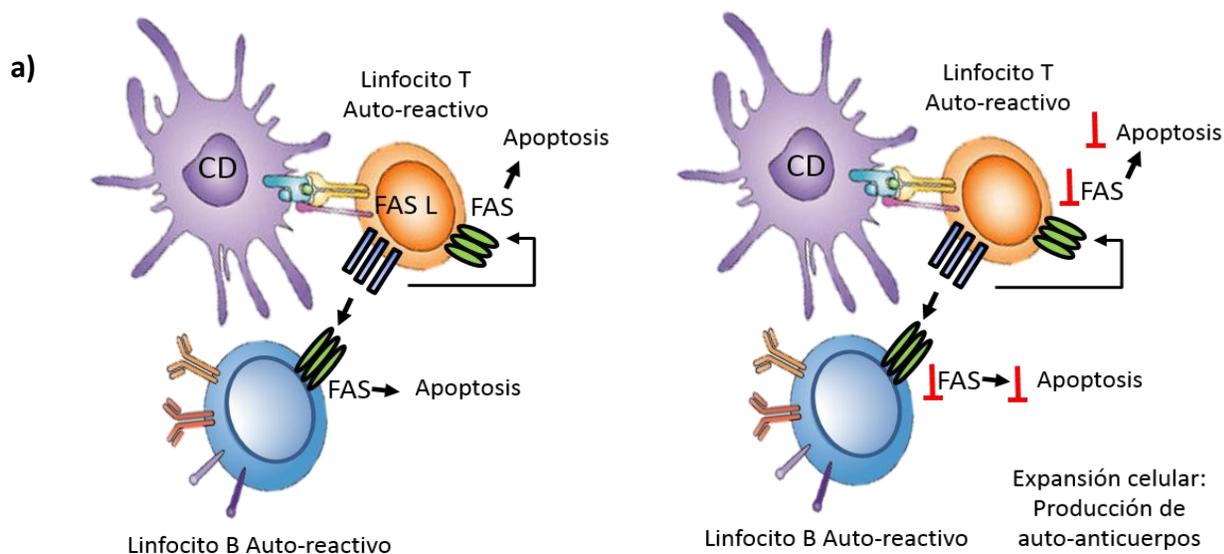


Figura 3. Inmunodeficiencias por defectos en la inmunoregulación.

a) Los defectos en la muerte celular inducida por antígenos propios se relacionan con el Síndrome linfoproliferativo autoinmune, en el que se ha caracterizado deficiencia de FAS, por lo que en consecuencia, se bloquea la apoptosis.

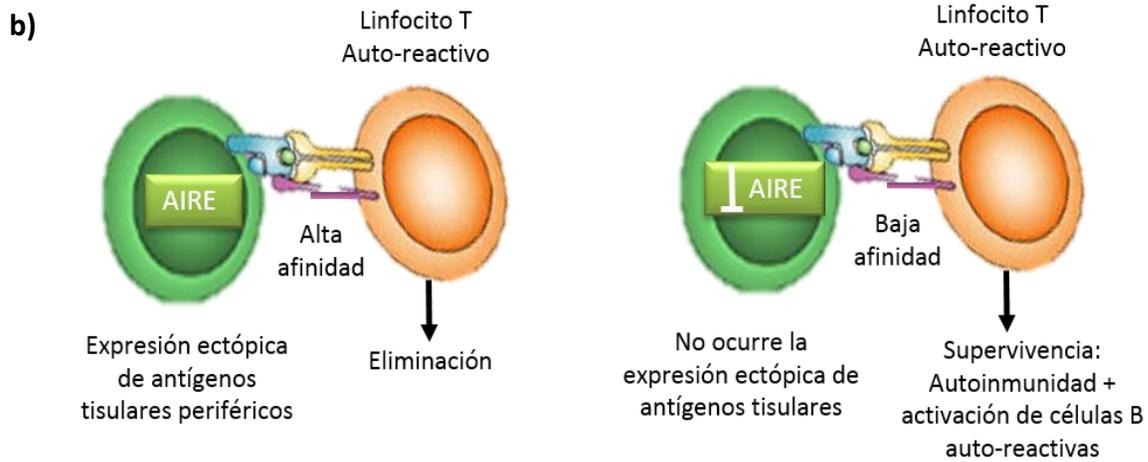


Figura 3. Inmunodeficiencias por defectos en la inmunoregulación.

b) En el Síndrome de APECED, relacionado con deficiencia de AIRE se evidencian defectos en la tolerancia central pues los linfocitos T no son expuestos a antígenos tisulares periféricos durante su desarrollo.

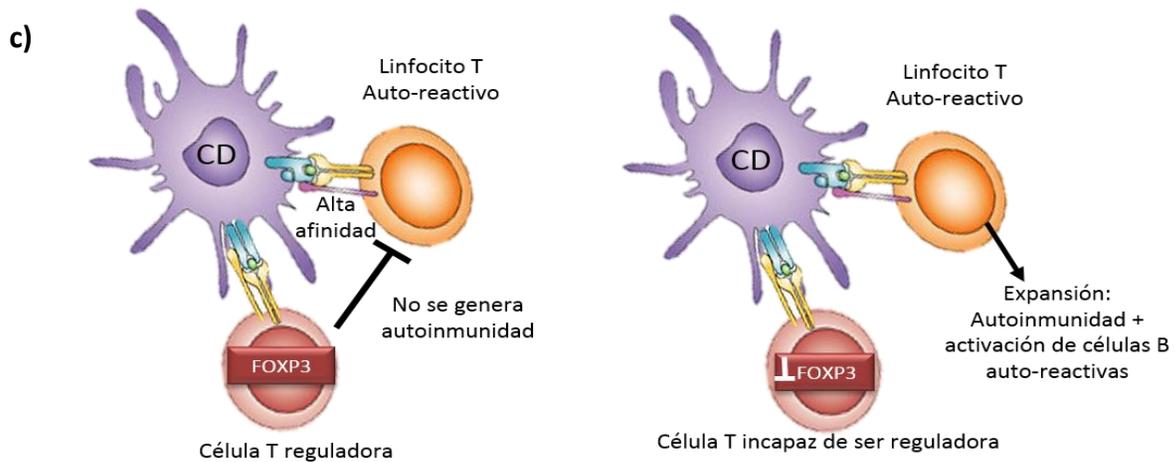


Figura 3. Inmunodeficiencias por defectos en la inmunoregulación. c) Los defectos en las células T reguladoras por deficiencia de FOXP3 se han relacionado con el Síndrome IPEX en el cual estas células no cumplen su función de regulación de las respuestas inmunológicas.

enfermedad autoinmune multisistémica de inicio temprano y de evolución fatal, debido a una enteropatía difusa y severa por infiltración de células T y destrucción masiva de la mucosa (1,65) (ver figura 3c).

¿Cómo orientar el estudio de un paciente con infecciones frecuentes?

Aunque muchos niños desarrollan infecciones frecuentes durante su infancia, son pocos en los que se demuestran defectos en la respuesta inmune. Durante su evaluación se debe tomar en cuenta que los pacientes pediátricos que cursan con IDP, al m 15 tiempo cursan con infecciones frecuente, y recurrentes, persistentes, severas y raras (6), por diversos gérmenes aunque en algunos defectos debe considerarse la recurrencia de un solo agente infeccioso, como por ejemplo las micobacterias (41). Normalmente un niño, especialmente aquellos en guarderías pueden desarrollar de 8-10 infecciones del tracto respiratorio superior y de 1-2 gastrointestinales anualmente, la sospecha de una IDP aparece cuando se evidencian los signos resumidos en la tabla 3 (6). Se debe considerar además defectos en otros miembros de la familia, el patrón de expresión génica y edad de inicio de los síntomas. Por ejemplo, las IDP asociadas con defectos en la producción de anticuerpos comienzan a manifestarse a partir de los 6 meses cuando ya se pierde la protección de los anticuerpos maternos, mientras que las ICS se inician próximas al nacimiento, y en los casos de defectos de las moléculas de adhesión ocurre un retardo hasta de 2 semanas en el desprendimiento del cordón umbilical (56).

Para estudiar a un paciente con una IDP se debe llevar a cabo una evaluación sistemática a fin de establecer la presencia o no de un defecto de la respuesta inmune. El diagnóstico temprano es importante a fin de establecer una intervención terapéutica adecuada y profiláctica en estos pacientes. La fase inicial es determinar el tipo de agente infeccioso y los órganos y tejidos afectados, por ejemplo: 1) Infecciones recurrentes por *Staphylococcus sp.*, *Serratia sp.*, o *Aspergillus sp.*, sugieren defectos en las células fagocíticas, en particular en la producción de superóxido evidenciada en la enfermedad granulomatosa crónica, 2) Infecciones por *Neisseria meningitidis* o *N. gonorrhoeae*, orienta hacia defectos en los componentes del complemento, 3) Infecciones por bacterias tipo *Haemophilus influenzae* tipo b, *Pneumococcus sp.* o *Pseudomonas sp.*, sugieren defectos en la producción de anticuerpos, 4) Infecciones por bacterias intracelulares como por ejemplo, *Mycobacterium sp.* o *Salmonella sp.*, se asocian con defectos de la inmunidad celular o repuesta ayudadora o “helper” tipo 1 (Th1), 5) Infecciones recurrentes por herpes y papiloma virus se asocian con defectos en las células NK (6), TLR3, o en la quimiotaxis y 6) Cuando se presentan infecciones virales, fúngicas o bacterianas intra o extracelulares, lo

más probables es que el defecto sea una ICS (41) (ver

Tabla 3. Señales en las historias de niños con posibles inmunodeficiencias.

Historia Personal
Infecciones; severas, recurrentes, en múltiples sitios, de duración prolongada, con respuesta pobre al tratamiento, con complicaciones mayores, abscesos.
Agentes Infeccivos; oportunistas
Inmunizaciones; con complicaciones o infecciones diseminadas (ejemplo, BCG-itis)
Dermatitis/Eczema; severa, resistente o dependiente de corticoides
Asma bronquial
Enfermedad pulmonar crónica
Manifestaciones autoinmunes; Citopenias, vasculitis.
Dimorfismo, microcefalia
Retardo en el desarrollo
Diarrea crónica
Retardo en la separación del cordón umbilical (>2 semanas)
Historia Familiar
Muerte inexplicable en la infancia
Inmunodeficiencia posible o conocida
Consanguinidad parental
Infecciones en el ambiente del hogar (HIV)
Enfermedades autoinmunes, Lupus Eritematoso Sistémico
Linfoma

Adaptado de (6)

tabla 4).

El análisis inicial se basa en la cuantificación de leucocitos totales, inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM, IgE), isohemaglutininas, subclases de IgG y complemento (CH50, C3, C4 y VA). El recuento diferencial permitiría establecer la existencia de linfopenias o neutropenias, ambos hallazgos requerirían estudios adicionales. Las linfopenias hablarían a favor de ICS, mientras que en el caso de neutrofilias hablarían a favor de defectos funcionales de los neutrofilos tales como; defectos en la migración tipo LAD (6) o en la producción de superóxido, en el caso de la enfermedad granulomatosa crónica. La morfología celular es también un aspecto importante a

evaluar, por ejemplo la presencia de gránulos azurófilos gigantes pudiera estar asociada con síndrome de Chediak-Higashi, o plaquetas pequeñas y

trombocitopenia con síndrome de Wiskott-Aldrich (6). Aunado a esto, la deficiencia o ausencia de WASP característica de dicho síndrome se encuentra también

Tabla 4. Relación entre agentes patógenos y las distintas formas de presentación de las inmunodeficiencias

Organismo	Deficiencia de Anticuerpos	Deficiencia celular	Deficiencia combinada	Defectos en Fagocitos	Deficiencia del Complemento
Virus	Enterovirus		Todos	No	No
Bacterias	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campylobacter fetus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> .	<i>Salmonella typhi</i>	Además de los que causan deficiencia de anticuerpos están también <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella typhi</i> y la microbiota intestinal.	<i>S. aureus</i> , microbiota intestinal, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. typhi</i> , <i>Nocardia asteroides</i>	Además de los que causan deficiencia de anticuerpos están también especies de <i>N. meningitidis</i>
Micobacterias	No	No	No tuberculosas, incluyendo BCG.	No	No
Hongos	No	<i>Candida albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Coccidioides immitis</i>	Además de los que causan deficiencia de anticuerpos está también <i>Pneumocystis carinii</i>	<i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>P. carinii</i>	No
Protozoarios	<i>Giardia intestinalis</i>				No

Adaptado de [66,67]

asociada a linfopenia progresiva y producción de células mieloides y linfoides con un funcionamiento anormal (68). Con respecto a la respuesta a la producción de anticuerpos contra polisacáridos, esta puede además ser evaluada a partir de los 2 años de edad y una respuesta defectuosa pudiera reflejar un defecto intrínseco de linfocitos B o en la colaboración de los linfocitos T. En caso de niveles normales de Igs, pero defecto en la respuesta a polisacáridos se asocia con déficit en la producción de IgG₂. Niveles elevados de IgE y eosinofilia asociado con eccema y abscesos en piel, pudieran estar asociados con síndrome de hiper-IgE. Por otro lado, la inmunidad celular puede evaluarse mediante estudio de las subpoblaciones, ensayos in vivo de prick test a antígenos ya conocidos como tétano, sarampión, difteria, o agentes saprófitos ubicuos como *Trichophyton sp.*, *Candida sp.* y *Proteus sp.* (6,69).

Estrategias para prevenir las infecciones en individuos con IDP: Debido a que entre las principales consecuencias de las IDP se encuentra la elevada susceptibilidad de sufrir infecciones, que además son determinantes en la evolución de los pacientes quienes la padecen, se considera su control y profilaxis, uno de los ejes fundamentales del manejo de este grupo de pacientes (70). Uno de los aspectos elementales del control y seguimiento de estos pacientes es evaluar sus condiciones higiénicas (lavado de las manos, prevención de caries dental), alimentación adecuada y exposición a personas con procesos infecciosos, y en periodo de epidemias (sarampión, influenza, varicela) considerar su aislamiento preventivo. Particularmente los niños con ICS requieren de ambientes aislados y con filtros para purificar el aire en los sitios donde residen (70). El uso de agentes profilácticos dependerá de cada tipo de inmunodeficiencia, por ejemplo en los casos de síndrome de Hiper-IgM tipo I, asociado a defecto de CD40L debe considerarse tomar medidas contra *Cyclosporidium*, en paralelo a la implementación de ciertas medidas generales que contribuyan a reducir el riesgo a la infección por otros agentes infecciosos, como por ejemplo: hervir el agua de consumo, instalación de filtros de aire (poros <1 micron), evitar nadar en estanques y lagos, usar piscinas a partir de los 5 años, evitar contacto con animales de granja como corderos y terneros o con gatitos y perritos (71).

El uso de antibióticos profilácticos es considerado necesario y se percibe como eficaz en el manejo de estos pacientes. Su selección dependerá del tipo de IDP, debido a que esto es fundamental para

determinar la susceptibilidad a ciertos agentes infecciosos (ver tabla 5). En pacientes con defectos en la producción de anticuerpos, se sugiere utilizar antibióticos en caso de que superen más de tres procesos infecciosos al año, a pesar de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas; los antibióticos sugeridos en estos casos son Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX), Amoxicilina o macrólidos, por largos periodos de tiempo (72). En el caso de la ICV, los principales agentes infecciosos que afectan a estos pacientes son: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*, en ellos el uso de antibióticos profilácticos están dirigidos a evitar la bronquiectasia y debe considerarse la tomografía computarizada cada 3-5 años. Los macrólidos y TMP-SMX son muy útiles en estos pacientes, aunque por supuesto su empleo dependerá del agente aislado en cada paciente (70). En los casos de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, en ocasiones se asocia con neutropenia y susceptibilidad a infecciones por agentes bacterianos encapsulados (*Staphylococcus* o *Pseudomonas*), que es lo más frecuente, aunque también pueden cursar con infecciones por *Giardia*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma* (73).

Las inmunodeficiencias asociadas con defectos de las células T, usualmente se manifiestan como ICS, este grupo de individuos son susceptibles a un amplio rango de agentes infecciosos como por ejemplo; *Pneumocystis jiroveci*, *Candida albicans*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Virus sincitial respiratorio (RSV)*, *virus Herpes simplex (HSV)*, *Adenovirus*, *Influenza*, *virus Parainfluenza* y *Mycobacterium sp.* En estos casos y debido a la severidad del cuadro, se debe tratar de implementar el trasplante de médula ósea, aislamiento, administración de inmunoglobulinas y monitoreo constante de infecciones respiratorias. En caso de conteos inferiores a 200 cel/mm³ de linfocitos T CD4+ pudiera administrarse Palivizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el virus sincitial respiratorio. Dentro de la antibióticoterapia recomendada destaca el TMP-SMX, especialmente por la susceptibilidad a presentar infecciones por *Pneumocystis jiroveci* o *carinii*; Fluconazol para la prevención de candidiasis mucocutánea y Aciclovir por la susceptibilidad a la familia del HSV. Se debe además descartar en la madre infección por CMV, antes del inicio de la lactancia materna. El uso de la BCG debe ser considerado y evaluado, si el infante ya fue vacunado debe iniciarse de inmediato terapia

Tabla 5. Dosis de la terapia profiláctica en niños con Inmunodeficiencias Primarias.

Enfermedad	Agente	Dosis	Ruta	Régimen
Inmunodeficiencia Común Variable	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O.	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana*
	Azitromicina	10 mg/Kg	P.O	Una vez al día
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana
Síndrome de Wiskott Aldrich	Fluconazole	3 mg/Kg	P.O	Una vez al día
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana
Enfermedad Granulomatosa Crónica	Aciclovir	80 mg/Kg	P.O	Cuatro veces al día
	Fluconazole	3 mg/Kg	P.O	Una vez al día
	Penicilina en caso de esplenectomía	125 mg (<5 años) 250 mg (> años)	P.O	Dos veces al día
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	6 mg/Kg de Trimetoprim	P.O	1-2 dosis divididas diariamente
	Itraconazol	5 mg/Kg	P.O	Una vez al día
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	6 mg/Kg de Trimetoprim	P.O	1-2 dosis divididas diariamente
	Flucloxacilina	125-250 mg	P.O	Dos veces al día
	En caso de Bronquiectasis:			
	Azitromicina	10 mg/Kg	PO	Una vez al día
	Tobramicina Inhalada.	300 mg	Inhalación	Dos veces al día
Síndrome de Hiper IgE Deficiencia de STAT3	En caso de Pneumatoceles:			
	Itraconazol	5 mg/Kg	PO	Una vez al día
Ataxia Telangiectasia	Azitromicina	10 mg/Kg	P.O	3 días a la semana

*3 días a la semana, consecutivamente o alternando los días. Trimetoprim-Sulfametoxazol; 30 mg/Kg dosis diaria total.

Adaptado de (70)

Isoniazida 10mg/Kg y Rifampicin 10mg/Kg, para prevenir la diseminación de micobacterias (70). En pacientes con defectos en las células fagocíticas asociados a la enfermedad granulomatosa crónica, que cursan con infecciones severas por hongos y bacterias, se ha descrito que entre las principales manifestaciones clínicas se encuentran; linfadenitis, pioderma, neumonía, inflamación del tracto gastrointestinal, absceso hepático, osteomielitis y septicemia, asociado a infecciones bacterianas por *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium sp.*, *Salmonella sp.*, *Serratia marcescens*, *Nocardia sp.*, *Burkholderia cepacia* y/o por infecciones fúngicas por *Aspergillus sp.* (70), en estos pacientes puede realizarse trasplante de

medula ósea o en su defecto iniciar profilaxis con TMP-SMX, y en caso de intolerancia usar Ciprofloxacina. Se puede adicionar el Itraconazol como preventivo para *Aspergillus* (70). En el caso de defectos de la adhesión, particularmente en la deficiencia de CD18 o LAD1, se presenta alteración en la producción de pus y en el proceso de cicatrización de heridas, separación tardía del muñón umbilical y onfalitis, con marcada leucocitosis e infecciones recurrentes en piel, vías respiratorias, y el intestino, generalmente causadas por *Staphylococcus aureus* o bacilos gramnegativos, se recomienda el uso profiláctico de Amoxicilina/Ácido clavulánico o fluoroquinolonas (70). Un plan de inmunizaciones adecuados y la terapia de reemplazo

mediante la administración de inmunoglobulinas, son otras de las herramientas utilizadas para el manejo de los pacientes con IDP (ver tablas 6 y 7 (70,74))

Terapia génica como estrategia terapéutica:

El hecho de que en la gran mayoría de las IDP el defecto genético ha sido identificado, se considera una gran ventaja para futuras terapias génicas. Las

trasplantar células progenitoras genéticamente modificadas con vectores codificantes del gen defectuoso, sin embargo, no han sido implementadas en su totalidad debido al riesgo de mutagénesis y se están intentando otros abordajes que promuevan la autoinactivación del vector utilizado portador del gen a reemplazar. Son pocos los ejemplos donde se han logrado avances en el uso de la terapia génica para el

Tabla 6. Inmunizaciones de niños y adolescentes con inmunodeficiencias primarias.

Elementos del Sistema Inmune afectados	Síndrome de Inmunodeficiencia	Vacunas Contraindicadas	Vacunas Recomendadas
Defectos de los linfocitos B	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA)	Todas las vacunas vivas	
	Inmunodeficiencia Común Variable (CVID)	Todas las vacunas vivas	Vacuna Pneumocócica conjugada
	Deficiencia de IgA	OPV	<i>Haemophilus</i> , Vacuna Meningocócica
	Deficiencia de subclases aisladas de IgG	Ninguna	Trivalente Influenza (no viva)
Defectos de los linfocitos T	Inmunodeficiencia Combinada Severa	Todas las vacunas vivas	
	Síndrome de Di George	Todas las vacunas vivas (con excepción de casos parciales)	Sarampión-Paperas-Rubéola si la cuenta de CD4+ >400
	Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Todas las vacunas vivas	Trivalente Influenza (no viva)
Defectos del Complemento	Hiper IgM (HIGM)-Deficiencia de CD40-L, Ataxia Telangiectasia (A-T)	Todas las vacunas vivas	
	Deficiencia de los componentes C1-C9, properdina, factor B	Ninguna	Vacuna Pneumocócica conjugada, Vacuna Meningocócica
Defectos en los Fagocitos	Enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD)	Vacunas con bacterias vivas	Vacuna para Influenza anual (no viva)
	Deficiencia de Adhesión Leucocitaria		
Defectos en la Citotoxicidad	Síndrome de Chediack Higashi	Todas las vacunas vivas	
	Síndrome de Griscelli		
	Linfocitosis Hemofagocítica Familiar		
	Síndrome Linfoproliferativo ligado a X (XLP)		
	Síndrome Hiper IgE	BCG	

Adaptado de (70)

estrategias abordadas en la actualidad se basan en

Tabla 7. Indicaciones y beneficios de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas.

Puntuación	Inmunodeficiencia primaria	Defecto inmunológico	Respuesta esperada a IVIG/SCIG
A1	Agammaglobulinemia (ligada al cromosoma X, AR)	Ausencia de células B	Efectiva
	HIGM causada por deficiencia de AID y UNG	Señalización anormal de las células B que conlleva a defectos en el cambio de isotipo y la hipermutación somática.	Efectiva
A2	HIGM causada por deficiencia de CD40 y CD40L	Interacción defectuosa entre células T y B, que trae como consecuencia defectos en el cambio de isotipo y la hipermutación somática; también hay defectos en la activación de macrófagos	Efectiva, sin embargo, la susceptibilidad a infecciones oportunistas no se reduce
A3	CVID con células T normales desde el punto de vista funcional (incluyendo deficiencias de CD19, CD20, CD21, CD80, ICOS, TACI o BAFFR)	Hipogammaglobulinemia, deficiencia de anticuerpos, comúnmente acompañada de defectos en el cambio de isotipo.	Efectiva
B1	CVID con complicaciones (esplenomegalia, formación de granuloma, autoinmunidad, linfoma)	Hipogammaglobulinemia, deficiencia de anticuerpos, cambio de isotipo e hipermutación somática afectados, se suele asociar con defectos en las células T (expresión anormal de CD40L, disminución de la relación CD4/CD8)	Efectiva en la reducción de infecciones pero no en la de formación de granuloma, autoinmunidad o incidencia de malignidad
B2	Timoma con deficiencia inmunológica (Síndrome de Good)	Defectos en células B y T	Efectiva reduciendo las infecciones
B3	XLP con pérdida de células B inducida por EBV	Deficiencia de anticuerpos causada por números reducidos de células B; deficiencia en las células T citotóxicas y células NK	Efectiva en la reducción de infecciones, sin efecto en patología relacionada a EBV
B4	SCID posterior a HSCT sin injerto de células B	Quimera producto de las células T del donante y las células B del receptor	Efectiva
C1	Deficiencia selectiva de anticuerpos	Se ha reportado alteración en el cambio de isotipo; anticuerpos anti-PPS medidos por ELISA no son reflejo de función	Antibióticos profilácticos podrían ser igualmente efectivos

Tabla 7. Indicaciones y beneficios de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas (Continuación).

C2	Síndromes clínica y genéticamente bien caracterizados con deficiencias de anticuerpos variable (WAS, Síndrome de Di George, deficiencia de STAT3, VOD1, DKC, ICF, AT, Síndrome de Netherton)	Respuesta de anticuerpos anormal asociada con otros defectos inmunes; defectos característicos de los síndromes podrían predominar	Parcialmente efectiva; otras estrategias específicas para cada enfermedad son requeridas
D1	CID (mutaciones en PNP, ZAP70 y genes que controlan la expresión del MHC de clases I y II)	Hipogammaglobulinemia, defectos en células B y T	Beneficios limitados, debería considerarse HSCT
D2	Mutaciones hipomórficas en RAG1/2, IL2RG, ADA, RMRP, Artemis y la ADN ligasa IV	Hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia combinada, números normales de células T (pero oligoclonales), números bajos de células B (Síndrome de Omenn)	Beneficios limitados, se indica HSCT
D3	SCID	Deficiencia severa de células B y T, linfopenia	Beneficio temporal limitado mientras se espera y durante la HSCT
E1	Deficiencias de complemento (C3, C4 y C5-9), deficiencia de properdina.	Se ha descrito una respuesta anormal de anticuerpos	Podría ser beneficiosa; otras estrategias profilácticas incluyen hiperinmunización, antibióticos profilácticos
E2	Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia con infecciones recurrentes severas	Hipogammaglobulinemia, generalmente hay una producción normal de anticuerpos	No está indicado excepto si se ha demuestra que la producción de anticuerpos está temporalmente deficiente
E3	Deficiencia de subclases de IgG	≥1 subclase de IgG afectada	Está indicado únicamente si se ha demostrado una deficiencia significativa de anticuerpos
F	Hipogammaglobulinemia asintomática y respuesta normal de anticuerpos; deficiencia selectiva de inmunoglobulinas	Números normales de células B y T, respuesta normal de anticuerpos, deficiencia selectiva de IgM, IgA e IgG.	No está indicado el reemplazo de inmunoglobulinas

La terapia de reemplazo con IVIG/SCIG (Inmunoglobulinas por vía Intravenosa/Inmunoglobulinas por vía Subcutánea) es efectiva en entidades cuya puntuación sea A y en la mayoría de las que tengan puntuación B. Las entidades con puntajes como C y D podría proporcionar beneficios limitados y de las que tienen como puntuación E y F no deberían esperarse beneficios del reemplazo de inmunoglobulinas. ADA: Adenosin deaminasa, AID: Citocina deaminasa inducida por activación, AR: Autosómico recesivo, AT: Ataxia Telangiectasia, CID: Inmunodeficiencia combinada, DKC: Disqueratosis congénita, HIGM: Síndrome de Hiper IgM, HSCT: Trasplante de células madres hematopoyéticas, ICF: Inmunodeficiencia con inestabilidad centromérica y anomalías faciales, ICOS: co-estimulador inducible, PNP: Fosforilasa del nucleósido purina, PPS: Polisacárido neumocócico, SCID: Inmunodeficiencia combinada severa, UNG: uracil N-glicosilasa, VOD1: enfermedad hepática veno-oclusiva acompañada de inmunodeficiencia. Adaptado de (74)

tratamiento de las IDP, estos son: el reemplazo de la enzima ADA (75), de la cadena γc , de WASP y gp91phox en la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X (76). Sin embargo, su uso en otro defectos como el caso del síndrome de Wiskott–Aldrich no ha sido exitoso y requiere de más ensayos tanto in vitro como in vivo (77). Otra estrategia futura y aún en experimentación, es el uso de células progenitoras pluripotenciales inducidas (CPPI), campo en desarrollo y con posibles usos terapéuticos para corregir estos defectos del sistema inmune (14). El estudio de las CPPI, fue iniciado por Takahashi y

Yamanaka en el 2006, quienes lograron generar células progenitoras pluripotenciales a partir de fibroblastos adultos aislados de la cola de ratón (78). El inconveniente de estas células y que aún no ha sido resuelto, es que su inducción depende del uso de vectores y de la manipulación de protooncogenes, por lo que es aún considerado inseguro para utilizarse en terapias para corregir defectos genéticos pues implican el riesgo de inducir la formación de neoplasias de células germinales (14).

Referencias

- Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immunol* 2004, 5: 23-30. [\[PubMed\]](#)
- Marodi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* 2007, 7: 851-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Notarangelo LD, Ochs HD, Puck JM, Roifman CM, Seger R, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011, 2: 54. [\[PubMed\]](#)
- Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131: 314-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007, 27(5):497-502. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Cassimos DC, Liatsis M, Stogiannidou A, Kanariou MG. Children with frequent infections: a proposal for a stepwise assessment and investigation of the immune system. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21: 463-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Masuda H, Asahara T. Clonogenic assay of endothelial progenitor cells. *Trends Cardiovasc Med* 2013, 23: 99-103. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Samokhvalov IM. Deconvoluting the ontogeny of hematopoietic stem cells. *Cell Mol Life Sci* 2013. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: Circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells* 2011, 29:1650-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Seita J, Weissman IL. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2010, 2: 640-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Guan JL, Simon AK, Prescott M, Menendez JA, Liu F, Wang F, Wang C, Wolvetang E, Vazquez-Martin A, Zhang J: Autophagy in stem cells. *Autophagy* 2013, 9: 830-49. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Pannicke U, Hönig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump EM, Barth TF, Rojewski MT, Schulz A, Boehm T, Friedrich W, Schwarz K. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet* 2009, 41: 101-5. [\[PubMed\]](#)
- Henderson LA, Frugoni F, Hopkins G, Al-Herz W, Weinacht K, Comeau AM, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pai SY. First reported case of Omenn syndrome in a patient with reticular dysgenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131: 1227-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mikkers H, Pike-Overzet K, Staal FJ. Induced pluripotent stem cells and severe combined immunodeficiency: merely disease modeling or potentially a novel cure? *Pediatr Res* 2012, 71(4 Pt 2): 427-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Nicholas S, Krance RA, Hanson IC, Chinen J, Mamlok RJ, Roifman CM, Shearer WT. Early versus delayed diagnosis of SCID: triumph versus tragedy. *Clin Immunol* 2011, 139: 360-62. [\[PubMed\]](#)
- Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. *Blood* 2009, 114: 3524-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Morgan NV, Goddard S, Cardno TS, McDonald D, Rahman F, Barge D, Ciupek A, Straatman-Iwanowska A, Pasha S, Guckian M, Anderson G, Huissoon A, Cant A, Tate WP, Hambleton S, Maher ER. Mutation in the TCRalpha subunit constant gene (TRAC) leads to a human immunodeficiency disorder characterized by a lack of TCRalphabeta+ T cells. *J Clin Invest* 2011, 121: 695-702. [\[PubMed\]](#)
- Crequer A, Troeger A, Patin E, Ma CS, Picard C, Pedergrana V, Fieschi C, Lim A, Abhyankar A, Gineau L, Mueller-Fleckenstein I, Schmidt M, Taieb A, Krueger J, Abel L, Tangye SG, Orth G, Williams DA, Casanova JL, Jouanguy E. Human RHOH deficiency causes T cell defects and susceptibility to EV-HPV infections. *J Clin Invest* 2012, 122: 3239-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Hauck F, Randriampita C, Martin E, Gerart S, Lambert N, Lim A, Soulier J, Maciorowski Z, Touzot F, Moshous D, Quartier P, Heritier S, Blanche S, Rieux-Laucat F, Brousse N, Callebaut I, Veillette A, Hivroz C, Fischer A, Latour S, Picard C. Primary T-cell immunodeficiency with immunodysregulation caused by autosomal recessive LCK deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130: 1144-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Niehues T, Perez-Becker R, Schuetz C. More than just SCID--the phenotypic range of combined immunodeficiencies associated with mutations in the recombinae activating genes (RAG) 1 and 2. *Clin Immunol* 2010, 135:183-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Cunningham-Rundles C, Ponda PP. Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol* 2005, 5: 880-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Shrestha D, Szollosi J, Jenei A. Bare lymphocyte syndrome: an opportunity to discover our immune system. *Immunol Lett* 2012, 141: 147-57. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Bruton OC: Agammaglobulinemia (congenital absence of gamma globulin); report of a case. *Med Ann Dist Columbia* 1953, 22:648-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Conley ME, Dobbs AK, Quintana AM, Bosompem A, Wang YD, Coustan-Smith E, Smith AM, Perez EE, Murray PJ. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85alpha subunit of PI3K. *J Exp Med* 2012, 209: 463-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 519-33. [\[PubMed\]](#)
- Horwitz M, Benson KF, Person RE, Arikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 1999, 23: 433-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, Verhoef GE,

- Boogaerts MA, Fryns JP, You D, Rosen MK, Vandenberghe P. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet* 2001, 27:313-17. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Blom B, Spits H. Development of human lymphoid cells. *Annu Rev Immunol* 2006, 24:287-320. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. van Zelm MC, Reisl I, van der Burg M, Castañó D, van Noesel CJ, van Tol MJ, Woellner C, Grimbacher B, Patiño PJ, van Dongen JJ, Franco JL. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006, 354: 1901-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Erdos M, Durandy A, Marodi L. Genetically acquired class-switch recombination defects: the multi-faced hyper-IgM syndrome. *Immunol Lett* 2005, 97:1-6. [\[PubMed\]](#)
31. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghoniaim A, Soresina AR, Loubser M, Avanzini MA, Marconi M, Badolato R, Ugazio AG, Levy Y, Catalan N, Durandy A, Tbakhi A, Notarangelo LD, Plebani A. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98: 12614-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Muramatsu M, Sankaranand VS, Anant S, Sugai M, Kinoshita K, Davidson NO, Honjo T. Specific expression of activation-induced cytidine deaminase (AID), a novel member of the RNA-editing deaminase family in germinal center B cells. *J Biol Chem* 1999, 274:18470-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Bossaller L, Burger J, Draeger R, Grimbacher B, Knoth R, Plebani A, Durandy A, Baumann U, Schlesier M, Welcher AA, Peter HH, Warnatz K. ICOS deficiency is associated with a severe reduction of CXCR5+CD4 germinal center Th cells. *J Immunol* 2006, 177: 4927-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012, 119: 1650-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Sekine H, Ferreira RC, Pan-Hammarström G, Graham RR, Ziemba B, de Vries SS, Liu J, Hippen K, Koeuth T, Ortmann W, Iwahori A, Elliott MK, Offer S, Skon C, Du L, Novitzke J, Lee AT, Zhao N, Tompkins JD, Altshuler D, Gregersen PK, Cunningham-Rundles C, Harris RS, Her C, Nelson DL, Hammarström L, Glikson GS, Behrens TW. Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104: 7193-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005, 203:244-250. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Mogens TH. STAT3 and the Hyper-IgE syndrome: Clinical presentation, genetic origin, pathogenesis, novel findings and remaining uncertainties. *JAKSTAT* 2013, 2:e23435. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Pasic S, Stojkovic O, Metin A, Karasuyama H. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007, 448: 1058-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Lanzi G, Moratto D, Vairo D, Masneri S, Delmonte O, Paganini T, Parolini S, Tabellini G, Mazza C, Savoldi G, Montin D, Martino S, Tovo P, Pessach IM, Massaad MJ, Ramesh N, Porta F, Plebani A, Notarangelo LD, Geha RS, Giliani S. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012, 209: 29-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, Matthews HF, Davis J, Turner ML, Uzel G, Holland SM, Su HC. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009, 361: 2046-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Bousfiha A, Picard C, Boisson-Dupuis S, Zhang SY, Bustamante J, Puel A, Jouanguy E, Aïal F, El-Baghdadi J, Abel L, Casanova JL. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. *Clin Immunol* 2010, 135: 204-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Picard C, Fieschi C, Altare F, Al-Jumaa S, Al-Hajjar S, Feinberg J, Dupuis S, Soudais C, Al-Mohsen IZ, Génin E, Lammas D, Kumararatne DS, Leclerc T, Raffii A, Frayha H, Murugasu B, Wah LB, Sinniah R, Loubser M, Okamoto E, Al-Ghoniaim A, Tufenkeji H, Abel L, Casanova JL. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am J Hum Genet* 2002, 70: 336-48. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Altare F, Durandy A, Lammas D, Emile JF, Lamhamedi S, Le Deist F, Drysdale P, Jouanguy E, Döffinger R, Bernardaud F, Jeppsson O, Gollob JA, Meinel E, Segal AW, Fischer A, Kumararatne D, Casanova JL. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998, 280: 1432-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, Fortin A, Haniffa M, Ceron-Gutierrez L, Bacon CM, Menon G, Trouillet C, McDonald D, Carey P, Ginhoux F, Alsina L, Zumwalt TJ, Kong XF, Kumararatne D, Butler K, Hubeau M, Feinberg J, Al-Muhesen S, Cant A, Abel L, Chaussabel D, Doffinger R, Talesnik E, Grumach A, Duarte A, Abarca K, Moraes-Vasconcelos D, Burk D, Berghuis A, Geissmann F, Collin M, Casanova JL, Gros P. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011, 365: 127-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, Feinberg J, von Bernuth H, Samarina A, Jannièrè L, Fieschi C, Stéphan JL, Boileau C, Lyonnet S, Jondeau G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Hoarau C, Lebranchu Y, Lortholary O, Chandresis MO, Tron F, Gambineri E, Bianchi L, Rodriguez-Gallego C, Zitnik SE, Vasconcelos J, Guedes M, Vitor AB, Marodi L, Chapel H, Reid B, Roifman C, Nadal D, Reichenbach J, Caragol I, Garty BZ, Dogu F, Camcioglu Y, Güllè S, Sanal O, Fischer A, Abel L, Stockinger B, Picard C, Casanova JL. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med* 2008, 205:1543-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Filipe-Santos O, Bustamante J, Haverkamp MH, Vinolo E, Ku CL, Puel A, Frucht DM, Christel K, von Bernuth H, Jouanguy E, Feinberg J, Durandy A, Senechal B, Chappier A, Vogt G, de Beaucoudrey L, Fieschi C, Picard C, Garfa M, Chemli J, Bejaoui M, Tsolia MN, Kutukculer N, Plebani A, Notarangelo L, Bodemer C, Geissmann F, Israël A, Véron M, Knackstedt M, Barbouche R, Abel L, Magdorf K, Gendrel D, Agou F, Holland SM, Casanova JL. X-linked susceptibility to mycobacteria is caused by mutations in NEMO impairing CD40-dependent IL-12 production. *J Exp Med* 2006, 203: 1745-59. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Ku CL, von Bernuth H, Picard C, Zhang SY, Chang HH, Yang K, Chrabieh M, Issekutz AC, Cunningham CK, Gallin J, Holland SM, Roifman C, Ehl S, Smart J, Tang M, Barrat FJ, Levy O, McDonald D, Day-Good NK, Miller R, Takada H, Hara T, Al-Hajjar S, Al-Ghoniaim A, Speert D, Sanlaville D, Li X, Geissmann F, Vivier E, Marodi L, Garty BZ, Chapel H, Rodriguez-Gallego C, Bossuyt X, Abel L, Puel A, Casanova JL. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 2007, 204:2407-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL, Chrabieh M, Mustapha IB, Ghandil P, Camcioglu Y, Vasconcelos J, Sirvent N, Guedes M, Vitor AB, Herrero-Mata MJ, Aróstegui JJ, Rodrigo C, Alsina L, Ruiz-Ortiz E, Juan M, Fortuny C, Yagüe J, Antón J, Pascal M, Chang HH, Jannièrè L, Rose Y, Garty BZ, Chapel H, Issekutz A, Marodi L, Rodriguez-Gallego C, Bancheureau J, Abel L, Li X, Chaussabel D, Puel A, Casanova JL. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 2008, 321: 691-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Roy S, Knox K, Segal S, Griffiths D, Moore CE, Welsh KI, Smarason A, Day NP, McPheat WL, Crook DW, Hill AVJ; Oxford Pneumococcal Surveillance Group. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet* 2002, 359: 1569-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Montes-Berrueta D, Ramirez L, Salmen S, Berrueta L: Fas and FasL expression in leukocytes from chronic granulomatous disease patients. *Invest Clin* 2012, 53:157-67. [\[PubMed\]](#)
51. Noack D, Rae J, Cross AR, Munoz J, Salmen S, Mendoza JA, Rossi N, Curnutte JT, Heyworth PG: Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by novel mutations in NCF-2, the gene encoding the p67-phox component of phagocyte NADPH oxidase. *Hum Genet* 1999, 105:460-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Salmen S, Berrueta L, Heyworth P, Borges L, Hernandez M, Munoz J: The NADPH-oxidase complex in chronic granulomatous disease: preliminary description of a cluster in Merida-Venezuela. *Invest Clin* 1999, 40: 277-300. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013, 27:89-99 [\[PubMed\]](#)

54. Gardiner GJ, Deffitt SN, McLetchie S, Perez L, Walline CC, Blum JS. A Role for NADPH Oxidase in Antigen Presentation. *Front Immunol* 2013, 4:295. [\[PubMed\]](#)
55. Salmen S, Corte D, Goncalves L, Barboza L, Montes H, Calderon A, Berrueta L: CD40/CD40L expression in leukocytes from chronic granulomatous disease patients. *APMIS* 2007, 115: 939-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte adhesion deficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013, 27:101-16 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Chae KM, Ertle JO, Tharp MD. B-cell lymphoma in a patient with WHIM syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44:124-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Montoya LS, Orth G, Favre M: Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet* 2002, 32: 579-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130:1030-48. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, Wulffraat N, Bianchi D, Fischer A, Le Deist F, de Saint Basile G. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000, 25:173-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Clark R, Griffiths GM. Lytic granules, secretory lysosomes and disease. *Curr Opin Immunol* 2003, 15: 516-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Bjorses P, Aaltonen J, Horelli-Kuitunen N, Yaspo ML, Peltonen L. Gene defect behind APECED: a new clue to autoimmunity. *Hum Mol Genet* 1998, 7: 1547-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
63. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kampe O, Eskelin P, Pelto-Huikko M, Peltonen L. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *Hum Mol Genet* 2002, 11: 397-409. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol* 2003, 4: 350-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003, 15:430-5. [\[PubMed\]](#)
66. Bonilla FA, Geha RS: 2. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117 (2 Suppl Mini-Primer):S435-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
67. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125 (2 Suppl 2): S182-194. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS: Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*, 1285:26-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111(2 Suppl):S702-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
70. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012, 30: 249-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010, 149: 167-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009, 155:147-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
73. Freeman AF, Holland SM: Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009, 9: 525-30. [\[PubMed\]](#)
74. Gelfand EW, Ochs HD, Shearer WT. Controversies in IgG replacement therapy in patients with antibody deficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131: 1001-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghoff U, Cassani B, Callegaro L, Scaramuzza S, Andolfi G, Mirolo M, Brigida I, Tabucchi A, Carlucci F, Eibl M, Aker M, Slavin S, Al-Mousa H, Al Ghonaium A, Ferster A, Duppenhaller A, Notarangelo L, Wintergerst U, Buckley RH, Bregni M, Marktel S, Valsecchi MG, Rossi P, Ciceri F, Miniero R, Bordignon C, Roncarolo MG. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009, 360:447-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
76. Mukherjee S, Thrasher AJ: Gene therapy for PIDs: progress, pitfalls and prospects. *Gene* 2013, 525:174-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. Persons DA, Baum C. Solving the problem of gamma-retroviral vectors containing long terminal repeats. *Mol Ther* 2011, 19:229-231. [\[PubMed\]](#)
78. Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006, 126(4):663-676. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Salmen S, Bahsas-Zaky R, Silva-Gutierrez N, Barboza L, Terán-Ángel G, Berrueta L, Contreras-Cardone R, Cantor-García A, Silva F, Guzman-Escalona Y, Roza A. Inmunodeficiencias primarias: inmunopatogenia, infecciones asociadas y estrategias terapéuticas *Avan Biomed* 2013; Supl 1: 4-25