



CARTAS AL EDITOR

El nuevo escenario de las inmunodeficiencias primarias y el rol del inmunólogo clínico en la consulta especializada



The new scenario of primary immunodeficiencies and the role of the clinical immunologist in the specialised clinic

Sr. Editor:

Hemos leído con interés la carta científica de Millán-Longo et al.¹, y coincidimos en la necesidad de ofrecer a los pacientes con sospecha de inmunodeficiencia primaria (IDP) una atención precoz y especializada, para optimizar su diagnóstico y tratamiento, en aras de un mejor pronóstico. Queremos asimismo añadir otros aspectos.

Coincidimos en que el motivo más frecuente de derivación sigue siendo las infecciones graves, oportunistas y/o de repetición, si bien los nuevos signos de alarma de IDP (tabla 1)²⁻⁴ incluyen síntomas no infecciosos por desregulación inmune, y su difusión condiciona que cada vez sea más frecuente la derivación a nuestra consulta desde atención primaria y otras especialidades por autoinmunidad, auto/hiperinflamación o linfoproliferación. Como ejemplo de la aplicación de dichos signos de alarma, durante 2018 diagnosticamos 5 IDP en pacientes derivados sin clínica infecciosa (uno a hematología, uno a oncología, otro a reumatología y 2 a genética clínica). Ello refleja la importancia de la difusión de las IDP, la formación continuada y la cooperación entre diferentes especialistas.

En segundo lugar, como mencionan Millán-Longo et al.¹, cada vez es más conocida la base genética de muchas IDP, gracias a los avances en técnicas de secuenciación masiva disponibles en muchos centros que permiten un diagnóstico

preciso con un mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, una oportunidad de manejo más específico, así como consejo genético. Sin embargo, aún existe un gran número de IDP en las que se desconoce el gen o los genes causales⁴: actualmente solo se identifica en el 30-40% de los casos. En el ámbito asistencial utilizamos un panel denominado «exoma clínico» (Tru Sight One Illumina®), que incluye 6.713 genes asociados a enfermedades descritas a fecha de 2017 en el hombre en HGMD® y OMIM®, de los cuales 384 corresponden a IDP, combinado con arrayCGH. Nuestra tasa de identificación ronda el 30%, similar a lo publicado, pero menor a lo reportado por Millán-Longo et al.¹, principalmente porque en su cohorte predominan las IDP combinadas, de las que se conocen más genes causales, y en la nuestra los defectos de anticuerpos. Ello denota la necesidad de actualización constante de los genes de IDP a analizar. Asimismo, en la fase diagnóstica de las IDP (con y sin mutación identificada), es fundamental la colaboración estrecha con el Servicio de Inmunología para acotar el defecto inmunológico y así poder ofrecer un tratamiento dirigido y con más probabilidades de éxito a cada paciente.

También queremos incidir en que hasta un 14% de los pacientes atendidos en nuestra consulta especializada tienen una inmunodeficiencia secundaria (principalmente pacientes hematológicos que han recibido inmunoterapia y pacientes con enfermedades inmunomediadas que reciben combinaciones de inmunomoduladores), yendo este grupo en aumento. Creemos que los pediatras inmunólogos clínicos podemos aportar a los casos de inmunodeficiencia secundaria el conocimiento y experiencia de las IDP.

Por último destacar que los pacientes con IDP constituyen un grupo de pacientes crónicos-complejos en su manejo diagnóstico y terapéutico. Por ello precisan un manejo interdisciplinar, cuya coordinación, habitualmente, recaerá sobre el inmunólogo clínico, poniendo de manifiesto la necesidad de la especialización en esta área.

Tabla 1 Tabla resumen de los signos de alarma pediátricos de inmunodeficiencia primaria (IDP), clásicos (10 Warning Signs de la *Jeffrey Modell Foundation -JMF-*) y actualizados

CLÁSICOS (JMF)	
Estudiar si cumple ≥ 2 de:	
1. ≥ 4 nuevas otitis en 1 año	6. Abscesos en órganos o abscesos cutáneos profundos recurrentes
2. ≥ 2 sinusitis graves en 1 año	7. Muguet después del primer año de vida o infecciones micóticas en piel (ampliar a candidiasis mucocutánea crónica)
3. ≥ 2 meses de tratamiento antibiótico con escasa mejoría	8. Necesidad de antibioterapia endovenosa para tratar las infecciones
4. ≥ 2 neumonías en 1 año	9. ≥ 2 infecciones invasivas, incluida la septicemia
5. Dificultad para aumentar de peso o crecer normalmente	10. Historia familiar de IDP

ACTUALIZADOS	
Respecto a los signos de alarma actualizados, no está bien definido cuándo debe iniciarse el estudio de IDP, si bien se sugiere que: la presentación aislada de alguno de ellos podría recomendar la necesidad de estudio inmunológico; ante la combinación de signos infecciosos y no infecciosos y/o antecedentes familiares, la fuerza de recomendación del estudio es mayor.	
<p>Infecciosos²</p> <p>En general (a nivel pulmonar, digestivo, otorrinolaringológico...):</p> <ul style="list-style-type: none"> Infecciones graves por gérmenes poco frecuentes (p.ej. micobacterias, <i>Serratia</i>, <i>Nocardia</i>...) u oportunistas (p.ej. <i>P. jirovecii</i>...). Infecciones por gérmenes comunes (p.ej. bacterias piogénicas y/o capsulares, herpes virus), pero con tendencia a curso tórpido recurrente o presentación atípica (por edad de presentación o localización)*, teniendo en cuenta que las infecciones que aparecen en los signos clásicos deben presentarse en combinación. <ul style="list-style-type: none"> Excluidas faringoamigdalitis e infecciones urinarias La presencia de una enfermedad sindrómica subyacente no excluye la posibilidad de combinación de IDP con síndrome cromosómico En relación a gérmenes vacunales: <ul style="list-style-type: none"> Infección invasiva por germen vacunal, tras vacunación completa frente al mismo Enfermedad vacunal tras administrar vacunas atenuadas: BCG diseminada, poliomielitis, diarrea por rotavirus... <p>Autoinmunidad sistémica u órgano-específica /autoinflamación^{2,3} (aplicable a: Endocrinología, Reumatología, Neurología...)</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad autoinmune de presentación "atípica" por: <ul style="list-style-type: none"> debut precoz (en función de la edad considerada normal para cada patología) (excepto tiroiditis aislada) curso clínico agresivo o complicado, con escasa respuesta a tratamientos habituales asociación con candidiasis mucocutánea crónica ≥ 2 enfermedades autoinmunes concomitantes (excepto asociación de tiroiditis con cetaquía o diabetes mellitus) <p>Dermatológicos²</p> <ul style="list-style-type: none"> Eritrodermia neonatal y dermatitis/eccema de debut en los primeros meses de vida (especialmente dermatitis atópica grave en menores de 6 meses de vida) Cabello plateado, albinismo parcial Cabello ralo o frágil, dientes cónicos Telangiectasias (oculares y/o pabellones auriculares) Verrugas y/o <i>molluscum</i> diseminados 	<p>Gastrointestinales^{2,3}</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad inflamatoria intestinal (Uhlir <i>et al.</i>, 2014), si: <ul style="list-style-type: none"> debuta < 6 años de edad, sobre todo si < 2 años de edad es de curso agresivo con mala respuesta a tratamiento habitual, incluidos los anti-TNFalfa hay afectación perianal grave asocia obstrucción y atresia intestinal asocia autoinmunidad, fallo de medro, endocrinopatía asocia infecciones recurrentes o fiebre de origen desconocido asocia síndrome hemofagocítico antecedente personal de neoplasias asocia lesiones cutáneas, anomalías dentales y/o del cabello hay otros familiares afectos y consanguinidad Enteropatía autoinmune con diarrea grave intratable Infección hepato-biliar por <i>C.parvum</i> <p>Pulmonares no infecciosos²</p> <ul style="list-style-type: none"> Neumonía intersticial linfoide (granulomas y/o infiltración linfocitaria que puede formar nódulos pulmonares) <p>Hematológicos y oncológicos^{2,4}</p> <ul style="list-style-type: none"> Citopenia autoinmune única pero crónica recidivante con escasa respuesta a tratamientos habituales Asociación de 2 citopenias autoinmunes (síndrome de Evans) Trombopenia con volumen corpuscular pequeño Neutropenia recurrente o neutrofilia $> 30.000/mm^3$ basal Linfopenia persistente respecto a rangos de normalidad por edad** Fallo medular: aplasia, mielodisplasia, mielocatexis Linfoproliferación policlonal de > 6 meses (esplenomegalia, adenomegalias), sobre todo si asociada infecciones virales (típicamente herpes virus) o citopenias autoinmunes. Cuadro agudo de fiebre, esplenomegalia y pancitopenia con aumento de ferritina (linfocitosis hemofagocítica) Linfoma no Hodgkin asociado a hipogammaglobulinemia persistente Cáncer gástrico pediátrico

*P. ej.: artritis recurrente por neumococo, Epstein Barr en forma de mononucleosis grave o síndrome hemofagocítico.

**En el periodo neonatal una linfopenia $< 3000/mm^3$ puede ser signo de inmunodeficiencia combinada grave, que requiere de un manejo especializado urgente. La incorporación de dicha IDP en el programa de cribado neonatal (en Cataluña desde 2017), permitirá diagnosticarla de forma pre-sintomática, mejorando su pronóstico.

Bibliografía

- Millán-Longo C, Rodríguez Molino P, del Rosal Rabes T, Corral Sánchez D, Méndez Echevarría A. Utilidad de una consulta especializada en inmunodeficiencias primarias. *An Pediatr (Barc)*. 2019; <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.12.010>.
- Tavares Costa-Carvalho B, Sevciovic Grumach A, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014;34:10–22.
- Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs diagnosis, and management. *Front Immunol*. 2019;10:586.
- Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, et al. Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:232–45.

^a *Unidad de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias Primarias, Servicio de Alergología e Inmunología Clínica, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Unidad de Inmunología Clínica Sant Joan de Déu-Hospital Clínic, Barcelona, España*

^b *Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona*

^c *Universitat de Barcelona*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lalsina@sjdhospitalbarcelona.org (L. Alsina).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.09.006>
1695-4033/

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ana García-García^{a,b}, Daniella Gereda-Martínez^a,
Angela Deyà-Martínez^{a,b} y Laia Alsina^{a,b,c,*}