

# Directorio de pruebas diagnósticas de las inmunodeficiencias primarias

**T. Español<sup>a</sup>, M. Hernández<sup>a</sup>, M.T. Giner<sup>b</sup>, C. Casas<sup>c</sup>, D. Gurbido<sup>d</sup>, T. Marco<sup>e</sup>, H. Laramona<sup>e</sup> y J.M. García<sup>f</sup>**

<sup>a</sup>Hospital de Vall d'Hebron. <sup>b</sup>Hospital Sant Joan de Deu. <sup>c</sup>Hospital Virgen del Rocío. <sup>d</sup>Hospital Gregorio Marañón. <sup>e</sup>Hospital Parc Taulí. <sup>f</sup>Hospital de Cruces. Grupo de trabajo de Inmunodeficiencias de la SEICAP.

## RESUMEN

Se comentan las características clínico-inmunológicas sugestivas de las diversas formas de Inmunodeficiencias primarias (IDP). Se han recogido datos sobre los centros hospitalarios en los que se realizan estudios inmunológicos, moleculares y genéticos que permiten el diagnóstico de la mayoría de las IDP en nuestro país.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia primaria.

## Directory of diagnostic tests in primary immunodeficiencies

## ABSTRACT

The clinical and immunological characteristics that suggest diverse forms of primary immunodeficiency are discussed. Data on the hospitals that perform immunological, molecular and genetic tests for the diagnosis of most of the primary immunodeficiencies in Spain are presented.

**Key words:** Primary immunodeficiency.

Correspondencia:

T. Español  
Hospital Vall d'Hebron  
P.º Vall d'Hebron, s/n  
Correo electrónico: terepa@hg.vhebron.es

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son defectos congénitos de alguno de los mecanismos de la respuesta inmunológica, lo que predispone a presentar infecciones con mayor frecuencia, de mayor gravedad y generalmente, difíciles de curar. El diagnóstico de las IDP<sup>1-3</sup> se ve dificultado y retrasado por la difundida creencia de su rareza, totalmente injustificada con los datos que disponemos en la actualidad (Registro Español IDP)<sup>4</sup>. El retraso diagnóstico, que puede llegar a ser de varios años, condiciona una peor evolución clínica de los pacientes<sup>5,6</sup>. Por todo ello, es importante insistir en la divulgación del conocimiento de signos de alarma y formas de presentación clínica de las IDP, y a la vez, facilitar las direcciones de los centros en los que se pueden realizar estudios específicos, en aras a mejorar el manejo y el pronóstico de estos pacientes. El origen genético de la mayoría de ellas, perfectamente dilucidado en más de 100 IDP, posibilita además el diagnóstico de portadores y prenatal<sup>7</sup>.

En el presente trabajo se incluyen unas tablas de orientación clínica general (tabla I), las manifestaciones clínicas según el defecto inmunológico (tabla II), los patrones clínicos con su diagnóstico diferencial (tabla III) y un algoritmo diagnóstico de las IDP (fig. 1). Se incluye además, un directorio de centros españoles con las pruebas diagnósticas que se realizan en cada uno de ellos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de conocer los laboratorios donde se pueden realizar las determinaciones para obtener

**Tabla I****Signos guía sugestivos de la existencia de una IDP**

Constantes	Frecuentes	Ocasionales
Infecciones recurrentes	Retraso pondoestatural	Fiebre mantenida
Otitis	Infecciones por gérmenes oportunistas	Caída tardía del cordón
Sinusitis	Diarrea crónica/síndrome malabsortivo	Artritis
Neumonías	Abscesos	Artralgias
Gérmenes no habituales	Enfermedades autoinmunes	Periodontitis
Mala respuesta terapéutica		Estomatitis
		Adenopatías
		Hepatoesplenomegalia
		Neoplasias linfoides

Antecedentes familiares de IDP o de fallecimientos en edades tempranas.

**Tabla II****Manifestaciones clínicas según el tipo de IDP**

	Inmunodeficiencia humoral	Defectos fagocitosis	Inmunodeficiencia combinada grave
Inicio clínica	5-6 meses	A cualquier edad	Desde nacimiento
Infecciones	Respiratorias Digestivas	Respiratorias Cutáneas Abscesos	Respiratorias Digestiva Septicemias
Gérmenes	Bacterias Enterovirus	Bacterias Hongos (Aspergillus) Micobacterias	Bacterias Virus Micobacterias Oportunistas (citomegalovirus, cándida, pneumocystis)
Tejido linfoide	Normal/disminuido	Normal	Ausente

el diagnóstico de las IDP, se realizó una encuesta a los hospitales con laboratorios de Inmunología y a los miembros de las Unidades de Alergia e Inmunología clínica pediátrica.

## RESULTADOS

Con las respuestas obtenidas podemos establecer que:

1. En nuestro país se pueden realizar los diagnósticos inmunológicos, y la mayoría de los estudios genéticos, de las IDP descritas hasta actualidad.

Sin embargo en primer lugar se debe tener la sospecha de que se trate de una de estas enfermedades y en segundo lugar hay orientar el estudio. No se pueden realizar todos los estudios en todos los pacientes con sospecha de IDP, por lo tanto es importante conocer las manifestaciones características de distintas formas de IDP (ver tablas) y seguir un algoritmo de es-

tudio<sup>9</sup> (tabla IV), desde las determinaciones más frecuentes a los estudios genéticos específicos.

2. En todos los hospitales de 2.<sup>º</sup> y 3.<sup>er</sup> nivel se realizan: los niveles séricos de Inmunoglobulinas, la respuesta de anticuerpos (Ac) frente a las vacunaciones habituales en niños, niveles de algunas proteínas del complemento y la actividad hemolítica (CH50) y la valoración de las subpoblaciones linfocitarias.

En muchos casos una alteración significativa de estos parámetros, sin causa conocida, y siempre en relación a los valores normales para la edad<sup>10-13</sup>, debe ya hacer sospechar una IDP y dar paso a un estudio más específico, según el tipo de infecciones y patrón clínico de presentación.

3. En los centros hospitalarios de 3.<sup>er</sup> nivel se realiza la valoración de las subclases de la IgG; en algunos de ellos: La Paz y Gregorio Marañón (Madrid), Vall d'Hebron (Barcelona), Virgen del Rocío (Sevilla), Son Dureta (Palma de Mallorca) se detecta la respuesta de Ac frente a vacunas (Neumococo y Haemophilus), también en adultos. También se detectan

**Tabla III**  
**Patrones clínicos de presentación de las IDP y su diagnóstico diferencial**

Causas	Diagnóstico diferencial
<i>Infecciones recurrentes ORL y de vías respiratorias bajas</i> Déficit de anticuerpos Déficits del complemento (vía clásica, C <sub>3</sub> , factor D, etc.)	Síndrome de la guardería Fibrosis quística Discinesia ciliar Asma/alergia Hipertrofia adenoides-amigdalar
<i>Retraso pondoestatural/diarrea intratable/infección oportunista</i> Inmunodeficiencia combinada grave	Malabsorción Enfermedad crónica intestinal Quimioterapia TMO/TPH Inmunosupresión Inmunodeficiencias 2. <sup>a</sup> (VIH, CMV, rubéola congénita)
<i>Infecciones superficiales o sistémicas por gérmenes piógenos/hongos</i> Deficiencias de la fagocitosis Candidiasis mucocutánea crónica Síndrome hiper IgE	Problemas locales Diseminación hematogena Eccema sobreinfectado
<i>Infecciones recurrentes por neisserias / micobacterias atípicas y/o virus (8)</i> Déficit del complemento (factores C <sub>5</sub> a C <sub>9</sub> ) Defectos del eje INFγ/IL 12	Problemas locales Contactos familiares
<i>Alteraciones clínicas asociadas</i> Ataxia y telangiectasias (ataxia-telangiectasia) Cardiopatía, fenotipo especial, hipocalcemia (síndrome de DiGeorge) Eccema, trombopenia (síndrome de Wiskott-Aldrich) Caída tardía del cordón umbilical (defectos moléculas de adhesión) Procesos autoinmunes (inmunodeficiencia común variable)	

moléculas de activación linfocitaria, receptores de algunas citocinas, etc.

4. El estudio de la función linfocitaria (respuesta a mitógenos y antígenos) se puede realizar en los hospitales: La Paz, 12 de Octubre, Gregorio Marañón y Universidad Complutense (Madrid), Vall d'Hebron, Sant Pau, Bellvitge (Barcelona), Virgen del Rocío (Sevilla), La Fe (Valencia), Son Dureta (Palma de Mallorca), Doctor Negrín (Canarias), Cruces (País Vasco), Reina Sofía (Córdoba), Hospital Central de Asturias y Virgen de la Arrixaca (Murcia).

5. El estudio de la función granulocitaria (NBT o test de oxidación por citometría) y de moléculas de adhesión en granulocitos se realiza en los Hospitales citados anteriormente y también en Carlos Haya (Málaga), Miguel Servet (Zaragoza) y Sant Joan de Deu (Barcelona).

6. Los estudios de la actividad micobactericida (IL-12 y IFNγ) (14) en Doctor Negrín, Vall d'Hebron, La Paz y Cruces.

7. Los estudios funcionales de todos componentes del complemento y estudios genéticos del De-

fector de C1 inhibidor en Hospital La Paz (Madrid); la delección de 28 bp en déficit de C2 de tipo I: Hospital de Cruces (Bilbao).

8. El estudio de la delección 22q11 (síndrome De DiGeorge)<sup>15,16</sup> se realiza en laboratorios de genética de los hospitales: La Fe, Vall d'Hebron, Sant Joan de Deu, La Paz, Gregorio Marañón, Cruces, Virgen de la Arrixaca y Virgen del Rocío.

9. La detección de proteínas de la respuesta inmune mediante Western blot puede hacerse en La Paz y Vall d'Hebron (Btk, WASP y gp91) y Hospital General de Asturias (Btk).

10. Los estudios de mutaciones se realizan en los Centros que figuran en la tabla IV.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico adecuado y precoz de la mayoría de IDP es esencial para iniciar las pautas terapéuticas adecuadas en cada caso, mejorar el pronóstico y orientar el estudio mutacional. Para ello, el primer

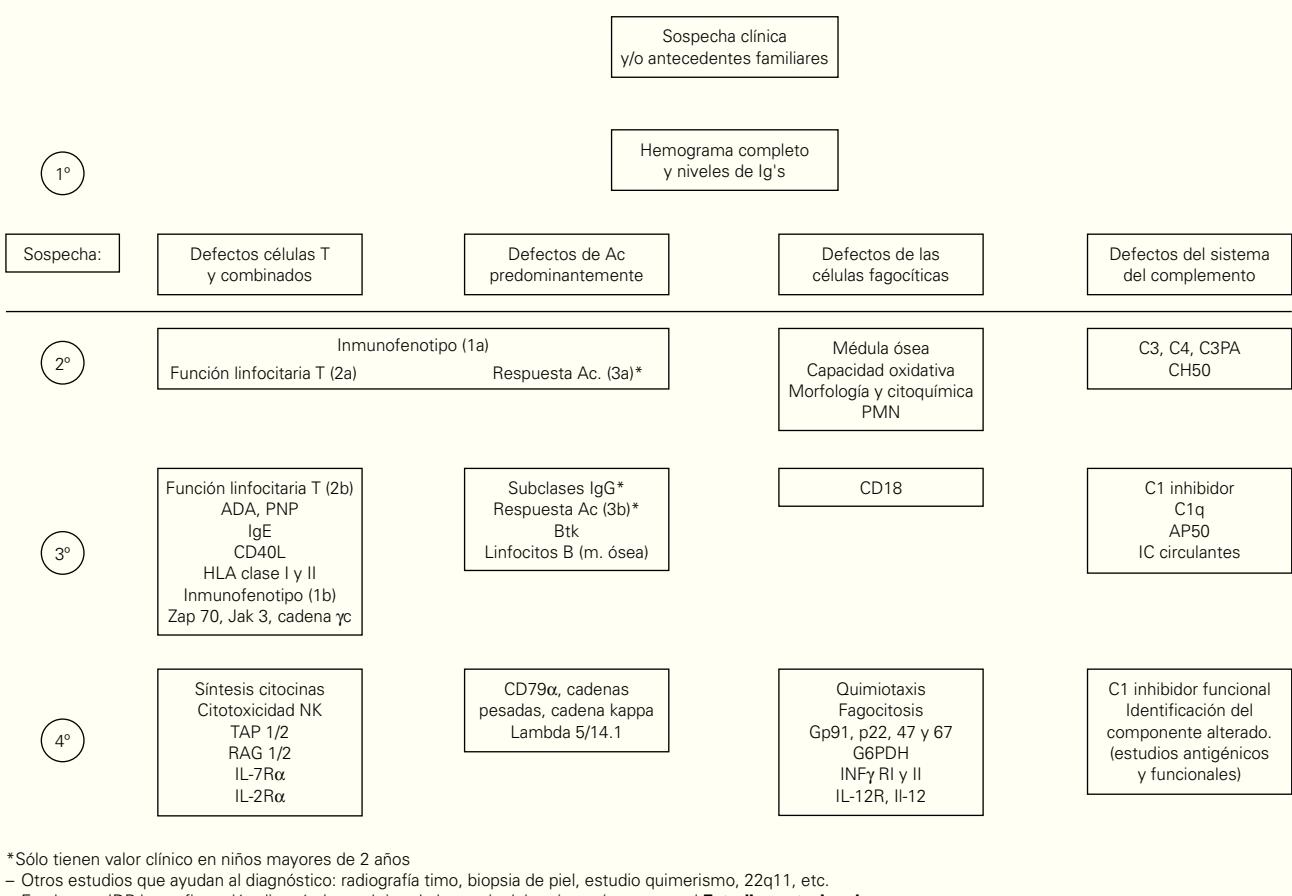


Figura 1.—Algoritmo diagnóstico de las IDP.

**Tabla IV****Mutaciones y centros en que se realizan**

Hospital	IDP a estudiar
Madrid	
La Paz	XLA, HIGM-1, HIGM-2 y la mayoría de las IDSC
Gregorio Marañón	XLA, cadena γ RIL-2
U. Complutense	Déficit de CD3
Sevilla	
Virgen del Rocío	XLA, algunas formas de IDSC
Canarias	
Virgen de las Nieves	Defectos de la vía IFNγ/IL-12
Barcelona	
Sant Pau	CD8, XLP
CRG	WA

paso siempre es la sospecha clínica y las primeras determinaciones para orientar el tipo de IDP. Los datos clínicos y antecedentes familiares son de gran interés. Los estudios inmunológicos básicos se reali-

zan en la mayoría de centros hospitalarios del país. Es necesario llegar al diagnóstico del defecto genético, en las formas conocidas, para confirmar el diagnóstico inicial, realizar un pronóstico aproximado y facilitar el consejo genético familiar. Como algunas de las IDP son poco frecuentes, los diagnósticos genéticos se centralizan en unos pocos hospitales. Con la simplificación de los estudios mutacionales, habrá otros centros hospitalarios que realicen estos estudios, pero en la actualidad ya se pueden diagnosticar la mayoría de las IDP en centros españoles. Por este motivo este trabajo no pretende ser exhaustivo, sí orientativo. En las formas más graves de ID se requiere la obtención de muestras del paciente antes del tratamiento substitutivo (especialmente el trasplante de progenitores hematopoyéticos); es por lo tanto urgente realizar la sospecha diagnóstica<sup>17</sup> y dirigirse al centro que pueda efectuar el estudio. En algunos casos el seguimiento y la evolución clínica, así como la determinación de anticuerpos frente a gérmenes vacunales (tétanos, rubéola IgG) ayudan al diagnóstico diferencial entre hipogammaglobulinemia transitoria, procesos respiratorios por hiperreac-

tividad bronquial y la inmunodeficiencia común variable en niños<sup>18</sup>.

No se conocen todas las anomalías genéticas en las IDP bien catalogadas<sup>19</sup> y son recientes las descripciones de las IDP de la respuesta innata<sup>20,21</sup>. El estudio de casos no identificados y sus características inmunológicas, son de gran ayuda para la definición de nuevas formas de IDP. Las consultas entre centros y profesionales dedicados a estos diagnósticos (nacionales o extranjeros) son de gran ayuda en las formas de presentación poco habituales y/o poco frecuentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:677-87.
2. Fleisher TA, Oliveira JB. Functional and molecular evaluation of lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:227-34.
3. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*. 1999;93:190-7.
4. Registro Español de Inmunodeficiencias primarias. Disponible en: <http://virtualbits.com/redip>
5. Smith CIE, Ochs HD and Puck JM. Genetically determined Immunodeficiency diseases: a perspective. En: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. New York. Oxford Univ. Press. 1999. p. 3-11.
6. Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, Cardinale F, Chini L, Martire B, et al. Pulmonary and Sinus Diseases in Primary Humoral Immunodeficiencies With Chronic Productive Cough. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88:1101-5.
7. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:1031-6.
8. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, Fieschi C, Al-Mohsen IZ, Al-Jumaah S, et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nature Genetics*. 2003;33(3):388-91.
9. Español T, Marco T, Hernández M. Diagnóstico de las Inmunodeficiencias primarias. En *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Inmunología clínica y Alergología*. Tomo 7. AEP. 2003. p. 77-82.
10. Shearer WT, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112: 973-80.
11. Stiehm ER and Fudenberg HH. Serum levels of immunoglobulins in health and disease: a survey. *Pediatrics*. 1966;37:715-27.
12. De Vries, Noordzij JG, Kuijpers TW. Flow cytometric immunophenotyping in the diagnosis and follow-up of immunodeficient children. *Eur J Pediatr*. 2001;160:583-9.
13. Wolach B, Dolfin T, Regev R, Gilboa S, Sclesinger M. The development of the complement system after 28 weeks' gestation. *Acta Paediatr*. 1997;86:523-7.
14. Yamagishi H. The 22q11.2 deletion syndrome. *Keio J Med*. 2002;51:77-88.
15. Goodship JA, Cross I, LiLing J, Wren Ch. A population study of chromosome 22q11 deletion in infancy. *Arch Dis Child*. 1998;79:348-51.
16. Rosen FS. Severe combined immunodeficiency, a pediatric emergency. *J Pediatr*. 1997;130:345-6.
17. Español T, Hernández M, Caragol I, Ferrando M, Bertran JM. Diagnóstico de la inmunodeficiencia común variable en niños. *Immunología*. 1998;17:333-9.
18. Fischer A. Have we seen the last variant of Severe combined Immunodeficiency? *N Engl J Med*. 2003;349:190-1.
19. Caragol I, Raspall M, Fieschi C, Feinberg J, Larrosa MN, Hernandez M, et al. Clinical tuberculosis in 2 of 3 siblings with Interleukin-12 receptor β1 deficiency. *Clin Infect Dis*. 2003;37: 302-6.
20. Picart C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science*. 2003;299:2076-9.
21. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nature Immunol*. 2004;5: 975-9.