

## Inmunodeficiencias primarias. Perspectivas actuales de diagnóstico y tratamiento

Núria Matamoros Florí

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Dureta.  
Palma de Mallorca.

### Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades que aparecen como resultado de alteraciones congénitas del sistema inmune. Su manifestación clínica más significativa son las infecciones de repetición, que siempre destacan por su gravedad y/o su frecuencia y alertan de la presencia de una respuesta anómala del sistema defensivo del organismo.

El Comité Científico de la UIUS para el estudio y clasificación de las IDP publicó su última revisión en octubre de 1999<sup>1</sup>. Los avances en el conocimiento del sistema inmune han permitido realizar en esta ocasión una clasificación más precisa que las anteriores. Sesenta y cuatro de estas enfermedades se agrupan dentro de siete grandes apartados que relacionan cada IDP con la alteración del sistema inmune que la produce; por otra parte, se presentan de forma separada aquellas IDP, 38 en total, que se asocian o son secundarias a otras enfermedades congénitas o hereditarias. Los siete grandes apartados previamente mencionados clasifican a las IDP en: combinadas, predominantemente de anticuerpos, otros síndromes bien definidos, del sistema del complemento, defectos congénitos del número o función de los fagocitos, inmunodeficiencias asociadas a procesos linfoproliferativos y otras IDP. Las inmunodeficiencias asociadas o secundarias a otras enfermedades congénitas se clasifican en relación a alguna alteración común: instabilidad cromosómica o reparación defectuosa del ADN, alteraciones cromosómicas, anomalías esqueléticas, retraso generalizado del crecimiento, alteraciones dermatológicas, defectos metabólicos hereditarios, hipercatabolismo de las inmunoglobulinas y un último apartado de otras sin alteración común que las relate.

En este trabajo se recogen dos aspectos de máximo interés en relación con las IDP. En primer lugar, se resalta la necesidad de aumentar el número de diagnósticos y minimizar las grandes diferencias que existen entre casos registrados, que en alguna medida pueden ser expresión de los diagnosticados, entre las distintas comunidades de un mismo país. Estas diferencias, que quedan claramente reflejadas en el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP) y son expuestas en este mismo número<sup>2</sup>, también se observan entre países próximos geográficamente, según datos obtenidos por el Registro Europeo (ESID)<sup>3</sup>. En segundo lugar, se llama la atención sobre el avance realizado en los últimos años en el conocimiento de las alteraciones moleculares causantes de un número importante de IDP y

cuya consecuencia más inmediata es la de obtener diagnósticos más rápidos y precisos. La creación de Registros de IDP<sup>3-5</sup> ha contribuido a su mejor conocimiento, y ha puesto de relieve variaciones importantes entre registros tanto del número como del tipo de las IDP recogidas. La extrapolación de los datos obtenidos por el REDIP en la comunidad autónoma de las Islas Baleares, que por distintas razones se caracteriza por tener un nivel aceptable de diagnóstico de las IDP, demuestra que el número real de estos pacientes debe ser muy superior al registrado actualmente. Conocido que no todos los pacientes diagnosticados están registrados, el estudio en varios hospitales de referencia españoles de otros parámetros relacionados con las IDP, como el consumo y las indicaciones terapéuticas de la gammaglobulina endovenosa, revela que en general éste es claramente inferior al que correspondería en relación a la población asistida y a los datos obtenidos de las comunidades con mejor cumplimiento. Es posible, por tanto, que muchos de estos pacientes permanezcan sin diagnosticar o bien no sean tratados adecuadamente, lo cual es más improbable. Se ha considerado de forma errónea que las IDP son procesos propios de la infancia; sin embargo, es cada vez más frecuente el diagnóstico de pacientes con inmunodeficiencias, predominantemente de anticuerpos y expresión clínica entre la segunda y cuarta décadas de la vida, como es el caso de la inmunodeficiencia variable común<sup>6</sup>. Es importante resaltar que el diagnóstico precoz de estas enfermedades tiene repercusiones inmediatas para el paciente; en las inmunodeficiencias combinadas la indicación y práctica de un trasplante de médula ósea a la mayor brevedad condiciona su supervivencia, y en las inmunodeficiencias de anticuerpos la terapia sustitutiva con gammaglobulina intravenosa mejora y aumenta de forma notable su calidad y esperanza de vida<sup>7</sup>.

Como se ha mencionado previamente, un segundo aspecto de interés en relación con las IDP es el gran avance realizado en los últimos años en el conocimiento de las alteraciones moleculares causantes de alguna de ellas, lo que facilita el diagnóstico de certeza de los pacientes, el estudio de portadoras y el diagnóstico prenatal, así como la aplicación de nuevos tratamientos<sup>8</sup>.

El conocimiento de los mecanismos de activación de las células del sistema inmune ha ido en numerosas ocasiones seguido o precedido de la descripción de una IDP que aparecía como consecuencia de la alteración selectiva de alguna de las moléculas implicadas en el proceso de activación. Las células del sistema inmune reciben múltiples señales por las cuales distintos grupos de genes son activados o inhibidos; la consecuencia final de esta transmisión de señales hacia el núcleo celular es la activación de la célula y la puesta en marcha de sus funciones efectoras, entre ellas su respuesta proliferativa, la secreción de citocinas, la secreción de anticuerpos por las células B o la citotoxicidad mediada por linfocitos T.

La descripción en los últimos años de nuevas IDP, derivadas de la aplicación de estudios moleculares, ha sido de un valor indiscutible para el conocimiento de la función y estructura del sistema inmune. En este sentido, son claros ejemplos la descripción de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X por deficiencia de Btk tirosincinasa<sup>9</sup>, del síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X y ausencia de CD40 ligando<sup>10</sup>, o de la inmunodeficiencia combinada grave secundaria a mutaciones de la cadena gamma común del receptor para la IL-2<sup>11</sup>.

En conclusión, en los próximos años cabe prever un aumento tanto en el número de pacientes diagnosticados de IDP como de nuevas IDP; el diagnóstico molecular y la tera-

Correspondencia: Dra. N. Matamoros Florí.  
Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Dureta.  
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca.

Recibido el 18-6-1999; aceptado para su publicación el 10-9-1999  
*Med Clin (Barc)* 2000; 114: 94-95

pia génica serán aplicables a un número importante de estas inmunodeficiencias. Los registros de pacientes con IDP tienen y tendrán un papel fundamental en la obtención de datos epidemiológicos y en la difusión de los avances alcanzados para su diagnóstico y tratamiento, lo cual redundará en un mayor y mejor conocimiento de las inmunodeficiencias primarias, unas patologías actualmente infradiagnosticadas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (Supl 1): 1-28.
2. Matamoros N, Milá J, Pons de Ves J. Inmunodeficiencias primarias en España. Datos del Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias. REDIP 1980-1999. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 96-100.
3. Abedi MR, Morgan G, Goii H, Paganelli R, Matamoros N, Hammarstrom L. Report from the ESID registry of primary immunodeficiencies. ESID-European concerted action (Biomed I). *Newsletter* 1996; 5: 3-5.
4. Matamoros N, Milá J, Español T, Raga S, Fontán G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the national registry in children and adults. *J Clin Immunol* 1997; 17: 333-339.
5. Zelako M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo de Luigi M, García de Olarte D, Porras Madrigal O, Berrón Pérez R et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGID. *J Clin Immunol* 1998; 18: 161-166.
6. Spickett GP, Farrant J, North ME, Zhang J, Morgan L, Webster ADB. Common variable immunodeficiency: how many diseases? *Immunol Today* 1998; 18: 315-328.
7. Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immunodeficiency. *Annu Rev Med* 1997; 48: 93-102.
8. Notarangelo LD. Genetics and treatment of primary immunodeficiencies. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 19: 363-367.
9. Ochs HD, Smith CIE. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 287-299.
10. DiSanto JP, Bonneau JY, Gauchat JF, Fisher A, De Saint Basile G. CD40 ligand mutations in X-linked immunodeficiency with hyper IgM. *Nature (Lond)* 1993; 361: 541-543.
11. Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, Filipovich AH, Adelstein S, Modi WS et al. Interleukin-2 receptor chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 1993; 72: 147-157.