

**Tabla 1.** Clasificación de inmunodeficiencias T y B

Enfermedad	Células T	Células B	Ig séricas	Herencia	Defecto genético/patogenia
1. IDCG T- B+					
a. Deficiencia de $\gamma$ C-R-IL2	Muy disminuidas	Normales o aumentadas	Disminuidas	LX	Mutaciones en cadena $\gamma$ común del receptor de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21
b. Deficiencia de <i>Jak 3</i>	Muy disminuidas	Normales	Disminuidas o aumentadas	AR	Mutaciones en <i>Jak 3</i>
c. Deficiencia de IL-7R $\alpha$	Muy disminuidas	Normales o aumentadas	Disminuidas	AR	Mutaciones en cadena $\alpha$ del R-IL-7
d. Deficiencia de CD45	Muy disminuidas	Normales	Disminuidas	AR	Mutaciones en el gen del CD45
e. Deficiencia de CD3 $\delta$	Disminuidas	Normales	Disminuidas	AR	Mutaciones en el gen CD3D
2. IDCG T- B-					
a. Deficiencia de RAG 1/2	Muy disminuidas	Muy disminuidas	Disminuidas	AR	Mutaciones en genes RAG1 o RAG2
b. Deficiencia de <i>Artemis</i>	Disminuidas	Disminuidas	Disminuidas	AR	Mutaciones en gen <i>Artemis</i>
c. Deficiencia de ADA	Disminución progresiva	Disminución progresiva	Disminuidas	AR	Mutaciones en gen ADA
d. Disgenesia reticular	Muy disminuidas	Muy disminuidas	Disminuidas	AR	Defecto en maduración de célula madre
3. Síndrome de Omenn	Heterogeneidad restringida	Normales o disminuidos	Disminuidas. IgE elevada	AR	Mutaciones misense en los genes RAG1, RAG2
4. ADN ligasa IV	Disminuidas	Disminuidas	Disminuidas	AR	ADN ligasa IV: Defectuosa reparación de ADN
5. Síndrome de hiper IgM ligado a X	Normal	Tienen células IgM+, IgD+, pero otras ausentes	IgM aumentada o normal; IgG e IgA disminuidas	LX	Mutaciones en el gen CD40 ligando
6. Deficiencia de CD40	Normal	Tienen células IgM+, IgD+, pero otras ausentes	IgM aumentada o normal; IgG e IgA disminuidas	AR	Mutaciones en el gen CD40
7. Deficiencia de PNP	Disminución progresiva	Normal	Normal o disminuidas	AR	Mutaciones en gen NP
8. Deficiencia de MHC de clase II	Normal. Número de CD4 disminuidos	Normal	Normal o disminuidas	AR	Mutaciones en factores de transcripción para MHC clase II
9. Deficiencia de CD3 $\gamma$ y CD3 $\epsilon$	Normal	Normal	Normal	AR	Mutaciones en genes CD3G y CD3E
10. Deficiencia de CD8	CD8 ausentes. CD4 normales	Normal	Normal	AR	Mutaciones en CD8A
11. Deficiencia de ZAP-70	CD8 disminuidos. CD4 normales	Normal	Normal	AR	Mutaciones en el gen ZAP-70
12. Deficiencia de TAP 1	CD8 disminuidos. CD4 normales	Normal	Normal	AR	Mutaciones en TAP-1: Deficiencia en MHC-I
13. Deficiencia de TAP 2.	CD8 disminuidos. CD4 normales	Normal	Normal	AR	Mutaciones en TAP-2: deficiencia en MHC-I
14. Deficiencia WHN	Muy disminuidos	Normal	Disminuidas	AR	Mutaciones en el gen WHN"

Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; IDCG: inmunodeficiencia combinada grave; LX: ligado al cromosoma X; AR: autosómica recesiva; MHC: antígenos de histocompatibilidad de clase II; ADA: adenosindesaminasa; WHN: winged-helix nude; RAG: proteína activadora recombinante; PNP: purin nucleósido fosforilasa; TAP: transportador péptido antígeno

sis, tienen episodios diarreicos producidos por *Cryptosporidium* y los pacientes de más edad, colangitis por el mismo germen y mayor incidencia de tumores; un dato analítico frecuente es la presencia de neutropenia<sup>12,13</sup>. En los pocos casos descritos de hiper IgM con herencia autosómica recesiva debida a anomalías en el gen CD40, la sintomatología es similar.

En la deficiencia de purín-nucleótido fosforilasa podemos encontrar en el primer año o más tarde la sintomatología infecciosa descrita acompañada de un cuadro neurológico variable, desde espasticidad hasta retraso mental o bien enfermedades autoinmunitarias. En la deficiencia de antígenos de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) el curso clínico que encontramos es progresivo aunque más lento que en la IDCG clásica; llama especialmente la atención la diarrea que padecen.

Aunque hay muy pocos casos descritos de deficiencias CD3 $\gamma$ , CD3 $\epsilon$ , CD8 $\alpha$  y TAP1/2 la sintomatología no suele ser tan severa y compatible con la vida.

## Diagnóstico

Lo primero que llama la atención es la historia de infecciones frecuentes, con tendencia a la cronicidad y en general graves. Un dato de gran valor diagnóstico es el antecedente de historia familiar de otros niños con infecciones severas o muerte temprana, así como la existencia de consanguinidad entre los padres.

En cuanto a la analítica para su diagnóstico<sup>14</sup>, se realizará primero un recuento de las tres series, ya que la presencia de una linfopenia hará pensar en una IDCG. En sangre de cordón de un niño sano es normal una linfocitosis por encima de 2.000/mm<sup>3</sup>, pero la cifra absoluta es mucho más alta hacia los 6 meses, que es cuando se diagnostica la mayoría de las IDCG, de tal manera que una cifra inferior a 4.000/mm<sup>3</sup> se considerará linfopenia. Es una neutropenia en ocasiones, el dato que puede hacer sospechar que estamos ante otra inmunodeficiencia como la hiper-IgM, pero la analítica específica para el diagnóstico de estas inmunodeficiencias requiere una cuantificación de inmunoglobulinas séricas que oscilan entre ausentes y normales, sin capacidad para formar anticuerpos. A continuación es necesario determinar, mediante citometría de flujo, el número de linfocitos B y T con las principales subpoblaciones y las células NK, utilizando un panel adecuado de Ac monoclonales (tabla 2) que nos permitirán conocer el fenotipo de las células en cada paciente y que nos será de gran ayuda para saber de qué inmunodeficiencia se trata. El paso siguiente será conocer si las células T son capaces o no de proliferar *in vitro* frente a diferentes mitógenos y antígenos, ya que una ausencia de respuesta proliferativa nos sugerirá un defecto severo en la inmunidad celular.

Una circunstancia no infrecuente, sobre todo en las IDCG, es la presencia en el paciente de un injerto de células maternas que dará lugar a una reacción de injerto contra huésped<sup>10,11</sup>. Aunque la sintomatología del niño con diarrea, dermatitis, etc., puede hacernos sospechar una quimera, el diagnóstico definitivo se hará mediante tipaje del HLA, donde encontraremos dos líneas celulares genéticamente diferentes.

Desde el punto de vista radiológico una radiografía simple de tórax puede revelar una ausencia de sombra tímica que obser-

varemos en muchas IDCG, ya que se trata de timos embrionarios sin corpúsculos de Hassall ni diferenciación córtico-medular, o anomalías óseas tales como un ensanchamiento en las articulaciones condrocostales, característico de pacientes con deficiencia de ADA y cuya determinación debe hacerse en el laboratorio.

El avance conseguido en el conocimiento de los genes causantes de todas estas inmunodeficiencias permite que una vez que se sospecha el diagnóstico basándose en los datos clínicos y analíticos, y partiendo de ADN y ARN, se estudie el gen para el diagnóstico definitivo del defecto, así como el estudio de posibles portadores<sup>15,16</sup>. La repercusión que la mutación causante de la enfermedad tiene sobre el producto génico debe ser estudiada mediante citometría de flujo en unos casos<sup>17,18</sup> o mediante *western-blot*. Cuando en la familia ya se conoce el defecto molecular que causa la inmunodeficiencia, se puede hacer el diagnóstico prenatal en el ADN obtenido mediante biopsia de corion realizada en la novena semana de gestación. Cuando existan antecedentes familiares de la enfermedad y no se conozca el defecto que lo causa, el diagnóstico prenatal se basará en la presencia o no de un fenotipo anormal de linfocitos T, B y células NK en sangre fetal extraída en las semanas 18-20 de la gestación.

## Tratamiento

Además de la gammaglobulina por vía intravenosa utilizada para corregir el defecto humoral, el trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en las diferentes formas de inmunodeficiencia combinada grave, y también en la deficiencia de antígenos de histocompatibilidad de clase II, en la de purín-nucleótido fosforilasa y en la hiper IgM ligada al X<sup>19</sup>. En la inmunodeficiencia combinada grave cuando se dispone de un donante HLA idéntico se consiguen supervivencias en el 90% de los casos. A las pocas semanas se objetiva el injerto de células T, mientras que la reconstitución B puede tardar en

**Tabla 2.** Anticuerpos monoclonales utilizados para citometría de flujo

Antígeno	Células reconocidas
CD3	Linfocitos T
CD3+CD4	Linfocitos T cooperadores
CD3+CD8	Linfocitos T citotóxicos
CD19	Linfocitos B
CD16+CD56	Células NK
CD45	Panleucocitario
DR	Linfocitos B y T activados
CD40	Linfocitos B
CD40 ligando	Linfocitos T activados
Cadena $\gamma$ y común R-IL2	Linfocitos T, B y NK

aparecer entre 6-12 meses o incluso en algunos casos no se consigue y aparece una quimera con células T del donante y B del receptor<sup>20</sup>. En la actualidad se emplea sangre de cordón o periférica del donante como fuente alternativa a la médula ósea, tratado previamente con factores de crecimiento<sup>21,22</sup> como fuente alternativa a la médula ósea, y si no existe donante idéntico familiar se hace una búsqueda de donante idéntico no relacionado con el inconveniente de que la búsqueda a veces es prolongada y la enfermedad de base a veces no puede esperar.

Teniendo en cuenta que para menos del 25% de los pacientes se encuentra donante histocompatible familiar, es necesario recurrir a los trasplantes haploidenticos, utilizando la médula de uno de los progenitores deplecionada de linfocitos T y haciendo una selección positiva de célula madre (CD34+). En estos casos el injerto es menos frecuente y las posibilidades de supervivencia disminuyen al 50%<sup>23</sup>, teniendo siempre muy en cuenta que el éxito del trasplante será mayor si se hace antes de los 4 meses de vida.

En la deficiencia de ADA se ha llevado a cabo terapia sustitutiva con ADA bovina tratada con polietilenglicol<sup>24</sup>. Tiene el inconveniente de que el tratamiento reconstituye las células T del enfermo de manera temporal, por lo que se requiere su administración de manera indefinida.

Se está trabajando en terapia génica como tratamiento alternativo al trasplante de médula ósea (TMO). Esto ha sido posible a medida que se han ido conociendo las anomalías genéticas causantes de las inmunodeficiencias y fue precisamente el conocimiento del gen del ADA lo que llevó a que fuera esta inmunodeficiencia la primera en que se intentó este tipo de tratamiento<sup>25</sup>.

Desde entonces se ha visto que la terapia génica es altamente eficaz, aunque no exenta de complicaciones, en los niños afectados de IDCG-X<sup>26,27</sup> y como ocurre con el TMO tanto más eficaz cuanto más precozmente se lleve a cabo<sup>28</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency diseases classification committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:677-87.
- Glazmann E, Rinker P. Essentielle lymphocytophthise. *Ann Paediat*. 1950;175:1-32.
- Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet*. 1972;2:1067-9.
- Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S571-S81.
- Conley ME. Molecular basis of immunodeficiency. *Immunol Rev*. 2005;203:5-9.
- Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med*. 2000;343:1313-24.
- Ege M, Ma Y, Manfras B, Kalwak K, Lu H, Lieber MR, et al. Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. *Blood*. 2005;105:4179-86.
- Notarangelo LD, Giliani S, Mazza C, Mella P, Savoldi G, Rodriguez-Perez C, et al. Of genes and phenotypes: the immunological and molecular spectrum of combined immune deficiency. Defects of the gamma(c)-JAK3 signaling pathway as a model. *Immunol Rev*. 2000;178:39-48.
- Muller SM, Ege M, Pottharst A, Schulz AS, Schwarz K, Friedrich W. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood*. 2001;98:1847-51.
- Denianke KS, Frieden IJ, Cowan MJ, Williams ML, McCalmont TH. Cutaneous manifestations of maternal engraftment in patients with severe combined immunodeficiency: a clinicopathologic study. *Bone Marrow Transplantation*. 2001;28:227-33.

- Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, Bozzi F, Abinun M, Abrahamsen TG, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood*. 2001;97:81-8.
- Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine*. 2003;82:373-84.
- Hayward AR, Levy J, Facchetti F, Notarangelo L, Ochs HD, Etzioni A, et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol*. 1997;158:977-83.
- Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S702-11.
- Gaspar HB, Gilmour KC, Jones AM. Severe combined immunodeficiency, molecular pathogenesis and diagnosis. *Arch Dis Child*. 2001;84:169-73.
- Lopez-Granados E, Cambronero R, Ferreira A, Fontán G, García Rodríguez MC. Three novel mutations reflect the variety of defects causing phenotypically diverse X-linked hyper-IgM syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2003;133:123-31.
- Gilmour KC, Fujii H, Cranston T, Davies EG, Kinnon C, Gaspar HB. Defective expression of the interleukin-2/interleukin-15 receptor beta subunit leads to a natural killer cell-deficient form of severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2000;98:877-9.
- Callard RE, Smith SH, Herbert J, Morgan G, Padayachee M, Lederman S, et al. CD40 ligand expression and B cell function in agammaglobulinemia with normal or elevated levels of IgM. *J Immunol*. 1994;153:3295-306.
- Gennery AR, Khawaja K, Veys P, Bredius RG, Notarangelo LD, Mazzolari E, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2002. *Blood*. 2004;103:1152-7.
- Van Leeuwen JE, Van Tol MJ, Joosten AM, Schellekens PT, Van den Bergh RL, Waaijer JL, et al. Relationship between patterns of engraftment in peripheral blood and immune reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Blood*. 1994;84:3936-47.
- Fagioli F, Biasin E, Berger M, Nesi F, Saroglia EH, Miniario R, et al. Successful unrelated cord blood transplantation in two children with severe combined immunodeficiency syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:133-6.
- Martin-Hernandez MP, Arrieta R, Martinez A, Garcia P, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with a combination of CD34 selection and T cell depletion as graft versus host disease prophylaxis in a patient with severe combined. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:797-9.
- Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:625-55.
- Hershfield MS. PEG-ADA replacement therapy for adenosine deaminase deficiency: an update after 8.5 years. *Clin Immunol Immunopathol*. 1995;76:S228-32.
- Blaese RM. The ADA human gene therapy clinical protocol. *Hum Gene Ther*. 1990;1:327-32.
- Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, Hue C, De Villartay JP, et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med*. 2002;346:1185-93.
- Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A. Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annu Rev Med*. 2005;56:585-602.
- Thrasher AJ, Hacein-Bey-Abina S, Gaspar HB, Blanche S, Davies EG, Parsley K, et al. Failure of SCID-X1 gene therapy in older patients. *Blood*. 2005;105:4255-7.

## Bibliografía recomendada

**Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:625-55.**

*Es un magnífico y actualizado trabajo sobre la clínica y la patogenia de las diferentes inmunodeficiencias en células T y B. Además, analiza las distintas posibilidades terapéuticas con revisión de resultados.*

**Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S702-11.**

*Buena revisión sobre las pruebas básicas que se deben realizar para llegar al diagnóstico correcto de inmunodeficiencias.*

**Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, Bozzi F, Abinun M, Abrahamsen TG, et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood*. 2001;97:81-8.**

*Trabajo que describe ampliamente cómo mutaciones en un mismo gen pueden dar lugar a pacientes con un fenotipo clínico e inmunológico muy diferente. Insiste en la necesidad de tenerlo en cuenta para llegar a un diagnóstico correcto.*

# Antitérmicos en pediatría

ESTHER CASTELLARNAU-FIGUERAS

Urgencias de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. España.

ecastell@hjjxiii.scs.es

## Puntos clave

- La fiebre es una de las respuestas naturales del organismo y no una amenaza en sí misma. Los efectos nocivos de la fiebre son raros y se dan fundamentalmente en niños muy enfermos o previamente comprometidos. Además, en un proceso febril la temperatura nunca se elevará fuera de control.
- No existe evidencia de que el beneficio del tratamiento de la fiebre sea otro que asegurar el confort del niño. La búsqueda de la apirexia no constituye un objetivo en sí; la completa normalización de la temperatura corporal no es necesaria ni posible, y no debe conducir a tratamiento sistemático de la fiebre. El tratamiento de la fiebre no es una prioridad pero sí la búsqueda de su causa. Una vez establecido el diagnóstico etiológico de la fiebre, el pediatra debe decidir si es necesario y útil tratar la fiebre.
- No existe, en la mayoría de las circunstancias, indicación de tratamiento antipirético para la fiebre por debajo de los 39° C por vía rectal o 38,5° C axilar, ya que éste no mejorará la situación del niño y consumirá servicios médicos, gasto farmacéutico y recursos preciosos de la familia. Cada niño debe ser valorado individualmente.
- El paracetamol es aún en la actualidad el fármaco antitérmico de primera elección por su eficacia y seguridad. El ibuprofeno es una alternativa eficaz, por su prolongada acción antipirética y su margen de seguridad, con efectos adversos menores que el ácido acetilsalicílico (AAS) y sin el riesgo de síndrome de Reye. El uso de otros antitérmicos como el AAS y el metamizol no se justifica en pediatría.
- No existe en la actualidad evidencia científica que avale la utilización secuencial de 2 antipiréticos en el tratamiento de la fiebre en el niño, por lo que esta práctica debe evitarse, ya que su eficacia y seguridad no están documentadas, y es dudoso que existan indicaciones válidas para una terapia antipirética tan vigorosa.
- Las medidas físicas pueden resultar eficaces aunque contribuyen en escasa proporción en la reducción de la fiebre, y no todas son aconsejables. Se recomienda retirar la ropa de abrigo y de cama, mantener un ambiente fresco e hidratar al niño.
- Hay que promover un cambio sustancial en la actitud de los padres de los niños con fiebre, incluida una información correcta y adecuada sobre los riesgos reales asociados a la fiebre.
- Es necesario establecer estrategias de prevención de intoxicaciones farmacológicas por antitérmicos en la población infantil debido al uso generalizado de éstos.

La fiebre es una elevación de la temperatura corporal que puede tener etiología diversa, aunque la causa más común en los niños son las infecciones virales agudas. Es el motivo de consulta más frecuente en urgencias pediátricas y el segundo en atención primaria. Es también el síntoma que más preocupación causa en los padres. Además, los fármacos actualmente más consumidos son los antipiréticos y los analgésicos no narcóticos.

Aunque el proceso de la enfermedad que conduce a la fiebre puede ser perjudicial, ninguna evidencia convincente demuestra que la fiebre en sí misma sea perjudicial. Aún así, mucho tiempo y esfuerzos se han dedicado y dedican a conseguir la disminución de la temperatura, de manera que la antipiresis es una de las prácticas terapéuticas más antiguas.

Entre los médicos no existe una unidad conceptual acerca de la fiebre y la conducta a seguir ante el niño febril, y lo mismo sucede con los conocimientos y las prácticas de la población general, lo que conduce a tratar rutinariamente toda temperatura elevada. Las opiniones están cambiando respecto del tratamiento sintomático de la fiebre. Se cuestiona la conveniencia de un tratamiento antitérmico sistemático y el objetivo ha pasado a ser la mejoría del confort del niño, más que una búsqueda sistemática de la apirexia; el control de la fiebre es secundario al diagnóstico y al tratamiento de su causa.

En este contexto, es necesario redefinir algunas consideraciones terapéuticas para el manejo de la fiebre y el uso de antitérmicos en pediatría.

## La fiebre: definición y métodos de medida de la temperatura corporal

La palabra fiebre procede del latín *fovere* (calentar) y se define como una elevación de la temperatura corporal. La temperatura citada con más frecuencia para definir la fiebre es > 38° C medida en el recto. En nuestro medio, se sigue tomando la temperatura en la axila, y se considera fiebre cuando supera los 38,5° C en 1 determinación aislada o los 38° C en 2 determinaciones separadas por 8 h, y se reserva el término febrícula para registros inferiores. No existe consenso para diferenciar categorías de fiebre en función del grado de temperatura, si bien se acepta para valores rectales: fiebre leve de 38-39° C, fiebre moderada de 39-40° C, fiebre alta de 40-41° C, e hiperpirexia para valores superiores a 41° C.

En el caso de la fiebre existe un desplazamiento hacia arriba del punto de ajuste del termostato hipotalámico, y se conservan los mecanismos de termorregulación, por lo que se trata de una elevación de la temperatura corporal controlada. El hecho de que la fiebre no sobrepase los 42° C y raramente los 41° C de-