

# IMMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: CÓMO IDENTIFICARLAS Y DIAGNOSTICARLAS

01-06-2023

Carme Bracke Manzanares

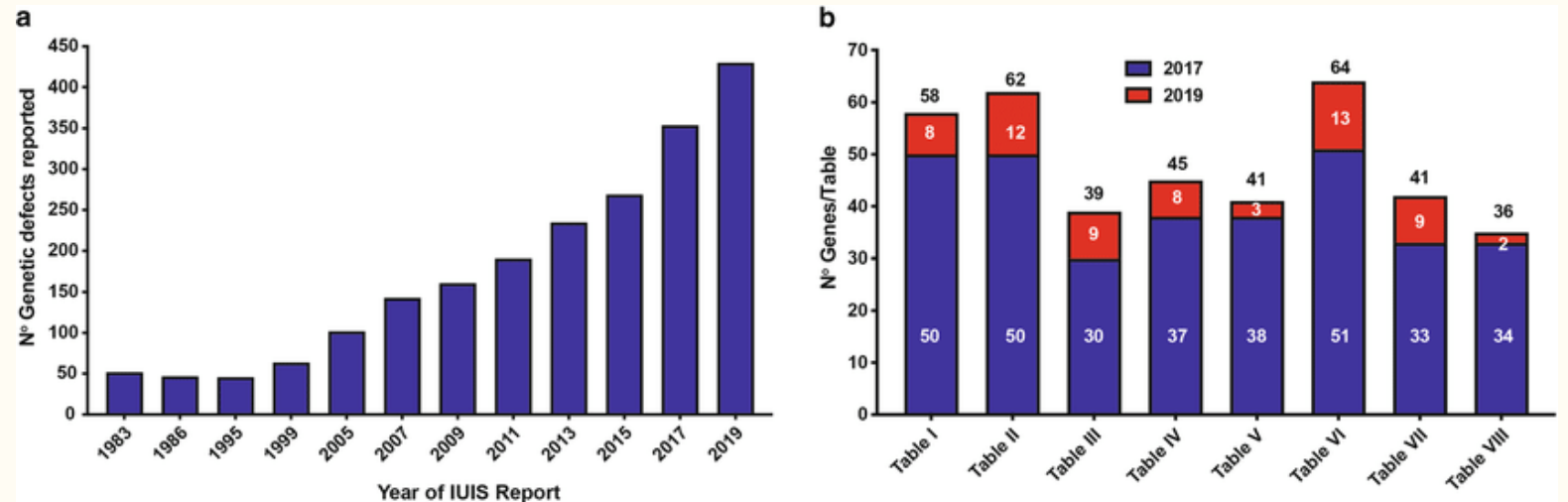
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

# ÍNDICE

1. ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD (ECI)
2. ESPECTRO CLÍNICO DE LOS ECI
3. CRITERIOS SOSPECHA DE ECI EN ADULTOS
4. LA IMPORTANCIA DE LA SOSPECHA CLÍNICA DE ECI
5. CLASIFICACIÓN DE LOS ECI
6. DIAGNÓSTICO DE ECI SEGÚN SOSPECHA CLÍNICA
7. INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE
8. TRATAMIENTO
9. TAKE-HOME MESSAGES

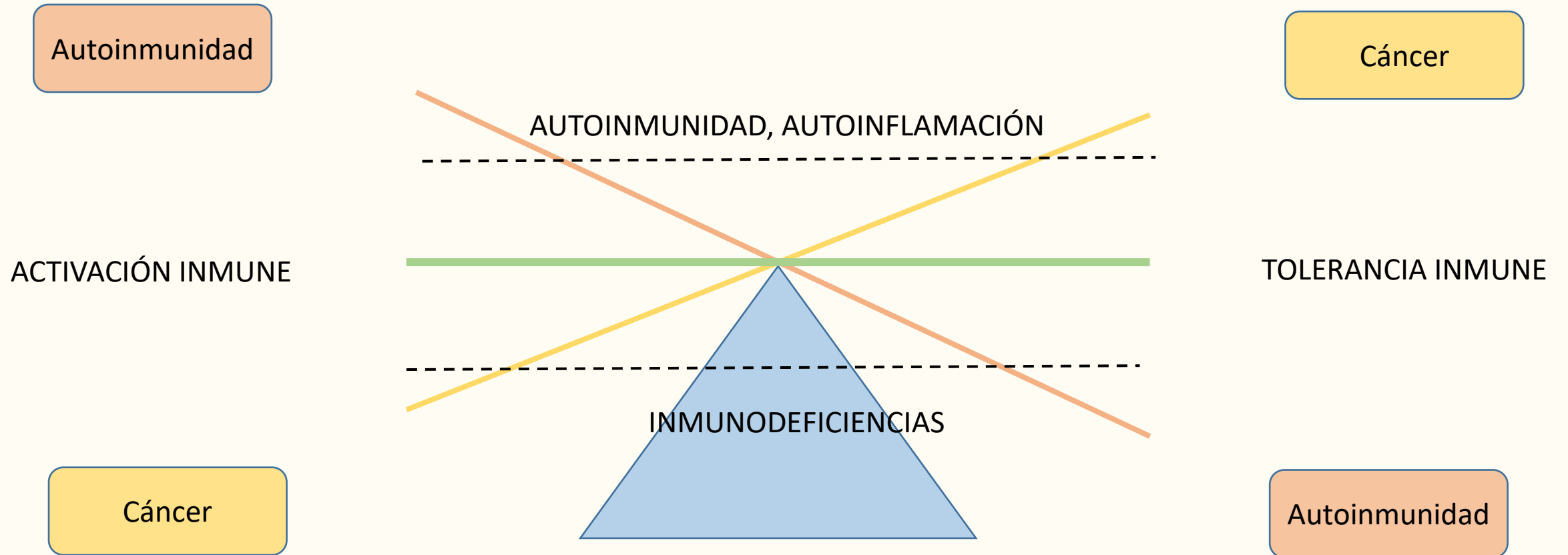
# 1. ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD (ECI)

- Defectos genéticos en  $\geq 1$  componente de la inmunidad
- Debut en infancia o adolescencia más frecuentemente
- Incidencia 1/1200
- Prevalencia en Europa y EEUU alrededor 62/100.000 habitantes

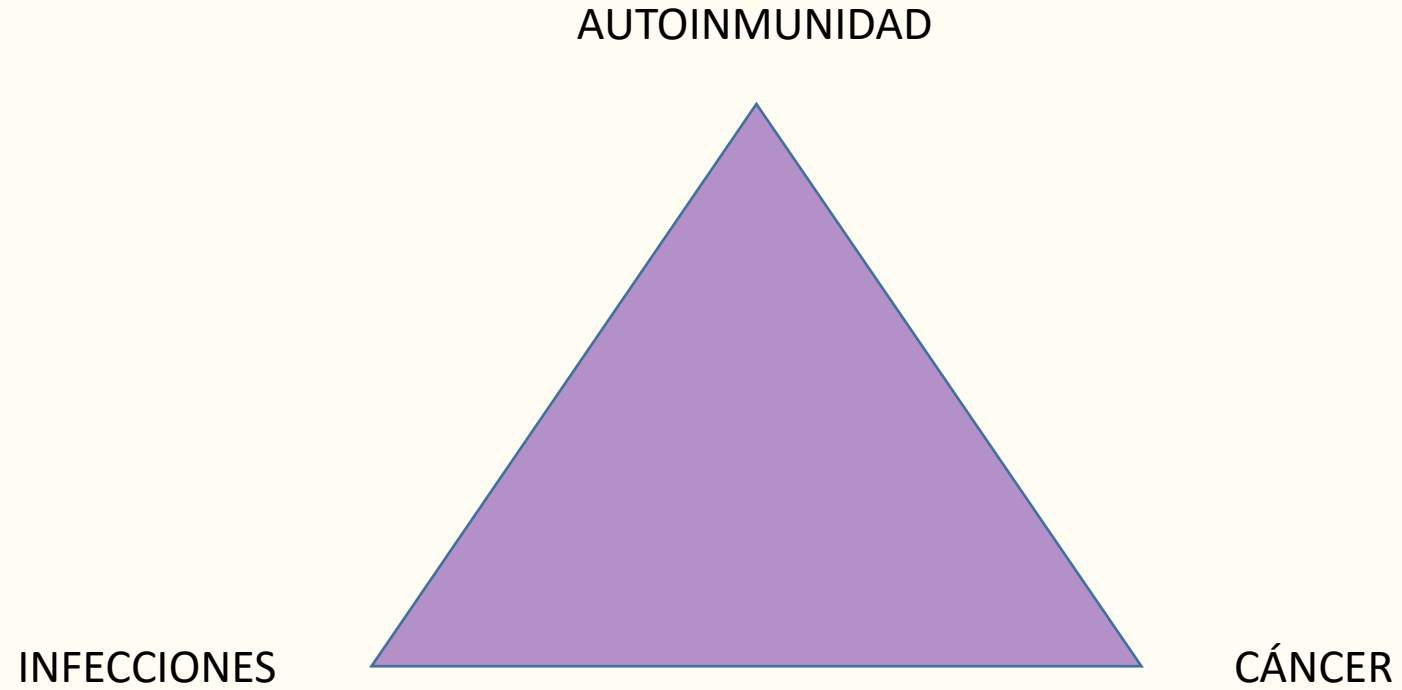


## 2. ESPECTRO CLÍNICO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD (ECI)

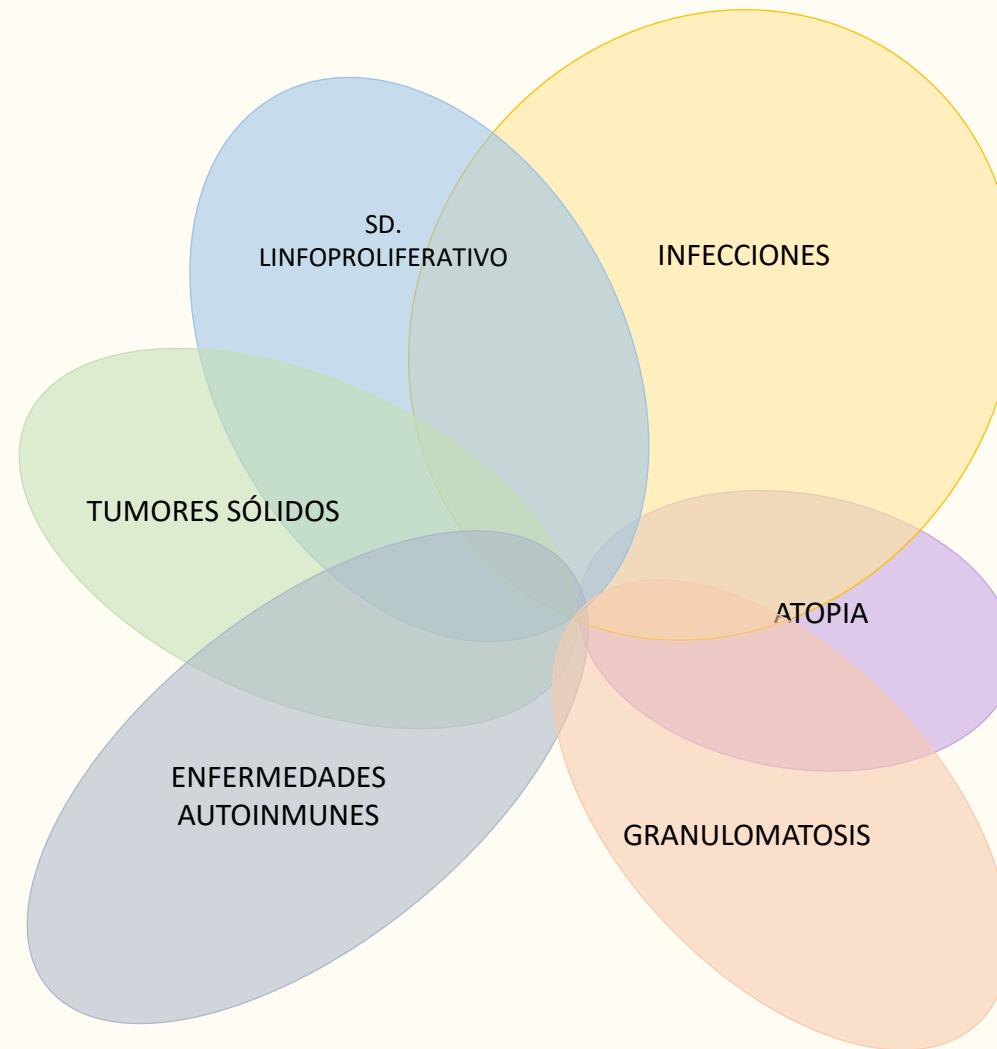
# “EL EQUILIBRIO DE LA INMUNIDAD”



# “THE IMMUNE TRILOGY?”



# “EL ABANICO DE LOS ECI”

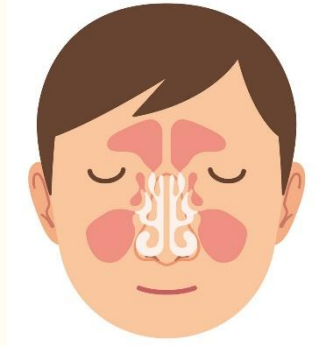


### 3. CRITERIOS SOSPECHA DE ECI EN EL ADULTO

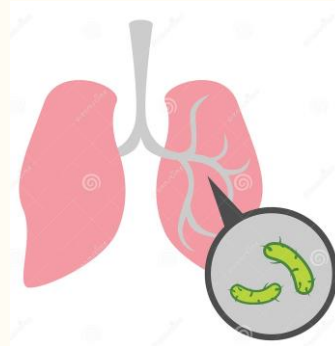
≥2



≥2 otitis anual



≥2 sinusitis en ausencia de alergia



1 neumonía al año durante más de 1 año



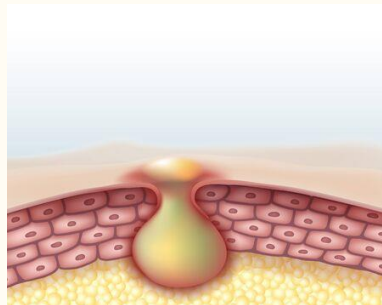
Diarrea crónica con pérdida de peso



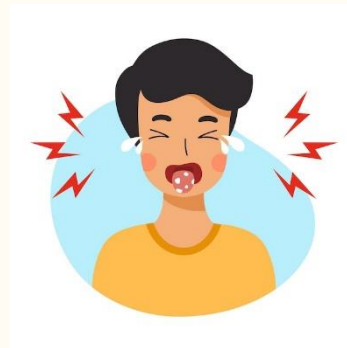
Infecciones virales recurrentes



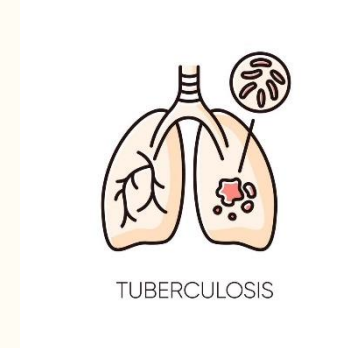
Necesidad de antibiótico ev



Abscesos en piel/órganos internos



Candidiasis recurrente o infección por hongos



Infección por bacteria habitualmente inocua



Algún familiar afecto de IDP

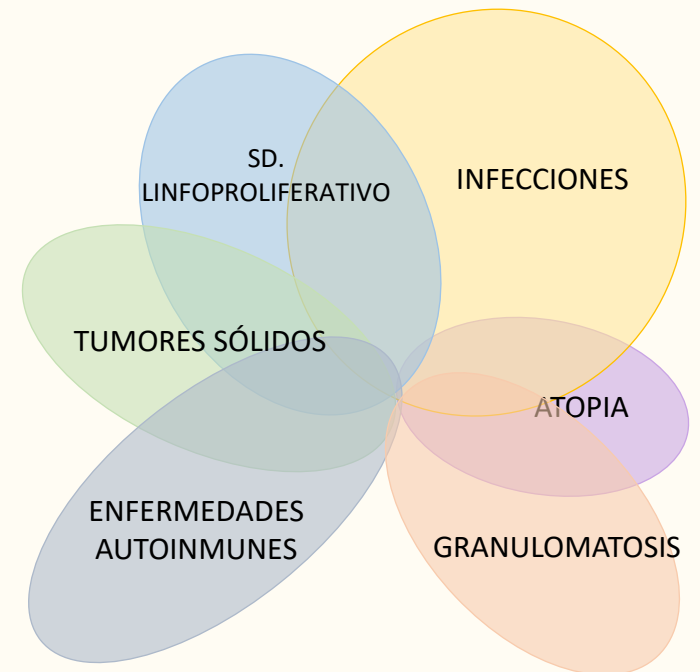


### 3. CRITERIOS SOSPECHA DE ECI EN EL ADULTO

- Los signos de alarma clásicos son muy útiles para identificar pacientes con una vertiente más “infecciosa”
- No se pueden obviar las manifestaciones **AUTOINMUNES, INFLAMATORIAS y NEOPLÁSICAS**



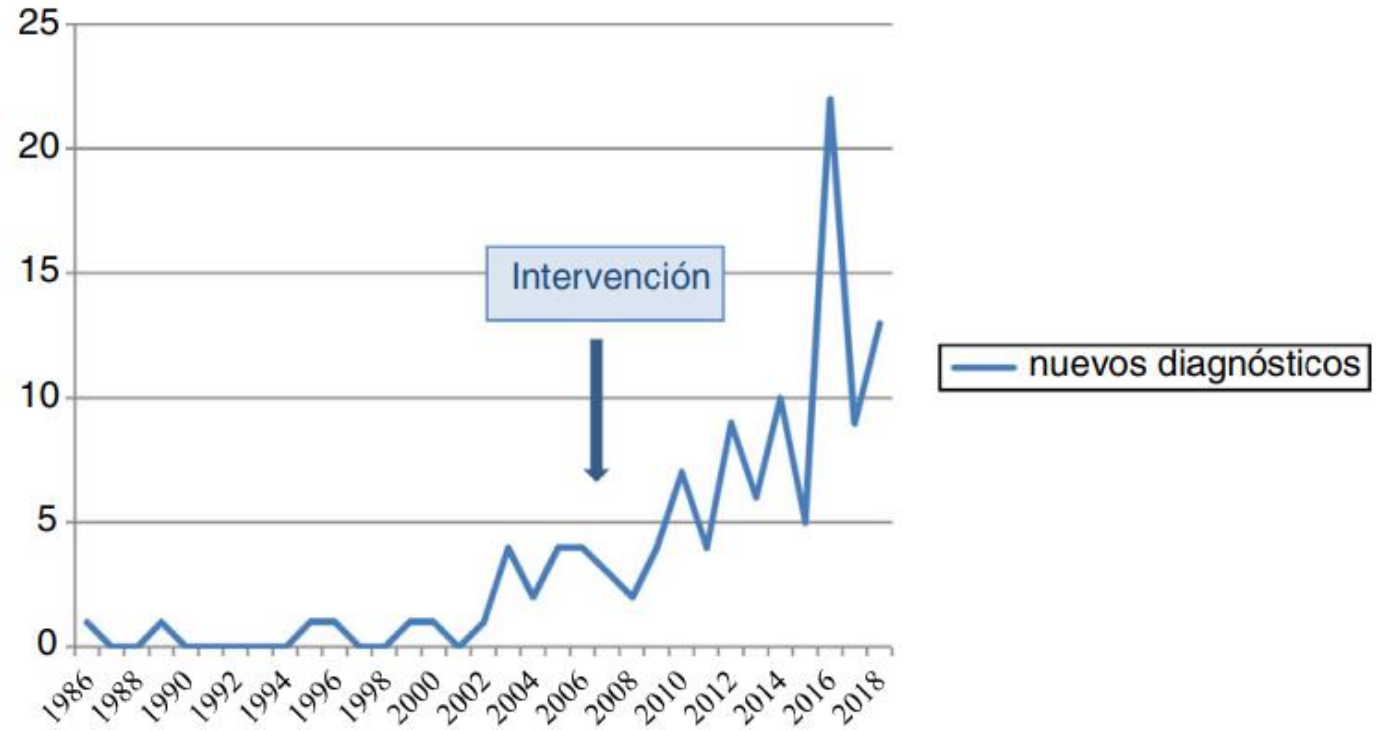
Screening de ECI previo a inicio de terapia biológica



#### 4. LA IMPORTANCIA DE LA SOSPECHA CLÍNICA DE ECI

Cada año de retraso diagnóstico,  
aumenta...

- 4% mortalidad
- 3% probabilidad de presentar bronquiectasias
- 8% neoplasia maligna sólida
- Riesgo de ingreso hospitalario por neumonía
- Peor calidad de vida



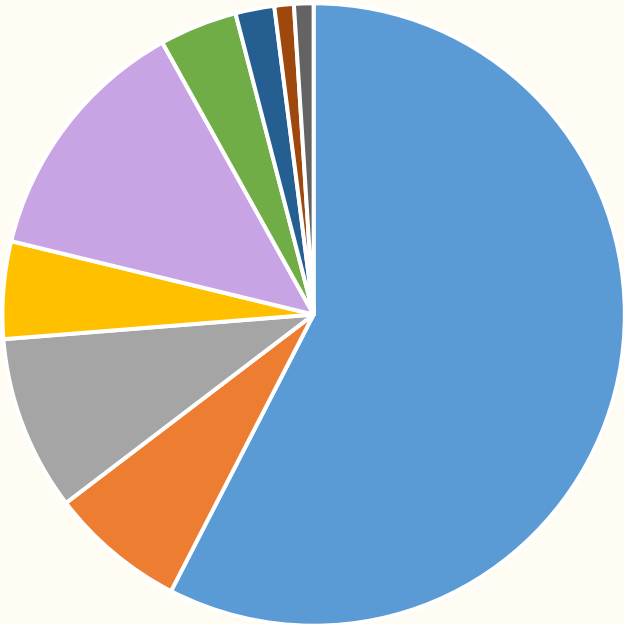
**Figura 1.** Distribución de los casos según año de diagnóstico.

## 5. ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD: CLASIFICACIÓN IUIS 2022

- I. INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL
  - a. Inmunodeficiencia combinada severa
  - b. Otras inmunodeficiencias combinadas menos profundas
- II. CID con afectación sindrómica
- III. INMUNODEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS
  - a. Hipogammaglobulinemia
  - b. Otros déficits de anticuerpos
- IV. DISREGULACIÓN INMUNE
  - a. Linfocitosis hemofagocítica
  - b. Síndromes con autoinmunidad y otros.
- V. DEFECTOS CONGÉNITOS FAGOCITOS
  - a. Neutropenia
  - b. Defectos funcionales
- VI. DEFECTOS EN INMUNIDAD INTRÍNSECA E INNATA
  - a. Infecciones bacterianas y parasitarias
  - b. Infecciones por micobacterias y virus
- VII. ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS
- VIII. DEFECTOS EN EL COMPLEMENTO
- IX. FENOCOPIAS

# ERRORES CONGÉNITOS DE LA INMUNIDAD: CLASIFICACIÓN IUIS 2019

Incidencia ECI



- Deficiencias predominantes de anticuerpos
- Inmunodeficiencias predominante linfocito T
- Trastornos fagocíticos
- Deficiencias de complemento
- Otras IDP bien definidas
- Síndromes autoinmunes y de disregulación
- Síndromes autoinflamatorios
- Defectos en inmunidad innata
- Inclasificable

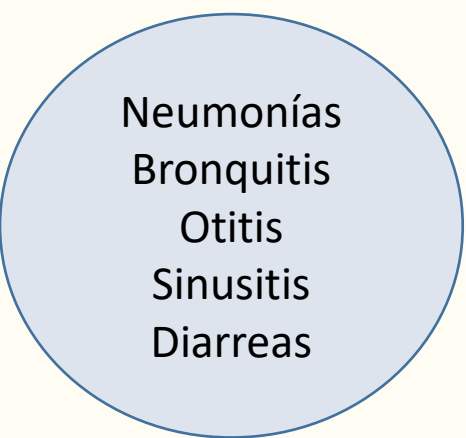
## 6. DIAGNÓSTICO ECI SEGÚN SOSPECHA CLÍNICA

**HISTORIA CLÍNICA:** Anamnesis, edad de presentación, tipo de infecciones, enfermedades autoinmunes o neoplásicas asociadas...

**EXPLORACIÓN FÍSICA:** Búsqueda activa de adenopatías, organomegalias, retraso estaturoponderal, dismorfias...

**HISTORIA FAMILIAR:** Consanguinidad, mortalidad infantil precoz o inexplicada, manifestaciones similares en familiares

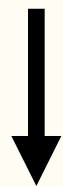
**PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS** o PRUEBAS DE IMAGEN: individualizar



Anticuerpos



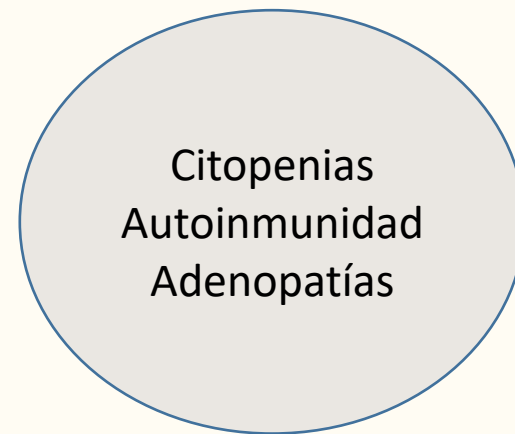
Inmunodeficiencia combinada



Complemento



Fagocitos



Disregulación  
inmune

Micobacterias  
atípicas



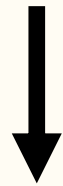
Inmunidad innata

Infecciones  
piogénicas:  
*S.pneumoniae*  
*S.aureus*  
*P.aeruginosa*



Inmunidad innata

Candidiasis  
mucocutáneas  
/ otros hongos  
o parásitos



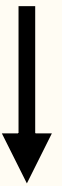
Inmunidad innata

Fiebre +  
inflamación  
recurrente sin  
infección o  
neoplasia



Enfermedad autoinflamatoria

Otras patologías  
+  
susceptibilidad  
a la infección



Síndromes  
asociados a ECI

Neumonías  
Bronquitis  
Otitis  
Sinusitis  
Diarreas



Anticuerpos



IgG+A+M  
Respuesta vacunal  
Subpoblaciones  
linfocitarias  
Estudio genético

Infecciones  
diseminadas  
  
Patógenos  
oportunistas



Inmunodeficiencia combinada



Subpoblaciones  
linfocitarias  
  
Proliferación con  
mitógenos  
  
Estudio genético

Infecciones  
género  
*Neisseria*



Complemento



C3, C4  
  
CH50, AH50  
  
Estudio genético

Abscesos  
recurrentes



Fagocitos



Recuento  
neutrófilos  
  
Estudio oxidación  
  
Estudio genético

Citopenias  
Autoinmunidad  
Adenopatías



Disregulación  
inmune



T reguladoras  
LT CD4-CD8-  
  
Función NK  
(CD107a)  
  
Estudio genético



Micobacterias atípicas

Infecciones piogénicas:  
*S.pneumoniae*  
*S.aureus*  
*P.aeruginosa*

Candidiasis mucocutáneas/  
otros hongos o  
parásitos

Fiebre +  
inflamación  
recurrente sin  
infección o  
neoplasia

Otras patologías +  
susceptibilidad a  
la infección



Inmunidad innata

Inmunidad innata

Inmunidad innata

Enfermedad autoinflamatoria

Síndromes  
asociados a ECI



Estudio IFN-g/IL-12  
por citometría o  
cuantificación de  
citoquinas

Estudio genético

Producción  
citoquinas tras  
estímulos de TLR

Shedding CD62L

Estudio genético

Citometría LT  
foliculares, TH17

Shedding CD62L

Estudio genético

Criterios clínicos  
Reactantes de fase  
aguda

Estudio genético

Subpoblaciones  
linfocitarias

Proliferación con  
mitógenos

Estudio genético

## **7. INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE**

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

At least one of the following:

1. Increased susceptibility to infection
2. Autoimmune manifestations
3. Granulomatous disease
4. Unexplained polyclonal lymphoproliferation
5. Affected family member with antibody deficiency

AND

- Marked decrease of IgG and marked decrease of IgA with or without low IgM levels (measured at least twice; < 2SD of the normal levels for their age)

AND at least one of the following:

- Poor antibody response to vaccines (and/or absent isohemagglutinins); i.e, absence of protective levels despite vaccination where defined
- Low switched memory B cells (<70% of age-related normal value)

AND secondary causes of hypogammaglobulinemia have been excluded (e.g. infection, protein loss, medication, malignancy)

## MANIFESTACIONES AUTOINMUNES EN INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

**Table 3** Autoimmune manifestations of CVID

---

### Hematological

Autoimmune hemolytic anemia  
Pernicious anemia  
Autoimmune thrombocytopenia  
Autoimmune neutropenia  
Evans syndrome (AIHA+ ITP)

### Gastrointestinal

Atrophic gastritis  
Celiac disease  
Primary biliary cirrhosis  
Inflammatory bowel disease

### Neurological

Guillain Barre syndrome

### Rheumatological

Sjogrens' syndrome  
Systemic lupus erythematosus  
Seronegative Rheumatoid arthritis  
Chronic juvenile rheumatoid arthritis  
Vasculitis

### Endocrine

Hashimoto's thyroiditis  
Type I diabetes mellitus  
Addison's disease

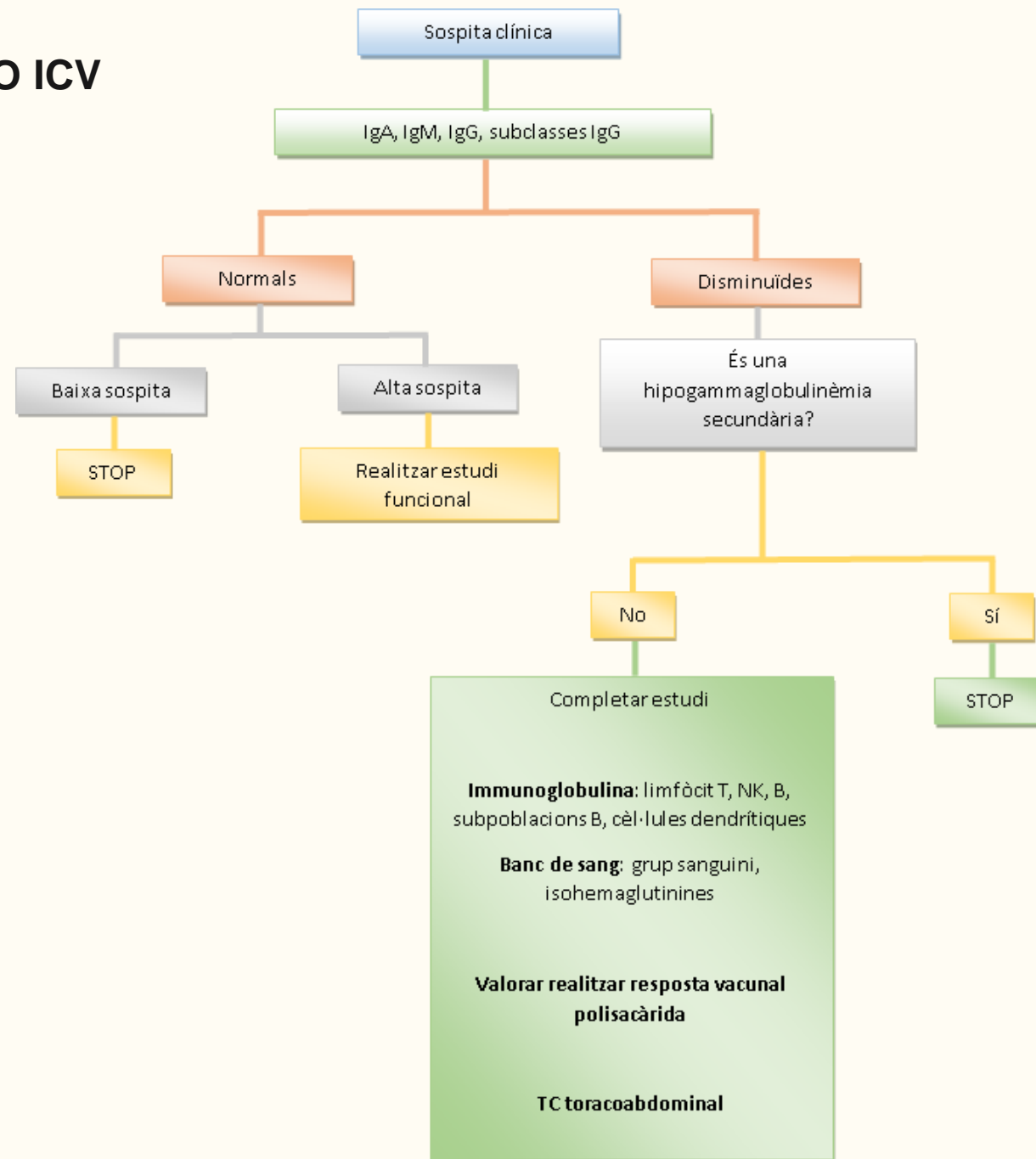
### Dermatological

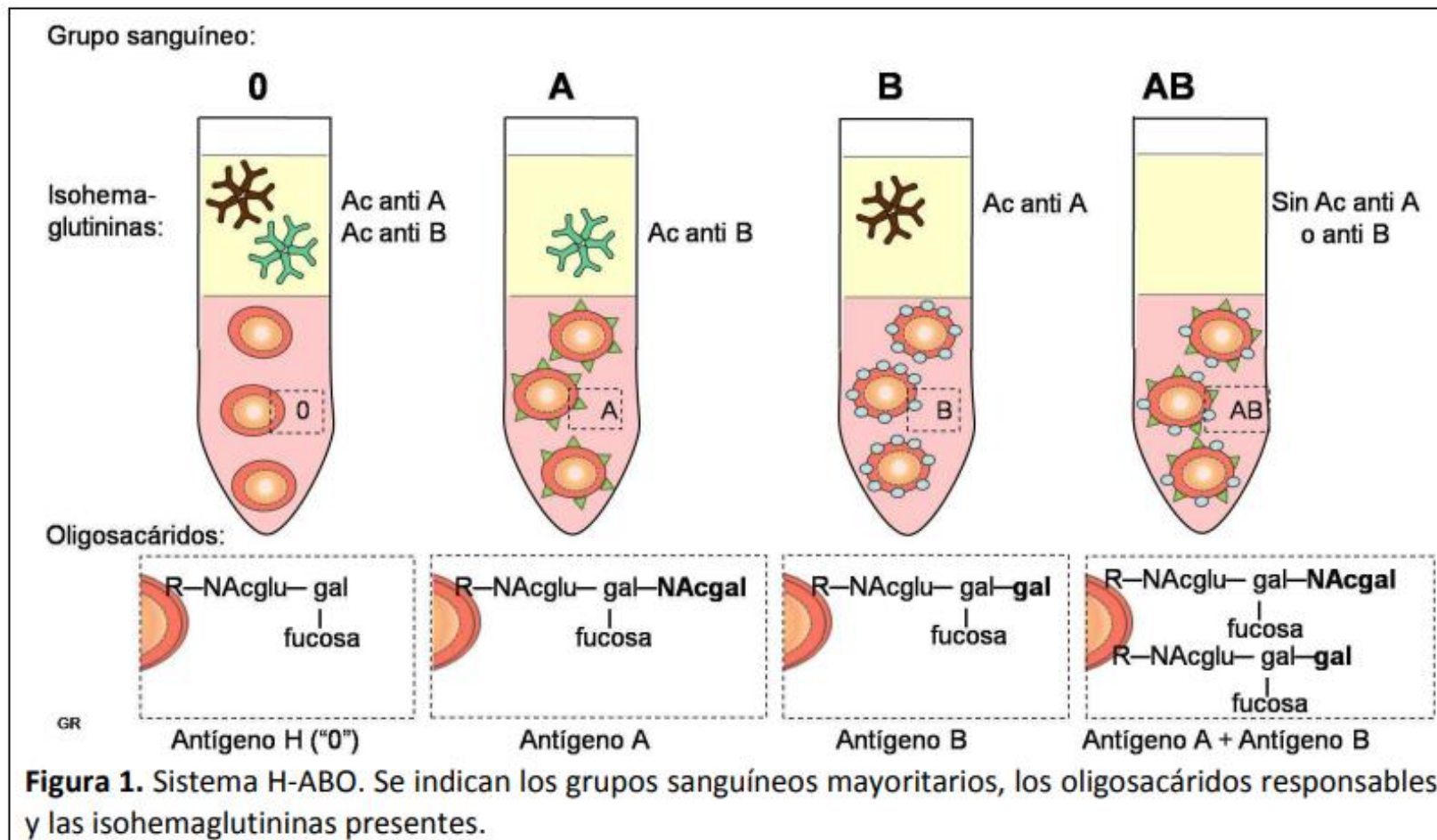
Vitiligo  
Alopecia

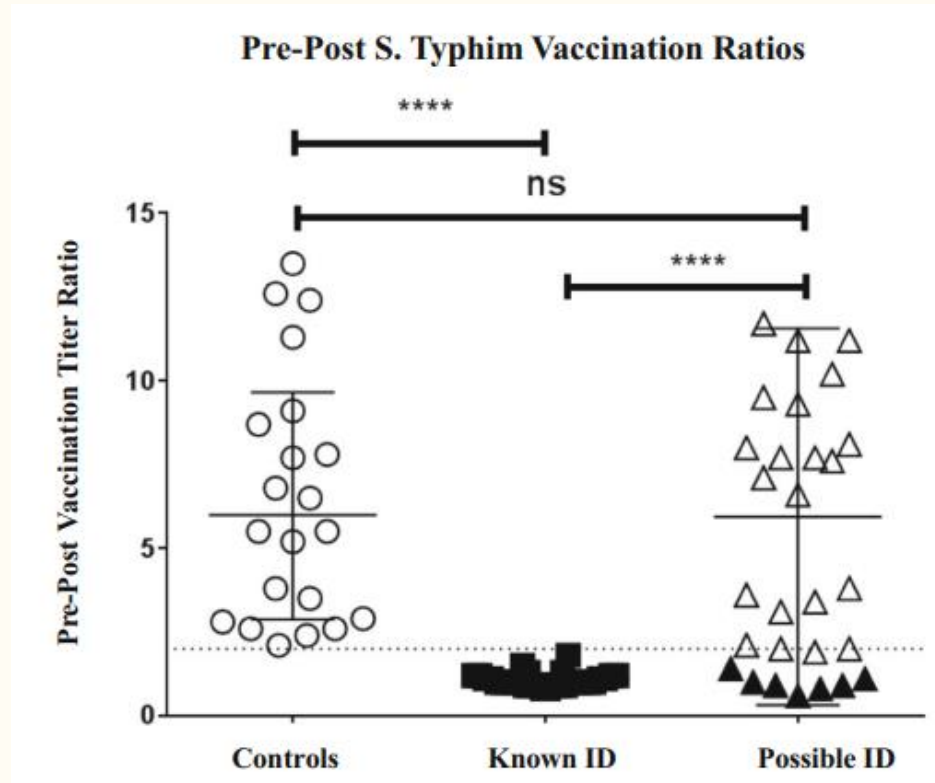
---

*AIHA* Autoimmune hemolytic anemias; *ITP* Idiopathic thrombocytopenic purpura

# PROTOCOLO DIAGNÓSTICO ICV







Bausch-Jurken MT, Verbsky JW, Gonzaga KA, Elms NP, Hintermeyer MK, Gauld SB, Routes JM. The Use of Salmonella Typhim Vaccine to Diagnose Antibody Deficiency. J Clin Immunol. 2017 Jul;37(5):427-433

## 8. TRATAMIENTO

1. **Empoderar al paciente:** ser consciente del riesgo de infección para incentivar la prevención
2. Vacunación
3. Valorar profilaxis antimicrobiana
4. Valorar necesidad de tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas: endovenosas o subcutáneas



**Tabla 2. Resumen vacunas indicadas en IDP (excepto déficit sistema complemento)**

	DTPa	VPI	Hib	HB	VPH	Gripe*	Neumococo**	Meningococo	TV/Varicela
<b>Tipo de IDP</b>									
Humorales graves (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia variable común, sd hiper-IgM)	SÍ <sup>1</sup>	SÍ <sup>1</sup>	SÍ <sup>1</sup>	SÍ <sup>1</sup>	SÍ <sup>1</sup>	SÍ <sup>1</sup>	SÍ <sup>1</sup>	SÍ <sup>1</sup>	NO
Humorales parciales (deficiencia selectiva de IgA, deficiencia subclases IgG, deficiencias de anticuerpos específicos)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Inmunodeficiencia combinada grave	NO <sup>2</sup>	NO <sup>2</sup>	SÍ <sup>3</sup>	NO <sup>2</sup>	NO <sup>2</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	NO
Otras inmunodeficiencias combinadas	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ	SÍ	SÍ	NO <sup>4</sup>
Defectos congénitos de los fagocitos (enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ <sup>5</sup>
Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	NO
Enfermedad de la candidiasis mucocutánea crónica	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	NO
Deficiencias de los receptores "Toll-like"	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	NO
Deficiencias de la vía de la IL12/INF-gamma	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	NO
<b>Síndromes de IDP</b>									
Síndrome Di George completo	NO	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Síndrome Di George parcial	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ <sup>6</sup>
Ataxia telangiectasia	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Síndrome de Wiscott-Aldrich	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO

<sup>1</sup> Se pueden administrar si está indicado: el sistema inmune puede estar alterado y puede haber una respuesta dudosa si depende únicamente de la respuesta humoral.

<sup>2</sup> No recomendada: estas vacunas son seguras pero probablemente poco efectivas.

<sup>3</sup> Se pueden administrar, aunque la respuesta a esta vacuna podría ser escasa.

<sup>4</sup> Generalmente contraindicadas. Puede considerarse su administración según el grado de funcionamiento del sistema inmune.

<sup>5</sup> No recomendado en deficiencia de adhesión leucocitaria y síndrome de Chediak-Higashi.

<sup>6</sup> Se puede administrar si CD4≥500 céls/microlitro, CD8≥200 céls/microlitro y la respuesta normal de mitógenos de linfocitos T.

**\*Vacunas frente a gripe: inactivadas.**

**\*\*Vacunas frente a neumococo: 1 dosis de VNC13 seguida de 1 dosis de VNP23 con intervalo recomendado de 12 meses (mínimo 8 semanas) después de VNC13 y una dosis de refuerzo 5 años después.**

## 9. TAKE-HOME MESSAGES

1. La sospecha de Errores Congénitos de la Inmunidad se basa en manifestaciones infecciosas PERO TAMBIÉN en manifestaciones autoinmunes, inflamatorias, neoplasias, enfermedad granulomatosa, atopia...
2. Importancia de la sospecha clínica de inmunodeficiencias. Un retraso diagnóstico implica un aumento de mortalidad y un empeoramiento en la calidad de vida
3. Dependiendo de la sospecha de afectación inmunológica, realizaremos estudios dirigidos
4. Hacer partícipe al paciente de su enfermedad ayuda a un mejor control de la misma, especialmente de cara a medidas no farmacológicas de profilaxis de infecciones.

