



PINDA
CHILE



RECOMENDACIONES CLÍNICAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

COMITÉ INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS PINDA

I Edición
Santiago. Julio, 2019.

ABREVIATURAS

HLH:	Linfocitosis hemofagocítica
LFH:	Linfocitosis hemofagocítica familiar
MSD:	Donante hermano idéntico.
MFD:	Donante familiar idéntico.
MD:	Donante idéntico.
MMD:	Donante no idéntico.
MMUD SCU:	Donante no emparentado no idéntico de sangre de cordón umbilical.
MUD:	Donante no emparentado idéntico.
RAN:	Recuento absoluto de neutrófilos.
SCID:	Inmunodeficiencia combinada severa.
TPH:	Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
WAS:	Síndrome de Wiskott Aldrich.

AUTORES

Comité Inmunodeficiencias primarias PINDA

Dra. Pamela Hernández S.	Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna
Dr. Rodrigo Hoyos B.	Pontificia Universidad Católica Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río
Dra. Alejandra King D.	Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna
Dra. Cecilia Poli H.	Hospital Dr. Roberto del Río
Dr. Jorge Rojas R.	Hospital Dr. Exequiel González Cortés Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Campus Sur, Universidad de Chile
Dra. Liana Schlesinger F.	Hospital Clínico San Borja Arriarán
Dr. Cristián Sotomayor F.	Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna

COLABORADORES

Dra. Mirta Cavieres.	(Capítulo Patología: Neutropenia Congénita Severa)
----------------------	--

ÍNDICE

I.	Introducción.....	4
II.	Inmunodeficiencia Combinada Severa.....	7
III.	Síndrome de Wiskott Aldrich.....	10
IV.	Síndrome Híper IgM.....	12
V.	Enfermedad Granulomatosa Crónica.....	14
VI.	Síndrome de Chédiak-Higashi.....	17
VII.	Deficiencia de moléculas de adhesión	19
VIII.	Neutropenia Congénita Severa.....	21
IX.	Linfocitosis Familiar.....	23
X.	Otras Indicaciones de TPH.....	26

INTRODUCCIÓN

La función primordial del sistema inmune es la diferenciación entre los antígenos propios de los no propios y de los antígenos propios de los propio alterados¹.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son patologías de origen genético que afectan a diversos componentes del sistema inmune, tanto de la respuesta inmune innata como de la adaptativa. La primera descripción de una IDP la realizó Ogden Bruton en 1952 al descubrir la agamaglobulinemia ligada al X². La agamaglobulinemia ligada al X se produce por una mutación en la proteína tirosina quinasa de Bruton (BTK) y se caracteriza por infecciones recurrentes de predominio sinopulmonar y gastrointestinal. Desde 1952 a la actualidad se han identificado más de 350 IDP³.

Aunque las IDP pueden afectar tanto a niños como adultos, se manifiestan con mayor frecuencia durante la infancia. La epidemiología de las IDP es muy heterogénea dependiendo la población estudiada. El registro nacional francés (CEREDIH) reportó una prevalencia de 4.4 pacientes por cada 100.000 habitantes⁴. Información de Estados Unidos estimó una prevalencia de 1 por cada 1.200 pacientes lo que representa la mayor prevalencia a nivel mundial⁵. En Europa la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias primarias (ESID) identificó 28.000 pacientes en 125 centros médicos diferentes⁶. El grupo Latinoamericano de IDP (LAGID), el año 2007 reportó 3.321 pacientes de los cuales el 53,2% tenía una deficiencia de anticuerpos⁷. En Chile, aún el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias es tardío o incompleto. En la actualidad, sólo existe un reporte de las características demográficas de IDP en nuestro país. En este estudio se analizaron los registros de egresos hospitalarios entre el año 2001 y 2010, registrándose 5486 ingresos por IDP durante ese periodo; 58,5% de los casos correspondían a pacientes de sexo masculino y un 66,3% de los casos correspondían a pacientes menores de 18 años. Los principales diagnósticos fueron hipogamaglobulinemia (27,6%) e inmunodeficiencia no especificada (21,9%).

La “Unión Internacional de Sociedades de Inmunología” (IUIS) ha dividido las IDP en 9 grupos⁹:

CLASIFICACIÓN IDP – IUIS.		
GRUPO MAYOR	GRUPOS MENORES - FENOTIPOS	
1. INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL	Inmunodeficiencia combinada	Inmunodeficiencia combinada severa
2. INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS ASOCIADAS A/O CON RASGOS DE SÍNDROMES CARACTERÍSTICOS	Defectos de reparación del DNA	Trombocitopenia congénita
	Displasias inmuno-óseas	Defectos tímicos
	Síndromes Híper IgE	Síndromes heredados de falla de médula ósea. Disqueratosis congénita (DKC).
	Otras	
3. DEFECTOS PREDOMINANTEMENTE DE LOS ANTICUERPOS	Linfocitosis de células B congénitas.	IgA, IgG, IgM (N)
	IgG, IgA y/o IgM (vv)	IgG v, IgA v y IgM (N/λ)
	IgA (v)	
4. DEFECTOS DE LA REGULACIÓN INMUNE	Linfocitosis hemofagocítica (HLH)	Síndromes con autoinmunidad
	Linfoproliferación asociada a EBV	Desregulación inmune con colitis
5. DEFECTOS CONGÉNITOS DE LOS FAGOCITOS (NÚMERO, FUNCIÓN O AMBOS)	Neutropenias congénitas	Defectos de la motilidad
	Defecto del estallido respiratorio	Otros

6. DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INTRÍNSECA E INNATA	Susceptibilidad mendeliana a micobacterias	Susceptibilidad predominantemente a enfermedades virales
	Susceptibilidad predominante a infecciones invasivas y enfermedades por bacterias piógenas	Susceptibilidad predominante a infecciones fúngicas
	Susceptibilidad a infecciones parasitarias	
7. DESORDENES AUTOINFLAMATORIOS	Inflamación recurrente	Inflamación sistémica con urticaria
	Inflamación estéril (huesos/piel articulaciones)	Interferonpatías tipo 1
	Otras	
8. DEFICIENCIAS DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO	Alta susceptibilidad a infecciones	Infecciones piógenas recurrentes
		Infecciones por Neisseria
	Baja susceptibilidad a infecciones	Síndromes tipo LES
		Síndrome hemolítico urémico atípico
		Otras
9. FENOCOPIAS DE IDP	Asociadas con mutaciones somáticas	Asociadas con auto anticuerpos

A nivel mundial, los defectos de la respuesta humoral constituyen el grupo más frecuente de IDP. El patrón de herencia más frecuentemente observado en las IDP corresponde al autosómico recesivo, sin embargo, todos los mecanismos de herencia conocidos se han descrito en este grupo de enfermedades. Debido a que un subgrupo de IDP se transmite de forma ligada al cromosoma X, algunas IDP son más frecuentes en hombres.

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias tienen una susceptibilidad aumentada a enfermedad infecciosas, patología autoinmune, enfermedades alérgicas, neoplasias malignas y autoinflamación. Se han propuesto distintos signos de alarma para la sospecha de inmunodeficiencias primarias. La "Fundación Jeffrey Modell" propone 10 signos de alarma en la sospecha de IDP¹⁰:

SIGNO DE ALARMA	NIÑOS	ADULTOS
HISTORIA FAMILIAR DE IDP	SI	SI
ABSCESOS RECURRENTES CUTÁNEOS, PROFUNDOS U EN ÓRGANOS	SI	SI
CANDIDIASIS ORAL PERSISTENTE O INFECCIONES FÚNGICAS	Candidiasis oral persistente o infecciones fúngicas cutáneas	Candidiasis oral persistente o infecciones fúngicas cutáneas o en otra localización
NUEVAS OMA EN 1 AÑO	≥4	≥2
INFECCIONES SINUSALES EN 1 AÑO	≥2 infecciones severas	≥2 nuevas infecciones en ausencia de alergia
NEUMONÍA	≥2 en un año	1 por año por > 1 año
NECESIDAD DE ANTIBIOTICOTERAPIA EV	SI	Recurrente
FALLA DE CRECIMIENTO	Alteraciones pondoestaturales	---
DIARREA	---	Crónica con pérdida de peso
INFECCIONES VIRALES RECURRENTES	---	Herpes, condilomas, verrugas vulgares recurrentes, recalcitrantes
ANTIBIÓTICOS	≥2 meses con poco efecto	---
INFECCIONES PROFUNDAS, INCLUYENDO SEPSIS	≥2	---

El tratamiento de las IDP es complejo y generalmente involucra tratamientos de soporte como: profilaxis antimicrobiana, reemplazo con inmunoglobulina vía endovenosa (IGEV) o subcutánea, manejo agresivo y prolongado de infecciones, inmunizaciones, reemplazo enzimático, medidas generales de prevención de infecciones y monitoreo de comorbilidades. También existen tratamientos definitivos como trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia génica¹¹.

Con la terapia génica actualmente en desarrollo, el único procedimiento curativo para una proporción de las IDP es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. El primer trasplante que demostró eficacia en IDP se realizó en 1968. Los primeros resultados de cohorte demostraron resultados controversiales. Con el desarrollo del área de trasplante, desde el año 2000 los resultados han mejorado dramáticamente. A pesar de lo anterior, las complicaciones del trasplante aún representan una dificultad mayor con una significativa morbi-mortalidad, especialmente en trasplantes con donante no idéntico. Con el desarrollo de las medidas de soporte, depleción de linfocitos T y la elección de donantes, grandes centros han llegado a tasas de supervivencia de hasta 90%¹².

Estas recomendaciones clínicas son el esfuerzo para la difusión de las inmunodeficiencias primarias, promover el diagnóstico temprano y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento curativo mediante un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

REFERENCIAS

- 1.- C. Hernández-Martínez et al. "Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias". Rev Alerg Méx. 2016. 63(2): 180-189.
- 2.- R.E Schimdt, B. Grimbacher, T. Witte. "Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? Nat Rev Rheumatol 14 (2017).
- 3.- L. Amaya-Uribe et al. "Primary Immunodeficiencies and autoimmunity: A comprehensive review". Journal of Autoimmunity. 2019.
- 4.- The French national registry of primary immunodeficiencies diseases, Clin. Immunol. 135 (2010) 264-272.
- 5.- J.M Boyle, R.H. Buckley, Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin. Immunol. 27 (2007). 497-502.
- 6.- ESID: European Society for Immunodeficiencies. Extraído de: <http://www.esid.org>.
- 7.- L. E. Leiva et al. "Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry". J. Clin. Immunol. 27 (2007). 101-108.
- 8.- C. Poli, R. Hoyos-Bachiloglu, A. Borzutzky. "Primary immunodeficiencies in Chile evaluated through ICD-10 coded hospital admissions". Allergol Immunopathol. 2017; 45(1): 33-39.
- 9.- A. Bousfiha et al. "The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies". J Clin Immunol (2018) 38:129-143.
- 10.- Jeffrey Modell Foundation. "Primary immunodeficiency resource centre. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>.
- 11.- McCusker et al. "Primary Immunodeficiency". Allergy Asthma Clin Immunol 2018; 14(Suppl 2):61
- 12.- Laberko, A. Gennery, A.R. "Clinical considerations in the hematopoietic stem cell transplant management of primary immunodeficiencies". Expert Review of Clinical Immunology. 2018. 14(4), 297-306.

Patología I: Inmunodeficiencias Combinadas Severas (SCID)

Clínica:

Las Inmunodeficiencias severas combinadas son un defecto profundo de la función o desarrollo de los linfocitos. Las diferentes formas de inmunodeficiencias severas combinadas pueden tener distintos patrones de desarrollo de linfocitos (células T, B y NK). Casi todas las inmunodeficiencias severas combinadas tienen linfocitos T ausentes, pero se diferencian por la presencia o no de Linfocitos B y células NK. Los síntomas clásicos son las infecciones recurrentes severas, diarrea crónica y falta de desarrollo pondoestatural. Los niños nacen en general en buenas condiciones y en ausencia de "screening neonatal", el diagnóstico puede demorar varios meses. En el examen físico puede ser evidente algún foco de infección como candidiasis oral, o una reacción anormal a la vacuna BCG. La ausencia de tejido linfoide puede verse en una radiografía de tórax como ausencia de sombra tímica. Las infecciones habitualmente banales en la población general, pueden ser fatales en este grupo de pacientes; infecciones virales como adenovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, rotavirus, norovirus, virus respiratorio sincicial, virus varicela zoster, virus herpes simplex, sarampión, influenza o parainfluenza 3, infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* o incluso los microorganismos vivos atenuados de las vacunas de polio, rotavirus, varicela, sarampión, rubeola y bacilo de Calmette-Guérin (BCG) pueden causar la muerte. Algunos pacientes además pueden presentar lesiones cutáneas por enfermedad injerto contra huésped por paso transplacentario de linfocitos T maternos o por transfusiones sanguíneas.

Clasificación y criterios diagnósticos:

Las distintas causas de inmunodeficiencia severa combinadas generan algunos cuadros con características clínicas de laboratorio y de tratamiento particulares:

A.- SCID clásico: que son la mayoría, se definen por ausencia o disminución muy importante del número de linfocitos T: Linfocitos T CD3 < 300 células/uL y ausencia o disminución severa de la función de linfocitos T: respuesta linfoproliferativa frente a PHA <10% del límite normal. Además, puede haber presencia de linfocitos T de origen materno.

B.- "Leaky" SCID, Síndrome de Omenn y Disgenesia Reticular:

- "Leaky" SCID: se define por:

1. Disminución del número de linfocitos T CD3
 - a. Hasta los 2 años <1.000 células/uL
 - b. >2 años a 4 años <800 células/uL
 - c. >4 años <600 células/uL
2. Ausencia de células maternas
3. Respuesta linfoproliferativa de los linfocitos T en respuesta a PHA < al 30% del límite normal.

-**Síndrome de Omenn:** clínicamente se caracteriza por rash cutáneo generalizado, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías. En el laboratorio encontramos recuento absoluto de eosinófilos elevado, recuento de linfocitos T CD3 \geq 300 células/uL, IgE elevada, ausencia de células maternas, función de linfocitos T ausente o disminuida (hasta 30% del límite normal), medida frente a antígenos a que el paciente ha sido expuesto. Si este último examen no se puede realizar, deben estar presentes al menos, 4 de los siguientes 10 criterios, donde al menos uno debe ser de los señalados con asterisco (*):

- 1.- Hepatomegalia.
- 2.- Esplenomegalia.
- 3.- Linfadenopatías.
- 4.- IgE elevada.
- 5.- Recuento absoluto de eosinófilos elevado.
- 6.- Medición de células T oligoclonales por longitud de CDR3 o citometría de flujo (*)
- 7.- >80% de linfocitos TCD3+ o CD4+ son CD45RO+ (*)
- 8.- Disminución de la capacidad linfoproliferativa frente a PHA <30% del límite normal (*).
- 9.- Capacidad proliferativa en cultivos mixtos de linfocitos <30% del límite normal (*).
- 10.- Mutación de gen que cause SCID (*).

-Disgenesia Reticular: caracterizada por ausencia o disminución de linfocitos T CD3 <300 células/uL, ausencia o disminución (< 10% del límite normal) de la función de linfocitos T medidos por capacidad linfoproliferativa frente a PHA, neutropenia severa (número absoluto de neutrófilos menor a 200 células/uL), sordera neurosensorial y/o ausencia de granulopoyesis en el mielograma y/o mutación patogénica en el gen *AK2*.

C.- Otras Inmunodeficiencias severas combinadas:

- Cualquier SCID que pueda ser tratado con terapia génica.
- Deficiencia de ADA que se trata con reemplazo enzimático PEG-ADA. Si no está disponible PEG-ADA, el paciente **SÍ** es candidato a trasplante.

El fenotipo de la inmunodeficiencia severa combinada puede correlacionarse con el genotipo; pero el estudio genético se recomienda siempre.

Alteración genética:

Linfocito T (-)	Linfocito B (+)	Célula NK (+)	Déficit de IL-7Ra
		Célula NK (-)	Ligada al X/Déficit de JAK3
	Linfocito B (-)	Célula NK (+)	Déficit de Artemis Déficit de RAG-1 o RAG-2
		Célula NK (-)	Déficit de ADA

Criterios de trasplante:

A.-SCID clásico: todos requieren trasplante de células hematopoyéticas.

B.- Leaky SCID, Síndrome de Omenn y Disgenesia Reticular: todos requieren trasplante de células hematopoyéticas.

C.- Inmunodeficiencias severas combinadas que pueden tratarse con terapia de reemplazo enzimático o terapia génica: si se encuentra disponible para deficiencia de ADA o SCID ligado al X. Si no hay acceso a estas terapias, estos pacientes se consideran candidatos a trasplante también.

CRITERIOS PARA TPH ALOGENICO	MSD	MFD	MD	MMD
SCID	+	+	+ MMUD SCU 4-6/6 MUD 9-10/10	+
DEFICIT DE ADA SIN ACCESO A PEG-ADA	+	+	+	+
SCID LIGADO AL X SIN ACCESO A TERAPIA GÉNICA	+	+	+	+

Manejo pre-trasplante:

Reducir las infecciones y el daño orgánico antes del tratamiento definitivo.

- **Evitar exposición a agentes infecciosos:**

1. Aislamiento de los lactantes con SCID: dependiendo de la situación familiar, en general, los pacientes permanecen en el hospital entre el diagnóstico y tratamiento.
2. Si se da de alta, es muy importante que se mantengan lejos de otros niños, personas con infecciones, hacinamiento, lugares cerrados incluido el transporte público, todo lo anterior para disminuir la exposición a patógenos.
3. El paciente debería tener pieza solo y nunca compartir cama.
4. No vacunar con vacunas vivas.
5. Aunque las vacunas inactivadas no les producen daño, éstas no tienen efecto en ellos.
6. Educación en lavado de manos adecuado y uso de desinfectantes en base a alcohol.
7. Consumo de agua potable o envasada.
8. En caso de infección, tratamientos prolongados 2 a 3 veces el tiempo de un paciente normal.

- **Nutrición:**

1. Se puede requerir alimentación por sonda nasogástrica o parenteral para optimizar la nutrición.
2. Las fórmulas hidrolizadas son mejor toleradas, principalmente en el síndrome de Omenn.
3. La leche materna se debe discontinuar si la madre es positiva para CMV.

- **Profilaxis antibacteriana, antiviral y antifúngica:**

1. Deben recibir profilaxis con Cotrimoxazol.
2. Deben recibir antifúngicos: fluconazol.
3. Deben recibir antivirales: aciclovir.
4. No vacunar con vacunas vivas, los niños que recibieron BCG antes del diagnóstico necesitan comenzar con terapia anti BCG, al menos monoterapia con Isoniacida (HIN).
5. Varicela: En el caso de un contacto con alguien con el virus, usar inmunoglobulina específica para virus varicela zoster y tratamiento con Aciclovir en los que se sospecha infección.

- **Transfusiones:**

1. Se deben evitar las transfusiones. No dar transfusiones de plaquetas por recuento, solo por sintomatología.
2. Las transfusiones **DEBEN** ser con productos irradiados, filtrados y de donantes CMV negativo.

- **Inmunoglobulinas:**

1. Se debe hacer terapia de reemplazo con Inmunoglobulina endovenosa o subcutánea cada dos o tres semanas, según el producto disponible.

- **Inmunosupresores:**

1. Los niños con Síndrome de Omenn o con implante materno pueden requerir esteroides y en ocasiones, ciclosporina para controlar la respuesta inflamatoria.

- **Vacunas:**

1. NO deben recibir vacunas a agentes vivos.
2. Evitar administración intramuscular, vía subcutánea es preferible.
3. Vacunar a la familia y contactos cercanos contra influenza y otros agentes contagiosos (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. pertussis*, etc).
4. Las personas que viven en la misma casa **NO deben** recibir vacuna polio oral y/o rotavirus.

Patología II: Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS)

Clínica:

El fenotipo característico es un lactante de sexo masculino con diátesis hemorrágica debido a trombocitopenia, infecciones bacterianas virales o fúngicas recurrentes y eccema extenso. Presentan con frecuencia adenopatías y hepatoesplenomegalia. Pueden desarrollar fenómenos autoinmunes y más tarde en la vida linfoma u otras patologías malignas. Lo anterior se debe a mutación dentro del gen WAS en el cromosoma X que codifica una proteína que participa en la formación del citoesqueleto. Hay casos poco frecuentes en que el fenotipo de WAS puede observarse en mujeres a causa de la lionización del cromosoma X o de mutaciones homocigotas en el gen *WIP*.

Diagnóstico diferencial:

Trombocitopenia del lactante: púrpura trombocitopénico inmune (aloimmune o autoimmune), otros trastornos congénitos de la función plaquetaria y síndrome de IPEX (desregulación inmune con poliendocrinopatía ligado al cromosoma X).

Eccema e infecciones: síndrome de IPEX, síndrome de Omenn, dermatitis atópica, entre otros.

Criterios diagnósticos:

Paciente de sexo masculino con trombocitopenia congénita (menos de 70.000 plaquetas/mm³), plaquetas pequeñas y al menos uno de los siguientes criterios:

1. Mutación en el gen WAS.
2. Ausencia de ARN mensajero de WAS en análisis por Northern blot en linfocitos.
3. Ausencia de proteína WAS (WASp) en linfocitos.
4. Primos maternos, tíos o sobrinos con diagnóstico de WAS certificado.

Criterios de trasplante:

WAS	XLN	iXLT	XLT		WAS CLÁSICO		
Score	0	<1	1	2	3	4	5
Trombocitopenia	-	-/+	+	+	+	+	+
Plaquetas pequeñas	-	+	+	+	+	+	+
Eczema	-	-	-	(+)	+	++	-/(+)/+/+++
Inmunodeficiencia	-/(+)	-	-/(+)	(+)	+	+	(+)/+
Infecciones	-/(+)	-	-	(+)	+	+/+++	-/(+)/+/+++
Autoinmunidad y/o cáncer	-	-	-	-	-	-	+
Neutropenia congénita	+	-	-	-	-	-	-
Mielodisplasia	-/+	-	-	-	-	-	-

XLN: neutropenia congénita ligada al X, XLT: trombocitopenia ligada al X

-/(+), ausente o leve

-/+, trombocitopenia intermitente, posible mielodisplasia

(+), leve, eccema leve o transitorio, infecciones infrecuentes que no producen en secuelas

+, trombocitopenia permanente, eccema persistente pero que responde a tratamiento, infecciones recurrentes que requieren antibióticos y a menudo profilaxis con IGEV

++, eccema difícil de controlar y severo, infecciones que pongan en riesgo la vida

Indicaciones de trasplante:

CRITERIOS PARA TPH ALOGENICO	MSD	MFD	MD	MMD
SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH				
SCORE MAYOR O IGUAL A 3	+	+	+	-
SCORE 5	+	+	+	+

Manejo pre-trasplante:

- Evitar exposición a agentes infecciosos:
 1. Se recomienda que los lactantes no asistan a guarderías ni salas cuna.
 2. Educación en lavado de manos adecuado y uso de desinfectantes en base a alcohol.
 3. Evitar hacinamiento y paciente debería tener pieza solo y nunca compartir cama.
 4. Mantener buena higiene dental y salud dental.
 5. Consumo de agua potable o envasada.
- Profilaxis:
 1. Todos los pacientes con puntaje de 3 o más deben recibir profilaxis con cotrimoxazol.
 2. Los pacientes con lesiones por virus herpes simple a repetición deben recibir profilaxis secundaria con aciclovir.
 3. Los pacientes que presenten infecciones piógenas invasoras deberían recibir profilaxis antibiótica secundaria.
- Transfusiones:
 1. Se deben evitar las transfusiones. No dar transfusiones de plaquetas por recuento, sólo por sintomatología.
 2. En pacientes con puntaje de 1 o más, transfundir si existe sangrado de SNC y tracto gastrointestinal o en casos de intervenciones quirúrgicas.
 3. Las transfusiones **DEBEN** ser con productos irradiados y de donantes CMV negativo.
- Inmunoglobulinas:
 1. Se deben medir inmunoglobulinas y suplementar a los pacientes que lo requieran.
 2. Se recomiendan en todos los pacientes con score 3 o más.
- Vacunas:
 1. **NO deben** recibir vacunas a agentes vivos.
 2. Se recomienda que reciban vacunas inactivadas.
 3. Vacunar a la familia y contactos cercanos contra influenza y otros agentes contagiosos (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. pertussis*, etc.).
 4. Las personas que viven en la misma casa **NO deben** recibir vacuna Polio oral (Sabin).
- Esplenectomía:
 1. Evitarla.
 2. Si sangrado incoercible plantearla.
 3. Dejar siempre profilaxis contra bacterias encapsuladas.
- Consejería genética:
 1. Se recomienda derivar a los padres a consejería genética por el riesgo de segundo hijo afectado.
- Estudio:
 1. Se recomienda tener estudio de la mutación en todos los pacientes con diagnóstico de WAS, pero no es imprescindible para indicar trasplante.

Patología III: Síndrome de Híper IgM

Fisiopatología y clínica:

Grupo de desórdenes genéticos que determinan una pérdida de la capacidad de las células T de inducir el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas y/o un defecto de la hipermutación somática o una alteración de la activación de linfocitos.

La forma más frecuente es la mutación del Ligando CD40 (*CD40LG*), gen codificado en el cromosoma X. Menos frecuentemente puede ser producido por mutaciones autosómicas recesivas en *CD40* que producen un defecto en las funciones del linfocito B. Existen otras formas autosómicas recesivas e incluso se han descrito formas autosómico dominantes.

El cuadro clínico incluye entre sus manifestaciones infecciosas: infecciones pulmonares, óticas y sinusales, infecciones cutáneas y de tejidos blandos, diarrea, hepatitis y encefalitis. Los patógenos más habituales son *Pneumocystis jirovecii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Candida spp.* y *Criptosporidium spp.* Dentro de las manifestaciones no infecciosas de estas patologías se encuentran: retraso del desarrollo pondoestatural, úlceras orales, colangitis esclerosante, meningitis aséptica, ataxia con coreoatetosis, disartria, retinitis, deterioro mental y artritis, entre otras. Los pacientes pueden desarrollar neoplasias tales como adenomas adrenales, adenocarcinoma hepático, carcinoide pancreático y leucemia mieloide aguda. Los exámenes de laboratorio en estos pacientes muestran niveles disminuidos de IgG (bajo 2 desviaciones estándar de lo normal para la edad), IgA normal o baja e IgM normal o elevada (en algunos casos disminuida). El diagnóstico se puede confirmar mediante estudios genéticos que demuestren mutaciones en uno de los siguientes genes:

- 1.- *CD40LG*
- 2.- Citadina–deaminasa inducida por activación (*AICDA*)
- 3.- *CD40*
- 4.- Uracil-DNA glicosilasa (*UNG*)
- 5.- Subunidad delta catalítica de la fosfatidilinositol 3 quinasa (*PIK3CD*)

Se sugiere evaluar subpoblaciones linfocitarias, subtipos de linfocitos B (naïve, memoria y “switched memory”) y función de células T.

Criterios diagnósticos:

Déficit de *CD40LG*: sexo masculino, infecciones oportunistas y perfil de inmunoglobulinas característico (IgG bajas con IgM normales o elevadas). En menores de 6 meses el diagnóstico **DEBE** ser con estudio genético. En mayores el diagnóstico puede ser hecho por citometría de flujo: expresión disminuida o nula de *CD40L* en linfocitos T activados.

Déficit de *CD40*: Sospechar en individuos con clínica compatible con déficit de *CD40L* de sexo femenino o masculino con expresión normal de *CD40L* en linfocitos T. En este caso se debe analizar la expresión de *CD40* en la superficie de los linfocitos B y monocitos. Algunos pacientes pueden tener expresión residual de *CD40* por lo que en esos casos el diagnóstico final debe ser por estudio genético.

El diagnóstico de otras formas más raras de síndromes asociados debe ser siempre con estudio genético.

Criterios de trasplante:

Signos que deben hacer plantear un trasplante:

1. Alteraciones radiológicas o histológicas del hígado o la vía biliar.
2. Alteraciones pulmonares y bronquiectasias iniciales.
3. Enteropatía.
4. Neutropenia que no responde a dosis crecientes de IGEV.
5. Infección persistente por *Cryptosporidium*.
6. Infección por *Toxoplasma*.

CRITERIOS PARA TPH ALOGENICO	MSD	MFD	MD	MMD
SÍNDROME DE HIPER IGM AL DIAGNÓSTICO	+	+	-	-
SI INFECCIÓN CRYPTOSPORIDIUM Y/O ALTERACIONES RADIOLÓGICAS DEL HÍGADO Y/O DAÑO PULMONAR Y/O ENTEROPATÍA Y/O NEUTROPENIA SIN RESPUESTA A IVIG Y/O TOXOPLASMOSIS.	+	+	+	-
SI INFECCIÓN CRYPTOSPORIDIUM PERSISTENTE Y/O ALTERACIONES RADIOLÓGICAS O HISTOLÓGICAS DEL HÍGADO Y/O DAÑO PULMONAR CON BRONQUIECTASIAS Y/O ENTEROPATÍA Y/O NEUTROPENIA SIN RESPUESTA A IVIG Y/O TOXOPLASMOSIS.	+	+	+ MMUD SCU 4/6 MUD 9/10	-

Manejo pre-trasplante:

- Prevención y tratamiento precoz de infecciones por *Cryptosporidium spp.* y *Microsporidium spp.*
- Educar en lavado de manos y de alimentos.
- Consumir solo agua hervida o filtrada, no agua directamente de la llave.
- NO bañarse en lagos, ríos o piscinas no cloradas.
- NO tener contacto con animales de granjas o animales domésticos sin controles veterinarios.
- Uso profiláctico de azitromicina.
- Búsqueda activa de infección con estudio de deposiciones, idealmente mediante reacción de polimerasa en cadena.
- Evaluación de pruebas de hepáticas cada 6 meses y ecografía abdominal cada 1 año.
- Evaluación pulmonar eventual TAC si infecciones a repetición.
- Uso de Inmunoglobulinas.
- Profilaxis de infección por *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol.
- Manejo de la neutropenia con G-CSF.

Patología IV: Enfermedad granulomatosa crónica

Fisiopatología y Clínica:

Es una inmunodeficiencia producida por mutaciones de las proteínas que conforman la NADPH oxidasa, causando una alteración de la función bactericida de los fagocitos. Hay formas ligadas a X y también formas autosómicas recesivas.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son infecciones pulmonares, cutáneas, ganglionares y hepáticas producidas por *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Salmonella spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia spp.* y *Aspergillus spp.*

Criterios diagnósticos:

- Función: Determinación directa de producción de radicales superóxidos por quimioluminiscencia, reducción de NBT o por oxidación de dihidrorodamina.
- Genética: determinar la mutación responsable tiene valor pronóstico.

Criterios de trasplante:

1. Enfermedad Granulomatosa Crónica ligada al X.
2. Enfermedad Granulomatosa Crónica asociadas a:
 - a. síndrome mielodisplásico.
 - b. falta de adherencia a tratamiento de soporte.
 - c. una o más infecciones que hayan puesto en riesgo vital al paciente.
 - d. presentación severa con granulomas que provoquen disfunción de órganos (por ejemplo: restricción pulmonar).
 - e. manifestación asociada que sea dependiente de corticoides (por ejemplo: colitis).

CRITERIOS PARA TPH ALOGENICO	MSD	MFD	MD	MMD
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA				
LIGADA AL X	+	+	MO NO SCU	-
SI ASOCIADA A SINDROME MIELODISPLASICO, FALTA DE ADHERENCIA A TRATAMIENTO DE SOPORTE, UNA O MÁS INFECCIONES DE RIESGO VITAL, PRESENTACIÓN GRAVE CON DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS POR GRANULOMAS Y/O COMPLICACIÓN CORTICODEPENDIENTE	+	+	MO NO SCU	-

Manejo pre-trasplante:

- Evitar exposición a agentes infecciosos:
 1. Educación en lavado de manos adecuado y uso de desinfectantes en base a alcohol.
 2. Mantener buena higiene dental y salud dental.
 3. Adecuado lavado de frutas verduras y procesamiento de alimentos.
 4. Preferir alimentos cocidos.
 5. No deberían tener mascota.
 6. Evitar exposición a productos biológicos como abonos, plantas etc.
- Vacunas:
 1. La vacuna BCG esta contraindicada.
 2. La vacunas a bacteria vivas se deben evitar idealmente.
 3. La vacuna a virus vivos están recomendada.
 4. Deben recibir TODAS las vacunas inactivadas o con subunidades del patógeno siguiendo el mismo esquema de un niño normal.

- Profilaxis antibacteriana:
 1. Se recomienda uso de Cotrimoxazol diario desde el diagnóstico por riesgo de *Staphylococcus aureus*. En caso de alergia a sulfas se debe consultar a infectólogo para definir mejor esquema y/o evaluación por Inmunología para descarte o confirmación alergia.
- Profilaxis antifúngicas:
 1. Se recomienda el uso de itraconazol. En caso de no estar disponible se debe usar voriconazol.
- Profilaxis interferón gama
 1. Existe controversia sobre su uso.
 2. Se sugiere utilizar en casos de infecciones graves y en pacientes seleccionados con indicación por inmunólogo.
- Diagnóstico precoz de infecciones:
 1. Los controles médicos dependen de la edad, la severidad, el soporte familiar y la cercanía a centros de urgencia.
 2. Se recomienda al menos una evaluación anual.
 3. Se recomienda medir marcadores de inflamación inespecíficos (Proteína C reactiva y velocidad de sedimentación) en cada evaluación incluso en asintomáticos como tamizaje de infecciones no evidentes.
 4. Proteína C reactiva y/o velocidad de sedimentación alteradas deben evaluarse con imágenes según el órgano que se sospeche esté afectado. El examen físico especialmente pulmonar puede ser anodino por lo que no puede ser el único método diagnóstico.
 5. Se deben hacer todos los esfuerzos por lograr un diagnóstico microbiológico inicial (biopsias, punciones, lavados broncoalveolares).
 6. **NO** está recomendado iniciar tratamiento empírico sin toma de muestras, a menos que sea una infección que ponga en riesgo vital al paciente de manera inminente.
- Tratamiento oportuno y eficaz de las infecciones:
 1. **DESPUÉS** de tomar las muestras se recomienda tratamiento empírico de amplio espectro (Gram negativo, Gram positivo y hongos).
 2. Al momento de obtener la etiología microbiológica ajustar el tratamiento para evitar resistencia a los antimicrobianos usados.
 3. Si tiene antecedentes de una infección grave previa por un microorganismo conocido se debe iniciar empíricamente cubriendo esa posible etiología.
 4. Existen algunas recomendaciones de esquemas empíricos, basadas en opinión de expertos y a la realidad en los Estados Unidos, debido a la falta de recomendaciones locales sugerimos:
 - a. Foco pulmonar o foco desconocido (posterior a toma de muestras): cloxacilina + fluoroquinolona o carbapenémico + voriconazol.
 - b. Absceso hepático (drenaje quirúrgico): etiología más probable estafilocócica se recomienda asociar vancomicina y uso de corticoides.
 - c. Linfadenitis (drenaje quirúrgico): etiología más probable estafilocócica se recomienda usar vancomicina.
 - d. Patógenos inhabituales, pero frecuentes en EGC: *Granulibacter bethesdensis*, *Chromobacterium violaceum*, *Nocardia spp*, *Burkholderia* y *Aspergillus spp*. Éste último es el hongo más frecuente, sobretodo *Aspergillus nidulans*, si ha habido exposición a compost, heno, abono o polvo. Si se sospecha neumonía fúngica se debe asociar corticoides al voriconazol.
 5. La transfusión de granulocitos se ha hecho en EGC, sin embargo, se asocia a una gran aloinmunización por lo que no se recomienda.

- Manifestaciones inflamatorias:

1. Gastrointestinales: estenosis esofágica, obstrucción gástrica, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis. Urológicas: estenosis ureterales y uretrales, granulomas vesicales y cistitis.
2. Otras: trombocitopenia inmune, neumonitis intersticial y dermatitis neutrofílica.
 - Tratamiento de primera línea: corticoides
 - Otros tratamientos utilizados para minimizar efectos adversos de los corticoides: azatioprina, sulfasalazina (en patología intestinal), aspirina, antibióticos (ciprofloxacino o metronidazol), talidomida.

Patología V: Síndrome de Chédiak-Higashi

Clínica:

Paciente con albinismo óculo-cutáneo parcial y con infecciones piogénicas recurrentes, asociado a neutropenia y la presencia de gránulos característicos en los granulocitos. Pueden tener alteraciones leves de coagulación, neutropenia y compromiso neurológico variable.

Diagnóstico diferencial: Frente a un paciente con albinismo óculo-cutáneo e infecciones.

Síndrome	Gen	Sangrado	Talla baja	Síntomas Neurológicos	HLH	Neutropenia	Gránulos gigantes	Tratamiento
Chédiak-Higashi	CHS1	+	-	+	+	+/-	+	Soporte/TPH
Griselli	RAB27A	-	-	-	+	+/-	-	Soporte/TPH
Hermansky-Pudlak 2	AP3B1	+	-	-	+	+	-	Soporte/G-CSF
Hermansky-Pudlak 9	PLDN	-	-	-	-	-	-	Soporte/G-CSF
Déficit de MAPBP	LAMTOR2	-	+	-	-	+	-	Soporte /G-CSF

Criterios diagnósticos:

- **Clínico:** Albinismo óculo-cutáneo, infecciones recurrentes.
- **Laboratorio:** gránulos característicos en mielograma, estudio microscopía electrónica de pelo o piel y mutación en gen CHS1/LYST.

Criterios de trasplante:

CRITERIOS PARA TPH ALOGENICO	MSD	MFD	MD	MMD
SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI				
TODOS (IDEAL ANTRES DE LOS 10 AÑOS)	+	+	+	-
SI VEB + O nula actividad citotóxica de linfocitos T o tiene mutaciones distintas de "bi-allelic missense mutations"	+	+	+	+
SI HLH, URGENCIA	+	+	+	+

Manejo pre-trasplante:

- Evitar exposición a agentes infecciosos:
 1. Se recomienda que los lactantes no asistan a guarderías ni salas cuna.
 2. Educación en lavado de manos adecuado y uso de desinfectantes en base a alcohol.
 3. Evitar hacinamiento y paciente debería tener pieza solo y nunca compartir cama.
 4. Mantener buena higiene dental y salud dental.
 5. Consumo de agua potable o envasada.
 6. En caso de infección, tratamientos prolongados 2 a 3 veces el tiempo de un paciente normal.
- Protección solar:
 1. Uso de ropa que cubra la mayor parte de la piel desde recién nacido y luego uso de factor solar.
 2. Uso de lentes de sol con filtros UV para proteger la retina.
- Profilaxis:
 1. Se recomienda profilaxis con Cotrimoxazol.
 2. Los pacientes con lesiones por herpes simple a repetición deben recibir profilaxis secundaria con Aciclovir.

3. Los pacientes que presenten infecciones piógenas invasoras deberían recibir profilaxis antibiótica secundaria.
- Transfusiones:
 1. Se deben evitar las transfusiones. No dar transfusiones de plaquetas por recuento, solo por sintomatología.
 2. Las transfusiones **DEBEN** ser con productos irradiados y de donantes CMV negativo.
 3. Se deben evitar el uso de aspirina, AINES e inhibidores de la recaptación de serotonina.
 - Inmunoglobulinas:
 1. Se deben medir inmunoglobulinas y suplementar a los pacientes que lo requieran.
 - Uso de Factores Biológicos:
 1. Se puede usar G-CSF en casos de neutropenia.
 2. Interferón gama puede mejorar la función de las células NK.
 - Vacunas:
 1. **NO** deben recibir vacunas a agentes vivos.
 2. Evitar administración intramuscular, vía subcutánea es preferible.
 3. Se recomienda que reciban las otras vacunas.
 4. Vacunar a la familia y contactos cercanos contra influenza y otros agentes contagiosos (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, etc).
 5. Las personas que viven en la misma casa **NO deben** recibir vacuna Polio oral (Sabin).
 - HLH:
 1. Se recomienda tratar con corticoides e IgEV según HLH-2004.
 2. Se han utilizado además Aciclovir, quimioterapia y esplenectomía.
 - Manejo multidisciplinario:
 1. Se recomienda derivar a los padres a genetista y psicólogo, para consejería genética por el riesgo de segundo hijo afectado.
 2. Todo paciente con SCH debe tener evaluación por un neurólogo con experiencia en trastornos motores, un inmunólogo clínico, un oftalmólogo un neuro-fisiólogo y un neuro-radiólogo.

Patología VI: Deficiencia de moléculas de adhesión (LAD)

Fisiopatología y clínica:

Los síndromes de deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD) son inmunodeficiencias primarias clasificadas como defectos de las funciones de adhesión al endotelio, principalmente, los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y monocitos. La adhesión es un proceso finamente regulado, que permite la salida desde vasos sanguíneos a los tejidos de las células en respuesta a señales inflamatorias. Participan en este proceso las integrinas y las selectinas; las alteraciones genéticas en el número o la activación de integrinas en los leucocitos o en la fucosilación de ligandos de selectinas, dan lugar a cuatro síndromes clínicos:

- LAD I: la familia de $\beta 2$ integrinas es deficiente o defectuosa
- LAD II: los ligandos de carbohidratos fucosilados están ausentes
- LAD III: la activación de todas las integrinas beta es defectuosa.
- Otros defectos de adhesión leucocitaria: expresión anormal de E selectina y deficiencia de sustrato 2 de toxina botulínica C3 relacionada a Ras (Rac-2).

Tienen indicación de trasplante LAD I y probablemente algunos pacientes con LAD III.

El LAD I es un síndrome autosómico recesivo que resulta de la deficiencia y/o defectos de la cadena beta común (CD18) en la familia de las $\beta 2$ integrinas. El gen afectado en los pacientes con LAD-I corresponde a *ITGB2*. Las manifestaciones clínicas son retraso de la caída del cordón umbilical, infecciones bacterianas recurrentes, leucocitosis, ausencia de formación de pus, cicatrización inadecuada y más tarde periodontitis. Se reconocen fenotipos Severos (expresión <2% de integrinas $\beta 2$) y los con fenotipo leve a moderados (expresión de 2–30% de integrina $\beta 2$). Los pacientes con LAD-I moderado pueden sobrevivir el período de lactante con antibióticos y manejo cuidadoso, pero frecuentemente presentan periodontitis grave, pérdida de dientes y remodelación deficiente o displásica de sitios de infección y heridas.

El LAD III es un síndrome autosómico recesivo que resulta de mutaciones en *FERMT3*, el cual codifica para la proteína que se une a las fracciones intracelulares de las integrinas $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$, generando un cambio conformacional en la porción extracelular y a una activación defectuosa. Las manifestaciones clínicas son infecciones bacterianas graves y recurrentes, retraso de la caída del cordón, leucocitosis, osteoporosis y hemorragias: cerebral en PRN, hematuria, melena, petequias de piel y mucosas. Se han reportado pocos casos de LAD-III (aproximadamente 40).

En ambos tipos de LAD se evidencia una neutrofilia moderada en ausencia de infección que puede aumentar 5 a 20 veces el valor normal (hasta 100.000/ml) con linfocitosis leve en caso de infección. Las biopsias de tejidos infectados muestran infiltrados inflamatorios con ausencia absoluta de neutrófilos.

Se debe considerar el diagnóstico en cualquier niño con infecciones recurrentes de tejidos blandos y recuento alto de neutrófilos.

Diagnóstico diferencial:

La historia clínica y el laboratorio suelen ser muy característicos.

Dada la gran neutrofilia debe hacerse el siguiente diagnóstico diferencial:

- 1.- Leucemia
- 2.- Reacción leucemoide frente a infección severa

La periodontitis debe hacer pensar en otros cuadros de inmunodeficiencia, pero por lo general cursan con neutropenia.

Las úlceras que no sanan pueden confundirse con pioderma gangrenoso pero la ausencia de pus hace la diferencia.

Criterios diagnósticos:

Para LAD I se debe considerar como diagnóstico probable, todo paciente de sexo femenino o masculino con: infecciones recurrentes o persistentes bacterianas o fúngicas, leucocitosis (>25.000 células/mm³), caída tardía del cordón umbilical y/o cicatrización defectuosa y expresión defectuosa de CD18 en los leucocitos (< 5% del normal). Se considera diagnóstico posible todo lactante con leucocitosis marcada (leucocitos > 25.000 células/mm³) y uno de los siguientes: infecciones

bacterianas recurrentes (*S. aureus*, bacterias entéricas Gram negativas, infecciones fúngicas), infecciones profundas graves, ausencia de pus en el sitio de infección.

El diagnóstico se considera definitivo en pacientes de sexo femenino o masculino con disminución de la intensidad de la expresión de CD18 en neutrófilos (menos de 5% de lo normal) y al menos alguno de los siguientes hallazgos de laboratorio: mutación en el gen de integrina $\beta 2$ y ausencia de mRNA para la integrina $\beta 2$ en los leucocitos.

Se consideran criterios de exclusión para el diagnóstico de LAD:

- 1) Expresión normal de CD18 y CD15a en neutrófilos.
- 2) Recuento normal de neutrófilos.
- 3) Adhesión normal de neutrófilos.

En caso de LAD III se debe demostrar alteración de la activación de las integrinas con expresión intacta de ésta mediante la determinación de mutación del gen *FERMT3*.

Criterios de trasplante:

CRITERIOS PARA TPH ALOGENICO	MSD	MFD	MD	MMD
LAD-I	+	+	+	+ MMUD SCU 4-6/6 MO/SP 9-10/10

Manejo pre-trasplante:

- Higiene oral rigurosa (coordinación medico / odontólogo).
- Manejo agresivo de las infecciones bacterianas con antibioterapia de acuerdo con cultivos y sensibilidad cuando sea posible.
- En algunos casos usar antibióticos profilácticos, discutir con inmunólogo.
- Pueden usar vacunas de rutina incluidas las de virus vivos.
- Educar en lavado de manos y alimentos.
- GM-CSF no tiene utilidad.

Patología VII: Neutropenia Congénita Severa

Fisiopatología y clínica:

Neutropenia es el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 1.500 células/uL ($<1,5 \times 10^9$ células/L). Se consideran en el recuento de neutrófilos los polimorfonucleares y los baciliformes. "Neutropenia congénita" significa, literalmente, cualquier neutropenia presente desde o en torno al nacimiento. Se debe reservar el término para las que son debidas a una falla primaria de la médula ósea que compromete inicialmente a la serie mieloide. En general se considera en pacientes lactantes con RAN <200 células/uL de forma aislada no asociado a otras citopenias severas. Las primeras manifestaciones corresponden a infecciones recurrentes y severas otorrinolaringológicas y de vías respiratorias por estreptococos y/o estafilococos, además de úlceras orales y gingivitis dolorosa que inician antes de los 2 años de vida.

En el hemograma presentan RAN <200 células/uL de forma aislada no asociado a otras citopenias severas, pero con monocitosis asociada.

En el mielograma presentan una celularidad normal o levemente disminuida con maduración mieloide detenida en estado de promielocitos/mielocitos.

Diagnóstico diferencial:

NEUTROPENIA EN EL LACTANTE	
HALLAZGOS ASOCIADOS	DIAGNÓSTICO PROBABLE
Albinismo, neuropatía y gránulos gigantes en neutrófilos.	Síndrome de Chédiak-Higashi
Displasia metafisial, insuficiencia pancreática.	Síndrome de Schwachman-Diamond.
Albinismo óculo-cutáneo.	Síndrome de Griscelli, Síndrome de Hermansky-Pudlak o Déficit de p14.
Esplenomegalia significativa	Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)
Verrugas, hipogamaglobulinemia, infecciones.	Síndrome WHIM.
Monocitosis, infecciones por micobacterias recurrentes, neutropenia moderada.	Síndrome MonoMAC.
Neutropenia cíclica.	Neutropenia cíclica.
Retardo del crecimiento, hipoglicemia y hepatomegalia.	Enfermedad de depósito de glicógeno IB.
Talla baja por extremidades cortas, pelo hipoplásico.	Hipoplasia cartílago-pelo.
Cardiomiopatía dilatada y miopatía periférica.	Síndrome de Barth.
Hipotonía, microcefalia, déficit cognitivo.	Síndrome de Cohen.
Malformaciones cardíacas, trastornos urogenitales y trastornos neurológicos.	Síndrome de la subunidad catalítica 3 de Glucosa 6 fosfatasa.

Criterios diagnósticos:

El diagnóstico definitivo es con estudio genético y los hallazgos en la médula ósea.

Médula Ósea: celularidad normal o levemente disminuida con maduración mieloide detenida en estado promielocitos/mielocitos.

Estudio Genético:

1. Forma autosómico dominante: mutación del gen de la elastasa (*ELANE* antes llamado *ELA2*).
2. Forma autosómica recesiva: mutación en *HAX1* (neutropenia de Kostmann).
3. Forma ligado al X: mutaciones en el gen *WAS*.
4. Otros genes involucrados: *G6PC3*, *GFI1*, *SBDS*, and *JAGN1*.
5. Hasta en el 40% de los casos no se logra identificar el gen alterado.

Criterios de trasplante:

CRITERIOS PARA TPH ALOGÉNICO	MSD	MFD	MD	MMD
TODOS (IDEAL ANTES DE LOS 10 AÑOS)	+	+	+	-
SI > 8 MICROGRAMOS/KG PESO DE FILGRASTIM AL DÍA O MIELODISPLASIA.	+	+	+	+
SI TIENE INFECCIONES GRAVES, MUTACIONES DE RIESGO DE MALIGNACIÓN Y/O INCAPACES DE RECIBIR FILGASTRIM.	+	+	+	+

Manejo pre-trasplante:

- Evitar exposición a agentes infecciosos:
 1. Se recomienda que los lactantes dentro de lo posible no asistan a guarderías ni salas cuna.
 2. Educación en lavado de manos adecuado y uso de desinfectantes en base a alcohol.
 3. Evitar hacinamiento y paciente debería tener pieza solo y nunca compartir cama.
 4. Mantener buena higiene dental y salud dental.

- Profilaxis:
 1. Solo antes de iniciar G-CSF, usar profilaxis con cotrimoxazol.
 2. Con G-CSF no requieren profilaxis antibiótica.

- Transfusiones:
 1. Las transfusiones DEBEN ser con productos irradiados y de donantes CMV negativo.

- Inmunoglobulinas:
 1. Se deben medir inmunoglobulinas y suplementar a los pacientes que lo requieran.

- Uso de Factores Biológicos (factor más importante en la sobrevida de los pacientes):
 1. G-CSF (Filgastrim).

- Vacunas:
 1. **PUEDEN Y DEBEN** recibir TODAS las vacunas.
 2. Vacunar a la familia y contactos cercanos contra influenza y otros agentes contagiosos (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. pertussis*, etc).

- Manejo multidisciplinario:
 1. Se recomienda derivar a los padres a genetista y psicólogo, para consejería genética por el riesgo de segundo hijo afectado.
 2. Se recomienda contactar a Dra. Mirta Cavieres en caso de sospecha.

Patología VIII: Linfocitosis Familiar

Fisiopatología y Clínica:

Linfocitosis hemofagocítica (HLH) es una patología infrecuente en niños que se caracteriza por fiebre persistente, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. HLH puede ser primaria que incluye Linfocitosis hemofagocítica familiar (LFH) y varias inmunodeficiencias primarias, o secundaria asociada a infecciones (Virus Epstein Barr), enfermedades autoinmunes (principalmente Artritis Idiopática Juvenil Sistémica) y neoplasias (linfoma no Hodgkin). Se sabe que la patogenia está determinada por alteración de la activación de linfocitos T que induce un aumento de las citoquinas inflamatorias que secundariamente promueve la infiltración de macrófagos en los tejidos.

Para establecer el diagnóstico de certeza HLH se debe cumplir con al menos 1 de los siguientes criterios:

1. **Diagnóstico molecular concordante de HLH** (Es suficiente por sí solo).

2. Al menos **5 de los 8** criterios diagnósticos:

2.a) Criterios diagnósticos iniciales (deben ser evaluados en todos los pacientes con HLH)

Criterios Clínicos

- **Fiebre**
- **Esplenomegalia**

Criterios de Laboratorio

- **Citopenias** (compromiso \geq de 2 de las 3 líneas en sangre periférica): Anemia (Hemoglobina $<$ 9 g/dL, en niños menores a 4 semanas Hb $<$ 10 g/dL), Trombocitopenia (Plaquetas $<$ 100.000/mL), neutropenia (RAN $<$ 1.000/mL).
- **Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia.** (Triglicéridos en ayuno \geq 3.0 mmol/L o \geq 265 mg/dL), fibrinógeno \leq a 1.5 g/L).

Criterios Histopatológicos

- **Hemofagocitosis** en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos, sin evidencia de malignidad.

2.b.) Nuevos criterios diagnósticos.

- **Actividad de células NK baja o ausente** (según los valores de referencias locales).
- **Ferritina \geq 500 ug/L.**
- **CD25 soluble (receptor soluble IL-2) \geq 2400 U/mL.**

Se han identificado defectos genéticos que por si solos son suficientes para el diagnóstico de HLH en los siguientes genes:

DEFECTO	GEN
FH2	<i>PRF1</i>
FH3	<i>UNC13D</i>
FH4	<i>STX11</i>
FH5	<i>STXBP2</i>

Las alteraciones específicas en estos genes deben estar documentadas en la literatura. Si la mutación encontrada no está previamente descrita, el diagnóstico debe ser refrendado con una prueba funcional.

Otros genes asociados a HLH familiar son:

HLH type	Defective gene	Function	Notable clinical findings	Rapid diagnosis by flow cytometry
FHLH-2	<i>PRF1</i>	Pore formation	Increased incidence of CNS HLH	Decreased/absent perforin expression
FHLH-3	<i>UNC13D</i>	Vesicle priming		Decreased CD107a expression
FHLH-4	<i>STX11</i>	Vesicle fusion	Mild, recurrent HLH, and colitis Colitis and hypogammaglobulinemia	Decreased CD107a expression
FHLH-5	<i>STXB2</i>	Vesicle fusion		Decreased CD107a expression
Syndromes				
Griselli syndrome type II	<i>RAB27A</i>	Vesicle docking	Partial albinism and silvery-gray hair	Decreased CD107a expression, abnormal hair shaft examination*
Chediak-Higashi syndrome	<i>LYST</i>	Vesicle trafficking	Partial albinism, bleeding tendency, and recurrent pyogenic infection	Decreased CD107a expression, abnormal neutrophil granules†
Hermansky-Pudlak syndrome type II	<i>AP3B1</i>	Vesicle trafficking	Partial albinism, bleeding tendency, and immunodeficiency	Decreased CD107a expression
EBV-driven				
XLP-1	<i>SH2D1A</i>	Signaling in T, NK, and NK T-cells	Hypogammaglobulinemia and lymphoma	Decreased/absent SAP expression
XLP-2/XIAP‡	<i>BIRC4</i>	Signaling pathways involving NF- κ B	Mild, recurrent HLH and colitis AR, Hodgkin lymphoma	Decreased/absent XIAP expression
IL-2-inducible T-cell kinase deficiency	<i>ITK</i>	Signaling in T-cell		NA (gene sequencing required)
CD27 deficiency	<i>CD27</i>	Lymphocyte costimulatory molecule	AR, combined immunodeficiency	Absent CD27 expression on B cells
XMEN	<i>MAGT1</i>	T-cell activation via T-cell receptor	Combined immunodeficiency, chronic viral infections, and lymphoma	Decreased CD4 cells and defects in T-cell receptor signaling

CNS, central nervous system; AR, autosomal recessive; NF- κ B, nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells; SAP, signaling lymphocyte-activating molecule-associated protein; XIAP, X-linked immunodeficiency with Mg²⁺ defect, EBV infection, and neoplasia; NA, not available.
*Light microscopy examination of a hair shaft shows a characteristic abnormal clumping of pigment.
†Light microscopy examination of peripheral blood smear shows giant granules in neutrophils and other leukocytes.
‡Defect is present in all tissues.

La terapia inicial se realiza mediante una combinación de quimioterapia más medicamentos inmunosupresores de acuerdo con protocolo Linfocitosis Hemofagocítica 2004 / PINDA 2009. Sin embargo, el tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas.

Indicación de TPH:

- 1.- HLH Familiar
- 2.- HLH secundario si:
 - Compromiso SNC.
 - Segunda reactivación.
 - Asociado a enfermedad maligna hematológica.

En todo paciente con HLH independiente de la edad se debe intentar hacer estudio genético. Considerar como candidato todo paciente menor de 2 años con HLH, salvo aquellos con una infección viral demostrada en la cual la HLH responde claramente a antivirales.

En caso de diagnóstico de HLH con criterios de trasplante, los pacientes deben ser presentados a Comité de Trasplante PINDA.

Los pacientes con HLH son candidatos a todo tipo de trasplante.

El donante de elección es un hermano HLA idéntico sin síntomas, signos ni estudio de laboratorio (incluir genética) compatible con HLH.

En aquellos pacientes con indicación de trasplante, la enfermedad debe estar inactiva antes de proceder con el trasplante.

Criterios de enfermedad no activa (resolución):

Los criterios que se emplean para determinar si la terapia continúa después de las 8 semanas son:

- Ausencia de fiebre.
- Resolución de esplenomegalia (puede persistir en algunos pacientes una esplenomegalia de tipo moderada, pero aislada).
- Ausencia citopenias (hemoglobina ≥ 9 g/dL, plaquetas ≥ 100.000 células/uL, RAN ≥ 500 células/uL).
- Ausencia de hipertrigliceridemia (< 3 mmol/L o < 265 mg/dL).
- Ausencia de hiperferritinemia ≥ 500 ug/L.
- LCR normal (para pacientes que lo tuvieron previamente alterado).
- Disminución del Receptor soluble IL-2 (sCD25 soluble) sérico.

1. Frente a un paciente que cumple criterios diagnósticos de HLH, comunicarse con Dr. Alejandro Lastra (alastraparra@yahoo.es) e iniciar manejo de acuerdo con “Linfocitosis Hemofagocítica 2004 / Pinda 2009”.
2. Realizar estudio genético a paciente y familia.
3. Instaurar medidas de soporte: profilaxis con cotrimoxazol, IGEV si existe hipogamaglobulinemia y profilaxis secundaria en caso de infecciones fúngicas y/o virales.
4. Presentar caso a Comité de Trasplante PINDA, si el paciente es candidato/a a trasplante, y realizar estudio HLA.
5. Si tiene donante familiar idéntico adecuado proceder con trasplante cuando la enfermedad esté en etapa no activa
6. Si un/a paciente **NO** tiene donante familiar idéntico adecuado, debe mantenerse en terapia de mantención y realizar búsqueda de donante no emparentado idéntico (médula ósea 10/10 o cordón 5-6/6).
7. Si un/a paciente **NO** tiene donante familiar idéntico adecuado ni donante no emparentado idéntico (médula ósea 10/10 o cordón 5-6/6), debe mantenerse en terapia de mantención y evaluar tratamientos alternativos o experimentales de acuerdo con la disponibilidad (trasplante alternativo, terapia génica u otro).

Criterios de trasplante:

CRITERIOS PARA TPH ALOGENICO	MSD	MFD	MD	MMD
LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA				
MENOS DE 2 AÑOS AL DIAGNÓSTICO SIN ETIOLOGÍA CONOCIDA Y RESPUESTA A ANTIVIRALES	+	+	+	+
ESTUDIO GENÉTICO COMPATIBLE	+	+	+	+

INDICACIONES TPH EN INMUNODEFICIENCIAS

	MO y SP	SCU	Celularidad SCU
MSD			
Oncológico	6/6	6/6	2.5 10 ⁷ CNT/Kg
No Oncológico	6/6	6/6	2.5 10 ⁷ CNT/Kg
MFD			
Oncológico	9/10	-	-
No oncológico	10/10	-	-
MD			
Oncológico	9/10	5/6-6/6	3 × 10 ⁷ CNT/Kg
No oncológico	10/10	5/6-6/6	5 × 10 ⁷ CNT/Kg
MMD			
Oncológico	<9/10	4/6	5 × 10 ⁷ CNT/Kg
No Oncológico	<9/10	4/6	5 × 10 ⁷ CNT/Kg

OTRAS INDICACIONES DE TPH

OSTEOPETROSIS				
OSTEOPETROSIS (CON BIOPSIA DE HUESO PARA RECUENTO DE OSTEOCLASTOS Y ESTUDIO GENÉTICO)	+	+	+	+ MMUD MO/SP 8-10/10 SCU 4-6/6
<p>DISCUTIR CASO A CASO</p> <p>1.- TRASTORNOS CON RADIOSENSIBILIDAD</p> <p style="padding-left: 20px;">- DEFICIT DE DNA LIGASA 4, DEFICIT DE CERNUNNOS, SÍNDROME DE NIJMEGEN</p> <p>2.- OTRAS INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS</p> <p style="padding-left: 20px;">-TRASTORNOS INDEFINIDOS DE CÉLULAS T, DÉFICIT DE MHC DE CLASE II, DÉFICIT PURINA NUCLEÓSIDO FOSFORILASA, Y OTRAS INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS, DÉFICIT DE ADHESIÓN DE LOS LEUCOCITOS (LAD).</p>				