

## Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad

Recommendations for care, prevention of infections and chemoprophylaxis in inborn errors of immunity

Mariana Villa<sup>a</sup> , Claudia Merhar<sup>a</sup> , Elma Nieves<sup>a</sup> , Alejandro Palma<sup>a</sup>, Daniela Di Giovanni<sup>a</sup>, Julio C. Orellana<sup>a</sup> , Víctor C. Skrie<sup>a</sup> , Andrea Gómez Raccio<sup>a</sup>, Ileana Moreira<sup>a</sup> , Analía G. Seminario<sup>a</sup>, Lucia Sposito<sup>a</sup>, Verónica Anastasio<sup>a</sup>, Claudio Cantisano<sup>a</sup>, Héctor Díaz<sup>a</sup>, Lorena Reigaraz<sup>a</sup>, Miguel Galicchio<sup>a</sup> , Diana Liberatore<sup>a</sup> , Liliana Bezrodnik<sup>a</sup> , Siglen Aquiri Gómez<sup>a</sup>, Jesica Triguy<sup>a</sup>, Sonia M. Peña<sup>a</sup>, Ana L. Tolín<sup>a</sup>, Ignacio L. Uriarte<sup>a</sup> , Liliana Castro Zorilla<sup>a</sup> , Silvina Ruvinsky<sup>b</sup>, Gabriela Ensínck<sup>b</sup>, Diana Cabanillas<sup>a</sup> , María N. Tahuil<sup>a</sup> 

### RESUMEN

Los errores innatos de la inmunidad (EII), antes llamados inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos con defectos en uno o más componentes del sistema inmune. Los pacientes afectados por EII presentan aumentada susceptibilidad a microorganismos únicos o múltiples que se manifestará con infecciones recurrentes de diferente tipo y gravedad dependiendo del tipo de la localización del defecto.

La prevención de infecciones es uno de los pilares fundamentales en el abordaje integral de los pacientes con EII. En este trabajo se resumen las conclusiones consensuadas en el Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría, sobre la base de la revisión de la evidencia disponible, respecto a los principios esenciales para el cuidado, la prevención de infecciones y la quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad para la orientación del pediatra y especialista dedicados al seguimiento de estas enfermedades.

**Palabras clave:** enfermedades del sistema inmune, congénito; profilaxis antibiótica; infecciones.

### ABSTRACT

Inborn errors of immunity, previously named primary immunodeficiency are a heterogeneous group of genetic defects of different components of the immune system.

Patients present high susceptibility to an only or several microorganisms, developing recurrent infections; the severity is related to the specific genetic type of immunity defect.

The main strategy on the management of these illness is the prevention of infections.

These consensus guidelines made by the Pediatric Immunology Work Group of *Sociedad Argentina de Pediatría*, give main approaches of infection prevention in order to provide a useful tool for all practitioners who are involved in the management of these patients, based on scientific evidence and broad consensus of a specialized panel expert.

**Key words:** immune system diseases, congenital; antibiotic prophylaxis; infections.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02885>

**Cómo citar:** Villa M, Merhar C, Nieves E, Palma A, et al. Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202885.

<sup>a</sup> Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría; <sup>b</sup> Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría.

**Correspondencia para Mariana Villa:** [marianave@gmail.com](mailto:marianave@gmail.com)

**Financiamiento:** ninguno.

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

**Recibido:** 8-10-2022

**Aceptado:** 9-11-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII), antes llamados inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos con defectos en uno o más componentes del sistema inmune.

Estas alteraciones pueden ocurrir en los componentes de la inmunidad adaptativa (linfocitos T, linfocitos B) o de la inmunidad innata (fagocitos, proteínas del sistema complemento, receptores tipo Toll, etc.).

En la actualidad, se han identificado más de 400 entidades. La incidencia global es de 1:5000/10 000 nacidos vivos (IUIS: International Union Immunology Society 2019), pero esta varía según el tipo de defecto, la edad, el sexo y la ubicación geográfica; por lo que la frecuencia puede ir desde un solo paciente descrito hasta 1:500 caucásicos, como sucede con la deficiencia selectiva de IgA.<sup>1,2</sup>

La quimioprofilaxis es útil y eficaz, pues modifica el pronóstico y la evolución en algunos pacientes. Debe adecuarse al tipo de EII, a la susceptibilidad específica para cada germen y a la tolerancia del individuo.

La bibliografía sobre este tema es escasa; no existen en la actualidad estudios clínicos controlados que avalen las recomendaciones.<sup>3</sup>

En este trabajo se resumen las conclusiones consensuadas en el Grupo de Trabajo Inmunología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría respecto a los principios esenciales para el cuidado, la prevención de infecciones y la quimioprofilaxis en pacientes con EII.<sup>1-4</sup>

## MEDIDAS PREVENTIVAS GENERALES

Las siguientes medidas generales de higiene y cuidados de la salud se recomiendan para todos los pacientes con EII, desde el momento del diagnóstico, durante la niñez y la adultez.

- Medidas de higiene corporal:
  - Lavado frecuente de manos con jabón o soluciones de base alcohólica.
  - Mantenimiento de uñas cortas y limpias.
  - Higiene dental con cepillo blando.
- Medidas de higiene de alimentos:
  - Preparación de alimentos con manos limpias.
  - Uso de utensilios y tablas separadas para carnes crudas.
  - Lavado exhaustivo de frutas y verduras.
  - Ingesta de agua potable.
- Medidas ambientales:
  - Evitar áreas en construcción.

- Evitar la aerosolización de partículas y la humedad.
- Evitar la exposición al humo de cigarrillo.
- Recomendar pisos, elementos de decoración y juguetes fáciles de desinfectar y que no retengan polvo.
- Mascotas:
  - Control veterinario estricto.
  - Desparasitación frecuente.
  - Alimentación con preparados comerciales o alimentos cocidos.
- Vacunación: el consenso de vacunas en huéspedes con EII provee información general y particular respecto a las vacunas recomendadas y contraindicadas en cada grupo de pacientes.
- Recomendaciones generales:
  - Vacunación completa de convivientes acorde al calendario nacional.
  - Vacunación antigripal anual y esquema completo de vacunas para SARS-CoV-2 acorde a lineamientos vigentes del Ministerio de Salud, en pacientes y convivientes.

## CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### Inmunodeficiencias combinadas

Son un grupo de enfermedades genéticas que se caracterizan por profundas deficiencias en el recuento y/o función de linfocitos T, con o sin repercusión en el número de linfocitos B y de células NK, dependiendo del defecto genético y las vías de señalización implicadas.

De acuerdo al grado de gravedad del compromiso del linfocito T, pueden observarse grados variables de afectación de la inmunidad mediada por el linfocito B (es decir, mediada por anticuerpos).

El compromiso celular se evalúa, principalmente, a través de las subpoblaciones linfocitarias con énfasis en el compartimento T, lo cual incluye la determinación de los valores relativos y absolutos de los linfocitos T (CD3) y, a su vez, dentro de estos el valor de los linfocitos T CD4 y CD8.

Es de utilidad también evaluar la producción de linfocitos T a nivel del timo, a través del porcentaje de linfocitos T *naive* (o vírgenes) en sangre periférica, o valorar la respuesta proliferativa frente a distintos mitógenos y antígenos, entre los cuales el más usado en la práctica es la respuesta a fitohemaglutinina (PHA).

Los pacientes se presentan desde temprana

edad con infecciones causadas por organismos oportunistas, diarrea crónica, falla de medro o injerto versus huésped de células T maternas. Pacientes con mutaciones hipomórficas pueden manifestarse más allá del año de vida.

Además de eventos infecciosos, pueden presentarse manifestaciones inflamatorias, alérgicas, autoinmunidad y/o enfermedad linfoproliferativa benigna o maligna.

Según el defecto genético subyacente, los pacientes pueden presentar diferentes características sindrómicas asociadas, como por ejemplo microcefalia, talla baja, displasia ectodérmica, verrugas, candidiasis mucocutánea crónica, o defectos cardíacos.

### RECOMENDACIONES GENERALES

Si el paciente requiere la infusión de productos hemoderivados, estos deben ser irradiados (por el riesgo de reacción de injerto contra huésped) y filtrados para evitar la transmisión de citomegalovirus (CMV).

Están absolutamente contraindicadas las vacunas de gérmenes vivos en estos pacientes.

### Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG, también llamada SCID según sus siglas en inglés) es una de las formas más graves de EII y constituye una urgencia inmunológica. Bajo esta denominación se incluye una serie de defectos genéticos que producen un bloqueo temprano y profundo en la diferenciación del linfocito T. Como consecuencia, hay una ausencia de la inmunidad mediada por este. A su vez, se acompaña de compromiso de la inmunidad mediada por los linfocitos B, que pueden estar afectados en forma intrínseca o bien como consecuencia de la falta de colaboración del linfocito (o ambas). El compromiso de las células NK es variable, dependiendo del defecto genético.

En sus formas clásicas, se define a la IDCG como un recuento de linfocitos T autólogos  $<300/\text{mm}^3$  y una respuesta proliferativa a mitógenos (fitohemaglutinina o PHA)  $<10\%$  del control normal.<sup>5,6</sup>

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y la terapia génica son las únicas opciones terapéuticas curativas. Si los pacientes no son diagnosticados de forma oportuna y derivados rápidamente a centros de trasplante, estos fallecen antes del año de edad debido a las infecciones graves que presentan. Es por ello que numerosos países emplean cribado

neonatal para detectar la IDCG tempranamente, ya que el diagnóstico y tratamiento precoz mejoran el pronóstico.<sup>6,7</sup>

Ante la sospecha de IDCG, deben implementarse inmediatamente las medidas terapéuticas y de cuidados generales.

### Cuidados especiales en pacientes con IDCG

- Suspender el calendario nacional de vacunación.
- Aislamiento estricto. Es fundamental evitar el contacto con personas que presenten síntomas sugestivos de infección. El aislamiento puede realizarse en el domicilio si se dan las condiciones adecuadas; también puede realizarse en el entorno hospitalario, pero existen riesgos de infecciones nosocomiales. Dónde se realiza el aislamiento es controversial<sup>7,8</sup> y está sujeto al criterio médico y a las condiciones sociales del paciente. De realizarse en el hospital, el personal debe utilizar equipo de protección personal (EPP) y usar (de haberlas) habitaciones con presión positiva.<sup>8</sup>
- Precauciones universales: estricto lavado de manos y fómites, y utilización de barbijo quirúrgico.
- Evaluar estado de exposición previa a CMV de la madre mediante el uso de serología IgM e IgG; si esta es positiva, suspender lactancia materna.
- Proveer soporte nutricional adecuado. Debe haber un adecuado aporte calórico y de ser necesario debe utilizarse nutrición parenteral si existen sospechas de pérdida calórica por vía intestinal.<sup>7</sup>
- Medidas de profilaxis antimicrobiana:
  1. Terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana a dosis sustitutiva: puede ser intravenosa (IGIV) 600-800 mg/kg cada 21/28 días o subcutánea (IGSC) 100-200 mg/kg por semana o su equivalente dividido en 3 dosis.
  2. En todos los pacientes vacunados con BCG, se recomienda búsqueda exhaustiva de diseminación (lavados gástricos  $\times 3$ , hemocultivos para micobacterias, urocultivo para micobacterias) e iniciar tratamiento con 3 fármacos de tratarse de enfermedad local/regional o 4-5 fármacos de tratarse de enfermedad diseminada (2 de ellos por vía parenteral). La combinación más usada es isoniazida 10 mg/kg/día + rifampicina 20 mg/kg/día + etambutol; en el caso de

presentarse enfermedad diseminada, se agrega una quinolona (por ejemplo: levofloxacina 10 mg/kg/día intravenosa/vía oral) y un aminoglucósido (por ejemplo, amikacina 7,5-15 mg/kg/día intravenosa).<sup>9,10</sup>

3. Todos los pacientes deben iniciar profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX o cotrimoxazol) 5 mg/kg/día trisemanal. En caso de alergia al TMP-SMX o en caso de tratarse de un neonato, puede indicarse pentamidina inhalada o intravenosa 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg).<sup>7,8</sup>
4. Todos los pacientes deben iniciar profilaxis frente a *Candida*. Se realiza con fluconazol 5 mg/kg/día (única dosis diaria).<sup>8</sup>
5. Profilaxis para virus sincicial respiratorio (VSR): palivizumab 15 mg/kg intramuscular mensual, administrada una vez al mes durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VSR.<sup>7</sup>
6. La profilaxis para la primo infección por los virus del herpes simple/varicela zóster de inicio es controvertida y no realizada por todos los centros.<sup>8</sup> Puede utilizarse aciclovir 80 mg/kg/día vía oral (máximo 800 mg) en 3 tomas o valganciclovir vía oral 20 mg/kg cada 12 horas.

Se sugiere estricto control de PCR (cargas virales) para evaluar infecciones virales asintomáticas entre ellas adenovirus, virus del herpes humano-6, CMV y virus Epstein-Barr; de documentarse infección, debe realizarse tratamiento antiviral enérgico.<sup>7</sup>

## INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS NO GRAVES

### Síndrome hiper-IgM ligado al X

Se trata de una inmunodeficiencia combinada por deficiencia en CD40L y es la forma más prevalente de síndrome hiper-IgM, el cual se define por concentraciones séricas normales o elevadas de inmunoglobulina M (IgM) junto con bajos niveles de inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina E (IgE). Además de la deficiencia humoral, presenta deficiencia celular con susceptibilidad a *P. jiroveci* y *Cryptosporidium parvum* principalmente, y menos frecuentemente por *Leishmania* y *Cryptococcus neoformans*.<sup>7</sup> Es particularmente importante la colangitis esclerosante que estos pacientes pueden presentar por *Cryptosporidium* y determina su pronóstico, ya que una vez adquirido es extremadamente difícil de erradicar

y lleva a la falla hepática progresivamente.<sup>7</sup>

En los últimos años se ha documentado un 80 % de sobrevida pos-TCPH, sobre todo cuando se realiza en forma temprana y cuando aún no se ha desarrollado daño de órgano blanco (particularmente daño hepático por *Cryptosporidium*), por lo cual el tratamiento curativo se constituye como una opción, aunque no siempre aplicable a todos los pacientes (se requieren estudios para comparar ambas modalidades).<sup>11</sup>

Desde el punto de vista hematológico, los pacientes también presentan neutropenia con excelente respuesta a factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); además suelen presentar eosinofilia.

Independientemente de realizarse o no el TCPH, las medidas para tomar al momento del diagnóstico son las siguientes:

1. Por deficiencia mediada por anticuerpos:
  - Todos los pacientes deben realizar terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana a dosis sustitutiva: intravenosa 600-800 mg/kg cada 21/28 días o subcutánea 100-200 mg/kg por semana o su equivalente dividido en 3 dosis.
  - Se suspende el calendario de inmunizaciones, excepto la vacuna contra gripe y la vacuna contra COVID-19. Si bien se considera al síndrome hiper-IgM ligado al X como una inmunodeficiencia combinada, podría haber una respuesta residual que podría ser beneficiosa en este grupo.
2. Por deficiencia celular: Todos los pacientes deben iniciar profilaxis contra *P. jiroveci* con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX o cotrimoxazol) 5 mg/kg/día trisemanal. En caso de alergia al TMP-SMX o en caso de tratarse de un neonato, puede indicarse pentamidina inhalada o endovenosa 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg).<sup>7</sup> La profilaxis antifúngica no es de rutina, pero puede considerarse en casos individualizados.<sup>12</sup>
3. Por el riesgo de enfermedad hepática por *Cryptosporidium*:
  - Dado que el agua es una fuente de contagio (por ejemplo, de piletas, fuentes, lagos, ríos), se recomienda consumir solamente agua previamente hervida o filtrada con osmosis reversa y filtros con poros de 1 µm de tamaño. Otra opción (cuando es posible económicamente)

es solo consumir agua mineral. No se recomienda la natación debido a la supervivencia prolongada del parásito en agua contaminada y su alta resistencia al cloro. Los animales pueden ser portadores de este parásito, por lo tanto, se sugiere un estricto control veterinario de las mascotas y evitar el contacto con animales de granja, especialmente cabras y corderos. La decisión de tener una mascota debe ser evaluada cuidadosamente, ya que gatos y perros pueden ser infectados por *Cryptosporidium*.

- Se contraindican los vegetales crudos; los alimentos deben ser cocidos, pasteurizados o envasados.
- La profilaxis con azitromicina no está estandarizada y no se recomienda de rutina.
- Se sugiere monitoreo de enzimas y función hepática en forma frecuente.

#### 4. Por neutropenia:

- Se sugiere seguimiento hematológico en caso de requerir tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF pos sus siglas en inglés) por neutropenia crónica grave o sintomática (úlceras orales, infecciones recurrentes pese a suplementación con inmunoglobulina).

### Ataxia telangiectasia

Se trata de un trastorno autosómico recesivo incluido dentro de los síndromes de ruptura cromosómica con inestabilidad genómica. Se debe a un defecto en la reparación del ADN (gen *ATM*). Se caracteriza por ataxia cerebelosa, anomalías cutáneas, telangiectasias oculocutáneas, alta incidencia de patología oncológica e inmunodeficiencia que puede ser progresiva en alrededor del 15 % de los casos (entre otras manifestaciones). Es característico el aumento sostenido de los niveles de alfafetoproteína.

El grado de inmunodeficiencia es variable y en general esta no es grave. En cuanto a la inmunidad mediada por anticuerpos, el hallazgo más frecuente es la deficiencia selectiva de IgA, pero también puede existir hipogamaglobulinemia de los otros isotipos o un perfil hiper-IgM (IgG, IgA e IgE disminuidas e IgM normal o aumentada). Se ha documentado también mala respuesta a antígenos polisacáridos.<sup>7</sup>

Puede presentar también deficiencia

celular, pero no es frecuente que se presenten infecciones oportunistas.<sup>7,13</sup>

No cuenta actualmente con tratamiento curativo. Desde el punto de vista inmunológico, se realiza tratamiento de sostén:

1. Por deficiencia mediada por anticuerpos: se recomienda evaluar periódicamente niveles de inmunoglobulinas y respuesta a antígenos proteicos y polisacáridos, al ser este compromiso variable. De constatare infecciones recurrentes, hipogamaglobulinemia y/o mala respuesta a dichos antígenos, los pacientes deben recibir terapia de reemplazo con IGIV 600-800 mg/kg cada 21/28 días o IGSC 100-200 mg/kg por semana o su equivalente dividido en 3 dosis. Se sugiere su inicio temprano de haber signos de inmunodeficiencia humoral para prevenir daño pulmonar.

De presentarse bronquiectasias, también puede considerarse la profilaxis con azitromicina 5 mg/kg/día trisemanal.

2. En caso de compromiso celular (evaluado por subpoblaciones linfocitarias, incluidos linfocitos T *naive*, y proliferaciones linfocitarias), se debe indicar quimioprofilaxis para *P. jirovecii* con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX o cotrimoxazol) 5 mg/kg/día trisemanal. En caso de alergia al TMP-SMX o en caso de tratarse de un neonato, puede indicarse pentamidina inhalada o intravenosa 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg).<sup>7</sup> Sin embargo, es importante destacar que, a diferencia de otras entidades, la neumonía por *P. jirovecii* no es un hallazgo común en ataxia-telangiectasia, como ha sido demostrado en diferentes cohortes.<sup>13</sup>

La profilaxis antifúngica no es de rutina, pero puede considerarse en casos individualizados con candidiasis a repetición (más frecuente en pacientes linfopénicos).<sup>13</sup>

3. Dada la radiosensibilidad que presentan estos pacientes, se recomienda limitar la exposición a rayos X y al sol, y enfatizar la necesidad de uso de protector solar. Se recomienda no utilizar rayos X, a menos que realizarlos tenga repercusión en decisiones ligadas al tratamiento y las imágenes no puedan ser obtenidas de otra forma.
4. Las vacunas no están estrictamente contraindicadas en este síndrome. Debe evaluarse su administración de acuerdo a la presencia de deficiencia humoral y/o celular.<sup>7</sup> Se recomienda aun así la vacunación anual

contra gripe y seguir las regulaciones vigentes respecto a vacunas para COVID-19.

5. El seguimiento de los pacientes con ataxia-telangiectasia es multidisciplinario. Se sugiere:<sup>7</sup>
  - Hemograma, lactato-deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico anual (pesquisa de neoplasias).
  - Evaluación dermatológica anual.
  - Evaluación de la función pulmonar en forma anual o más frecuente de acuerdo a la evolución clínica.
  - Glucemia anual para pesquisa de diabetes (riesgo aumentado de diabetes tipo II).
  - Evaluación ortopédica anual para pesquisar escoliosis.
  - Terapia ocupacional.

### Síndrome de Di George

Abarca un grupo heterogéneo de pacientes con grados variables de dismorfismo facial, cardiopatía congénita, anomalías velopalatinas e hipoplasia de glándulas paratiroides e hipoplasia del timo con inmunodeficiencia o sin ella. La mayoría presenta una microdelección heterocigota en el cromosoma 22q11.2.

El compromiso inmunológico es variable, predominantemente celular. En este sentido la indicación de la inmunización dependerá de dicho compromiso, por lo tanto, recomendamos seguir el Consenso sobre actualización de Inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S20>

En caso de compromiso celular, se debe indicar quimioprofilaxis para *P. jirovecii* según *Tabla 1*.

### Síndrome de Wiskott-Aldrich

Enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X caracterizada por microtrombocitopenia, eccema, infecciones recurrentes, autoinmunidad y neoplasias hematológicas. Presentan susceptibilidad a

infecciones bacterianas, virales (especialmente los virus del grupo herpes)<sup>14</sup> y fúngicas.

Existe un espectro variable de presentación de la enfermedad: desde leve, que cursa solo con trombocitopenia (trombocitopenia ligada al X) a grave, con manifestaciones autoinmunes graves y/o neoplasias malignas; puede progresar de una forma a la otra a lo largo del tiempo.<sup>7</sup>

Dado que se trata de una inmunodeficiencia combinada, el tratamiento curativo del síndrome de Wiskott-Aldrich es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Hasta que este se lleve a cabo, se debe implementar:

1. Suplementación IGIV o IGSC. Todos los pacientes con este EII comienzan un tratamiento de reemplazo de inmunoglobulina en el momento del diagnóstico, incluso si los niveles de inmunoglobulina total y las respuestas a las vacunas están en el rango normal, por lo cual la normalidad en los títulos séricos de IgG no debe influenciar la decisión de iniciarla. La inmunoglobulina puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea, aun pese a la trombocitopenia.<sup>15</sup> Los padres pueden ser capacitados para administrar la inmunoglobulina subcutánea en su domicilio semanalmente y, a pesar de la trombocitopenia grave, no se han encontrado dificultades significativas de sangrados o hematomas en pacientes que la realizan.<sup>16</sup>
2. Se contraindican las vacunas del calendario, excepto la vacuna antigripal anual y vacuna COVID-19.
3. Por déficit celular:
  - Quimioprofilaxis para *P. jirovecii* con TMP-SMX 5 mg/kg/día trisemanal (dosis máxima: 160 mg/día).<sup>15</sup> En caso de alergia al TMP-SMX, puede indicarse pentamidina inhalada 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg), o 300 mg/dosis en mayores de 5 años.
  - Puede realizarse profilaxis frente a otros gérmenes, por ejemplo, virus del grupo

**TABLA 1. Criterios de compromiso celular para indicación de quimioprofilaxis para *Pneumocystis jirovecii***

Respuesta proliferativa a PHA < -2 DE (<40 000 cpm) o
<1 año: linfocitos T CD4(+) <1500/mm <sup>3</sup>
1-2 años: linfocitos T CD4(+) <1000/mm <sup>3</sup>
2-5 años: linfocitos T CD4(+) <500/mm <sup>3</sup>
6-12 años: linfocitos T CD4(+) <250 /mm <sup>3</sup>

PHA: fitohemaglutinina; DE: desviación estándar; cpm: copias por minuto.

herpes, utilizando aciclovir para virus del herpes simple y varicela, o valganciclovir para CMV, pero esto será individualizado, no de rutina.<sup>16</sup> En caso de exposición al virus varicela zóster, se considera al paciente protegido por la inmunoglobulina hasta 3 semanas después de la infusión intravenosa. Se recomienda aciclovir 80 mg/kg/día vía oral a partir del 7.º día posterior al contacto, durante 5-7 días.

- Para evitar la infección por CMV, suspender la lactancia materna en caso de que se constate IgG/IgM positiva en la madre.
  - De requerir transfusiones de hemoderivados, estas deben ser filtradas y leucorreducidas.<sup>15</sup>
4. Por trombocitopenia:
- Se desaconseja la transfusión de plaquetas, a menos que se presente un sangrado grave (traumatismo encefalocraneal) o incoercible (gastrointestinal o de otro tipo). Se intenta evitar la sensibilización frente a antígenos plaquetarios o antígenos HLA que podrían complicar el curso del trasplante.<sup>16</sup>
  - Los padres deben recibir consejos generales sobre cómo evitar actividades de alto riesgo, como deportes de contacto, y buscar una evaluación médica inmediata para cualquier lesión importante en la cabeza. Si bien recomendamos el uso apropiado de cascos para actividades como andar en patineta, no recomendamos casco protector para actividades diarias para los niños pequeños que aprenden a caminar, en parte debido al incumplimiento y al estigma, y porque consideramos que este riesgo es bajo.<sup>16</sup>
  - En caso de epistaxis de difícil manejo, puede recurrirse a la utilización de ácido tranexámico tópico (formulación intravenosa) para detener el sangrado.<sup>16</sup>
  - El uso de agonistas de plaquetas es controvertido. Mientras ciertos autores no lo recomiendan,<sup>16</sup> otros sugieren que ciertos pacientes podrían beneficiarse.<sup>15</sup> Dada su respuesta variable, su utilización debe ser individualizada y no es de rutina su indicación.<sup>17</sup>
5. Por dermatitis atópica: se recomienda seguimiento dermatológico. Los agentes emolientes son claves en el tratamiento de esta entidad. También pueden utilizarse

corticoides tópicos de alta potencia o inhibidores de calcineurina tópicos (como tacrolimus) según el caso; se desaconseja el uso de corticoides sistémicos.<sup>18</sup>

6. Por autoinmunidad: el tratamiento de las comorbilidades autoinmunes no difiere del realizado para otras entidades. Es frecuente el caso de nefropatía por IgA como complicación autoinmune, por lo que se sugiere periódicamente la evaluación de proteinuria, toma de tensión arterial y medición de creatinina periódicamente en estos pacientes.<sup>16</sup>
7. Por malignidad: vigilancia en cuanto a la aparición de adenomegalias o esplenomegalia en forma periódica. En caso de presentarse estos hallazgos, se sugiere la realización de ecografía. De encontrarse una alteración en la ecoestructura ganglionar, se sugiere explorar con biopsia y cultivo en forma temprana, ya que pueden observarse infecciones atípicas, así como también neoplasias. De no encontrarse alteración en la arquitectura ganglionar, puede realizarse una prueba terapéutica con amoxicilina-clavulánico y reevaluar 2 semanas después. Si presenta neoplasia, suelen seguirse los protocolos usuales.<sup>16</sup>

### Hipoplasia cartilago-pelo

Es una inmunodeficiencia sindrómica, autosómica recesiva, asociada a displasia esquelética específicamente displasia metafisaria. Debe hacer sospechar su diagnóstico la baja talla patológica asociada a extremidades cortas. El pelo, las cejas y las pestañas pueden ser escasos, finos, blancos o amarillentos. Se asocia también a esta entidad la presencia de enfermedad de Hirschsprung. La mayoría de estos pacientes presenta inmunodeficiencia y consecuente susceptibilidad a infecciones.

El grado de inmunodeficiencia es variable y afecta principalmente a los linfocitos T: estos presentan una reducción en su capacidad proliferativa. La linfopenia T es común, lo cual incluye frecuentemente a los linfocitos T vírgenes y emigrantes tímicos. El repertorio de los receptores T (TCR) suele estar limitado.<sup>19</sup> El compromiso de la inmunidad mediada por anticuerpos es variable; mayormente se presenta deficiencia de IgA y un déficit en la respuesta a antígenos polisacáridos (lo cual marca un peor pronóstico).<sup>19</sup>

Si existe compromiso celular:

- Se recomienda la indicación de quimioprofilaxis con cotrimoxazol 5 mg/kg/día trisemanal para *P. jiroveci*.
- Se contraindican las vacunas contra virus atenuados. Sin embargo, si no presenta compromiso celular (recuento de CD4 > 15 % y de 200/mm<sup>3</sup>, ausencia de infecciones oportunistas u otros signos sugestivos de deficiencia celular), estas pueden indicarse con seguridad según reportes recientes. El resto de las vacunas también pueden aplicarse, incluidas las vacunas contra COVID-19.<sup>20</sup>
- Para evitar la infección por CMV (si la enfermedad es detectada en el período neonatal), suspender la lactancia materna en caso de que se constate IgG/IgM positiva en la madre.
- De requerir transfusiones de hemoderivados, estas deben ser filtradas y leucorreducidas.
- En caso de exposición al virus varicela zóster del paciente que recibe terapia de reemplazo con inmunoglobulina, se considera al paciente protegido por esta hasta 3 semanas después de la infusión intravenosa. Se recomienda aciclovir 80 mg/kg/día vía oral a partir del 7.º día posterior al contacto, durante 5-7 días.

Si existe compromiso humoral:

- Puede indicarse suplementación con inmunoglobulina intravenosa o subcutánea.
- Se sugiere, además, monitorear frecuentemente la función pulmonar, dada la alta prevalencia de alteraciones respiratorias en esta entidad (infecciones, asma, bronquiectasias, compromiso intersticial). De presentar bronquiectasias, la profilaxis trisemanal con azitromicina 5 mg/kg/día podría ser beneficiosa.<sup>19</sup>

Dada la posibilidad de enfermedad de Hirschprung y que pueden existir citopenias y malignidad (tanto citopenias autoinmunes como falla medular secundaria a acortamiento telomérico AP)<sup>7</sup>, se sugiere seguimiento por Gastroenterología y Hematología. Recientemente se ha reportado la eficacia de sirolimus en el tratamiento de citopenias inmunes en hipoplasia cartílago-pelo.<sup>21</sup>

El TCPH es el tratamiento curativo en caso de presentarse una deficiencia celular grave, pero, dado que el compromiso inmunológico en esta entidad es variable, la indicación del trasplante

no es absoluta como en otras entidades (como inmunodeficiencia combinada grave).<sup>19</sup>

## DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS

Estas inmunodeficiencias se caracterizan por anomalías en el número de los linfocitos B y/o en su función, que conducen a una alteración en la cantidad y/o calidad de los anticuerpos. En algunas de estas entidades, pueden estar afectadas otras células del sistema inmune.

Las infecciones y gérmenes más frecuentes son los siguientes:

- Infecciones de la vía aérea superior e inferior: sinusitis, otitis, bronquitis y/o neumonía, causadas por microorganismos encapsulados, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, e infecciones en piel u otros órganos por *Staphylococcus aureus*.
- Diarrea crónica: *Giardia lamblia*.
- Lesiones gástricas: *Helicobacter pylori*.
- Meningoencefalitis: *Enterovirus*.
- Meningitis bacteriana: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, meningococo.
- Artritis: *Mycoplasma*, *Ureaplasma*.

El reemplazo con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o inmunoglobulina subcutánea (IGSC) es el pilar fundamental del tratamiento para las inmunodeficiencias mediadas por anticuerpos.

La dosis terapéutica, según distintas publicaciones, varía entre 600 y 1000 mg/kg/dosis. En caso de que el paciente presente bronquiectasias, se sugiere iniciar con dosis mayores o iguales a 800 mg/kg/dosis. La dosis óptima debe ser individualizada para cada paciente dependiendo de la evolución clínica y determinaciones residuales de inmunoglobulina G (IgG) sérica.

La IGSC se recomienda en dosis de 100 a 200 mg/kg/semana.<sup>7,22</sup>

## Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

Se caracteriza por una disminución marcada de la IgG con descenso de la IgA o IgM (o de ambas) y defectos en la formación de anticuerpos específicos. Los linfocitos B están presentes en la mayoría de estos pacientes. Se manifiesta con infecciones bacterianas recurrentes, generalmente a partir de los 4 años de edad o en la vida adulta. Los pacientes pueden presentar además manifestaciones autoinmunes, enfermedad granulomatosa, linfoproliferación policlonal y compromiso de la inmunidad celular.

Tratamiento: sustitución con IGIV o IGSC.

### Agamaglobulinemia

Los pacientes presentan ausencia de linfocitos B en sangre periférica, concentraciones séricas de los tres isotipos de inmunoglobulinas menores a 2 desviaciones estándar (DE) para la edad, falta de respuesta de anticuerpos e inmunidad celular conservada.

Se manifiesta con infecciones bacterianas recurrentes y susceptibilidad a enterovirus. Las primeras infecciones aparecen generalmente luego de los 6 meses de vida.

Tratamiento: sustitución con IGIV o IGSC.

### Síndrome de hiper-IgM (*ver inmunodeficiencias combinadas*)

#### DÉFICIT DE ANTICUERPOS CON INMUNOGLOBULINAS NORMALES O ELEVADAS

Se caracteriza por presentar concentraciones séricas de inmunoglobulinas normales o elevadas, respuesta inadecuada de anticuerpos contra antígenos proteicos y polisacáridos, sin alteración de la inmunidad celular.

Tratamiento: sustitución con IGEV o IGSC.

#### Profilaxis antibiótica en IDCV, agamaglobulinemia, síndrome de hiper-IgM, deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales

En estas patologías no hay consenso respecto a la frecuencia y/o gravedad de las infecciones que deberían motivar la indicación de profilaxis antibiótica. No obstante, pacientes que reciben IGIV o IGSC y presentan infecciones recurrentes (2 o más neumonías en 1 año o más de 4-5 episodios de otitis media o sinusitis) pueden considerarse de elección para recibir tratamiento.

Se recomiendan las siguientes opciones terapéuticas:

- Amoxicilina: 25 mg/kg/día vía oral una o dos veces al día, dosis máxima 750 mg/día.
- Trimetoprima-sulfametoxazol: 5 mg/kg/día vía oral, en una o dos tomas diarias, dosis máxima 160 mg/día.
- Azitromicina: 5 mg/kg/dosis vía oral, trisemanal, dosis máxima 250 mg/dosis.<sup>3,4,23</sup>

#### Pacientes con deficiencias predominantemente de anticuerpos y bronquiectasias

El diagnóstico precoz y el tratamiento agresivo de las infecciones pulmonares previenen o

retrasan la aparición de secuelas pulmonares como las bronquiectasias.

Es importante realizar estudios por imágenes y estudios funcionales respiratorios, en forma periódica, e indicar medidas no farmacológicas, como la kinesioterapia respiratoria.

Desde el punto de vista terapéutico, se recomienda mantener nivel sérico de IgG en valle mayor a 800 mg/dl, así como realizar cultivos de esputo y agregar antibióticos profilácticos dirigidos a la flora documentada en estos. De constatar presencia de *Pseudomonas*, considerar antibióticos inhalados.

La azitromicina, usada como quimioprofilaxis 3 veces por semana, puede mejorar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones pulmonares a través de su acción antiinflamatoria, además de brindar profilaxis contra el *Mycoplasma*.<sup>24</sup>

#### Paciente con deficiencias de anticuerpos en tratamiento con IGIV ante determinadas situaciones clínicas

- Si existe un procedimiento quirúrgico programado, debe realizarse preferiblemente dentro de los 15 días posteriores a la infusión de IGIV.
- Frente a un procedimiento odontológico programado, se recomienda realizarlo preferentemente dentro de los 15 días del pasaje de la IGIV e indicar amoxicilina-clavulánico desde las 24 horas previas a las 48 horas posteriores.
- Ante un procedimiento quirúrgico de urgencia, la presencia de una herida cortante o una mordedura, si la última dosis de IGIV fue recibida hace más de 15 días, se deberá administrar una infusión extra a dosis habitual.
- Ante contacto con enfermedades infectocontagiosas, ver fecha de la última infusión de inmunoglobulina:
  - Sarampión: si la última dosis de IGIV fue recibida hace más de 15 días, se deberá administrar una infusión extra a dosis habitual.
  - Varicela: si la última dosis de IGIV fue recibida hace más de 15 días, se deberá administrar una infusión extra a dosis habitual e indicar aciclovir 80 mg/kg/día vía oral a partir del 7.º día posterior al contacto, durante 7 días, o valganciclovir 20 mg/kg/dosis 1 vez por día, 7 días.

### Deficiencia selectiva de IgA

Esta inmunodeficiencia se diagnostica en pacientes mayores de 4 años con IgA sérica <7 mg/dl, valores normales de IgG e IgM, y respuesta funcional de anticuerpos normal. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y no requiere tratamiento específico ni indicación de quimioprofilaxis.

En el caso de requerir infusión de hemoderivados, se debe tener en cuenta que algunos pacientes desarrollan anticuerpos IgE anti-IgA y pueden presentar reacciones anafilácticas, por lo cual se recomienda la premedicación con antihistamínicos (difenhidramina 1 mg/kg/dosis administrado 30 minutos previos a la infusión).

### DEFICIENCIAS DEL SISTEMA COMPLEMENTO

Se han descrito deficiencias genéticas en todos los componentes del sistema complemento.

En general estos pacientes presentan una predisposición a autoinmunidad e infecciones bacterianas invasivas, predominantemente a gérmenes capsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*).<sup>7</sup>

Los pacientes afectados deben recibir profilaxis antibiótica de por vida; se recomiendan los siguientes esquemas:

- Amoxicilina: 25 mg/kg/día vía oral 1 o 2 veces al día, dosis máxima 750 mg/día.
- Penicilina: 50 000 UI/kg/día vía oral, repartido en 2 tomas diarias, dosis máxima 2 000 000 UI/día.

En pacientes alérgicos a betalactámicos, azitromicina 5 mg/kg/dosis vía oral trisemanal, dosis máxima 250 mg/dosis.

Además, se recomienda ampliar vacunación acorde a susceptibilidad microbiana. (*Ver Consenso de vacunas*).

Merece un comentario especial el déficit del inhibidor de C1 que se presenta con angioedema hereditario, enfermedad caracterizada por ataques recurrentes de edema no pruriginoso que puede afectar cualquier parte del cuerpo. La piel, el tracto gastrointestinal y la vía aérea son los sitios de afectación más frecuente. Estos ataques no responden al tratamiento con antihistamínicos y corticoides.

Existen opciones terapéuticas para el ataque agudo y para la profilaxis a corto y largo plazo. Es importante la educación del paciente acerca de la enfermedad, que le permita evitar los desencadenantes y contar con 2 dosis de

medicación disponibles en su casa.<sup>2,25</sup>

Actualmente, tanto para el episodio agudo como para la profilaxis a corto plazo, está indicado y aprobado para uso en edad pediátrica el concentrado plasmático de C1 inhibidor. Se administra en forma intravenosa a una dosis de 20 UI/kg, con una dosis máxima de 1000 a 1500 UI por dosis. Además, para el episodio agudo, se autorizó en nuestro país el uso del inhibidor del receptor de bradicinina icatibant para niños mayores de 2 años de edad y de más de 12 kg de peso. Dosis: de 12 a 25 kg: 10 mg; de 26 a 40 kg: 15 mg; de 41 a 50 kg: 20 mg; de 51 a 65 kg: 25 mg; y mayores de 65 kg: 30 mg.

Ante la falta de medicación, puede usarse excepcionalmente plasma fresco (tener en cuenta que algunos pacientes con este tratamiento pueden exacerbar la sintomatología).<sup>26</sup>

### ENFERMEDADES CON DESREGULACIÓN INMUNITARIA

#### Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)

Enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por una respuesta inflamatoria excesiva, pero ineficaz debida a una hiperactivación de linfocitos y macrófagos que secretan altos niveles de citocinas inflamatorias. Esto es debido a defectos genéticos en proteínas indispensables para la citotoxicidad celular (por ejemplo, perforinas, sintaxina).

Los episodios de “fase acelerada” (HLH) se pueden desarrollar en cualquier momento y se caracterizan por la aparición de fiebre, esplenomegalia, citopenias, descenso del fibrinógeno, aumento desmedido de los triglicéridos y de la ferritina (*Tabla 2*).<sup>7,27,28</sup>

Estos episodios pueden aparecer tras distintos estímulos (infecciones, vacunas) y requieren tratamiento inmunosupresor enérgico con corticoides, ciclosporina y etopósido (entre otras opciones), y profilaxis con TMS-SMX, fluconazol y IGIV o IGSC.<sup>28-30</sup> Se recomienda iniciar rápidamente el tratamiento quimioterápico, suspender el esquema de vacunación y administrar las profilaxis recomendadas. Se debe realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) lo antes posible.<sup>31-33</sup>

#### Clasificación según defecto molecular

FHL 1: Defecto desconocido. Aproximadamente el 10 % de los pacientes.

FHL 2: PRF1 (10q21-22)→Deficiencia de perforinas.

**TABLA 2. Criterio de linfocitosis hemofagocítica****Criterios clínicos**

Fiebre  
Esplenomegalia

**Criterios de laboratorio**

Bicitopenia: Hb < 9 g/dl; N < 1000/mm<sup>3</sup>; plaquetas < 100 000/mm<sup>3</sup>  
Hipofibrinogenemia (< 150 mg/dl) y/o hipertrigliceridemia (> 295 mg/dl)  
Ferritina > 500 µg/L (> 10 000 µg/L; 96 % de especificidad)  
IL2R (CD25) soluble > 2400 U/ml  
Disminución o ausencia actividad de linfocitos NK

**Criterios histológicos**

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático (40 %)

HB: hemoglobina; N: neutrófilos; IL2R (CD25): receptor de la interleuquina 2.

FHL 3: UNC13D (17q25)→Munc13-4.

FHL 4: STX11 (6q24)→Sintaxina 11.

FHL 5: SXTBP2 (19p13)→Munc18-2.

### FHL con hipopigmentación Síndrome de Chediak-Higashi

Enfermedad caracterizada por albinismo parcial oculocutáneo (hipopigmentación de la piel, retina y pelo), asociado a neutropenia, infecciones piógenas recurrentes, diátesis hemorrágica por alteración de la función plaquetaria y compromiso neurológico progresivo. Durante la evolución, suelen desarrollarse episodios HLH, de alta mortalidad.<sup>7</sup>

Se recomiendan idénticas medidas que en FHL y, además, evitar el uso de ácido acetilsalicílico o ibuprofeno, u otros antiagregantes plaquetarios.

El TCPH debe ser considerado como tratamiento curativo, aunque no limita la progresión del deterioro cognitivo.<sup>7,30</sup>

### Síndrome de Griscelli

Tipo 1 (SG1): caracterizado por hipopigmentación y grave compromiso neurológico, sin alteraciones inmunológicas.

Tipo 2 (SG2): caracterizado por albinismo óculo-cutáneo, infecciones recurrentes virales o bacterianas y eventos de HLH.

Se recomiendan idénticas medidas que en FHL.<sup>7,30</sup>

### Síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP)

Se han descrito 2 formas: XLP1 por deficiencia de SH2D1A y XLP2 por deficiencia de XIAP.

La enfermedad está caracterizada por una inapropiada respuesta al virus Epstein-Barr, con desarrollo de HLH, linfoma, inmunodeficiencia mediada por anticuerpos y enfermedad inflamatoria intestinal.

El pronóstico es desfavorable, con elevada

mortalidad (70-80 %).

Realizado el diagnóstico, se indica suplementación con IGIV o IGSC hasta lograr tratamiento curativo con trasplante de precursores hematopoyéticos.<sup>34</sup>

### Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad hereditaria; la forma más común es la ligada al cromosoma X, aunque existen formas de herencia autosómicas recesivas.

Se debe a un defecto en cualquiera de los cinco genes que codifican las subunidades estructurales de la fosfato dinucleótido de nicotamida y adenina (NADPH) oxidasa, enzima responsable del estallido respiratorio y la producción de radicales libres en los fagocitos, lo cual lleva a ausencia de la actividad bactericida de estos.

Se caracteriza por infecciones bacterianas (*S. aureus*, *Pseudomona sp*, gérmenes gramnegativos) y micóticas (*Candida sp*, *Aspergillus sp*) recurrentes y graves desde el primer año de vida que comprometen especialmente la piel, ganglios linfáticos, pulmones, hígado y tracto gastrointestinal, y procesos inflamatorios con formación de granulomas en múltiples tejidos (cerebro, pulmones, hígado, bazo y tracto gastrointestinal).

El tratamiento de las infecciones agudas debe ser inmediato y agresivo: antibióticos capaces de atravesar la membrana celular de los fagocitos y acumularse dentro de estos.

Iniciar la terapia empírica con al menos dos antibióticos contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Además, debe ser prolongado y continuar semanas o meses, incluso cuando haya una mejoría significativa en el índice inflamatorio y la condición clínica.<sup>35</sup>

La infección fúngica más frecuente

en pacientes con EGC es la aspergilosis invasiva; esta enfermedad es la mayor causa de mortalidad. El género *Aspergillus* contiene más de 200 especies, de las cuales 9 –*Aspergillus fumigatus*, *A. nidulans*, *A. udagawae*, *A. viridinutans*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. quadrilineatus*, *A. niger* y *A. calidoustus*– han sido documentadas en pacientes con EGC y aspergilosis invasiva.<sup>36</sup>

El tratamiento de sostén es la profilaxis antibacteriana y antimicótica desde el diagnóstico:

- TMP-SMX profiláctico: 5 mg/kg/día; dosis máxima: 160 mg. Todos los días.
- Itraconazol: ≥ 13 años o ≥ 50 kg: 200 mg/día; < 13 años o < 50 kg: 100 mg/día. Todos los días.<sup>37</sup>

El tratamiento curativo es el trasplante de precursores hematopoyéticos, que se les ofrece a los pacientes con EGC que dispongan de un donante histoiéntico relacionado o no relacionado. Este tratamiento debería ser realizado lo antes posible, antes de la aparición de infecciones graves o enfermedades inflamatorias.<sup>38</sup>

### Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job)

El síndrome de hiper-IgE (HIES) se caracteriza por la tríada clínica clásica de abscesos fríos por estafilococo recurrentes en la piel, neumonías necrotizantes con formación de neumatoceles y elevación de la IgE en suero. Presenta, además, manifestaciones clínicas no inmunológicas que involucran el tejido conectivo, el esqueleto, la dentición y la vasculatura.<sup>39</sup>

La herencia es autosómica dominante y es causado por variantes en el gen *STAT3*.<sup>39,40</sup>

Se presenta con infecciones piógenas recurrentes (particularmente estafilocócicas), eccema, dismorfismo facial, alteraciones esqueléticas y dentales, formación de neumatoceles persistentes luego de una neumonía estafilocócica.

Los hallazgos inmunológicos son variables, la IgE suele estar muy elevada y la IgG, IgA e IgM, elevadas o normales. Además, pueden presentar alteración de la inmunidad celular.<sup>39</sup>

En los pacientes afectados, se recomienda desde el diagnóstico profilaxis diaria para *S. aureus* con TMP-SMX, 5 mg/kg/día, en 1 o 2 tomas.

Si existe infección candidiásica recurrente, se indica profilaxis antimicótica con fluconazol 5 mg/kg/día, vía oral.

En el caso de haber desarrollado cavidades

en pulmón o episodio de infección sistémica fúngica, se indica profilaxis antimicótica con itraconazol 5 mg/kg/día, vía oral.<sup>39,40</sup>

Si desarrolla bronquiectasias, considerar la colonización por *Pseudomonas*; se debería indicar tobramicina por vía inhalatoria y azitromicina por vía oral.

Si hay compromiso del compartimento B asociado a clínica, se indica suplementación con IGIV o IGSC.<sup>40,41</sup>

### Otras medidas

Cuidado de la piel: manejo dermatológico.

Control odontológico e higiene bucal.

Compromiso musculoesquelético: control del metabolismo fosfo-cálcico, control de columna, osteopenia (vitamina D, etc.).<sup>39</sup>

## DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA

### Defectos en la vía interferón gamma-interleucina 12-interleucina 23 (IFN $\gamma$ /IL12/IL23)

Grupo de defectos en diferentes niveles de la vía de señalización del IFN $\gamma$ /IL12/IL23, que se manifiestan con infecciones por gérmenes intracelulares, particularmente micobacterias poco virulentas (bacilo de Calmette-Guérin y cepas ambientales) aunque también pueden presentar infección por *Mycobacterium tuberculosis* y *Salmonella*. Según el tipo de defecto, también se presentan con infecciones virales y fúngicas (candidiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis).<sup>42</sup>

En general, el tratamiento de las infecciones micobacterianas en pacientes afectados debe ser prolongado y agresivo, que incluya múltiples fármacos, algunos por vía parenteral. Si el defecto permite la señalización vía receptor de IFN $\gamma$ , se indica IFN $\gamma$  subcutáneo (50  $\mu$ g/m<sup>2</sup> 3 veces/semana) como adyuvante al tratamiento.<sup>3,43</sup>

Las medidas recomendadas para prevenir infecciones son las siguientes:

Micobacterias: BCG/ambientales

- No aplicar vacuna BCG.
- Consumir lácteos pasteurizados/evitar contacto con ganado.
- Profilaxis primaria: azitromicina 250 mg/dosis diaria.
- Profilaxis secundaria (luego de infección diseminada, al menos 1 año de tratamiento y paciente asintomático): claritromicina o azitromicina + etambutol 15-20 mg/kg/dosis (máximo 2,5 g).

Tuberculosis (defecto en receptor IL-12 cadena B1)

- Profilaxis posexposición: isoniazida 10-15 mg/kg/dosis (máximo 300 mg/día) 9 meses.  
*Salmonella* (defecto en receptor IL-12 cadena B1, B2/IRF8)
  - Consumir agua segura/lavado de manos.
  - No convivir con reptiles.
  - No comer huevos mal cocidos.
  - No viajar a zonas endémicas.
  - Profilaxis antibiótica solo ante eventos recurrentes, dada la creciente resistencia antibiótica: azitromicina-ciprofloxacina-levofloxacina-TMS.  
Histoplasmosis/coccidioidomicosis: Profilaxis secundaria (luego de infección diseminada/compromiso meníngeo):
  - Itraconazol oral 5-10 mg/kg/día en 2 dosis (máximo 200 mg).
  - Fluconazol 5 mg/kg/día, en 1 dosis (máximo 200 mg).
- Cándida: profilaxis secundaria:
- Fluconazol 5 mg/kg/día (máximo 200 mg) o itraconazol oral 5 mg/kg/día en 2 tomas.<sup>42-44</sup>

## DEFECTOS DE INMUNIDAD INNATA CON MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A PADECER INFECCIONES INVASIVAS Y BACTERIANAS PIÓGENAS

### Defectos en MyD88/IRAK4

Las deficiencias de quinasa 4 asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK-4) y del factor de diferenciación mieloide (MyD-88) son defectos autosómicos recesivos, que se caracterizan por la alta susceptibilidad a la infección invasiva y no invasiva por bacterias grampositivas y gramnegativas.

La capacidad deteriorada para aumentar la inflamación, incluso durante las infecciones invasivas, se ha descrito desde que se informaron los primeros pacientes con deficiencias de IRAK-4 y MyD-88.

Las principales infecciones son causadas por *S. pneumoniae* y, en menor medida, por *S. aureus* y *P. aeruginosa*, generalmente antes de los 2 años de edad.

Otras bacterias gramnegativas: *Shigella sonnei*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *Salmonella enterica serovar enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Moraxella catarrhalis*, *Clostridium septicum*, *Citrobacter freundii*, *Mycobacterium avium*.<sup>45</sup>

### Defectos en la activación de NFκB

Deficiencia de IKBA. Deficiencia de

NEMO (displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia ligada al X).

El NFκB es un regulador de la transcripción genética, formado por un complejo de proteínas, que se dimerizan para el normal desarrollo y función del sistema inmunológico. Tiene un rol crucial en la regulación de la supervivencia, diferenciación y proliferación celular. La disfunción NFκB subyace numerosos procesos patológicos, que incluyen compromiso de la inmunidad celular y humoral, autoinmunidad, malignidad e inflamación.

Las mutaciones de NEMO y de IKBA afectan la señalización mediada por NFκB y se presentan con inmunodeficiencia asociada a displasia ectodérmica anhidrótica.

Las principales manifestaciones clínicas son las infecciones que suelen ser graves: meningitis/encefalitis, sepsis, osteomielitis, abscesos superficiales y profundos, diarrea e infecciones del tracto respiratorio superior e inferior.

Los principales gérmenes reportados en estos pacientes:

Bacterias: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, y *S. betahemolítico del grupo A*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*.

Oportunistas: Micobacterias ambientales, *Candida albicans*, *P. jirovecii*.

Virus: herpes simple, citomegalovirus, adenovirus.

El tratamiento incluye profilaxis antibiótica y/o suplementación con IGIV o IGSC hasta trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.<sup>46</sup>

- Inmunización completa para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*.
- Profilaxis antibiótica: trimetoprima-sulfametoxazol 5 mg/kg/día, vía oral, todos los días.
- Macrólidos, azitromicina o claritromicina se recomienda para prevenir infecciones serias por micobacterias (NEMO).
- Suplementación con IGIV o IGSC en aquellos pacientes con alteración de la inmunidad mediada por el linfocito B.
- En algunos pacientes con deficiencia de NEMO, que padecen infecciones recurrentes por herpes simple, se recomienda la profilaxis con aciclovir 20 mg/kg/dosis cada 12 horas vía oral (máximo 400 mg).
- Tratamiento empírico precoz ante la sospecha de infección invasiva (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *H. influenzae*).

### Asplenia congénita aislada

La asplenia o hipoesplenia ocurre cuando hay una pérdida de función del bazo que puede ser anatómica o funcional. La asplenia anatómica es más común, debido a la extirpación quirúrgica secundaria a un traumatismo o por motivos terapéuticos (por ejemplo, púrpura trombocitopénica inmunitaria, anemia hemolítica autoinmune, esferocitosis hereditaria) y rara vez se debe a síndromes de asplenia congénita (por ejemplo, asplenia congénita aislada, síndromes de heterotaxia).

La asplenia congénita es una entidad que con frecuencia se asocia a otras malformaciones, especialmente cardíacas (dextrocardia, transposición de grandes vasos, drenaje venoso anómalo, canal auriculoventricular).

La asplenia funcional o el hipoesplenismo pueden ser secundarios a enfermedades hematológicas (enfermedad de células falciformes, hemoglobinopatías), afecciones oncológicas (enfermedad crónica de injerto contra huésped después de alogénico trasplante de células madre hematopoyéticas), razones inmunológicas (síndrome antifosfolípido, enfermedad celíaca grave, enfermedades autoinmunes o infección por VIH no tratada).

El bazo funciona como un órgano crítico del sistema reticuloendotelial. Su función en la prevención de infecciones comprende la capacidad de desencadenar respuestas inmunitarias innatas y adaptativas a los patógenos, incluidas bacterias encapsuladas.<sup>47</sup>

El riesgo de desarrollar una infección grave es una complicación clásica de los pacientes con asplenia o hipoesplenismo, especialmente en los primeros 5 años de vida.

Los principales microorganismos implicados son las bacterias capsuladas, especialmente *S. pneumoniae*.

Las medidas terapéuticas incluyen el tratamiento empírico precoz ante la sospecha de infección invasiva y medidas para prevenir infecciones por gérmenes capsulados:

Inmunización para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, vacuna antigripal anual y vacunación para COVID-19 acorde a lineamientos del Ministerio.

Las opciones para la quimioprofilaxis son las siguientes:

- En < 3 años: penicilina V 125 mg cada 12 horas.
- > 3 años: penicilina V 250 mg cada 12 horas o < 10 kg 50 000 UI/kg/día o > 10 kg 100 000 UI/kg/día.

- < 5 años: amoxicilina 250 mg/día o 25 mg/kg/día 1 o 2 veces por día.
- > 5 años: amoxicilina 500 mg/día 1 o 2 veces por día.

Ante alergia a los β-láctamicos:

- En < de 5 años: azitromicina 250 mg en dosis única semanal.
- En > de 5 años: azitromicina 500 mg una vez por semana, o claritromicina 250-500 mg/día, ambos por vía oral. TMP-SMZ: 5-8 mg/kg/día. La edad a la cual se debe suspender la profilaxis antibiótica es un tema controvertido, por lo que se hace necesario individualizar los casos evaluando el riesgo-beneficio de una profilaxis prolongada.

### DEFECTOS CON MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A PADECER INFECCIONES VIRALES EVER1/TMC6 y EVER2/TMC8 (epidermodisplasia verruciforme/síndrome de WHIM: verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis)

Condición congénita en la que los pacientes muestran una disminución de la capacidad inmunológica para defenderse contra ciertos tipos de virus del papiloma humano (HPV) y erradicarlos, lo que conduce a una infección persistente y a un mayor riesgo de por vida de desarrollar displasia y malignidad cutánea.

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es un trastorno autosómico recesivo con un fenotipo condicionado a la infección por el virus beta-HPV. Las infecciones son comunes y asintomáticas en la población general, pero en individuos con EV conducen al desarrollo de verrugas planas, pápulas o lesiones cutáneas similares a la pitiriasis versicolor, desde la infancia en adelante. Al menos la mitad de los casos de EV típica son causados por mutaciones bialélicas de pérdida de función de TMC6/EVER1 o TMC8/EVER2.<sup>48</sup>

Medidas terapéuticas:

- Manejo de las verrugas: terapia local (crioterapia, electrocirugía, raspado, láser, ablandamiento químico), inmunoestimulantes (imiquimod), bleomicina y terapia antiviral, incluido el cidofovir tópico.
- Interferón alfa, reportado para su uso en virus del papiloma.
- Retinoides orales.
- Vacuna HPV/Gardasil 9 cepas 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (según calendario oficial).

Quimioprofilaxis con TMP-SMX 5 mg/kg/día vía oral.

Específicamente para WHIM se indica:

- Terapia de reemplazo suplementación con IGIV o IGSC.
- Manejo hematológico en caso de neutropenia asociada (G-CSF).
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

### Defectos en la vía del receptor tipo Toll

Defectos genéticos que confieren al individuo afectado una mayor susceptibilidad a padecer encefalitis por el virus del herpes simple tipo 1.

Tratamiento y medidas de prevención de infecciones:

- El tratamiento con aciclovir debe iniciarse precozmente y mantenerse durante 21 días en estos pacientes. La asociación de aciclovir e interferón (IFN)-α podría ayudar a mejorar el resultado de la enfermedad en pacientes con deficiencias en la vía del receptor tipo Toll 3 (TLR3), en particular.
- Se debe considerar el monitoreo serológico para la infección por el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) en personas portadoras de mutaciones de los genes de la vía TLR3, pero sin anticuerpos anti-HSV-1 detectables en suero.<sup>49</sup>
- En ausencia de una vacuna eficaz contra el HSV-1, el aciclovir puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en individuos con mutaciones de los genes de la vía TLR3, particularmente aquellos para quienes las pruebas serológicas para HSV-1 son negativas.<sup>49</sup>
- El rol de los corticoides es controversial.<sup>49</sup>

### Candidiasis mucocutánea crónica

Defectos genéticos que confieren elevada susceptibilidad a padecer infecciones fúngicas: síndrome de poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED por sus siglas en inglés), síndrome de hiper-IgE, deficiencia de CARD 9, deficiencia de señalización IL-17, deficiencia STAT1 con ganancia de función).

Dentro de este grupo las deficiencias de STAT1 con ganancia de función representan la causa más frecuente de candidiasis mucocutánea crónica, que puede presentarse con un fenotipo diverso.

Dentro del compromiso infectológico, se encuentran la infección recurrente y persistente por *Candida*, las infecciones bacterianas

por *S. aureus*, infecciones virales, herpes e infecciones por micobacterias.

También pueden asociar manifestaciones autoinmunes y aneurismas.

### Tratamiento y medidas de prevención de infecciones

El tratamiento de primera línea frente a una infección en curso por *Candida* es el fluconazol, seguido por itraconazol. Entre los fármacos de segunda y tercera línea, se encuentran voriconazol, equinocandinas o anfotericina liposomal. En pacientes seleccionados con enfermedad de difícil manejo, se recomienda el uso de inhibidores JAK (ruxolitinib) y se evalúa la posibilidad de ofrecerles un trasplante de precursores hematopoyéticos como tratamiento curativo, aunque esto se encuentra aún en evaluación y discusión.<sup>50</sup>

Profilaxis:

- Fluconazol: 5 mg/kg/día, una vez al día; máximo 400 mg.
- Itraconazol: 5 mg/kg/día, 2 veces por día, máximo 200-400 mg/día.
- Voriconazol y posaconazol (como alternativa).
- Tratamiento tópico: nistatina.
- Profilaxis antibiótica: trimetoprima-sulfametoxazol 5 mg/kg/día, vía oral, todos los días.

### ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo heterogéneo de desórdenes del sistema inmune innato, caracterizados por inflamación estéril, en ausencia de autoanticuerpos patogénicos o linfocitos T autorreactivos. Son entidades con inflamación sistémica que se presentan en su mayoría en etapas tempranas de la vida con fiebre, erupciones cutáneas y un patrón específico de inflamación orgánica aséptica para cada una de ellas.<sup>51</sup>

El número de entidades descritas a la fecha se encuentra en expansión, gracias a la disponibilidad de técnicas de secuenciación génica y a su mayor índice de sospecha.

El fenotipo clínico es variable; puede existir superposición entre enfermedades autoinflamatorias, inmunodeficiencias con susceptibilidad a infección y trastornos disregulatorios.

El conocimiento de la fisiopatología involucrada es fundamental para la clasificación y elección del tratamiento, aun sin contar con un diagnóstico molecular.

Las enfermedades autoinflamatorias

monogénicas se pueden clasificar según su característica clínica dominante<sup>52</sup> (por ejemplo, fiebre periódica) o su patogenia (por ejemplo, como trastornos de activación de IL-1 o NFκB).<sup>53</sup>

Las medidas generales de prevención de infecciones son las mismas que para el resto de los errores innatos de la inmunidad. Cabe destacar que la mayoría de las enfermedades autoinflamatorias no asocian susceptibilidad a infecciones. Sin embargo, debe estudiarse el compartimento humoral, celular y fagocítico en cada paciente para individualizar la indicación de quimioprofilaxis según los hallazgos.

Por otro lado, además de la inmunodeficiencia intrínseca propia del defecto genético, también debemos considerar que puede haber una inmunodeficiencia secundaria al tratamiento recibido en cada caso.<sup>54,55</sup>

### Consideraciones especiales en tratamiento

La indicación de profilaxis antibiótica de rutina en pacientes con enfermedades autoinflamatorias bajo tratamiento inmunomodulador no es una práctica habitual. Se sugiere la vigilancia estricta de infecciones y el tratamiento enérgico, teniendo en cuenta la susceptibilidad particular a la que predispone cada tratamiento inmunosupresor.

Con respecto a la profilaxis de neumonía por *P. jirovecii*, se recomienda la vigilancia de factores de riesgo e instituir en casos de CD4+ <250 cels/mm<sup>3</sup>, luego de 1 mes de iniciado el tratamiento inmunosupresor, linfocitos totales <600 cells/mm<sup>3</sup> o uso crónico de corticoides a alta dosis en combinación con otros agentes inmunosupresores.

### MEDIDAS GENERALES DE PREVENCIÓN DE INFECCIONES Y QUIMIOPROFILAXIS EN ADULTOS CON EII

Si bien los primeros EII fueron identificados en niños, en los últimos años se han diagnosticado un número cada vez mayor en adolescentes o adultos. En estos pacientes se deberán considerar otros aspectos muy importantes, la gran mayoría de soporte del especialista. Sin embargo, se describen algunas situaciones de conocimiento general.

- Trabajo: dependiendo del grado de complicación o limitación, puede ser necesario que la elección y desarrollo del trabajo se adecuen a la afección del paciente.
- Gestión de minusvalía: asesoramiento sobre el grado de minusvalía que puede corresponder por la presencia de una enfermedad crónica

sobre todo en aquellos casos que asocian complicaciones o secuelas importantes.

- Viajes al extranjero y vacaciones: planificación y coordinación con su equipo médico que permita desplazarse fuera de su lugar habitual de tratamiento durante semanas o meses garantizando la continuidad del tratamiento, sobre todo de la terapia sustitutiva con IGIV o IGSC.
- Control de vacunas que se solicitan para viajar a algunos destinos: se evaluará en contexto de cada inmunodeficiencia.
- Deportes y pasatiempos: contribuyen a que el paciente alcance un mayor estado de normalidad.
- Nutrición: dieta balanceada, esencial para el control de infecciones. Cuidados especiales de nutrición en pacientes que asocian enfermedad inflamatoria o infecciosa intestinal o con síndrome de malabsorción.
- Apoyo psicológico: es importante establecer un diálogo permanente en el entorno familiar, con sus médicos, enfermeras o en grupos de apoyo.
- Hábitos tóxicos: máximo esfuerzo para evitarlos; el consumo de otro tipo de drogas puede suponer un factor añadido de mala evolución.
- Enfermedades autoinmunes y neoplasias: aplicar protocolos especiales para la prevención de infecciones mientras se utilizan tratamientos inmunosupresores.
- Embarazo y consejo genético: tener en cuenta que ciertos EII se transmiten a la descendencia y otros no. Solicitar asesoramiento genético para la evaluación individual de cada enfermedad.
- Fertilidad y embarazo: es un área por explorar; existen pocas guías y consejos sobre el tema. ■

### REFERENCIAS

1. Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica. Medidas de prevención de infecciones y quimioprofilaxis en las inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(3):267-73.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1):66-81.
3. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1(6):573-82.
4. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(10):1462-70.
5. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J*

- Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(3):733-42.
6. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, et al. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15061.
  7. Sullivan KE, Stiehm R (ed). Stiehm's immune deficiencies: Inborn errors of immunity. 2nd ed. London: Academic Press; 2020. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128167687/stiehms-immune-deficiencies>
  8. Dorsey MJ, Wright NAM, Chaimowitz NS, Dávila Saldaña BJ, et al. Infections in Infants with SCID: Isolation, Infection Screening, and Prophylaxis in PIDTC Centers. *J Clin Immunol.* 2021; 41(1):38-50.
  9. Barkai G, Somech R, Stauber T, Barziali A, Greenberger S. Bacille Calmette-Guerin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Infect Dis (Lond).* 2019; 51(8):585-92.
  10. Cocchi N, Jacobsen E M, Hoening M, Schulz A, Schuetz C. BCG Disease in SCID: Three Decades of Experience in a Pediatric Transplant Center. *J Clin Immunol.* 2022; 42(1):195-8.
  11. Ferrua F, Galimberti E, Courteille V, Slatter MA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(6):2238-53.
  12. Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, Scholl PR, et al. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 2016; 36(5):490-501.
  13. Cirillo E, Polizzi A, Soresina A, Prencipe R, et al. Progressive Depletion of B and T Lymphocytes in Patients with Ataxia Telangiectasia: Results of the Italian Primary Immunodeficiency Network. *J Clin Immunol.* 2022; 42(4):783-97.
  14. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr.* 1994; 125(6 Pt 1):876-85.
  15. Cavannaugh C, Ochs HD, Buchbinder D. Diagnosis and clinical management of Wiskott-Aldrich syndrome: current and emerging techniques. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022; 18(6):609-23.
  16. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol.* 2019; 18(4):647-55.
  17. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol.* 2018; 38(1):13-27.
  18. Stadler P, Renner ED, Milner J, Wollenberg A. Inborn Error of Immunity or Atopic Dermatitis: When to be Concerned and How to Investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(4):1501-7.
  19. Vakkilainen S, Taskinen M, Mäkitie O. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: Pathogenesis, clinical course and management. *Scand J Immunol.* 2020; 92(4):e12913.
  20. Vakkilainen S, Kleino L, Honkanen J, Salo H, et al. The Safety and Efficacy of Live Viral Vaccines in Patients With Cartilage-Hair Hypoplasia. *Front Immunol.* 2020; 11:2020.
  21. Del Borrello G, Miano M, Micalizzi C, Lupia M, et al. Siroliimus Restores Erythropoiesis and Controls Immune Dysregulation in a Child With Cartilage-Hair Hypoplasia: A Case Report. *Front Immunol.* 2022; 13:893000.
  22. Rezaei N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Ochs HD. Indications and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011; 7(3):301-16.
  23. Pérez E, Bonilla FA, Orange JS, Ballow M. Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front Immunol.* 2017; 8:586.
  24. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(2):584-93. e7.
  25. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022; 77(7):1961-90.
  26. Vazquez DO, Josviack DO, Fantini CA, Fili N, et al. Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento del Angioedema Hereditario. *Rev Alerg Mex.* 2021; 68(Suppl 2):s1-22.
  27. Erker C, Harker-murray P, Talano J. Usual and Unusual Manifestations of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64(1):91-109.
  28. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(5):1186-205.e1-78.
  29. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med.* 2022; 50(5):860-72.
  30. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, Hines M, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5):1508-17.
  31. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(3):309-18.
  32. Cetica V, Sieni E, Pende F, Danesino C, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(1):188-96.
  33. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48(2):124-31.
  34. Zhang K, Wakefield E, Marsh R, Adam MP, et al. Lymphoproliferative Disease, X-Linked. 2004 Feb 27 [updated 2016 Jun 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, et al. (eds). Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
  35. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull.* 2016; 118(1):50-63.
  36. Sugui JA, Peterson SW, Clark LP, Nardone G, et al. *Aspergillus tanneri* sp. nov., a new pathogen that causes invasive disease refractory to antifungal therapy. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(10):3309-17.
  37. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(24):2416-22.
  38. Åhlin A, Fugeläng J, de Boer M, Ringden O, et al. Chronic granulomatous disease – haematopoietic stem cell transplantation versus conventional treatment. *Acta Paediatr.* 2013; 102(11):1087-94.
  39. Puck JM, Holland SM. Hyper IgE Syndrome (STAT3 Defect). In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds). Stiehm's Immune Deficiencies. London: Elsevier; 2014. Págs.253-65.
  40. Flinn AM, Cant A, Leahy TR, Butler KM, Gennery AR. Autosomal Dominant Hyper IgE Syndrome –Treatment Strategies and Clinical Outcomes. *J Clin Immunol.* 2016; 36(2):107-9.

41. Freeman AF, Olivier KN. Hyper-IgE Syndromes and the Lung. *Clin Chest Med*. 2016; 37(3):557-67.
42. Rosenzweig S, Holland S. Macrophage Defects. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds). *Stiehm's Immune Deficiencies*. London: Elsevier; 2014. Págs.649-61.
43. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity. *Semin Immunol*. 2014; 26(6):454-70.
44. MacFadden DR, Bogoch II, Andrews JR. Advances in diagnosis, treatment, and prevention of invasive *Salmonella* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29(5):453-8.
45. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I $\kappa$ B $\alpha$  deficiency. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24(3):490-7.
46. McDonald D, Geha RS. Human Immunodeficiencies Resulting from Defective NF- $\kappa$ B Activation. In Sullivan KE, Stiehm ER (eds). *Stiehm's Immune Deficiencies*. London: Elsevier; 2014. Págs.665-84.
47. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1):328-35.
48. de Jon SJ, Imahorn E, Itin P, Uitto J, et al. Epidermodysplasia verruciformis: Inborn errors of immunity to human beta-papillomaviruses. *Front Microbiol*. 2018; 9:1222.
49. Boisson B, Zhang SY, Casanova JL, Puel A. Inherited disorders of TLR, IL-1R, and NF $\kappa$ B immunity. In: Sullivan KE, Stiehm R (ed). *Stiehm's immune deficiencies: Inborn errors of immunity*. 2nd ed. London: Academic Press; 2020. Págs.869-83.
50. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016; 127(25):3154-64.
51. Montealegre Sanchez GA, Almeida de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 39(4):701-34.
52. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*. 2013; 147(3):155-74.
53. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(4):222-37.
54. Gedik KC, Lamot L, Romano M, Demirkaya E, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/ American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(5):601-13.
55. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis, Management and Monitoring of the Interleukin-1 Mediated Autoinflammatory Diseases: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency, and Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(7):907-21.