



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

“TÍTULO DE TESIS”

**Prevalencia y Caracterización Clínica de Tuberculosis Cutánea,
en pacientes pediátricos con Inmunodeficiencias Primarias:
Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría, en el período
comprendido del 2000-2018**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
SUBESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. MARIA FERNANDA ORTIZ JARAMILLO

TUTOR:

DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ.

COTUTOR:

DR. JUAN CARLOS BUSTAMANTE OGANDO





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



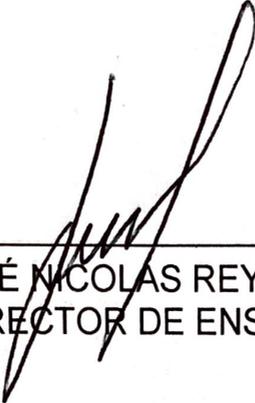
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

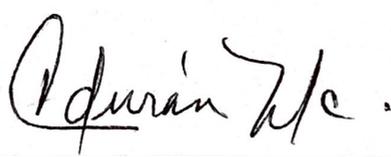
**PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE
TUBERCULOSIS CUTÁNEA, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: EXPERIENCIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, EN EL PERÍODO
COMPRENDIDO DEL 2000-2018**



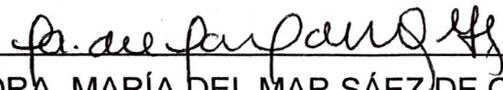
DR. JOSÉ NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. LOURDES CAROLA DURÁN MCKINSTER
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ
TUTOR DE TESIS



DR. JUAN CARLOS BUSTAMANTE OGANDO
COTUTOR DE TESIS

ÍNDICE

Resumen estructurado.....	2
Antecedentes.....	3
Planteamiento del problema.....	41
Justificación.....	41
Preguntas de investigación	42
Hipótesis.....	42
Objetivo general.....	42
Diseño de estudio.....	43
Población de estudio.....	43
Criterios de selección.....	43
Definición operacional de variables.....	44
Metodología.....	45
Tamaño de muestra y análisis estadístico.....	45
Consideraciones éticas.....	46
Resultados.....	46
Discusión.....	50
Conclusiones.....	54
Bibliografía	55
Cuadros.....	63
Figuras	70
Anexos	77

Prevalencia y caracterización clínica de Tuberculosis cutánea, en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias: Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría, en el período comprendido del 2000-2018.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: Las inmunodeficiencias primarias (IDP) tienen una prevalencia aproximada de 1 en 2000 nacidos vivos. La tuberculosis cutánea (TBc) representa el 1-2% de las tuberculosis extrapulmonares y está causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Existe escasa información sobre la prevalencia y características clínicas de la TBc en pacientes pediátricos con IDP.

Objetivo: Conocer la prevalencia y características clínicas de TBc en pacientes pediátricos con IDPs del INP.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo en el cual se incluyeron pacientes con pediátricos con IDPs y TBc estudiados en un periodo de 19 años.

Resultados: La prevalencia estimada de TBc en pacientes con IDP fue de 4.6 por cada 1000 casos. Se encontraron el periodo de estudio 6 pacientes con TBc confirmada e IDP: 4 con inmunodeficiencia combinada grave, 1 con enfermedad granulomatosa crónica y 1 paciente con neutropenia congénita. Cinco casos correspondieron a BCGosis y 1 a TBc verdadera del tipo tuberculosis luposa. En 4 pacientes existió evidencia de aplicación de BCG al nacimiento. En 2 de los 5 pacientes con BCGosis se realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) con buena respuesta. Tres pacientes fallecieron.

Conclusiones: La inmunodeficiencia combinada severa fue la IDP más relacionada con tuberTBc. La mayoría de los casos correspondieron a BCGosis, por lo que se insiste en la recomendación de retrasar la aplicación de la vacuna BCG para evitar las complicaciones que pueden ser mortales. El tratamiento de la BCGosis es complicado y requiere del TCPH para restaurar la inmunidad contra el bacilo.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria, tuberculosis cutánea, BCGosis.

ANTECEDENTES.

TUBERCULOSIS CUTÁNEA

Generalidades

La tuberculosis (TB) es infección causada por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, descubierto por Roberto Koch en 1882¹. Este complejo incluye a *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae* y *M. pinnipedi*². La alta prevalencia de la tuberculosis en todo el mundo, su naturaleza transmisible y la significativa morbilidad y mortalidad asociadas con esta infección colocan a la TB como un importante problema de salud pública^{3,4}.

Según el reporte de la OMS del 2018, se considera una enfermedad mortal, ya que ha causado alrededor de 1.3 millones de muertes y 10 millones de casos en 2017. Se estima que 1,700 millones de personas, casi una cuarta parte de la población mundial, están infectadas de forma latente con *Mycobacterium tuberculosis*. Dado que el riesgo de que la infección latente progrese a tuberculosis clínica es de 5 a 15%, prevenir la infección por *M. tuberculosis* es una prioridad⁵.

La tuberculosis cutánea (TBc) se documentó por primera vez en 1826, cuando Laennec informó su propia "verruga del traficante", una lesión que probablemente representaba la tuberculosis verrucosa cutis, una variante de la Tb resultado de la inoculación directa del organismo en la piel.²

Es una manifestación de TB relativamente poco común, que representa solo del 1 al 2 por ciento de todos los casos^{6,7}. Al igual que para otras formas de TB, la forma cutánea ha resurgido en partes del mundo donde la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis multirresistente son prevalentes^{7,8}.

M. tuberculosis, es el organismo causal más frecuente de la TBc. Sin embargo, *M. bovis* y la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) – una vacuna compuesta de *M. bovis* atenuado, también se han asociado con el desarrollo de lesiones cutáneas⁸.

La presentación morfológica de la TB en la piel depende de factores como la vía de inoculación de la bacteria en la piel, el estado inmune del huésped y la presencia o ausencia de sensibilización del huésped a *M. tuberculosis*; pudiéndose observar pápulas inflamatorias, placas verrugosas, nódulos supurativos, úlceras crónicas, entre otros^{9,10}.

Clasificación

La TBc se clasifica en forma clásica de acuerdo a la vía de inoculación, como puede observarse en el cuadro 1. Si bien la mayoría de los casos surgen por

diseminación contigua o hematológica a la piel desde un foco endógeno de infección, la entrada directa de *M. tuberculosis* en la piel, ocasionalmente ocasiona infección localizada^{9,11}.

La TBc puede ser también clasificada de acuerdo a la carga bacteriana en las lesiones cutáneas. Las formas multibacilares (bacilos fácilmente detectables en tejido o exudado) incluyen la inoculación primaria, la escrofuloderma, la tuberculosis *cutis orificialis*, la tuberculosis miliar aguda y el absceso tuberculoso metastásico (ver anexo 2). Las formas paucibacilares (bacilos difíciles de detectar en tejido o exudado) incluyen a la tuberculosis verrucosa *cutis* y el lupus *vulgaris*¹².

Las tuberculides son una categoría separada que probablemente representen reacciones de hipersensibilidad a los antígenos micobacterianos, en lugar de manifestaciones de infección cutánea local. Los trastornos incluidos en esta categoría incluyen a la tuberculide papulonecrotica, el liquen escrofuloso y el eritema indurado de Bazin¹³.

Patogenia

La primoinfección cutánea es excepcional y se presenta en individuos sin inmunidad natural o adquirida, se manifiesta por un nódulo cutáneo, linfangitis y adenopatías¹⁴.

La mayoría de los casos de TBc se deben a reinfección exógena o endógena. La reinfección endógena se presenta a partir de una lesión tuberculosa del mismo sujeto por contigüidad, o de un foco tuberculoso subyacente como huesos, articulaciones, vainas tendinosas, ganglios. Puede también ocurrir por vía linfática y hematológica, en la cual los bacilos llegan a la piel por el torrente sanguíneo procedentes de un foco tuberculoso visceral. En la infección exógena, los bacilos invaden la piel desde el exterior, originando una úlcera, el chancro de inoculación o primoinfección cutánea tuberculosa¹⁴.

En la TBc, la micobacteria llega a la piel, se reproduce intracelularmente y se presenta una migración de polimorfonucleares y células mononucleares, además del desarrollo posterior de las células epiteliales hasta llegar a la necrosis. Dentro del organismo, el bacilo se multiplica de manera progresiva y origina las formas fijas o habitadas; también el huésped puede lograr controlar su multiplicación y es cuando sobrevienen las formas no habitadas o hiperérgicas denominadas tuberculides, que se observan en personas con inmunidad moderada o alta. El contacto con el bacilo puede detectarse mediante positividad a la tuberculina o al derivado proteico purificado PPD. Esta reacción no mide la actividad o gravedad del padecimiento.

La probabilidad de manifestaciones cutáneas específicas de la infección por *M. tuberculosis* varía según las múltiples características del huésped, como la edad, el sexo y el estado de salud^{15,16}. Por ejemplo la inoculación primaria, la escrofuloderma y el liquen escrofuloso afectan comúnmente a niños; mientras que

las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar lupus vulgar y eritema indurado de Bazin. Por otro lado, una pobre inmunidad contra *M. tuberculosis* es un factor de riesgo para tuberculosis *cutis orificialis*, absceso tuberculoso metastásico y tuberculosis miliar aguda^{4,9}. Los niveles más altos de inmunidad contra *M. tuberculosis* están relacionados con tuberculosis verrucosa cutis, lupus vulgar y tuberculides⁹.

Formas Clínicas

El *chancro tuberculoso o complejo cutáneo primario* es una forma rara de infección exógena que se adquiere al manipular productos de animales o seres humanos que han tenido TB activa. Se observa en niños que no fueron vacunados y tienen contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar. También han sido informados casos en heridas quirúrgicas, tatuajes y sitios de "piercing". Se caracteriza por la aparición en el sitio de la inoculación, después de 2 a 4 semanas del contacto, de un nódulo que se ulcera. A menudo hay diseminación a ganglios linfáticos regionales, siendo al complejo de Ghon en los pulmones. Generalmente ocurre regresión espontánea con cicatrización y calcificación de ganglios linfáticos, resolviendo en dos a cinco meses¹⁷.

La prueba de la tuberculina (PPD) es inicialmente negativa, pero se positiviza durante el curso de la enfermedad (generalmente después de 15 días).

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran aquellas enfermedades que pueden presentar patrón esporotricoides como esporotricosis, leishmaniasis, micobacteriosis atípica, sífilis, enfermedad por arañazo de gato y tularemia.

La histopatología muestra al inicio una reacción inflamatoria neutrófila aguda y zonas necróticas. Después de 3 a 6 semanas, la lesión adquiere apariencia granulomatosa con células gigantes y disminución del número de bacilos¹⁷.

La *escrofuloderma o tuberculosis colicuativa* es la forma más común y frecuente en México (51%), ocurre en niños y jóvenes desnutridos. La ruta de infección es siempre endógena, generalmente secundaria a tuberculosis ganglionar, ósea o articular; el bacilo llega por vía sistémica o linfática a la piel.

Las lesiones cutáneas inician con una piel eritematosa, infiltrada, posteriormente se forma un nódulo que se reblandece y abre en semanas, dejando salir pus. Cuando esto sucede ya otras lesiones semejantes han iniciado su evolución y pronto toda la región se convierte en un plastrón endurecido con orificios fistulosos, nódulos, gomas y abscesos fríos. Se localizan en sitios donde hay ganglios como las regiones supraclaviculares, inguinocrural, cervical y axilar; pueden observarse también en región esternal, codos, rodillas y maléolos. Algunos pacientes inician con cicatrización espontánea presentando cicatrices deformantes y retráctiles que impiden los movimientos.

Se acompaña de síntomas generales con febrícula o franca fiebre, anorexia y pérdida de peso. Los pacientes pueden además presentar síntomas de TB pulmonar activa: tos productiva, disnea y dolor torácico.

En la histopatología se observa un granuloma tuberculoide con necrosis caseosa en forma de cuña. Los bacilos son fácilmente vistos en material de biopsia y / o en examen directo. El PPD es fuertemente positivo¹⁷.

Los diagnósticos diferenciales incluyen gomas y enfermedades fistulosas, como la sífilis terciaria, paracoccidioidomicosis, actinomicosis, hidradenitis supurativa y linfogranuloma venéreo.

El *lupus vulgar* o TB luposa es una forma de TBc crónica y progresiva, presente en niños y jóvenes, con predominio del género femenino, sobretodo en individuos previamente sensibilizados, con una reacción de hipersensibilidad retardada fuertemente positiva al PPD. La infección endógena ocurre por vía linfohematógena o por continuidad, y raramente por vía exógenas.

La lesión fundamental de lupus vulgar es el nódulo denominado "lupoma" que se cubre de escamas y verrugosidades que lo ocultan; puede formar placas eritematosas, verrugosas, circulares, bien delimitadas de crecimiento centrífugo y cicatrización central con tendencia a la ulceración. La apariencia clásica a la diascopía se describe como "nódulos de jalea de manzana".

La topografía clásica es en cara a nivel de mejillas, dorso de nariz con disposición en mariposa y pabellones auriculares. Otras localizaciones son mucosa nasal, miembros superiores e inferiores. Si las lesiones afectan el lóbulo de la oreja pueden adquirir un aspecto tumoral.

La histopatología de lupus vulgar muestra hiperplasia pseudoepiteliomatosa y granulomas bien desarrollados, con escasa necrosis caseosa e infiltrado inflamatorio inespecífico sin bacilos visibles. El cultivo suele ser negativo y el resultado de PPD positivo.

La *tuberculosis verrucosa cutis* aparece como una pápula indolora, aislada, verrugosa o pápulas múltiples, de evolución lenta y espontánea, sin adenopatías. Habitualmente están situadas en las extremidades, su localización más frecuente es en las manos y resulta de inoculación exógena. En ocasiones puede ocurrir autoinoculación. La prueba PPD es fuertemente positiva.

La histopatología muestra una hiperplasia pseudoepiteliomatosa, hiperqueratosis, granulomas tuberculoides con o sin necrosis y raramente con bacilos. La visualización de micobacterias y / o su aislamiento en un cultivo, son excepciones y no la regla¹⁷.

Como diagnóstico diferencial se deben considerar lesiones, tales como: paracoccidioidomicosis, leishmaniasis, esporotricosis, tuberculosis verrucosa,

cromomicosis, lobomicosis, micobacteriosis atípica, líquen plano hipertrófico, carcinoma verrugoso, yododerma, bromoderma, verruga vulgar, queratoacantoma centrífugo y pioderma vegetante.

La *tuberculosis orificial* resulta de la propagación de la TB en la unión mucocutánea de orificios naturales como boca, ano, vulva, uretra y paladar, debido a autoinoculación activa en los tejidos profundos.

Esta forma de cutánea de tuberculosis es rara y suele afectar a personas inmunocomprometidas.

La lesión más frecuente es una úlcera indolora con base fibrinosa y pseudomembranosa. En algunas ocasiones, no se presenta la úlcera, sin embargo, se pueden observar los restos de un tejido o placa hipertrófica de lupus vulgar.

Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de granulomas tuberculoideos con necrosis y ulceración, con abundantes bacilos. El cultivo es generalmente positivo, y la respuesta al PPD es negativa.

La tuberculosis miliar cutánea aguda es considerada una forma de tuberculosis miliar sistémica, ocurre en pacientes inmunocomprometidos y niños anérgicos, con PPD negativo. Se caracteriza por numerosas lesiones eritematosas papulovesiculares, ocasionalmente ulceronecrosantes, a veces con exantema exantemático. Cuando las pápulas sanan, dejan cicatrices hipocrómicas residuales. Las lesiones cutáneas son el resultado de bacteriemia y el foco primario a menudo se encuentra en los pulmones.

Histológicamente, se caracteriza por la presencia de granulomas tuberculoideos con necrosis y ulceración, con numerosos bacilos.

Las *tuberculides* pueden ser agudas o crónicas, y se pueden presentar ante TBc o incluso después de la vacunación con BCG. Las lesiones suelen distribuirse en forma simétrica y se consideran no habitadas (sin bacilos en las lesiones), aunque pueden demostrar baja positividad a la reacción en cadena de polimerasa. Actualmente solo se consideran tres tuberculides verdaderas: la forma papulonecrotica, el eritema indurado de Bazin y el líquen escrofuloso.

Las *tuberculides papulonecroticas* aparece como lesiones eritematosas simétricas, indoloras o lesiones papulonodulares violáceas, que evolucionan por brotes, dejando cicatrices depremidas, varioliformes, ubicadas en superficies extensoras de piernas y antebrazos, zonas dorsales de las manos y región glútea de niños y adultos jóvenes.

La histopatología revela vasculitis leucocitoclástica en lesiones tempranas y granuloma tuberculoide en las lesiones más antiguas. Otros hallazgos son

necrosis, asociada a prominente infiltrado perivascular de células mononucleares, sin bacilos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con pitiriasis liquenoide aguda, vasculitis necrosante y sífilis secundaria.

El *liquen escrofuloso* o tuberculide liquenoide se caracteriza por pápulas eritematosas pequeñas, brillantes, generalmente perifoliculares, cubiertas por una costra o por hiperqueratosis. Son asintomáticas y aparecen en su mayoría agrupadas, preferiblemente en el tronco. Los pacientes muestran una reacción positiva fuerte a PPD, que mide 18 mm o más. La historia de la vacunación con BCG está presente en aproximadamente el 70% de los pacientes.

La histopatología muestra granulomas superficiales con poca o ninguna necrosis caseosa en los folículos y glándulas sudoríparas o en medio de ellas. La presencia del bacilo es rara, aunque las pruebas de PCR han encontrado ADN de *M. tuberculosis* en estas lesiones.

El diagnóstico diferencial incluye liquen plano y liquen nitido, eccemátides, queratosis pilar, pitiriasis rubra pilar y sarcoidosis micropapular.

El *eritema indurado de Bazin* se caracteriza por nódulos eritematosos-violáceos indoloros, crónicos y recurrentes. También se presentan como placas, con tendencia a la ulceración central, lo que ocurre en el 30% de los casos. Las úlceras son poco profundas, con base eritematosa y puntos amarillentos. Algunos pacientes reportan dolor durante la presión. Puede precipitarse por clima frío o por estasis venosa y está en asociación con queratosis folicular.

Los estudios epidemiológicos demuestran mayores tasas en mujeres, adolescentes y adultos jóvenes, con predisposición en caucásicos. Además hay una alta incidencia en países de baja temperatura (meses más fríos) y una asociación aparente con trastornos circulatorios de extremidades inferiores y obesidad.

La enfermedad tiene un curso crónico y pueden aparecer nuevas lesiones durante el tratamiento. Clínicamente, el eritema indurado de Bazin puede imitar una variedad de condiciones que se presentan como nódulos crónicos en las extremidades inferiores, incluyendo eritema nudoso, poliarteritis cutánea, paniculitis pancreática, lupus profundo, sarcoidosis subcutánea y linfoma cutáneo de células T.

La histopatología consiste en un infiltrado granulomatoso tuberculoide, alteraciones vasculares y zonas de necrosis caseosa. El proceso se encuentra principalmente en la hipodermis, escenario central de las reacciones en las vénulas y las arterias de calibre pequeño a medio. El infiltrado está constituido por linfocitos, histiocitos, células epitelioides y células gigantes que se interponen entre los adipocitos.

Histopatología general de la TBc

Un hallazgo histopatológico característico en la TBc es el granuloma tuberculoide, una acumulación de histiocitos epitelioides y células gigantes tipo Langhans que muestra un grado variable de necrosis central de la caseificación y un borde periférico compuesto de numerosos linfocitos¹⁸. Aunque los granulomas tuberculoides son un hallazgo común en la TBc, su detección no confirma la presencia de TB y su ausencia no excluye el diagnóstico.

Pruebas de diagnóstico

Similar a la TB extracutánea, se utilizan múltiples estudios de diagnóstico para la evaluación de pacientes con sospecha de TBc. Las técnicas convencionales incluyen cultivo de micobacterias (el estándar de oro para el diagnóstico), frotis teñidos, biopsias lesionales y PPD. Sin embargo, en las variantes paucibacilares, el cultivo, los frotis y la histopatología a menudo no detectan la presencia de *M. tuberculosis* debido al número relativamente bajo de organismos en el tejido lesional. Tales pruebas tampoco son típicamente útiles para el diagnóstico de las tuberculides, en las cuales las micobacterias generalmente no se detectan en las lesiones cutáneas. El PPD puede ser positivo tanto en formas multibacilares como las paucibacilares de TBc; sin embargo, una prueba positiva solo identifica a las personas que han sido sensibilizadas a la TB y no confirma la infección activa. Las técnicas más recientes que se han desarrollado para la evaluación de pacientes con sospecha de TB incluyen ensayos de liberación de interferón gamma que, como el PPD, identifican a los pacientes que han estado expuestos a *M. tuberculosis* y pruebas de amplificación nucleica (por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa) que identifican ADN micobacteriano en tejido lesional. El papel que estas nuevas técnicas deberían desempeñar en el diagnóstico de la TB cutánea sigue siendo incierto¹⁸.

Actualmente el diagnóstico de TB incluye la detección, identificación de especies del complejo y determinación del agente etiológico. Además la presentación clínica sugestiva, los criterios de probabilidad incluyen: histopatología con granuloma tuberculoide con necrosis caseosa; o granuloma sin necrosis, pero con PPD positivo. El PPD o TB confirmada en otro órgano y una prueba terapéutica exitosa después de una semana, así como cultivos e identificación de especies (Lowenstein, Bactec, PCR) son de utilidad para confirmar el diagnóstico¹⁴.

El cultivo es un método de alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de la tuberculosis. Los métodos clásicos de cultivo de micobacterias utilizar muestras de siembra en medios sólidos: Lowenstein-Jensen y Ogawa-Kudoh. El tiempo para detectar el crecimiento bacteriano varía de 14 a 30 días y puede extenderse hasta ocho semanas¹⁷.

La identificación de especies de micobacterias es realizada por métodos fenotípicos, bioquímicos o utilizando técnicas moleculares.

El algoritmo sugerido para la evaluación de pacientes con sospecha de TBc se adjunta en anexo (ver anexo 1).

Inmunización con BCG

La inmunización con BCG es utilizada en México desde la década de los sesentas al ser una zona que se considera endémica para tuberculosis. La vacuna está compuesta de una micobacteria viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, misma que forma parte del complejo tuberculoso (MTB), y se denomina bacilo de Calmette-Guérin.

El bacilo de Calmette-Guérin es una micobacteria utilizada para la prevención de formas graves de tuberculosis como la tuberculosis miliar y de sistema nervioso central. Se han administrado más de 3 billones de dosis de la vacuna y la OMS recomienda su aplicación como dosis única en áreas endémicas para la enfermedad.

La evidencia apoya que la vacunación por BCG resulta en una disminución de incidencia tuberculosis en niños de 60% y el uso es justificado en naciones con alta prevalencia de la enfermedad. La aplicación de la vacuna no previene la tuberculosis pero si previene formas graves en niños ¹⁹.

La secuencia normal posterior a su aplicación es una infiltración de 10mm, catorce días después de la vacuna, seguido de una cicatriz bien formada no más de 4 meses después, la cual se torna plana. Aunque es esperado que se presente cierta inflamación local, en el niño sano no suelen ocurrir otros síntomas ²⁰.

Las complicaciones asociadas a la vacunación por BCG incluyen la linfadenitis en 0.4 casos por 1000 vacunas, así como úlceras o adenitis regional supurativa. Se reportan así mismo casos de abscesos subcutáneos, osteomielitis, artritis o granulomas hepáticos siendo en su mayoría complicaciones autolimitadas.

Los casos de diseminación del bacilo son más raros reportándose 1 caso por millón de aplicaciones. Otros estudios reportan una incidencia de diseminación fatal de 0.19 hasta 1.5 por millón de vacunas ²¹. Sin embargo, esta última complicación presenta una elevada mortalidad ya que suele presentarse cuando existe un problema inmunológico de base. Reportes de caso a lo largo de 16 años identificaron una inmunodeficiencia de base en el 86% de los pacientes que presentaron diseminación ²².

Diagnóstico

El diagnóstico de la complicación por la vacuna de BCG en inmunodeficiencia primaria se ve limitado por la dificultad para aislar *M. bovis* y así posteriormente poder identificar específicamente por medio de PCR al bacilo de Calmett Guerin, por este motivo se proponen varios criterios para su diagnóstico ²³. (ver anexo 3).

Diagnóstico Clínico.- Se lo puede hacer a través de síntomas localizados y diseminados. En el caso de los diseminados se encuentran: Fiebre, linfadenopatías y pérdida de peso ²² y pueden precederse de un síntoma inicial localizado como un absceso o linfadenopatía en el sitio de aplicación de la vacuna, considerándose también que la presentación clínica de la infección varía según la inmunodeficiencia subyacente que la ocasiona. Sin embargo en los pacientes con diagnóstico de IDCS y lesiones dérmicas debe considerarse la infección diseminada por BCG aunque no se presenten los síntomas sistémicos comunes ²⁴.

Diagnóstico Histológico.- Una biopsia del tejido afectado puede demostrar la infección por micobacterias con tinción de Ziehl-Neelsen (o báculo ácido alcohol resistente BAAAR) sin que la morfología permita distinguir el tipo de micobacteria que está ocasionando la enfermedad. La infección por BCG en 10 pacientes con inmunodeficiencia se suele diferenciarse de alguien considerado inmunocompetente en su presentación, pues generalmente lleva a una diseminación que puede ser fatal. Histológicamente a diferencia de los inmunocompetentes, la inflamación granulomatosa de estos pacientes presenta una población mixta con alto número de neutrófilos y formación de abscesos, pudiéndose encontrar BAAR+ en varios casos. Se presenta también proliferación difusa de histiocitos con un núcleo oval y número variable de neutrófilos ²⁵.

Diagnóstico molecular.- Es importante determinar que tipo de micobacteria está involucrada y diferenciar entre aquellas que forman el complejo tuberculoso: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium microti*. Las técnicas de PCR en materiales de biopsia han confirmado infección por complejo MTB y posteriormente se secuencian algunos primers adicionales, permitiendo esto la confirmación e identificación de *Mycobacterium bovis*. Lo ideal será identificar específicamente al báculo de Calmette-Guérin pues existen ya estudios diseñados en los últimos 10 años para este fin ²⁶; en base a elementos peculiares del genoma, como la región genómica designada Sen X3-Reg3, las técnicas moleculares por PCR permiten identificar y diferenciar por secuencia de PCR una micobacteria virulenta de BCG ²⁷. Teniendo una elevada sensibilidad y especificidad que es cercana al 100 % ²⁸.

Tratamiento

El tratamiento para infección secundaria a BCG tiene como manejo inicial el comienzo de antifímicos, recordando que de forma uniforme *M.bovis* es una micobacteria resistente a pirazinamida, por lo cual deberá sustituirse por alguna otra droga antifímica ante su diagnóstico ¹⁹. En el caso de infección diseminada el tratamiento debe ser agresivo, pues incluso a pesar de éste la mortalidad en los reportes se eleva a un 70% de los casos ²².

En el caso de los pacientes con IDCS el tratamiento definitivo se logrará con la reconstitución inmunológica que da el trasplante aunado a tratamiento antituberculoso. Sin embargo cuando los pacientes presentan infección diseminada previa al trasplante es importante mejorar sus condiciones para lograr llevar a cabo el procedimiento. En base a las observaciones sobre la inducción de

neutrófilos para secretar factor estimulante de colonia de macrófagos por medio de factor estimulante de colonias de granulocitos (por sus siglas en ingles GM-CSF)²⁹. Una terapia adyuvante que se ha reportado en casos aislados de pacientes con IDCS es el uso de GM-CFS²⁴.

Pronóstico

Cuando se presenta infección diseminada por BCG se considera que es secundaria a una inmunidad alterada, sin embargo existen reportes en la literatura en donde en la mitad de los casos descritos no se pudo asociar a una entidad de inmunodeficiencia en específico y a estos se les denominó idiopáticos, con una prevalencia de 0.59 por millón de niños vacunados. La evolución en estos pacientes es pobre, con una mortalidad de 50 a 60 %.

En la evolución clínica de infección secundaria a la vacunación por BCG se observó una variabilidad pronóstico de acuerdo al patrón histológico observado, ya sea tipo I con granuloma bien formado o tipo II con granuloma 12 difuso lepromatoso²⁵.

Los 14 pacientes reportados por Cassanova con diagnóstico de BCG diseminada idiopática pero que fueron trasplantados, tuvieron una sobrevivencia del 100% lo que enfatiza que es esencial para el tratamiento reestablecer la función inmunológica con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas³⁰.

Diversos reportes de caso muestran como el trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas puede ser exitoso para el tratamiento de pacientes con IDCS e infección por BCG, su realización es la única alternativa de curación para estos pacientes³¹.

INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Definición y clasificación.

El término "Inmunodeficiencia primaria" corresponde a trastornos resultantes en su mayoría heredados del sistema inmune.

La prevalencia de la inmunodeficiencia primaria (PID) se estima en aproximadamente 1 en 2000 nacidos vivos, y se han identificado más de 300 trastornos distintos^{32,33}. Los defectos moleculares subyacentes a muchos de estos trastornos se entienden ahora. Cada año, se identifican nuevos trastornos y se reconocen variantes más leves de PID conocidos en pacientes que sobreviven hasta la adolescencia y la edad adulta. Una serie de nuevas terapias médicas han proporcionado mejoras dramáticas en la esperanza de vida y la calidad de vida de las personas inmunodeficientes y su cuidado se está volviendo cada vez más complejo.

Se han descrito múltiples defectos aislados y trastornos combinados, que incluyen:
Inmunodeficiencias humorales.

Inmunodeficiencias combinadas graves.

Trastornos resultantes de defectos fagocíticos y del complemento³³.

Las categorías adicionales de inmunodeficiencia incluyen trastornos sindrómicos, inmunodeficiencias innatas, trastornos de desregulación inmunitaria, trastornos autoinflamatorios y variantes somáticas.

El tratamiento de los pacientes con IDP comienza con la identificación y el diagnóstico precoces. Las familias con niños afectados requieren asesoramiento sobre el riesgo de que ocurra el mismo trastorno en futuros niños. Si se identifica un embarazo afectado, las medidas para prevenir la infección y planificar terapias curativas comienzan al nacer. Los adultos afectados pueden buscar información sobre planificación familiar.

Características clínicas sugestivas de inmunodeficiencia.

Un neonato al nacer o en los primeros meses de vida puede presentar signos y síntomas que sugieran inmunodeficiencia. Éstas incluyen:

- Infección en cualquier sitio
- Falta de crecimiento
- Diarrea crónica
- Enfermedad cardíaca o pulmonar (baja saturación de oxígeno sugiere uno de estos problemas)
- Anomalías de la mucosa, como aftas, llagas en la boca y ulceraciones
- Erupciones cutáneas, anomalías pigmentarias o alopecia
- Petequias, melena, sangrado
- Linfadenopatía y / o hepatoesplenomegalia
- Apariencia sindrómica (facies anormal o habitus)
- Distensión abdominal
- Autoinmunidad
- Cirugía neonatal
- Retraso en la separación del cordón umbilical
- Infección debida a vacunas vivas (p. Ej., Rotavirus, Bacilo Calmette-Guérin [BCG], polio oral)

La presencia de cualquiera de las características enumeradas anteriormente debe llevar a la sospecha de una inmunodeficiencia primaria o secundaria. Se deben

tomar medidas para prevenir más exposiciones / infecciones cuando una o más de estas características están presentes. Se necesitan más estudios de historia y evaluación de laboratorio para establecer un diagnóstico definitivo.

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) incluye un grupo heterogéneo de condiciones genéticas, caracterizadas por profundas deficiencias en el número y función de las células T y en algunos tipos de células B, células asesinas o ambas. Si los niños con IDCG no son tratados de manera temprana presentan infecciones recurrentes y fallecen.

Mutaciones en diferentes genes que afectan la vía de señalización de las citocinas (p. ej., receptor g de IL-2 [IL2RG] e IL7RA), antígeno de procesamiento del receptor (p. ej., gen activador de la recombinación (1 [RAG1], RAG2 y CD3D), o procesamiento de nucleótidos (por ejemplo, adenosina desaminasa [ADA]) causa esta condición fatal en la infancia, a menos que se pueda lograr la reconstitución inmune.³⁴

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los pacientes con manifestaciones severas de otras condiciones sindrómicas podrían tener signos clínicos y síntomas consistentes con IDCG.³⁵ BCG, como otras vacunas vivas atenuadas, está absolutamente contraindicado en pacientes con IDCG.³⁶

Sin embargo, en los países que utilizan la vacuna de BCG, los niños son vacunados antes de que su inmunodeficiencia sea diagnosticada.

Las IDP son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que comprende más de 300 diferentes entidades clínicas, las cuales resultan en una amplia variedad de aberraciones que afectan las vías biológicas de desarrollo y diferenciación del sistema inmune. Las formas más severas de IDP están caracterizadas por infecciones recurrentes que ponen en peligro la vida. Para cada enfermedad, las claves diagnósticas son los hallazgos que proveen la clínica y el laboratorio. En estas patologías se observa sobreposición de manifestaciones de infección, malignidad, y desregulación inmune manifestada como autoinflamación, autoinmunidad y/o alergia.³⁷

Desafortunadamente, al ser un grupo de enfermedades "raras", no se sospechan y muchos pacientes tienen retraso en el diagnóstico y un pronóstico reservado de calidad de vida y muerte, por lo cual se han creado señales de alarma.³⁸

10 señales de alarma para sospecha de IDP.

- 1.-Cuatro o más infecciones de oído (otitis) en un año.
- 2.- Dos o más infecciones de senos paranasales (sinusitis) en un año.
- 3.- Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados.
- 4.- Dos o más neumonías en un año.
- 5.- Niño que no aumenta de peso ni crece normalmente

- 6.- Abscesos recurrentes en la piel u órganos.
- 7.- Hongos y/o aftas persistentes en la boca o en la piel.
- 8.- Necesidad de antibióticos intravenosos para aliviar las infecciones.
- 9.- Dos o más infecciones profundas incluyendo septicemia.
- 10.- Antecedentes familiares de infecciones recurrentes, inmunodeficiencias o muertes tempranas por causa desconocida o infecciosa

Es importante tomar en cuenta estas señales, así como realizar una historia clínica y una exploración física detalladas en aquellos pacientes con infecciones recurrentes ³⁹. (ver anexo 4 y 5)

En algunas ocasiones, la presencia de ciertos microorganismos nos orientará también sobre el defecto inmunológico afectado, como es el caso de la candidiasis mucocutánea, defectos en la vía del interferón, etc. (ver anexo 6).

Para completar nuestro estudio con estos pacientes es importante revisar también datos de laboratorio (ver anexo 7), que nos acercaran más a un probable diagnóstico, iniciando con una biometría hemática completa, perfil de inmunoglobulinas, etc.

DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS

La primera inmunodeficiencia primaria, descrita y estudiada como tal, fue en 1952, por el pediatra militar norteamericano, el Coronel Ogden Bruton, al describir a un varón de 8 años con infecciones bacterianas recurrentes desde los 4 años de edad, en particular causadas por *Streptococcus pneumoniae*. Bruton encontró que la fracción Gamma en las proteínas del suero en éste paciente, se encontraba ausente, por lo que posteriormente se denominó a esta entidad "Agammaglobulinemia" de Bruton. Así mismo, decidió administrarle al paciente, gammaglobulina subcutánea, presentando mejoría clínica y además niveles presentes de la fracción gamma en las proteínas del suero. A lo largo de los años se encontró que la deficiencia de IgG se debe a un defecto en una proteína **tirosin-cinasa** la cual participa en la maduración del linfocito B. Al estar defectuosa esta proteína, el linfocito B no termina su proceso de maduración, y al no haber linfocitos B maduros, no hay producción de anticuerpos ⁴⁰.

Las deficiencias de anticuerpos, son las inmunodeficiencias más comunes, hasta un **60%** de todas las inmunodeficiencias, son causadas por defectos en la producción de anticuerpos. El espectro clínico es muy amplio y muy variable, presentándose desde la disminución de todos los tipos de inmunoglobulinas con células B ausentes, que predisponga a infecciones severas, hasta una deficiencia selectiva de subclase de IgG que puede pasar desapercibida. La mayoría de estas inmunodeficiencias comparten algunas características como lo es inflamación crónica, infecciones recurrentes y autoinmunidad ⁴⁰.

Dentro de éste grupo se encuentra la inmunodeficiencia más frecuente de todas, que es la **deficiencia selectiva de IgA**, reportada con una incidencia hasta de 1:500. Otras inmunodeficiencias más frecuentes en este grupo son la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, y deficiencias de subclases de IgG. Otro de los defectos de anticuerpos más frecuente, pero en adultos es la inmunodeficiencia común variable que según LASID, en su último registro en 2015 se reportó en un 12% de pacientes con inmunodeficiencias primarias y actualmente se considera la inmunodeficiencia primaria con mayor prevalencia que requiere atención médica⁴⁰.

Fisiopatología

La fisiopatología en este grupo de inmunodeficiencias es muy variable, la formación de anticuerpos es mediada por una gran cantidad de genes, y dependiendo en qué parte en el proceso de formación de anticuerpos se encuentre el defecto, se va ver truncada o defectuosa la producción de éstos. Se pueden presentar desde defectos en genes que participan en el desarrollo del linfocito B y al truncar su desarrollo, no van a existir linfocitos B maduros, por lo tanto, no va a haber producción de anticuerpos, como es el caso de la **Agammaglobulinemia ligada al X** (o de Bruton), o defectos en el cambio de isotipo, hasta defectos muy puntuales como deleciones homocigóticas en algunos genes traduciéndose en deficiencias de subclases de IgG.⁴⁰

Manifestaciones

Dependen de qué tipo de anticuerpo esté defectuoso, si hay linfocitos B presentes o no y qué tan severo sea el defecto. Aunque podemos decir que la principal característica en este grupo es la hipogammaglobulinemia o disminución de niveles séricos de IgG.

Edad de inicio: Generalmente los pacientes con defectos en la producción de anticuerpos comienzan sus síntomas **después de los 6 meses** de edad, esto es debido a que los anticuerpos maternos (IgG) que pasan al feto por vía transplacentaria, dejan de estar presentes hasta los 6 meses y que es cuando empieza la producción de IgG del lactante. Al presentarse algún defecto de anticuerpos, generalmente debutan o empiezan a presentar procesos infecciosos⁴¹.

Abordaje diagnóstico

Cuando sospechamos por el cuadro clínico de una deficiencia de anticuerpos lo primero que tendremos que solicitar son niveles séricos de Inmunoglobulinas (Ig) G, A, M, E.

En aquellos pacientes que tienen niveles séricos normales de inmunoglobulinas (G, A, M, E), debemos solicitar subclases de IgG y evaluar la calidad y función de los anticuerpos específicos contra antígenos polisacáridos y proteicos en respuesta a vacunas.⁴²

En conclusión las deficiencias de anticuerpos son la forma más común de inmunodeficiencias primarias, y son enfermedades que resultan de una producción alterada o deficiente de anticuerpos, debido a un defecto molecular intrínseco a las células B o a un fracaso de las interacciones entre las células B y T.

Las deficiencias de anticuerpos se caracterizan por infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores e inferiores que pueden ser graves, principalmente por bacterias encapsuladas.

Otros hallazgos que podemos encontrar en estos pacientes son falla del crecimiento, diarrea crónica, fiebre recurrente, hiperplasia nodular linfóide a nivel intestinal, hepatoesplenomegalia y enfermedades autoinmunes.

Cuando sospechemos de una inmunodeficiencia humoral primaria se deben solicitar niveles séricos de inmunoglobulinas (A, G, M, E), títulos de anticuerpos específicos contra antígenos polisacáridos y proteicos, así como citometría de flujo para linfocitos B (CD19) y subpoblaciones de linfocitos B según sea el caso. Como parte del tratamiento se incluye Inmunoglobulina de remplazo ya sea intravenosa o subcutánea, control de infecciones, uso de antibióticos profilácticos, tratamiento de comorbilidades como rinitis alérgica, asma, etc. Aplicación de vacunas conjugadas.

En ausencia de un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, pueden presentar un incremento en la morbilidad y mortalidad temprana.

La historia clínica es el aspecto más importante para sospechar el diagnóstico de deficiencia de anticuerpos.

DEFICIENCIAS CELULARES Y COMBINADAS: INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES.

Las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por defectos monogénicos que afectan el desarrollo y/o la función de los linfocitos T, B y NK, resultando en compromiso de la inmunidad adaptativa celular y humoral. La definición operacional más aceptada es dada por la concentración de linfocitos T < 500 células /ul, y dependiendo del defecto genético, la ausencia de linfocitos B y NK permiten su ulterior clasificación como T-, B+/-, NK+/- . Estos defectos del sistema inmune representan el espectro más grave y letal de las inmunodeficiencias primarias (IDP) con una mortalidad cercana al 100% en los primeros dos años de vida si no reciben tratamiento oportuno y adecuado. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y la terapia génica (TG) en algunos casos, ofrecen la única opción de tratamiento curativo.

La incidencia general de IDCG en promedio es de 1 : 55,000 recién nacidos vivos (RNV). El análisis por grupo étnico, ubica al grupo de hispanos como el más afectado, con una incidencia estimada de 1 : 22,000 RNV (IC95% de 1 : 9,000 a 1 : 40,000) ⁴³.

El panorama epidemiológico de las IDP en México es poco claro. Tomando en cuenta el número de nacimientos por año de nuestro país (aproximadamente 2'500,000) y extrapolando la incidencia estimada para población estadounidense de 1 : 55,000, cada año nacerían aproximadamente 46 niños con IDCG. Si tomáramos en cuenta la incidencia estimada para el grupo étnico de hispanos, dicha cifra incrementaría a 114 niños con IDCG ⁴³.

La mayoría de estos pacientes mueren a causa de complicaciones infecciosas secundarias al defecto inmunológico de base, en muchos casos sin diagnóstico.

Fisiopatología

La inmunidad adaptativa es fundamental para la defensa contra un gran número de microorganismos, la inducción de tolerancia a antígenos propios y ambientales, y para la vigilancia y supresión de procesos tumorales. El componente celular de la inmunidad adaptativa está dado por los linfocitos T y B. El componente humoral de la inmunidad adaptativa está dado por los anticuerpos que son producidos por linfocitos B y células plasmáticas (linfocitos B especializados).

El defecto inmune principal en la mayoría de las inmunodeficiencias combinadas consiste en la ausencia y/o disfunción de los linfocitos T, lo que ocasiona compromiso en la activación de linfocitos B y disfunción variable en la inmunidad adaptativa tanto celular como humoral. Múltiples genes que codifican para proteínas involucradas en distintas vías de activación y funcionamiento de los linfocitos han sido identificados como causa del fenotipo clásico de inmunodeficiencia combinada grave ⁴³.

Desde el punto de vista fisiopatológico, las IDCG pueden dividirse funcionalmente en once grupos de acuerdo al defecto en los linfocitos T:

1. Defectos en el desarrollo de los linfocitos T.
2. Defectos en la presentación de antígenos por las células presentadoras de antígeno a los linfocitos T.
3. Defectos en la activación de los linfocitos T.
4. Defectos en las señales de co-estimulación entre linfocitos.
5. Defectos en la proliferación y/o en la adaptación metabólica de los linfocitos T.
6. Defectos que inducen quiescencia de los linfocitos T.
7. Defectos en la supervivencia y/o migración de los linfocitos T.
8. Defectos en la generación y/o el mantenimiento de linfocitos T de memoria.
9. Defectos en las funciones efectoras de los linfocitos T.

10. Defectos que inducen senescencia de los linfocitos T.

11. Defectos en las funciones reguladoras de los linfocitos T.

Desde el punto de vista práctico, las IDCG pueden clasificarse de acuerdo a las subpoblaciones de linfocitos presentes en el paciente, lo que se conoce como inmunofenotipo y se valora mediante citometría de flujo. Esta clasificación permite considerar las posibles causas genéticas y puede orientar al clínico para tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Etiología genética de la IDCG

Algunas de las ventajas que tiene la identificación de la etiología genética de una enfermedad son ⁴⁴:

- Estimar el pronóstico de cada paciente, en los casos que la enfermedad muestra una relación entre genotipo y fenotipo.
- Mejorar el asesoramiento genético hacia los pacientes y/o sus familiares.
- Posibilidad de diseñar mejores tratamientos, dirigidos específicamente a las moléculas implicadas en la enfermedad.
- Entender mejor la enfermedad y sus manifestaciones clínicas.
- Obtener nuevo conocimiento sobre el funcionamiento normal y anormal del sistema inmune, el cual podrá aplicarse también al entendimiento de fenómenos fisiológicos y de otras patologías más comunes con componente inmune.

Existen mutaciones en un gran número de genes que pueden causar IDCG. Si bien es importante y cada vez más necesario identificar el defecto genético que ocasiona la enfermedad, la confirmación de la mutación no debe ser un requisito para iniciar el tratamiento oportuno y agresivo de las complicaciones en estos pacientes, dado que el acceso a diagnóstico molecular aún es limitado en muchos sitios.

Tamizaje neonatal

En años recientes se ha implementado una prueba de cribado neonatal para IDCG por medio de la cuantificación de los círculos de escisión de ácido desoxirribonucleico (DNA) de la recombinación del receptor de células T (TRECs por sus siglas en inglés). Los TRECS se producen tras la recombinación de genes $V(D)J$ de las cadenas α y β del receptor de linfocitos T.

La prueba consiste en la detección de material genético que se “libera” de la doble cadena del ADN genómico germinal durante el proceso de generación de los receptores de células T. Este material genético que se escinde de la doble cadena de ADN germinal se estabiliza formando unos círculos (*i.e.* TRECs) ⁴⁴.

Este proceso ocurre en el timo, donde los precursores linfoides se desarrollan y diferencian en las distintas subpoblaciones de células T, por lo que la ausencia de TRECs traduce en ausencia de desarrollo y diferenciación de linfocitos T.

Esta prueba es utilizada actualmente en la mayoría de los Estados de Estados Unidos de Norte América, y se espera que pronto sea implementado en Europa y en otras regiones del mundo, incluyendo Latinoamérica. La muestra se analiza mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) a partir de sangre obtenida al nacimiento y almacenada en un papel filtro (carta de Guthrie) ⁴⁴.

La detección de IDCG mediante cribado neonatal ha permitido evitar complicaciones infecciosas y no infecciosas, así como ofrecer tratamiento definitivo (TCPH o terapia génica) a edad temprana y antes de que el paciente haya cursado con infecciones, lo cual ha permitido mejorar dramáticamente el pronóstico y supervivencia de los pacientes. La mayoría de mutaciones que causan IDCG, no permiten que se lleve a cabo este proceso, por lo que las concentraciones de TREC's están muy por debajo de lo normal o ausentes.

Cuadro clínico y diagnóstico

El cuadro clínico típico de los pacientes con IDCG suele iniciar antes de los seis meses de edad y consiste en: susceptibilidad incrementada a presentar infecciones graves y/o persistentes por cualquier tipo de microorganismos (bacterias, virus, hongos, micobacterias), falla de medro y diarrea crónica ⁴⁵.

En la exploración física se suele encontrar: ausencia de tejido linfóide (amígdalas y ganglios linfáticos), y ausencia de timo por estudios de imagen (radiografía de tórax y/o ultrasonido). Las pruebas de laboratorio iniciales ante la sospecha diagnóstica consisten en: biometría hemática que muestra en la mayoría de los casos linfopenia, niveles séricos de inmunoglobulinas disminuidos (hipogammaglobulinemia) y subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo que muestra número disminuido de linfocitos T (marcadores CD3+, CD4+, CD8+) con o sin disminución en el número de linfocitos B (marcador CD19+) y/o células NK (marcador CD16+CD56+) ⁴⁵.

Posteriormente se pueden realizar pruebas de laboratorio más avanzadas como son los estudios de linfoproliferación con distintos estímulos que muestran defectos en la activación y función de los linfocitos T. El diagnóstico definitivo se establece mediante la identificación de mutaciones en alguno de los genes implicados en esta patología.

En los últimos años, se han descrito casos de IDCG donde el timo está presente y el número de linfocitos es normal pero la función está muy disminuida o ausente, ocasionando un cuadro clínico indistinguible de las formas clásicas de la enfermedad.

Además de los estudios para integrar el diagnóstico de IDCG, es importante descartar infecciones por microorganismos específicos como: micobacterias, *Pneumocystis jiroveci*, citomegalovirus, bacterias gram negativas, virus respiratorios, hongos (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, entre otros).

IDCG y Aplicación de inmunizaciones con microorganismos vivos atenuados

1) Inmunización versus tuberculosis.

En toda Latinoamérica, con excepción de Ecuador, la aplicación de BCG es universal y ocurre en los primeros días de vida. Para los pacientes con IDCG esto representa un problema grave.

En un estudio multicéntrico reciente, donde se analizaron 349 pacientes con diagnóstico de IDCG que fueron inmunizados con BCG reportó una tasa de complicaciones asociadas a BCG de 51%; 34% correspondieron a infección diseminada y 17% fueron infecciones localizadas por BCG. Aquellos pacientes con IDCG vacunados en el primer mes de vida tuvieron el mayor riesgo de complicaciones y muerte que aquellos vacunados después del primer mes de vida (OR 2.03, IC95% 1.24 - 3.35; $P = 0.006$, y OR 2.12 IC95% 1.12 - 3.89; $P = < 0.001$ respectivamente) ⁴⁶.

Otro punto importante derivado del mismo estudio es que los pacientes con IDCG inmunizados con BCG deben recibir tratamiento antifímico aún en ausencia de signos o síntomas de complicaciones infecciosas asociadas a BCG, esto disminuye la mortalidad significativamente (i.e. 0/78 versus 46/160; $P < 0.001$).

2) Inmunización versus rotavirus.

La incorporación universal de la inmunización contra rotavirus también representa un problema grave en pacientes con IDCG. El 100% de los pacientes cursan con infección por los virus contenidos en la vacuna, y que pueden presentar un cuadro gastrointestinal agudo y grave, o bien diarrea crónica con falla de medro y excreción prolongada del virus, misma que resuelve sólo si el paciente recibe un tratamiento curativo (TCPH o TG).

3) Inmunización versus polio.

Durante el año 2014 participamos en un estudio multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud y la Fundación Jeffrey Modell para explorar la frecuencia de excreción prolongada de virus de la polio vacunal en pacientes con inmunodeficiencias primarias. Nuestro grupo incluyó 3 pacientes con IDCG, que estuvieron expuestos al contacto directo con familiares de primer grado (hermanos) inmunizados con OPV durante las campañas de vacunación. Ninguno de ellos cursó con complicaciones asociadas ni con excreción del virus. Sin embargo, en la literatura existen reportes de poliomiелitis parálitica asociada a

inmunización con la vacuna oral de polio (OPV) en pacientes con IDCG, por lo que la recomendación es evitar este tipo de inmunizaciones.

Tratamiento de ICGD

De forma general se puede dividir el tratamiento de los pacientes con IDCG en dos fases ⁴⁷:

Tratamiento de soporte, que se proporciona durante el período comprendido entre el diagnóstico y el tratamiento definitivo (TCPH o TG). Es muy importante recalcar que las medidas generales de tratamiento deberán iniciarse de inmediato ante la sospecha de esta enfermedad, con el fin de prevenir complicaciones infecciosas y no infecciosas, en caso de que se confirme el diagnóstico.

Las principales recomendaciones para el manejo de pacientes con sospecha o con diagnóstico confirmado de IDCG, y que deben implementarse desde el primer nivel de atención médica:

a) **Aislamiento protector.** Es recomendable mantener al paciente en un ambiente con baja exposición a agentes infecciosos. En caso de encontrarse hospitalizado y si es posible, se recomienda mantener en habitación aislada, utilizar medidas generales para aislamiento de contacto mediante el uso de bata única para el paciente, uso de cubrebocas por todas las personas que están en contacto con el paciente, lavado estricto de manos antes y después del contacto con el paciente, y limitar el número de personas (familiares y personal médico) que estarán en contacto con el paciente. Se debe prohibir estrictamente el contacto con el paciente a personas que presentan síntomas de infección respiratoria aguda.

b) **Suspender la aplicación de vacunas.** Se debe evitar la aplicación de vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados, primordialmente BCG, Sabin (vacuna oral contra polio), rotavirus y triple viral (sarampión, rubeóla, parotiditis). La administración de estas vacunas puede causar infecciones graves y diseminadas en los pacientes sin inmunidad celular.

c) **Administración de antibióticos profilácticos.** Se recomienda iniciar profilaxis antimicrobiana contra bacterias y hongos en todos los pacientes; el esquema más utilizado consiste en el uso diario de Trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX) a 5 mg/kg/día y de fluconazol a 5 mg/kg/día. En aquellos pacientes que han recibido BCG, se debe valorar el inicio de tratamiento antifúngico ante la posibilidad de infección activa por *Mycobacterium bovis*.

d) **Evitar lactancia materna** hasta confirmar ausencia de infección o seropositividad para citomegalovirus en la madre, dado que el virus puede ser transmitido por leche materna y en pacientes con SCID ocasiona infección crónica grave y difícil de tratar.

e) **Transfusiones con productos radiados y CMV-negativos.** En caso de requerir transfusiones se deben radiar los productos sanguíneos previo a la infusión con la finalidad de eliminar linfocitos residuales que podrían ocasionar enfermedad de injerto contra huésped en el paciente, así como sensibilización a aloantígenos. Se debe corroborar que el producto sanguíneo es negativo para infección por CMV.

f) **Administración de inmunoglobulina humana intravenosa.** Con el fin de restituir la inmunidad adaptativa humoral y prevenir complicaciones infecciosas, se debe administrar gammaglobulina intravenosa a dosis sustitutiva de 400 a 600 mg/kg/dosis cada 21 días. La dosis se debe ajustar para mantener el nivel de IgG sérica por arriba de 500 mg/dL y/o al paciente libre de infecciones.

g) **Diagnóstico oportuno y tratamiento agresivo de procesos infecciosos.** En la evaluación de pacientes con IDCG y sospecha de cuadros infecciosos, habrá que tener presente que estos pacientes habitualmente se infectan por microorganismos oportunistas, y suelen presentar manifestaciones clínicas leves o atípicas. Lo anterior permitirá iniciar tratamientos antimicrobianos de amplio espectro en forma empírica hasta obtener un diagnóstico microbiológico preciso. Se debe policultivar a los pacientes para tratar de aislar los gérmenes implicados y des-escalar antibióticos en cuanto sea posible.

h) **Soporte nutricional.** Es indispensable mantener una nutrición adecuada en cada paciente, acorde a las características clínicas particulares (nutrición enteral, nutrición parenteral).

i) **Referencia oportuna a un centro de tercer nivel de atención médica** con capacidad para el manejo integral del paciente mediante equipos multidisciplinarios de especialistas, y con capacidad para realizar TCPH o TG.

2. Tratamiento definitivo. El tratamiento curativo en pacientes con IDCG consiste en realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la mayoría de los casos. Hasta el momento, sólo algunos pacientes con IDCG por deficiencia de ADA y con IDCG ligado a X pueden ser candidatos a terapia génica.

El tratamiento definitivo de estos pacientes se llevará a cabo en un centro de alta especialidad que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, sin embargo, es importante que los médicos de primer contacto tengan conocimiento sobre algunos de los conceptos generales y requisitos para poder realizar este tipo de tratamientos.

En pacientes con IDCG que son trasplantados antes de los 3.5 meses de edad y sin procesos infecciosos activos la tasa de supervivencia es mayor al 95%. Por el contrario, la realización de TCPH a edades posteriores y la presencia de

infecciones activas o secuelas infecciosas al momento del trasplante empeoran el pronóstico ⁴⁷.

Para llevar a cabo un TCPH se requiere tomar en cuenta varios factores. El tiempo promedio necesario para llevar a cabo un TCPH es de 3 meses, incluyendo los siguientes procesos: la determinación del genotipo y fenotipo de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del paciente, la determinación y búsqueda de compatibilidad de HLA en familiares de primer grado (idealmente hermanos, pero también es posible que madre o padre sean donadores) ⁴⁷.

Si el paciente no cuenta con donadores relacionados compatibles, se prefiere la búsqueda de un donador no relacionado HLA-compatible (ya sea mediante búsqueda de CPH de cordón umbilical o CPH periféricas de donadores voluntarios registrados) y finalmente si no se cuenta con ninguna de las opciones anteriores, se puede optar por un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haplo-idéntico proveniente de cualquiera de los padres, preferentemente la madre.

Una de las limitantes principales del TCPH es el riesgo de desarrollar *enfermedad de injerto contra hospedero* (EICH), en la cual las células T del donador reconocen al receptor (paciente) como extraño y montan una respuesta en su contra causando afección en grado variable de varios órganos, principalmente: piel, intestino, hígado y pulmón. En términos generales, a mayor compatibilidad de HLA entre donador y receptor, menor será el riesgo de desarrollar EICH.

Ambas modalidades de tratamiento definitivo requieren preparación del paciente para recibir las CPH funcionales y favorecer el injerto de las mismas en la médula ósea. Esta preparación recibe el nombre de "acondicionamiento" y consiste en la administración de medicamentos citotóxicos para eliminar en medida de lo posible todas las células sanguíneas y hematopoyéticas presentes en el paciente, con la finalidad de liberar el "nicho" de las células progenitoras hematopoyéticas defectuosas, y que entonces las nuevas células puedan injertar, proliferar y diferenciarse para restituir un sistema inmune sano.

La terapia génica *ex vivo* utilizando células progenitoras hematopoyéticas (CD34+) autólogas consiste en la inserción de copias "correctas" del gen mutado mediante un vector viral, utilizando las CPH del propio paciente. Hasta el momento se ha utilizado esta modalidad de tratamiento en ensayos clínicos fase I/II/III para IDCG por deficiencia de ADA y IDCG ligado a X, demostrando excelentes resultados clínicos.

Las principales ventajas de esta modalidad de tratamiento, en comparación con TCPH, son:

1. No se requiere esperar a tener un donador compatible.
2. Teóricamente, no existe riesgo de desarrollar EICH.
3. Las dosis requeridas de medicamentos citotóxicos durante la fase de acondicionamiento son considerablemente menores, lo que reduce el riesgo de toxicidad y efectos adversos.

INMUNODEFICIENCIAS POR ALTERACIONES EN LA FAGOCITOSIS.

Fagocitosis y atracción de neutrófilos

Los neutrófilos son las células que primero responden a las infecciones bacterianas, y son las encargadas de capturarlas, ingerirlas y matarlas por medio de la fagocitosis ⁴⁸. Al ingresar bacterias al organismo la quimiotaxis atrae al neutrófilo y a las primeras líneas de defensa, secretando citocinas que ocasionan cambios en la superficie del endotelio por medio de expresión aumentada de moléculas llamadas selectinas que ligan al neutrófilo.

Estas moléculas generan enlaces de baja afinidad y ocasionan que el neutrófilo “ruede” sobre la superficie del endotelio. Conforme se secretan otras quimocinas el leucocito en rodamiento se une a receptores más fuertes, las integrinas, lo que genera un enlace de alta afinidad. Con la célula ya unida, las citocinas TNF- e IL-1, inducen a otras moléculas para una mayor adhesión con el endotelio ocasionando cambios en su citoesqueleto.

Cuando el leucocito está completamente adherido, los cambios en su conformación permiten la migración, proceso en el que participan varias proteínas, como CD 31. La expresión de las distintas combinaciones de moléculas de adhesión y citocinas será las que atraiga más a un tipo de célula ya sea neutrófilo o monocitos ⁴⁹.

Fagocitosis de microbios

Una vez en el sitio de de infección el fagocito ingiere a los microbios y lo interna mediante vesículas. En estos compartimientos tiene lugar la eliminación del microorganismo, proceso favorecido por la opsonización con anticuerpos, complemento y lectinas. La opsonización hace que los receptores de alta afinidad se expresen para lograr la fagocitosis.

La destrucción final del microbio se da por medio de la fusión de vacuolas fagocíticas a los lisosomas creando entre ambos un ambiente microbicida principalmente por 3 medios:

- 1) enzimas proteolíticas ya contenidas en vesículas
- 2) producción de especies reactivas de Oxígeno
- 3) intermediarios reactivos del nitrógeno, sobre todo Óxido nítrico.

Las especies reactivas de O₂ se producen por una enzima que tiene muchas subunidades que se ensamblan en la membrana fagolisosómica: la oxidasa de fosfato de nicotinamida adenina (NADPH) que tiene 5 subunidades y es la encargada del estallido respiratorio y generación de superóxido, peróxido de Hidrógeno y ácido hipocloroso

Es por medio de las moléculas de reconocimiento (PAMP) que se activa el estallido respiratorio activando la NADPH oxidasa. El resultado final de este proceso es la destrucción y digestión del microorganismo, con posterior liberación de los productos de degradación⁴⁸.

Defectos de fagocitosis

Las alteraciones causantes de inmunodeficiencias pueden presentarse a cualquier nivel: desde la producción de las células en la médula ósea, hasta reclutamiento, adhesión, migración y fagocitosis siendo varios los defectos descritos. En general se les puede dividir en 2 grandes grupos:

DEFECTOS ASOCIADOS A NEUTRÓFILOS	DEFECTOS DE SEÑALIZACIÓN a macrófagos
Neutropenias	Defecto del eje IL12-IFN
Defecto de adhesión leucocitaria	GATA 2
Deficiencia de gránulos	MyD88
Deficiencia de mieloperoxidasa	IRAK 4
Chediak Higashi	NEMO
Enfermedad granulomatosa crónica	Mutaciones específicas TLRs
	Alteración IL-17-STAT 1 (Hiper IgE, Sd de Job)

Modificado de Holland SM, 2015).

Hablando de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es importante sospechar varios datos de alarma como: muerte temprana familiar, complicación con vacunas de microorganismos vivos, mala respuesta a tratamientos habituales y un germen oportunista que nos podrían orientar a su etiología.

La EGC fue descrita tras 1 caso inicial en los cincuentas, tras la asociación notada por Bridge, Brendes y Good durante su ejercicio clínico en Minneapolis. Los autores relacionaron a 4 pacientes pediátricos que presentaron un cuadro clínico fatal con linfadenitis supurativa persistente, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares, alteraciones cutáneas y elevación de gammaglobulina, con reportes post mortem a la microscopia con lesiones extensas de características inflamatorias crónicas y granulomas sin organismos detectables por tinción.

En aquella serie solo 1 paciente mostraba en el árbol familiar afección en 3 generaciones de varones por rama materna, con 7 muertes tempranas de lactantes, ejemplificando un patrón de herencia ligado a X⁵⁰.

Los defectos en la fagocitosis constituyen del 9 al 18% del diagnóstico en pacientes con inmunodeficiencias primarias⁵¹, siendo un grupo que comparte algunas características clínicas comunes entre sí.

Uno de los órganos que frecuentemente se afecta son los tejidos blandos, presentando infecciones tanto en mucosas (periodontitis, úlceras) como cutáneas profundas y/o recurrentes.

Debido a la alteración en la fagocitosis, es característico que la inflamación por infección sea inadecuada y puede llegar a observarse marcada destrucción de tejido sin capacidad para limitar la infección ⁵².

Las primeras manifestaciones por alteraciones de fagocitosis, generalmente se observan desde la infancia temprana con alteraciones sobre todo a tejidos blandos como característica común y frecuentemente acompañado de alteración pulmonar con hipergammaglobulinemia reactiva secundaria.

En los pacientes con Enfermedad granulomatosa crónica existe un defecto en la activación de NADPH oxidasa a distintos niveles y la función especializada de neutrófilos para dar muerte a microorganismos está alterada.

Se reportan 5 genes estructurales que pueden alterar la NADPH oxidasa. En la mayor parte de los casos hay mutación en gp91phox (65%) con una herencia ligada al X, afectando a varones y siendo la mujer portadora de la enfermedad.

El 25% se relaciona con p47phox y el resto con los genes p67phox, p22phox y p40phox siendo estos últimos autosómicos recesivos ⁵³. Esta inmunodeficiencia es una enfermedad poco común (1:200,000), y se ocasiona por la alteración en el funcionamiento del estallido respiratorio con persistencia de infecciones por hongos y bacterias que pueden poner en compromiso la vida ⁵⁴.

Tal es la severidad de la alteración que el 80% de los pacientes sufre de infecciones severas antes de los 2 años de edad ⁵⁵. Los sitios más frecuentes de infección son pulmón, piel, ganglios linfáticos e hígado, y es notable la relativa especificidad de los microorganismos asociados a ésta.

La mayoría de las infecciones se deben a *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacea* (*Pseudomonas*), *Serratia marcescens*, *Nocardia* y *Aspergillus* ⁵⁴.

El tratamiento de EGC es difícil y largo, se da manejo con profilaxis antibiótica/antifúngica para los gérmenes más frecuentes: Trimetoprima con sulfametoxazol para *S.aureus* y para hongos como *Aspergillus* el itraconazol, medida que disminuye la frecuencia de infecciones por año. Además, debe darse tratamiento oportuno de infecciones y en casos de respuesta inflamatoria exagerada y/o obstructiva en distintos órganos (hígado, tubo digestivo, vía urinaria) puede usarse esteroide para disminuir la inflamación ⁵⁶.

Experimentos *in vitro* muestran que IFN- adicionado a granulocitos de pacientes con EGC corrige de manera parcial la producción de superóxidos por fagocitos y el tratamiento de la citocina vía subcutánea muestra beneficio significativo con lo que respecta a infecciones serias.

En general los pacientes presentan tendencia a recaídas y en algunos casos seleccionados se opta por trasplante de células hematopoyéticas ⁵⁷.

Aunque esta enfermedad es una de las más representativas del grupo, existen múltiples defectos que pueden alterar las células fagocíticas.

Defectos asociados a neutrófilos

Las principales alteraciones asociadas a neutrófilos son defecto en: 1) número, 2) movilidad (citoesqueleto y adhesión), 3) vesículas 4) quimio atracción y 5) proceso de fagocitosis.

*Neutropenias: Un grupo amplio de desórdenes pueden comprometer el número de neutrófilos, no existe un consenso uniforme de clasificación ⁵⁸.

*Defectos en el citoesqueleto y adhesión: Para que el neutrófilo pueda migrar dependerá de una adecuada movilización:

La adhesión leucocitaria tiene un rol primordial en el reclutamiento durante la inflamación; si hay dificultad para lograrlo los leucocitos no migrarán y secundariamente se presentará acumulación intravascular de células con leucocitosis, que es característica constante del síndrome de adhesión leucocitaria (Leucocyte Adhesion Deficiency, LAD). Se describen 3 tipos ⁵⁹.

*Defectos en el transporte vesicular

*Deficiencia en la quimiotaxis: La mutación de G6PC3 de la neutropenia congénita severa tipo cuatro cursa con alteración en los depósitos de glucosa 6 fosfato que regular la energía y almacenamiento de glucosa en retículo endoplásmico, por lo que su alteración altera la movilización de depósitos de calcio y con ello la quimiotaxis ⁶⁰.

*Defectos en la eliminación de microorganismos fagocitados: En este grupo se encuentra la EGC. Otra alteración es la deficiencia completa de la mieloperoxidasa que dará lugar a un defecto para eliminar algunas especies de hongos *C. albicans* y *A. fumigatus*, sin embargo, la mayoría de los individuos afectados están asintomáticos, a menos que se agreguen otras alteraciones secundarias como diabetes, por lo que no requieren profilaxis ⁶¹.

DEFECTOS EN LA SEÑALIZACIÓN DE MACRÓFAGOS

Los macrófagos derivan de la médula ósea y pasan al torrente circulatorio como monocitos, llegando a tejidos donde permanecen para constituir el sistema fagocítico mononuclear. Combaten principalmente bacterias, pero también ayudan en la defensa de virus y protozoos. Cuando se presentan las moléculas del patógeno se inicia la señal de peligro a la célula e inicia el proceso de fagocitosis que culminará con la liberación de factor NFκ traslocando el núcleo y liberando interferones e interleucinas que activarán a otras células. Se liberan además otras proteínas multifuncionales que reclutan células. Defectos en esta vía pueden ocasionar inmunodeficiencia y susceptibilidad a microorganismos intracelulares y algunos virus. Una de estas enfermedades constituye un grupo de defectos hereditarios asociado a susceptibilidad a infecciones por micobacterias, contemplando en este grupo distintos defectos con amplio espectro clínico.

Un sistema inmunitario con alteración en alguna de las células o vías de activación de la fagocitosis puede dar lugar a procesos infecciosos recurrentes por algunos microorganismos característicos, la alteración de los neutrófilos clásicamente con infecciones por *S. aureus* y *Aspergillus*; y los defectos de señalización salmonella y micobacterias no tuberculosas. Es importante que, ante el hallazgo de estas bacterias en pacientes con infecciones moderadas a severas, se busque intencionadamente una inmunodeficiencia primaria, realizando interrogatorio y búsqueda dirigida de datos de alarma junto con estudios complementarios.

DEFECTOS EN LA INMUNIDAD INNATA QUE PREDISPONEN A INFECCIÓN POR MICOBACTERIAS

El síndrome conocido como "Susceptibilidad Mendeliana a Enfermedad por Micobacterias" constituye un grupo heterogéneo de defectos genéticos caracterizados por infecciones graves o diseminadas por micobacterias de baja virulencia, incluyendo micobacterias no tuberculosas y bacilo Calmette-Guérin (BCG) presente en la vacuna contra tuberculosis. Algunos pacientes con estos defectos también tienen susceptibilidad aumentada a infecciones por *Salmonella*. La defensa contra micobacterias depende principalmente de una correcta coordinación entre la inmunidad innata y la adaptativa, específicamente la interacción mediante el eje de señalización interleucina 12 / interferón- γ , entre fagocitos mononucleares y células T. Se han identificado once defectos genéticos dentro de este grupo de IDPs (9 autosómicos y 2 ligados a X). El diagnóstico se puede realizar inicialmente mediante el estudio funcional del eje IL-12/IFN-gamma y se confirma mediante secuenciación de los genes potencialmente implicados.

La susceptibilidad mendeliana a la enfermedad micobacteriana (MSMD, por sus siglas en inglés) es una condición hereditaria rara definida por la susceptibilidad selectiva a las micobacterias débilmente virulentas, incluidas las vacunas de Bacille Calmette-Guérin (BCG) y diversas micobacterias ambientales, en pacientes sanos sin anormalidades inmunológicas excesivas.

Los pacientes con MSMD también pueden sufrir tuberculosis (auténtica), causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Una proporción considerable de pacientes con MSMD también presenta infecciones invasivas debidas a otros microorganismos intratrofóficos, como la *Salmonella*, o infecciones mucocutáneas causadas por la especie *Cándida* ^{62,63}.

También se han notificado otras enfermedades infecciosas, aunque más raramente. Primero deben excluirse las inmunodeficiencias adquiridas y hereditarias que confieren una predisposición a las enfermedades micobacterianas en el contexto de otras infecciones, antes de poder llegar al diagnóstico de MSMD.

Las formas más graves de MSMD conducen a un inicio temprano, diseminado, persistente T, enfermedad micobacteriana que amenaza la vida, mientras que las formas menos graves pueden tener un inicio tardío, estar relativamente

circunscritas, mejorar espontáneamente con la edad o incluso permanecer clínicamente silenciosas debido a una penetrancia incompleta.⁶³

Las manifestaciones clínicas son, por lo tanto, altamente variables. El síndrome de activación de macrófagos o vasculitis puede ocurrir en casos raros, probablemente como consecuencia de Infección no controlada. Desde el descubrimiento de su primera etiología genética en 1996, se ha informado sobre MSMD y se describió una lesión genética causal en 501 individuos de 356 parientes originarios de 57 países en cinco continentes. Durante este período, la disección genética de la MSMD en estos pacientes reveló que esta condición fue causada por errores innatos de la inmunidad IFN- γ . Estos hallazgos confirman que el IFN-, descrito por primera vez en 1965 como un IFN antiviral, es en realidad el factor de activación de macrófagos (MAF), como se muestra en 1983. Mutaciones de 11 genes diferentes (IL12B, IL12RB1, ISG15, TYK2, IRF8, SPPL2A, CYBB, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, NEMO) se ha demostrado que causan MSMD.⁶³

Los productos de todos estos genes están involucrados en la producción de IFN- γ (IL-12p40, IL-12R β 1, TYK2, SPPL2a, ISG15), la respuesta a IFN- γ (IFN- γ R1, IFN- γ R2, STAT1, gp91phox), o ambos (IRF8 y NEMO).

MSMD tiene una herencia autosómica recesivo (AR) (IL12RB1, IL12B, TYK2, IFNGR1, IFNGR2, ISG15, SPPL2A), dominante (AD) (IFNGR1), IFNGR2, STAT1, IRF8), o recesiva ligada al X (CYBB, NEMO).⁶³

Las lesiones genéticas causales incluyen variaciones de un solo nucleótido, pequeñas deleciones, duplicaciones, inserciones y variaciones en el número de copias. Desde la última revisión exhaustiva de MSMD en 2014, se han informado nuevos trastornos genéticos, causados por mutaciones de TYK217 y SPPL2A, (dos nuevas etiologías genéticas) e IFNGR2 (una nueva forma alélica).⁶³

También existen dos formas sindrómicas de MSMD informadas recientemente: deficiencias de AR ROR γ / ROR γ T y JAK1.

Otras etiologías informadas previamente de deficiencias de Síndrome de MSMD, AR STAT1/IRF8, deficiencia de AD GATA2, deficiencias de ROR γ / ROR γ T y JAK1 subyacen a las enfermedades micobacterianas en el contexto de otras infecciones.⁶³

Una nueva etiología genética: la deficiencia de AR SPPL2a.

Una nueva etiología genética de MSMD se ha descrito recientemente en tres pacientes de dos familias de Marruecos y Turquía que presentan la enfermedad BCG unos meses después de la vacunación. Los análisis de la secuenciación completa del exoma (WES) y el enlace del genoma completo (WGL) identificaron dos mutaciones homocigotas diferentes en el sitio de empalme en SPPL2A, c.733 + 1G> A o c.1328-1G> A, en pacientes de estas dos familias. Estas mutaciones en

el sitio de empalme interrumpen el ARNm, creando transcripciones aberrantes sin fugas y, en los sistemas de sobreexpresión, producen una falta de producción de proteínas o la producción de una proteína truncada. SPPL2A codifica el péptido señal peptidase-like 2 A (SPPL2a), una proteasa con múltiples sustratos, que incluye, en particular, el fragmento amino-terminal de la cadena invariante HLA (CD74), que se expresa mediante HLA clase II + células presentadoras de antígeno. La deficiencia de SPPL2a da como resultado un déficit de células dendríticas de tipo 2 convencionales (cDC2), probablemente a través de la acumulación del fragmento amino-terminal CD74.⁶³

También están asociadas las deficiencias de AD IRF8 y AR SPPL2a con un defecto de la producción de IFN- γ por células Th1* específicas de micobacterias, un subconjunto de células T CD4 + que secretan IFN- γ e IL-17A / F.39 Esto sugiere que cDC2 puede ser esencial para el cebado de células Th1 * a través de la presentación del antígeno micobacteriano.³⁹ La deficiencia de SPPL2a causa MSMD a través de un defecto cuantitativo de las cDC2 productoras de IL-12 e IL-23 y del deterioro de la producción de IFN- γ por las células Th1 * de memoria específicas de mycobacterium.

Deficiencia completa de AR TYK2 y MSMD.

La TYK2 humana es una Janus quinasa (JAK) involucrada en las vías de respuesta a IL-10, IL-12, IL-23 e IFN-alfa y beta. El primer paciente con deficiencia hereditaria completa de AR TYK2 se notificó en Japón en 2006. Tenía signos típicos de síndrome de hiperinmunoglobulina E (HIES): dermatitis atópica, niveles altos de IgE e infecciones cutáneas recurrentes de estafilococos. También tuvo infecciones por Salmonella no typhi, linfadenitis después de la vacunación con BCG y antecedentes de infecciones virales.⁶⁴

En 2015, se informó sobre otros siete pacientes de cinco familias no relacionadas de Argentina, Irán, Marruecos y Turquía, con mutaciones TYK2 homocigóticas sin sentido con una deficiencia completa de AR TYK2. Estos pacientes mostraron infecciones bacterianas y / o virales intracelulares, y ninguno tenía las características clásicas de síndrome de hiperinmunoglobulina E. Estos siete pacientes habían sido vacunados con BCG. Cuatro sufrieron reacciones adversas a BCG (localizadas o regionales (BCG-itis) o diseminadas (BCG-osis)), otro por tuberculosis abdominal, otro por tuberculosis miliar, y solo uno no tenía antecedentes de enfermedad micobacteriana. Es probable que su susceptibilidad a la enfermedad micobacteriana resulta de IL-12 deteriorada (pero no abolida) y respuestas de IL-23, que dan como resultado una producción defectuosa de IFN- γ por parte de las células T y NK (Figura 5 y Tabla 6).⁶⁴

Cuatro de los siete pacientes también padecían enfermedades virales, lo que concuerda con sus respuestas celulares deficientes a los IFN tipo I. Sin embargo, un paciente tenía un fenotipo clínico puro de MSMD, y dos tenían un fenotipo de tuberculosis aislada. Por lo tanto, hay una penetrancia incompleta para las

infecciones micobacterianas y virales en la deficiencia completa de AR TYK2. Curiosamente, se informó que un noveno paciente sufría HIES.

En general, entre los nueve pacientes con deficiencia completa de AR TYK2, cinco tenían antecedentes de enfermedad por BCG y, por lo tanto, mostraban un fenotipo de MSMD, debido a las respuestas celulares deficientes a IL-12 y IL-23.⁶⁴

Una nueva forma alélica de AR deficiencia parcial de IFN- γ R2

Una nueva forma de deficiencia parcial de IFN- γ R2 se describió recientemente en tres pacientes de dos familias de Turquía y la India.⁶⁵ Los tres pacientes desarrollaron enfermedad BCG después de la vacunación. Uno de los pacientes falleció a causa de la infección por *M. chelonae* a la edad de cinco años.⁶⁵ WES identificó mutaciones homocigotas en el primer o segundo codón de IFNGR2 (c.1A> G y c.4delC).⁶⁵ En un sistema de sobreexpresión, los dos produjeron proteínas mutantes, aunque en pequeñas cantidades, y su función se vio afectada, como lo demuestra la respuesta celular al IFN- γ .⁶⁵ Se obtuvieron resultados similares para los fibroblastos SV40 de pacientes, los linfocitos B transformados con Epstein-Barr (células EBV-B), células T CD4 + primarias y macrófagos derivados de monocitos (MDM) (homocigotos para c.1A> G).⁶⁵ Los tres pacientes tenían concentraciones plasmáticas elevadas de IFN- γ , según lo informado para los pacientes con otras formas de IFN-alfa R1 o Deficiencia de IFN-alfa R2.⁶⁵ El deterioro de la respuesta celular a IFN- γ fue más grave que en pacientes con formas reportadas previamente de deficiencia de IFN- γ R2 parcial reportada previamente, pero menos grave que en pacientes con AR completa deficiencia de IFN- γ R2.⁶⁵ Curiosamente, las dos mutaciones condujeron a un reinicio de la traducción en los codones proximales no canónicos ubicados dentro del péptido señal, en lugar de en los codones AUG más distales, el péptido de señal más corto generado fue suficiente para la entrada y el tráfico a través de la vía secretora. Por lo tanto, estos pacientes tenían niveles bajos de moléculas de IFN- γ R2 de tipo salvaje y de longitud completa en la superficie de sus células. Por el contrario, las mutaciones sin sentido que subyacen a las formas previamente reportadas de deficiencia parcial de AR IFN- γ R2 dan como resultado la expresión en la superficie celular de proteínas anormales y disfuncionales. Las mutaciones en el primer o segundo codón dan como resultado la producción de niveles muy bajos de proteínas IFN- γ R2 normales, es decir, una forma puramente cuantitativa de deficiencia parcial de IFN- γ R2 (Tabla 6).⁶⁵

Nuevas mutaciones en loci conocidos de MSMD

Desde 2014, se han informado 34 nuevas mutaciones causantes de enfermedades en seis loci MSMD, incluyendo IFNGR1, IFNGR2, IL12RB1, IL12B, STAT1, y NEMO. Curiosamente, las dos nuevas mutaciones hipomorfas de NEMO subyacen a las enfermedades micobacterianas sin displasia ectodérmica anhidrótica (EDA). Una de estas mutaciones (c.1-16G> C) se localiza en el exón no codificante 1B de NEMO. Tres pacientes portadores de esta mutación

presentaron enfermedad micobacteriana diseminada de inicio en la edad adulta. Se describió un efecto fundador para la conocida mutación p.W60 *, que es responsable de la deficiencia de IL-12p40.⁶⁶

Por el contrario, se han informado menos CNV, pero los identificados incluyen una eliminación completa del gen IFNGR1. Se identificaron cuatro grandes eliminaciones y la primera gran duplicación en el locus IL12RB1 mediante secuenciación dirigida de próxima generación (NGS). Hasta el 7% de las mutaciones de IL12RB1 son CNV, y la estructura genética de este locus lo deja propenso a varias CNV mediadas por Alu. Probablemente hay muchas CNV no detectadas en otros loci de MSMD.

Finalmente, se han notificado nuevas mutaciones subyacentes a la deficiencia completa de AR IFN- γ R25 y la deficiencia de AD STAT1, en dos pacientes con Fenotipo más amplio que el esperado MSMD. Curiosamente, estos dos pacientes en realidad sufrieron dos inmunodeficiencias primarias diferentes. El primero también tenía deficiencia de IFN- α R1, por enfermedades virales, y el segundo por deficiencia de p40phox, por enfermedades piógenas por bacterias.

Esta situación recuerda a la informada anteriormente para pacientes con ataxia-telangiectasia y deficiencia de IL-12R beta.⁶⁷ Estos hallazgos resaltan la importancia de evaluar a los pacientes con un fenotipo más amplio de lo esperado, incluido el fenotipo MSMD canónico, para otras enfermedades genéticas.

Deficiencias de ROR γ / ROR γ T y JAK1: nuevas etiologías genéticas de la MSMD

El síndrome MSMD se define como una combinación tanto de enfermedad micobacteriana como de otras infecciones asociadas con un fenotipo celular más complejo. Entre los ejemplos conocidos se incluyen las deficiencias de AR STAT1 y TYK2, las enfermedades micobacterianas y víricas subyacentes, las deficiencias 1, 17 y AD GATA2, las enfermedades micobacterianas y víricas subyacentes en el contexto de las anomalías mieloides y linfoides múltiples.

Una combinación de WES y WGL identificó mutaciones homocigóticas de RORC en siete pacientes de tres familias que viven en Chile, Israel y Arabia Saudita, respectivamente. Los pacientes tenían BCG-osis y candidiasis mucocutánea crónica (CMC).⁶⁸ El gen RORC puede codificar dos isoformas de proteínas que actúan como factores de transcripción: el receptor huérfano nuclear y (ROR γ), que se expresa de forma ubicua, y ROR γ T, cuya expresión está restringida a los leucocitos.

Las mutaciones identificadas en las tres familias fueron p.S38L, p.Q329 *, p.Q441 * para la isoforma ROR γ y p.S17L, p.Q308 *, p.Q420 * para la isoforma ROR γ T. Los alelos RORC mutantes son pérdida de función.⁶⁷ Los pacientes mostraron un

desarrollo linfoide deficiente con un timo pequeño, linfopenia T leve y un número pequeño de ILC3, células MAIT y células NKT. La secreción de IL-17A / F se deterioró en T las células de los pacientes, que representan CMC.⁶⁷

La secreción de IFN- γ fue normal en las células T CD4 + naïve o de memoria, pero con un fuerte deterioro en las células T γ δ y Th1 *, lo que representa una enfermedad micobacteriana. Las mutaciones RORC bi-alélicas por lo tanto disminuyen la IL 17 e inmunidad a IFN- γ , candidiasis subyacente y micobacteriosis, respectivamente.⁶⁷

Además, WES identificó recientemente dos variantes homocigotas (p.P733L, p.P832S) del dominio de pseudoquinasa de JAK1 en un paciente de Pakistán con enfermedad atípica por micobacterias y un historial de infecciones cutáneas víricas, fúngicas y parasitarias.⁶⁹ Este paciente falleció por carcinoma urotelial a la edad de 22 años. JAK1 es una tirosina quinasa involucrada en la señalización intracelular de muchas citoquinas, incluyendo IFN- α / β e IFN - γ .

Las respuestas celulares al IFN- γ y al IFN- α se deterioraron pero no se eliminaron por este alelo mutante en un sistema de sobreexpresión (células U4A), en fibroblastos primarios y en leucocitos del paciente.⁶⁹ Se encontró que la mutación p.P733L era hipomórfica y responsable de este fenotipo celular, mientras que la mutación p.P832S fue neutral.

Las respuestas deterioradas a IL-2, IL-4, IL-10 e IL-27 también se documentaron en los leucocitos. La deficiencia parcial de JAK1 AR causa la susceptibilidad a las micobacterias debido al deterioro de la señalización de IFN- γ y la susceptibilidad a otras infecciones debidas a respuestas defectuosas a otras citoquinas, incluyendo IFN- α . Esta afección también puede causar susceptibilidad al cáncer de aparición temprana.

Células CD3, CD4, CD8, CD19 y CD16 / CD56 positivas en la infección por tuberculosis en niños.

La patogenia de la infección micobacteriana se ha estudiado exhaustivamente para determinar el papel de la inmunocompetencia del hospedero en la progresión de la enfermedad. La inmunidad adaptativa celular, en particular las células CD4 +, han demostrado ser cruciales en la defensa del huesped. También se ha establecido un papel de los linfocitos citotóxicos y la inmunidad humoral. Sin embargo, se han realizado pocos estudios en países endémicos sobre correlatos inmunológicos de la tuberculosis en niños.⁷⁰

En un estudio se analiza la distribución y los valores absolutos de las principales subpoblaciones de linfocitos (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD19 + y CD16 + / CD56 +) en las diferentes etapas de la infección tuberculosa en niños con virus de

inmunodeficiencia humana negativo que viven en países endémicos de tuberculosis.⁷⁰

Los resultados obtenidos se compararon con niños con tuberculosis latente, tuberculosis activa y controles sanos. Se realizó también un análisis cuantitativo de los niveles de interferón γ , en la respuesta inducida por mitógenos, en los diferentes grupos de estudio.

El objetivo de este análisis fue hacer cumplir la comprensión de las modificaciones inmunes posteriores a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. El hallazgo más importante fue el agotamiento absoluto y porcentual de CD3 + y CD4 + en niños con tuberculosis activa versus controles sanos.

Además, las formas graves de tuberculosis activa mostraron una marcada reducción en el porcentaje de CD4 + en el contexto de un deterioro sistémico que afecta globalmente el recuento absoluto de todos los ensayos de linfocitos periféricos. Se comprobó un aumento relativo de células asesinas NK en pacientes infectados, mientras que no se detectaron diferencias en las células B entre los grupos de estudio.

Los niveles de interferón γ inducidos por mitógenos, fueron significativamente mayor en niños con tuberculosis latente en comparación con la tuberculosis activa y los controles sanos, lo que demuestra una activación inmune efectiva en aquellos pacientes capaces de controlar la infección.⁷⁰

Con el preámbulo de que la tuberculosis se encuentra entre las 10 principales causas de muerte en todo el mundo. Aproximadamente son reportados 1.3 millones de muertes y 10.4 millones de casos incidentes para el año 2016, así también casi 1 millón de nuevos casos de TB ocurren en niños.⁷¹

Las personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana / empobrecidas en CD4 y con una tuberculosis en curso, nos permiten conocer el papel fundamental de esas células CD4 en la enfermedad de la tuberculosis.

Las células CD4 + y Th1 se consideran el pilar de protección contra *Mycobacterium tuberculosis*. Tradicionalmente, esta función se ejerce mayormente produciendo interferón (IFN) γ y activando macrófagos. Sin embargo, los modelos recientes han demostrado que CD4 + puede tener un rol per se, independientemente de la producción de IFN- γ que puede surgir eficientemente de otras poblaciones de linfocitos como las células $\gamma\delta$ -T.

De hecho, estudios en ratones y modelos humanos mostraron que el agotamiento de las células T CD4 +, induce la enfermedad sin dejar cambios en los niveles de IFN- γ en los pulmones; mientras que la deficiencia de IFN- γ sin el agotamiento de las células T CD4 +, aún permite la protección.⁷⁰

Los primeros estudios correlacionan la evidencia clínica de linfopenia, CD4 + y la infección de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes VIH negativos, lo cual se remonta a mediados de los años ochenta. Desde entonces, un subconjunto de linfocitos ha sido ampliamente estudiado en relación con diferentes etapas de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

En la actualidad, la literatura muestra una constante correlación entre linfopenia CD4 + e Infección por tuberculosis. Sin embargo, los datos contrastan si el agotamiento se refiere al número absoluto en el contexto de una linfopenia general CD3 + o referido a la proporción de células CD4 +.⁷⁰

En estudios previos realizados en adultos con tuberculosis, en muchos de ellos, no fue posible determinar si la infección tuberculosa se debió a una reactivación endógena o un primer contacto. Además de que las comorbilidades pudieran estar representadas en países con zonas endémicas, éstas podrían alterar de manera independiente a ésta población de subconjunto de linfocitos.

Sin embargo, no está claro, si los niveles bajos de linfocitos están directamente relacionados con modificaciones inmunológicas inducidas por la infección de TB o si dependen de la deficiencia general de salud causada por comorbilidades o por la severidad de la propia enfermedad.

Países donde la desnutrición y las coinfecciones son más frecuente, pueden determinar modificaciones inmunológicas independientemente de la infección por Tuberculosis.

La reducción de CD3 + afecta a los subconjuntos de CD4 + y CD8 + causando una deficiencia global que se evidencia por un valor absoluto más bajo de CD3 +, CD4 + y CD8 +. Sin embargo, cuando se refiere sólo a porcentajes, la reducción de CD4 + sigue siendo evidente sobretodo en niños con tuberculosis activa vs los controles sanos.

Existen otros estudios como el de Xiao y colaboradores, en el que se encontró solo una reducción del porcentaje de CD3 + en niños con TB activa versus los controles sanos; mientras que la disminución del porcentaje de CD4 + alcanzó una diferencia estadísticamente significativa, en las formas extrapulmonares graves de la tuberculosis como meningitis y TB diseminada en comparación con la forma pulmonar activa.⁷²

La inmunidad celular tiene un papel fundamental en la protección contra la infección por tuberculosis. Los linfocitos T, en particular las células CD4 +, tienen un papel importante en el control de la infección. La reducción de CD4 + periférico en TB activa, ya ha sido interpretado como consecuencia de una agrupación aumentada en el sitio de la infección.⁷³

Los hallazgos de la reducción de CD3 + y CD4 + también presentes en pacientes pediátricos con tuberculosis activa en comparación con controles sanos, se hace

más pronunciada con la progresión y severidad de la enfermedad, probablemente como una consecuencia.

Por lo tanto, las modificaciones inmunológicas son clínicamente percibibles en pacientes pediátricos con TB activa, incluso a través de un análisis cuantitativo simple del sistema inmunológico. Estas modificaciones se cree que están muy probablemente relacionadas con la infección en sí y no son solo consecuencia del deterioro sistémico causado por las comorbilidades o severidad de la enfermedad.

Eliminación temprana de *Mycobacterium tuberculosis* asociada con un aumento de las respuestas inmunes innatas.

Durante mucho tiempo se ha reconocido que una proporción de contactos expuestos a casos altamente infecciosos no se infectan.⁷⁴ La infección con *M. tuberculosis* se define por el desarrollo de una respuesta inmune celular a *M. tuberculosis*, y esto se mide mediante una prueba cutánea de tuberculina o mediante un ensayo de liberación de interferón alfa.⁷⁵

El valor predictivo negativo del ensayo de liberación de interferón alfa para el desarrollo de la TB entre los contactos de casos en países de baja incidencia es de 99.9%, lo que confirma que no es probable que los contactos negativos de este ensayo de liberación de interferón alfa, se infecten con *M. tuberculosis*.

La prueba cutánea de tuberculina, en un estudio demostró ser negativa en un 43%, lo que sugiere que en estos individuos, la respuesta inmune innata a la infección por *M. tuberculosis* es muy efectiva para eliminar la infección antes de que se active la respuesta inmune adaptativa. Este fenómeno se denomina depuración temprana⁷⁶ para distinguirlo de una infección establecida que no progresa a una enfermedad.

Planteamos la hipótesis de que las respuestas inmunitarias innatas explican la eliminación temprana de *M. tuberculosis*, y que la vacunación con BCG puede fortalecer esta protección, ya que se sabe que tiene efectos de refuerzo a largo plazo en la inmunidad innata (también denominada "inmunidad entrenada" o "memoria inmunitaria innata").⁷⁷

La vacunación con BCG induce cambios en las respuestas de citoquinas innatas a través de la reprogramación epigenética de monocitos, un proceso denominado inmunidad entrenada.⁷⁸ Además de los monocitos, otros tipos de células se han relacionado con la inmunidad entrenada inducida por BCG, especialmente las células NK.⁷⁹

Se cree que la inmunidad entrenada explica al menos en parte los efectos protectores heterólogos de la vacunación con BCG, incluidos los efectos sobre la mortalidad infantil.⁸⁰

En un estudio reciente de contactos de tuberculosis en los Países Bajos, la inhibición del crecimiento de micobacterias fue más pronunciada en individuos con un historial de vacunación con BCG, y se encontró que están asociados con números de monocitos no clásicos (CD14dim) y perfiles de citoquinas que recuerdan a la inmunidad entrenada ⁸¹.

Además de ese estudio, se ha encontrado características de la inmunidad entrenada entre los contactos de casos de tuberculosis que permanecieron no infectados a pesar de la fuerte exposición. Estudios futuros deberían examinar si la depuración temprana se caracteriza por los cambios epigenéticos y celulares-metabólicos típicos de la inmunidad entrenada, como se encuentra en los estudios de vacunación con BCG en voluntarios sanos. ⁸²

Inmunidad y tuberculosis

Al igual que la tuberculosis pulmonar, existe un concepto de espectro en la tuberculosis cutánea basados en parámetros bacteriológicos, histopatológicos e inmunológicos.

Sehgal y colaboradores propusieron un espectro continuo que se extiende desde el mayor polo de inmunidad celular, observado en lupus vulgaris, con inmunidad celular activa y niveles aparentemente normales de inmunoglobulinas hasta la escrofuloderma y tuberculosis cutánea miliar, que presentan una relativa inmunidad celular menos activa y alta respuesta humoral, como lo demuestra los niveles séricos elevados de inmunoglobulina y niveles bajos de C3. ⁸³

Los macrófagos tisulares constituyen uno de las primeras líneas de defensa contra las micobacterias. Después de ser fagocitados, los bacilos permanecen dentro del fagosoma.

Tras la fusión fagosoma-lisosoma, los antígenos pueden ser procesados y posteriormente presentados a Linfocitos (CD4 +) a través del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC) clase II. Las células TH1 CD4 + células, desempeñan un papel importante en la respuesta inmune a micobacterias.

En el caso de las micobacterias, se demostró que las vesículas apoptóticas, originadas a partir de células infectadas y que contenían antígenos bacilares asociados a MHC de clase I son capaces de estimular específicamente a las células T CD8 + que también participan en la respuesta inmune a *M. tuberculosis* ⁸⁴.

Los receptores de linfocitos CD4- y CD8- que contienen polipéptidos de cadena gamma / delta reconocen los componentes fosfóricos de *M. tuberculosis*, mientras que los receptores de linfocitos T, restringidos solo a CD1, pueden ser estimulados por glicolípidos derivados de la pared micobacteriana.

Por lo tanto, el sistema inmunológico es capaz de reconocer y responder efectivamente a una amplia gama de determinantes antigénicos con diferentes características bioquímicas.

En este proceso de reconocimiento, existe una jerarquía entre las subpoblaciones de células T que contribuyen a la respuesta inmune a las micobacterias, con los linfocitos CD4 y CD8 que son las células más importantes .

Respecto a la respuesta inmune innata, los neutrófilos son las primeras células inflamatorias que se asientan en el sitio de multiplicación bacilar, seguido de células natural killer (NK) y macrófagos. El reconocimiento y fagocitosis de bacterias por células de inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas) ocurren a través de receptores de reconocimiento, como el receptor de manosa, receptores de la porción Fc del anticuerpo (FcRs) y sistema de productos de activación de receptores del complemento, como C3b y C4b (CR1), entre otros.

La activación de los receptores tipo Toll- like TLR conducen a un vínculo importante entre las respuestas inmunes innatas y adquiridas. TLRs pueden reaccionar con micobacterias y participar en la supresión de la protección de la inmunidad. Por lo tanto, constituyen un potencial factor importante al inicio de la infección, ya que pueden influir en la latencia o progresión de la TB.

Las citocinas son un componente central en la defensa contra las micobacterias. En todas las etapas de respuesta inmune, las citoquinas producidas participan en el proceso regulador y reconocimiento de micobacterias, con posterior secreción de IL-12 por los macrófagos antes de la presentación de antígenos de M. tuberculosis a los linfocitos T.

IL-12 induce la producción de interferón gamma (IFN- γ) en la fase inicial de la respuesta inmunitaria, así también induce la activación, diferenciación, producción de IFN- γ y expansión de antígeno específico de las células Th1.

Las células Th1 son la principal fuente de IL-2 e IFN- γ durante la respuesta inmune adquirida y son necesarias para controlar la fase crónica de la infección, debido a las acciones de estas en las células T y macrófagos.

Los individuos con mutaciones en los genes IL-12 p40 e IL-12R muestran una reducción en la producción de IFN- γ por las células T y son más susceptible a las infecciones diseminadas por la vacuna de Bacillus de Calmette-Guerin (BCG) y M. avium.⁸⁵

La actividad bactericida macrofágica contra M. tuberculosis necesita ser activada previamente y el IFN- γ es el mediador principal y más potente de este proceso, este es capaz de aumentar la expresión de varios genes en el macrófago, inducir un aumento en la expresión de MHC y en receptores de inmunoglobulina, reclutar

linfocitos T implicados en la destrucción de bacterias, además de participar en la producción de óxido nítrico.

Aunque la producción aislada de IFN- γ es insuficiente para controlar el bacilo, IFN- γ es uno de los componentes cruciales de la protección contra el patógeno. IFN- γ , en sinergia con factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), activa los macrófagos, iniciando un importante mecanismo efector de la inmunidad mediada por células.

La capacidad de producir IFN- γ puede variar entre individuos, algunos estudios sugieren que los niveles de IFN- γ están disminuyendo en pacientes con TB activa; estos niveles son aún más bajos en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada.

Además, se demostró que *M. tuberculosis* podría evitar que los macrófagos respondan adecuadamente a IFN- γ . TNF- α , una citoquina proinflamatoria que también juega un papel central en la respuesta inmune contra *M. tuberculosis*, contribuyendo a la formación de granulomas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es un importante problema de salud mundial. En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad como una emergencia de salud pública. En el año 2011 se pensó que la población estaba infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, con casi 9 millones de casos nuevos diagnosticados y 1.4 millones de muertes atribuidas a este organismo.

En años recientes, la mayoría de los países tecnológicamente avanzados han logrado controlar, aunque no erradicar, la tuberculosis.

Con más de 4 billones de dosis aplicadas contra el *Mycobacterium bovis* como vacuna de BCG, la inmunización ha sido parte de los esfuerzos para controlar la tuberculosis y sigue siendo una de las más utilizadas en todo el mundo.

Desde la década de 1960, se ha administrado de forma rutinaria en la mayoría de los países, y actualmente, aproximadamente 120 millones de personas, en su mayoría recién nacidos, son vacunados cada año a través de programas nacionales de inmunización infantil. La vacuna de BCG tiene un efecto protector documentado contra la meningitis y tuberculosis diseminada en niños; sin embargo, no previene la infección primaria y más importante, no previene la reactivación de la infección pulmonar latente, fuente principal de propagación bacilar en la comunidad.

La prevalencia de las inmunodeficiencias primarias (IDPs) se estima en aproximadamente 1 en 2000 nacidos vivos, y se han identificado más de 300 trastornos distintos. Los defectos moleculares subyacentes a muchos de estos trastornos se conocen ahora. Cada año, se identifican nuevos trastornos y se reconocen variantes más leves de IDPs en pacientes que sobreviven hasta la adolescencia y la edad adulta. De las IDPs una de las más relacionadas con tuberculosis cutánea, es la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) precisamente por la administración de la vacuna de bacilo de Calmette Guerin (BCG). Existen también otras descritas como linfopenia de CD4 + idiopática, enfermedad granulomatosa crónica (EGC), susceptibilidad mendeliana a micobacterias, síndrome de Di George, defectos del eje IL-12/ 23, - IFN gama, entre otras.

JUSTIFICACIÓN

Más de 1.8 millones de personas en todo el mundo murieron de tuberculosis en 2015. El 20% de los casos de TB pediátrica son de carácter extrapulmonar. Si bien es cierto que la TB cutánea compone una pequeña proporción de estos casos, rara vez se reporta y es de difícil diagnóstico sin examen histológico. Debido a la falta de reportes de TB cutánea y su relación con las IDPs, consideramos pertinente determinar su prevalencia y las posibles intervenciones para su manejo.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la prevalencia de tuberculosis cutánea en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias, en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2000 al 2018?
2. ¿Cuáles son los tipos de inmunodeficiencia primaria relacionados con tuberculosis cutánea en pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2000 al 2018?
3. ¿Cuáles son las lesiones elementales cutáneas observadas en los pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2000 al 2018?

HIPÓTESIS

No se requiere de hipótesis por tratarse de un estudio descriptivo.

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer la prevalencia y características clínicas de tuberculosis cutánea en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia primaria del INP.

Objetivos Específicos

Determinar la prevalencia de tuberculosis cutánea en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia primaria del INP desde el año 2000 al 2018.

Identificar cuáles son los tipos de inmunodeficiencia primaria que están más relacionados con tuberculosis cutánea en pacientes pediátricos del INP desde el año 2000 hasta mayo de 2018.

Determinar los tipos de lesiones en piel causadas por tuberculosis cutánea en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia primaria del INP desde el año 2000 al 2018.

DISEÑO DE ESTUDIO

Tipo de estudio: **Transversal**

EJES MC MASTER	DISEÑO DE ESTUDIO
Por su intervención:	Observacional
Por su seguimiento:	Transversal
Por su direccionalidad	No hay direccionalidad
Por fuente de datos	Retrolectivo
Muestreo	No probabilístico (por conveniencia)
Asignación	No asignación
Por tipo de muestra	Heterodémico
Por análisis	Descriptivo
Por tipo de observación	Abierto

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población objetivo:

Pacientes pediátricos mexicanos, de cualquier sexo, con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, además de tuberculosis cutánea.

Población elegible:

Pacientes pediátricos mexicanos, menores de 18 años, de cualquier sexo, atendidos por el servicio de Dermatología o Inmunología o Infectología del INP con el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, además de tuberculosis cutánea desde el año 2000 al 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos menores de 18 años.
2. Pacientes de cualquier sexo.
3. Con inmunodeficiencia primaria que cumplan con los criterios correspondientes para cada una de ellas (ver anexo 3, 4).
4. Expedientes que contengan los siguientes datos: Edad, sexo, diagnóstico, edad al diagnóstico, aplicación de BCG, datos clínicos (lesiones cutáneas).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con otros diagnósticos que pudieran ocasionar inmunodeficiencia secundaria: Sepsis, desnutrición severa, quimioterapia, etc.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Categoría	Escala	Unidad de medición
Edad	Tiempo entre el nacimiento y el momento actual	Cuantitativa discreta	Calendario	días
Sexo	Características sexuales primarias y secundarias	Cualitativa nominal. Dicotómica	No hay	1.Masculino 2.Femenino
Edad al diagnóstico	Momento temporal al diagnóstico de IDP	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Infección por BCG o tuberculosis cutánea	Proceso patológico inducido en el hospedero por un agente patogénico caracterizado por datos de respuesta inflamatoria	Cualitativa nominal. Dicotómica	Identificación de <i>M. bovis</i> en cultivo o PCR + inflamación histológica característica. <u>Probable:</u> Identificación del complejo MBT por PCR o cultivo sin diferenciar <i>M bovis</i> + inflamación histopatológica característica. <u>Posible:</u> sin identificación de micobacteria por PCR o cultivo pero con lesiones histopatológicas granulomatosa característica y en caso de infección localizada con	1.Presente 2.Ausente

			clínica sugestiva por sitio de lesión	
Lesión cutánea	Toda alteración de la integridad de la piel.	Cualitativa. Nominal Politómica	<u>Primarias:</u> Aquellas que se forman de novo en la piel sana <u>Secundarias:</u> aquellas que se forman a partir de una alteración patológica previa	<u>Primarias:</u> Nódulo Goma Absceso Úlcera Pápula Vesícula <u>Secundarias:</u> Cicatriz
Biopsia de piel	Es la obtención de tejidos u otros materiales procedentes del organismo vivo, para su examen microscópico con fines diagnósticos.	Cualitativa Nominal	La biopsia de piel es un procedimiento de cirugía menor, se puede hacer con bisturí o con sacabocado ("punch").	1. Granulomas bien definidos. 2. Granulomas mal definidos. 3. Presencia de micobacterias.

METODOLOGÍA.

Se revisarán los expedientes de los pacientes pediátricos diagnosticados de inmunodeficiencia primaria con tuberculosis cutánea desde el año 2000 hasta mayo de 2018.

Se buscará información sobre las siguientes variables: Edad, Sexo, edad al diagnóstico, infección por BCG, lesión cutánea, biopsia de piel.

La información será capturada en el instrumento de recolección de datos (ver anexo 9). Posteriormente se establecerá en una base de datos y se realizará el análisis en el programa estadístico SPSS V19.

TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará exclusivamente estadística descriptiva. Para el tamaño de muestra se incluirán de forma consecutiva no probabilística todos los expedientes que cumplan con criterios de inclusión establecidos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este proyecto únicamente se revisaron expedientes, por lo cual los pacientes no estuvieron expuestos a intervención alguna por parte de los investigadores. De cualquier modo, los investigadores nos comprometimos a mantener y salvaguardar el anonimato y la confidencialidad de cada uno de los pacientes cuyo expediente fue revisado.

RESULTADOS

En el Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría se tienen registrados en los 19 años del periodo de estudio (2000-2018) 659 casos de TB y 1299 casos de IDPs. De acuerdo con esos mismos datos, de los 659 casos de TB, 9 correspondieron a TBc (1.36%) y del total de las IDPs, 100 pacientes presentaron una IDP asociada a TB, de los cuales solamente 2 casos tenían IDP asociada TBc (ver cuadros 1, 2, 3).

Sin embargo, a partir de la búsqueda manual en los archivos de los Servicios de Dermatología, Inmunología Clínica, Infectología, Patología y la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias, se lograron obtener en este período 10 posibles casos de IDP asociada a TBc, de los cuales 6 están plenamente confirmados.

De los 6 casos confirmados, 4 pacientes tuvieron inmunodeficiencia combinada grave, 1 paciente enfermedad granulomatosa crónica y 1 paciente neutropenia congénita (defecto de fagocitosis). De estos 6 casos, 4 fueron del sexo masculino (67%) con una relación hombre-mujer de 2:1. Tres de los pacientes han fallecido; los otros 3 continúan en seguimiento (ver cuadro 4).

REPORTE DE CASOS

Caso 1

Paciente de género femenino quién a los 5 años de edad recibió el diagnóstico de bronquiolitis obliterante, tras el antecedente de múltiples cuadros de vías áreas de repetición. Cinco meses después presentó una dermatosis diseminada en ambos brazos, piernas y glúteos, constituida por múltiples pápulas eritematosas y úlceras en mano derecha. Ante la sospecha de síndrome de Sweet, se realizó biopsia de piel donde se reportó la formación de granulomas con necrosis central sugestiva de tuberculosis cutánea. Asimismo, se inició el abordaje ante sospecha de IDP. La prueba de NBT fue normal, sin embargo, las inmunoglobulinas y complemento, se reportaron bajas y la citometría de flujo fue sugestiva de inmunodeficiencia combinada grave (con afección humoral y celular), llegándose al diagnóstico en la Torre de Investigación de deficiencia de RAG2. Durante el curso de su

enfermedad recibió antibióticos, antifímicos (isonacida, rifampicina, piracinamida y etambutol) por 2 años, talidomida, gammaglobulina por vía subcutánea y gammaglobulina intravenosa. A lo largo de su evolución, a la paciente se le realizaron 3 biopsias cutáneas que siempre demostraron granulomas caseificantes. No fue candidata para trasplante y falleció a la edad de 11 años tras complicaciones de neumonía de focos múltiples y hemorragia pulmonar. (ver figura 1).

Caso 2

Paciente de género masculino, con antecedente de haber recibido BCG al nacer, quién inició su padecimiento desde los 2 meses de edad con múltiples infecciones respiratorias. Tiene el antecedente de haber recibido la vacuna BCG al nacer. A los 6 meses de edad inicia con dermatosis diseminada a piel cabelluda, tronco y brazo izquierdo caracterizada por múltiples nódulos subcutáneos de 5 a 7 mm, adheridas a planos profundos, de consistencia firme, así como máculas hiperpigmentadas ovaladas de 1 a 3 mm en el tronco. La biopsia de uno de los nódulos reportó una dermatopaniculitis granulomatosa con necrosis caseosa con múltiples bacilos ácido-alcohol resistentes, sugestiva de tuberculosis. Ante la sospecha de IDP, dados sus antecedentes, se realiza el abordaje, catalogándola por citometría de flujo como inmunodeficiencia combinada grave (T-B+NK-). Aún no tiene diagnóstico molecular, pero se considera que su IDP sea debida a un probable defecto de la cadena común del receptor de IL2-RG. Recibió tratamiento antifímico (isoniacida, rifampicina, estreptomocina y etambutol), gamaglobulina intravenosa, y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haploidéntico de donador materno con depleción ex-vivo a los 10 meses de edad. Al momento, a la edad de 7 años, se encuentra en condiciones estables y en seguimiento por los diversos servicios. (ver figura 2).

Caso 3

Paciente de género masculino de un año de edad, con antecedente de aplicación de BCG al nacimiento, quién presentó una dermatosis diseminada a tórax, abdomen y extremidades constituida por múltiples nódulos eritematosos, de aproximadamente 1 cm de diámetro, firmes dolorosos. La biopsia de uno de los nódulos demostró dermatopaniculitis crónica con granulomas y numerosos bacilos ácido alcohol resistentes.. La IDP está catalogada como una inmunodeficiencia combinada grave (T-B+NK-) probablemente por defecto en la cadena gama común de IL2RG. Recibió tratamiento antifímico (rifampicina, etambutol, claritromicina, isoniacida, levofloxacina), gamaglobulina intravenosa y subcutánea, y un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haploidéntico de donador materno con depleción ex-vivo a la edad de 1 año 7 meses, desarrollando enfermedad injerto contra huésped intestinal. Dos meses después del trasplante se notó aumento de volumen y eritema en las lesiones cutáneas, en relación con reactivación de la tuberculosis, corroborada por histopatología con el hallazgo de dermatopaniculitis crónica con granulomas incipientes, por lo que se continuó con tratamiento antifímico, el cual tuvo una duración de 2 años 9 meses. Hasta su última visita, a la edad de 7 años, se reportó en condiciones estables, con buena

evolución clínica, sin procesos infecciosos, con última reconstitución inmunológica normal y esquema de vacunación al corriente. (ver figura 3).

Caso 4

Paciente del género femenino, sin antecedente de BCG al nacimiento, quien inicia su padecimiento a los 15 días de vida extrauterina con una dermatosis localizada en la extremidad inferior derecha, caracterizada por nódulos subcutáneos eritematosos de consistencia firme que posteriormente se diseminan a cara, cuello, tronco y extremidad superior derecha. La biopsia de uno de los nódulos se reportó como dermatopaniculitis crónica granulomatosa, sin necrosis caseosa, con componente supurativo y presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes. La PCR, extra INP, fue positiva para micobacterias, si bien no se tipificó el microorganismo específico. La paciente además cursaba con neutropenia severa, por lo cual se realizó el abordaje para descartar IDP. Las subpoblaciones de linfocitos fueron normales, sin embargo, en la prueba NBT solamente se detectó un neutrófilo, diagnosticándose con neutropenia congénita grave. Recibió tratamiento con gamaglobulina intravenosa y antibioticoterapia profiláctica. No se inició tratamiento antifímico ya que se solicitó su alta voluntaria. (ver figura 4).

Caso 5

Paciente del género masculino, con antecedente de haber recibido la vacuna de BCG al nacimiento, quien desde los 6 meses inicia con cuadros respiratorios recurrentes. Fue referido al INP tras 20 días de fiebre, anemia microcítica hipocrómica, plaquetosis y leucocitosis con neutrofilia, hepatoesplenomegalia y crecimiento ganglionar axilar derecho. Durante ese abordaje el aspirado de médula ósea fue normal, el ecocardiograma mostró una pericarditis inespecífica moderada y la TAC de tórax neumonía y empiema basales derecho; recibiendo tratamiento con ceftriaxona. Sin embargo, por persistencia de cuadros de neumonía durante el siguiente año, se indicó TACAR pulmonar, donde se reportaron granulomas caseificantes a nivel ganglionar, mediastinal, pulmonar y esplénico y se confirmó infección activa por complejo *M. tuberculosis*. A la edad de un año y seis meses, presentó una dermatosis diseminada a rama mandibular derecha, antebrazo y pierna izquierdas, caracterizada por nódulos subcutáneos bien definidos, de aproximadamente 0.5 cm de diámetro, de consistencia renitente, con piel eritemato-violácea en la superficie. La biopsia de un nódulo reportó dermatopaniculitis crónica granulomatosa con necrosis incipiente; se inició tratamiento antifímico el cual recibió en 2 momentos, el primero por 6 meses (isoniacida, rifampicina, etambutol y levofloxacina) y el segundo por 115 días (isoniacida, etambutol, levofloxacina y pirazinamida). La IDP asociada fue enfermedad granulomatosa crónica, ligada al X, con mutación demostrada en gen CYBB. El paciente recibió gamaglobulina intravenosa, interferón gamma y se inició protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyética. Sin embargo, el paciente falleció a la edad de 5 años por complicaciones de síndrome hemofagocítico secundario. (ver figura 5).

Caso 6

Paciente del género masculino, con antecedente de aplicación de BCG al nacimiento, quien inicia su padecimiento al mes y medio de vida con cuadros de neumonía de repetición. Ante los hallazgos de neumopatía crónica, a los 9 meses de edad se realiza abordaje para tuberculosis y se obtiene PCR positiva para tuberculosis en jugo gástrico y se inicia tratamiento antifímico con isoniacida, rifampicina, etambutol y levofloxacino. Por citometría de flujo se diagnostica inmunodeficiencia combinada grave (T-B+NK-), probable IL2RG, y se indica gamaglobulina intravenosa e inicio de protocolo de trasplante que no llega a realizarse. A los 10 meses de edad inicia con dermatosis diseminada a tronco y extremidades caracterizada por nódulos subcutáneos, bien definidos, firmes, con piel eritematosa en la superficie, cuya biopsia reportó dermatitis granulomatosa con inflamación linfoplasmocitaria y neutrofílica, con tinción de Ziehl-Neelsen. La prueba terapéutica con el tratamiento antifímico fue exitosa, con disminución de las lesiones. El paciente fallece a los 14 meses de edad por complicaciones infecciosas de su enfermedad. (ver figura 6).

DISCUSIÓN

La TB es una enfermedad que afecta a diversos órganos, principalmente los pulmones. Los casos de TB extrapulmonar representan el 14% de todos los casos de TB, y el 1 al 2% corresponde a la TBc ^{6,7}. Es un trastorno causado por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que incluye *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae* y *M. pinnipedii* ². La vacuna con el bacilo Calmette-Guérin (BCG), compuesta de *M. bovis* atenuado, también se ha asociado con el desarrollo de lesiones cutáneas. Por esa razón, en el presente trabajo se incluyeron también las formas cutáneas diseminadas, secundarias a la vacunación con BCG, como variantes de TBc. Esto último puede ser debatible, ya que el bacilo presente en la BCG se considera una variante débil y poco virulenta de micobacteria, y algunos autores la separan bajo el nombre de infección diseminada por BCG o BCGosis.

La presencia de TBc en pacientes con IDP, puede considerarse como un evento raro, sin embargo, la prevalencia estimada a partir de los datos obtenidos, es de 4.6 casos por cada 1000 pacientes con IDP. Se considera solo una prevalencia estimada, dado que existió discrepancia en el reporte de datos obtenidos a partir del Archivo Clínico y de los diferentes servicios, lo que dificultó la identificación de todos los casos.

No existe en la literatura, ni en México ni a nivel mundial, información sobre la incidencia o prevalencia de TBc en pacientes con IDP; excepto cuando la TBc es resultado de complicaciones de la vacuna de BCG, específicamente de la enfermedad diseminada, en cuyo caso la frecuencia oscila desde el 33% hasta el 74% en pacientes con ID combinada grave ⁸⁶.

La TB cutánea se clasifica de acuerdo a las manifestaciones clínicas, por sus lesiones elementales, como: TB luposa (lupus vulgar), TB colicuvativa (escrofuloderma), TB verrucosa, TB orificial, TB ulcerosa, TB miliar diseminada y chancro tuberculoso, entre las más representativas¹⁴. En los 6 pacientes descritos en el presente trabajo, independientemente de si se trataron o no de infección diseminada por BCG, 5 pacientes presentaron la morfología clínica de una TB miliar diseminada (Casos 2 a 6) y 1 paciente la de una TB luposa (Caso 1).

Cuatro de los pacientes reportados en este trabajo tenían el antecedente de aplicación de BCG al nacimiento (Casos 2, 3, 5 y 6), en 1 caso se negó dicho antecedente (Caso 4) y en el último caso dicha información no está reportada en el expediente (Caso 1). En base al antecedente, se debería considerar que 4 pacientes cursaron con una BCGosis o enfermedad diseminada por BCG (Casos 2,3,5 y 6), 1 paciente con TBc verdadera (Caso 2) y en 1 paciente no podríamos definirlo (Caso 1). No obstante, basándonos en la morfología de las lesiones, podríamos asumir en forma hipotética que los 5 casos de TB miliar diseminada,

parecerían corresponder a BCGosis o enfermedad diseminada por BCG; y el caso de TB luposa a una TBc verdadera.

El diagnóstico de TBc se establece con base en las características clínicas que apoyan el diagnóstico, aunado a la presencia de TB activa en otros órganos, y una serie de otras características como positividad del PPD, capacidad de respuesta a antifímicos, hallazgo de granuloma tuberculoso en el examen histopatológico, hallazgo de algún microorganismo del complejo *M. tuberculosis* en cultivo y/o resultado positivo en la PCR ⁸⁷. En el INP se incluyen en el abordaje de la enfermedad muchos de los descritos anteriormente, como puede observarse en el anexo 8.

Los hallazgos histopatológicos en todas las formas clínicas de presentación de la TBc son semejantes en cuanto a la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, histiocitos epitelioides y células gigantes. Las diferencias histológicas dependerán de la respuesta inmune que podrá generar variaciones en la capacidad del huésped para organizar el proceso granulomatoso. Para fines prácticos los hallazgos pueden ser: granulomas bien definidos sin necrosis caseosa, granulomas con necrosis caseosa y granulomas mal definidos con necrosis caseosa intensa ⁸⁸.

Los granulomas bien definidos sin necrosis caseosa se observan preferentemente en la TB luposa, y están constituidos por células gigantes tipo Langhans o a cuerpo extraño; el infiltrado linfocítico es denso y la observación de bacilos es infrecuente. Por otro lado, los granulomas bien definidos con necrosis caseosa se observan en TB verrucosa cutis, miliar aguda, orificial, papulonecrótica.

Finalmente los granulomas mal definidos con necrosis caseosa intensa son propios de la TB colicuvativa donde se observa una necrosis central masiva con formación de abscesos, y en muchos casos, supuración ⁸⁸. Existen otros tipos de granuloma, como el tipo granuloma anular, el granuloma sarcoidal y el granuloma supurativo que también pueden observarse en biopsias de pacientes con TBc ⁸⁸. En todos nuestros casos se observó una dermatopaniculitis granulomatosa, con necrosis caseosa en 4/6 (un caso de TB luposa y 3 casos de TB miliar diseminada) y sin necrosis caseosa en 2/6 (los 2 casos de TB miliar diseminada).

En pacientes inmunocompetentes, el hallazgo de bacilos en una lesión de TBc es todo un reto ⁸⁷. Sin embargo, en pacientes con IDP, dependiendo del grado de inmunosupresión, en ocasiones se pueden encontrar numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes. En 4/6 de nuestros casos (67%) se encontraron bacilos ácido-alcohol resistentes mediante la tinción de Zielh-Neelsen, siendo numerosos en 3 de los mismos.

Lo ideal sería contar con el diagnóstico específico de las especies de micobacterias dentro del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* que originaron la enfermedad en nuestros pacientes; sin embargo, éste es aún un reto a alcanzar

en países como el nuestro, con acceso limitado a técnicas microbiológicas basadas en PCR ⁸⁹.

En la literatura, casi todos los casos reportados de TBc en pacientes con IDP corresponden a infección diseminada por BCG; aunque existen casos de TBc verdadera relacionados con inmunodeficiencia, habitualmente secundaria ⁹⁰; y son contados aquellos relacionados con IDP. Sin embargo, Erdös et. al reportaron en el año 2011 el caso de un paciente con síndrome de Nijmegen complicado con una TBc de tipo luposa caracterizada por la presencia placas eritemato-marrón, con cicatrización central en la pierna con confirmación del agente causal como *M. tuberculosis* ⁹¹. Las lesiones de este paciente recuerdan las de nuestro caso 1, que también se clasificó morfológicamente como TB luposa.

La infección diseminada por BCG (BCGosis), está caracterizada por síndrome constitucional, fiebre y la presencia de nódulos, pústulas o costras como lesiones elementales ⁹². Se estima que la incidencia de BCGosis es de 0.1-4.3 casos por 1 millón de niños vacunados, aunque en años recientes se ha incrementado hasta 0-1 por cada 100,00 niños vacunados. Y es importante notar que la mayoría de estas infecciones diseminadas han ocurrido en pacientes con IDP, particularmente con ID combinada grave como en 4 de nuestros pacientes (Casos 1,2,3 y 6), enfermedad granulomatosa crónica como en nuestro paciente 5 y susceptibilidad mendeliana a enfermedad por micobacterias; con mucha dificultad se observan en pacientes aparentemente normales ⁹³. Es importante considerar que cualquier infección causada por una vacuna de virus vivos atenuados, como lo es la vacuna de BCG, que es suficientemente severa para requerir atención médica sugiere fuertemente que existe una inmunodeficiencia primaria o secundaria que debe ser diagnosticada o identificada. Por ello, la búsqueda de IPDs subyacentes en pacientes con complicaciones infecciosas por BCG, especialmente la infección diseminada por BCG es mandatoria ⁹⁴. De hecho, en algunos de nuestros pacientes, el diagnóstico de IDP se realizó como sospecha después de presentar las lesiones cutáneas diseminadas.

La infección diseminada por BCG es extremadamente difícil de tratar. La posibilidad de lograr su erradicación completa es baja a menos que la respuesta inmune funcional sea restaurada mediante un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ⁹⁵. Por razones diversas, solamente en 2 de los 4 pacientes con antecedente corroborado de aplicación de BCG al nacer, se realizó el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Ambos pacientes están vivos, estables y actualmente sin datos de infección activa, lo que confirma que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es lo que da la posibilidad de la erradicación completa de la enfermedad. En el caso de que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas no se lleve a cabo, se debe considerar también, que el uso prolongado de fármacos antimicobacterias con frecuencia causa toxicidad y resistencia a los mismos ⁹⁵.

Por otro lado, las complicaciones inflamatorias que se desarrollan con la reconstitución inmune post-trasplante, y que se pueden confundir con recaída de la enfermedad o desarrollo de resistencia a fármacos, puede requerir de tratamiento inmunosupresor (esteroides sistémicos), que a su vez puede afectar la recuperación inmunológica e incrementar el riesgo de enfermedades oportunistas en un paciente post-trasplantado. La biopsia cutánea en estos casos es mandatoria, dado que puede ayudar a diferenciar entre una recaída o multirresistencia de la enfermedad, o bien de un síndrome de reconstitución inmune, tal como lo describieron Gantzer et al ⁹². Estos autores demostraron en pacientes con BCGosis activa la presencia de 2 patrones histológicos: dermatopaniculitis granulomatosa sin formar francos granulomas con neutrófilos y bacilos abundantes; y, la presencia de numerosos bacilos en globias o diseminados en todo el citoplasma de los macrófagos a lo que denominaron pseudotumor de micobacterias. Por otro lado, en los casos de reconstitución inmune los hallazgos histológicos ya mostraban granulomas bien definidos, sin bacilos ⁹². Uno de los pacientes descritos en este trabajo (Caso 3) desarrolló aumento de volumen y eritema en múltiples nódulos después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y requirió de otras 2 biopsias cutáneas para normar la conducta y el tratamiento a seguir. En su caso, se consideró reactivación de la enfermedad y no reconstitución inmune, por lo que el tratamiento antifímico se prolongó por 2 años 9 meses.

CONCLUSIONES

La prevalencia estimada de TBc es de 4.6 casos por cada 1000 pacientes con IDP, identificándose 6 casos en un periodo de 19 años, 4 en pacientes con ID combinada severa, 1 en un paciente con enfermedad granulomatosa crónica, y 1 más en un paciente con neutropenia congénita severa.

Ya que 5 (83%) de los casos correspondieron a una BCGosis o enfermedad diseminada por BCG, es necesario insistir en la no aplicación de la vacuna BCG hasta que se conozca el estado inmunológico del niño, para evitar las complicaciones que pueden ser mortales.

El tratamiento de la BCGosis es complicado y requiere del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para restaurar la inmunidad contra el bacilo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. MacGregor RR. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol.* 1995; 13:245.
2. Van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE, Hermans PW, Koedam MA, Teppema KS, et al. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol.* 1997; 47(4):1236-45
3. WHO (Consultado 24 Junio 2015). Disponible en: www.who.int/tb/publications/global_report/en/
4. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29:481-91.
5. Verrall AJ, Schneider M, Alisjahbana B, Apriani L, van Laarhoven A, Koeken VACM, et al. Early clearance of *Mycobacterium tuberculosis* is associated with increased innate immune responses. *J Infect Dis.* 2019;8. pii: jiz147.
6. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*, 11th ed, Elsevier, 2011. p.322.
7. Kandola P, Meena LS. Extra pulmonary tuberculosis: Overview, manifestations, diagnostic and treatment techniques. *Adv Mater Rev.* 2014; 1:13-19.
8. Dias MF, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Nascimento LV, Nery JA, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. *An Bras Dermatol.* 2014;89:925-38.
9. Handog EB, Gabriel TG, Pineda RT. Management of cutaneous tuberculosis. *Dermatol Ther.* 2008; 21:154-61.
10. Arenas R. Cutaneous tuberculosis. In: *Tropical Dermatology*, Arenas R, Estrada R (Eds), Landes Bioscience, Georgetown, TX 2001. p.132.
11. Gopinathan R, Pandit D, Joshi J, Jerajani H, Mathur M. Clinical and morphological variants of cutaneous tuberculosis and its relation to *Mycobacterium* species. *Indian J Med Microbiol.* 2001;19:193-6.
12. Bravo FG, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol.* 2007;25:(2):173-80.
13. Arenas Guzmán R (2013). *Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento*. Mc Graw Hill. Quinta edición.
14. Saúl Amado, *Lecciones de Dermatología de Saúl*, 15 ava edición, México D.F, 2008 páginas 104-123.
15. Punia RS, Aggarwal P, Kundu R, et al. Cutaneous tuberculosis: A clinicopathological study of 50 cases from a tertiary care referral hospital. *Appl Med Res* 2015.

16. Puri N. A clinical and histopathological profile of patients with cutaneous tuberculosis. *Indian J Dermatol.* 2011; 56(5):550-2.
17. Dias MF, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Nascimento LV, Nery JA, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(6), 925–938.
18. Khanna N. *Illustrated Synopsis of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases*, 3rd ed, Elsevier, India 2009. p.217.
19. Fitzgerald DW, SterHng TR, Haas DW. Chapter 250. *Mycobacterium tuberculosis* Mandell, Douglas, and Bennett's. *Principles and practice of infectious diseases.* Philadelphia PA 2009.
20. Antaya RJ, Gardner ES, Bettencourt MS, Daines M, Denise Y, Uthaisangsook S, Buckley RH, Prose NS. Cutaneous complications of BCG vaccination in infants with immune disorders: two cases and a review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(3):205-9
21. Rezai MS, Khotaei G, Mamishi S, Kheirkhah M, Parvaneh N. Disseminated *Bacillus Calmette-Guerin* infection after BCG vaccination. *J Trop Pediatr.* 2008; 54(6): 413-6.
22. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1997. 24(6):1139-46
23. Bernawotzka EA, Wolsaka-Kusnierz B, Pac M, Kurenko-Deputhch M, Piertrucha B, Zwolska Z et al. Risk of BCG infection in primary immunodeficiency children. Proposal of diagnostic, prophylactic and therapeutic guidelines for disseminated BCG based on experience in the Department of Immunology, Childrens Memorial Health Institute of Warsaw between 1980-2006 *Central. European Journal of Immunology* 2007; 32(4): 221-25
24. Pariyaprasert W, Pacharn P, Visitunthorn N, Chokepahibulkit K, Sanpakit K, Viprakasit v, Vichyanod P, Jirapongsananuruk O. Case Report Successful Treatment of Disseminated BCG infection in a SCID patient with Granulocyte Colony Stimulating Factor. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008;26(1):71-5
25. al-Bhlal LA. Pathologic findings for bacille Calmette-Guérin infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(5):703-8.
26. Su WJ, Huang CY, Huang CY, Perng RP. Utility of PCR assays for rapid diagnosis of BCG infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(4):380-4.
27. Huang LH, Shyur SD, Weng JD, Shin-Chi, Huang FY, Tzen CY. Disseminated Cutaneous *Bacille Calmette-Guerin* Infection Identified by Polymerase Chain Reaction in a Patient with X-linked Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(6):560-3.

28. Okazaki T, Ebihara S, Takahashi H, Asada M, Sato A, Seki M, Ohto H, Sasaki H. Multiplex PCR-identified cutaneous tuberculosis evoked by *Mycobacterium bovis* BCG vaccination in a healthy baby. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):523-5
29. Santiago E, Mora L, Bautista M, Montesinos JJ, Martinez I, Ramos G, et al. Granulocyte colony-stimulating factor induces neutrophils to secrete macrophage colony-stimulating factor. *Cytokine.* 2001;15(6):299-304.
30. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet.* 1995;346 (8974):581.
31. Ikinoglu A, Dogu F, Ciftci E, Ertem M, Reisli I, Adiyani S et al. An intensive approach to the treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(1):45-7.
32. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME , et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726.
33. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-205
34. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res.* 2011;49:25-43.
35. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011; 2:54.
36. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines.* 6th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2013.
37. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME . Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2015; 35(8):696-726
38. Jeffrey Modell Foundation. Señales de alarma para inmunodeficiencias primarias. Disponible en: info4pi.org.
39. Ballou M, Lehman H. Approach to the patient with recurrent infections. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* 71;1133-1143
40. Razeai et al. Primary Immunodeficiency Diseases. Definition, Diagnosis and Management. Springer 2008.

41. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999; 92:34–48
42. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:581.
43. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2015;5:162.
44. Roifman C, Somech R, Kafadas F, et al. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130 (1):177-83.
45. Van der Burg M, Gennery A. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2011;170: 561-71.
46. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1134-41
47. Megan Cooper A, Pommering Thomas I, Katalin Korányi M. Primary Immunodeficiencies. *Am Fam Physician.* 2003; 34(68): 2001-11.
48. Roitt I M et al. *Inmunología: Fundamentos.* 11ª ed. Editorial Panamericana Buenos Aires, 2008 Cap: 2 1-8
49. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Cap 2 Inmunidad Innata en *Inmunología Celular y Molecular* 6ed Barcelona, España, Elsevier, 2008: 31-37
50. Bridges R, Berendes H, Good R. A Fatal Granulomatous Disease of Childhood, *AMA. Am J Dis Child.* 1959;97(4): 387-408
51. Martín-Nalda A, Soler-Palacín P, Español Borén T et al. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en un hospital de tercer nivel en un periodo de 10 años. *An Pediatr Barc.* 2011; 74(2): 74-83.
52. Mandell, Douglas ad Bennets *Principles and Practice of Infectious Disease* , 8va Ed 2015; Saunders Elsevier : 134-145.
53. Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27(1): 89-99.
54. Wintergerst U, Rosenzweig S, Abuniun M, Malech H, Holland S, Rezaei N. *Phagocytes Defect in Primary Immunodeficiency Diseases*, Springer, Berlin. 2008:144-152.
55. Errante PR, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Sorensen R, Condino-Neto A. Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: epidemiology, research, and perspectives. *Ann. N.Y. Acad Scie* 2012; 1250 (3): 62-72

56. Yamazaki-Nakashimada MA, Stiehm ER, Pietropaolo-Cienfuegos D et al. Corticosteroid therapy for refractory infections in chronic granulomatous disease: case reports and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(2):257-61.
57. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9:525-530
58. Dale DC, Person RE, Boylar AA et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital cyclic neutropenia. *Blood.* 2000; 96: 2317-2322
59. Etzioni A. Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD) Syndromes. *Orphanet Encyclopedia.* July 2005.
60. Keszei M, Westerberg L. Congenital Defects in Neutrophil Dynamics. *J Immunolo Res.* 2014;1- 15
61. Anachopoulos C, Walsh T, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 1099–1117.
62. The effect of BCG vaccination on transmission of M tuberculosis is therefore limited (consultado en: Plotkin et al. *The Global Tuberculosis Report, 2012, WHO.*)
63. Rosain J, Kong XF, Martinez-Barricarte R, Oleaga-Quintas C, Ramirez-Alejo N, Markle J, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. *Immunol Cell Biol.* 2019;97(4):360-367
64. Khamassi I, Ben Ali M, Ben Mustapha I, et al. Salmonella enteriditis inducing cutaneous leucocytoclastic vasculitis: An unusual complication in a patient with an interleukine- 12 receptor beta-1 deficiency. *Tunis Med.* 2015; 93:328-329.
65. Oleaga-Quintas C, Deswarte C, Metin A, et al. A novel form of partial recessive IFN-alfa R2 deficiency caused by mutations of the initiation and second codon Human Molecular Genetics. 2018.
66. Alodayani AN, Al-Otaibi AM, Deswarte C, et al. Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease Caused by a Novel Founder IL12B Mutation in Saudi Arabia. *J Clin Immunol.* 2018; 38:278-282.
67. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol.* 2014; 26: 454-470.
68. Okada S, Markle JG, Deenick EK, et al. Immunodeficiencies. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science.* 2015; 349: 606-613.
69. Eletto D, Burns SO, Angulo I, et al. Biallelic JAK1 mutations in immunodeficient patient with mycobacterial infection. *Nat Commun.* 2016; 7:13992.
70. Venturini E, Lodi L, Francolino I, Ricci S, Chiappini E, de Martino M, Galli L. CD3, CD4, CD8, CD19 and CD16/CD56 positive cells in tuberculosis infection and

disease: Peculiar features in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019 Jan-Dec; 33:1-13

71. World Health Organization (2017) Global tuberculosis report 2017. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf.

72. Xiao J, Sun L, Wu X-R, et al. Association of immunophenotypic characterization of peripheral lymphocytes with different clinical phenotypes of tuberculosis in Chinese Han children. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125(2): 275–280.

73. Walrath JR and Silver RF. The $\alpha 4\beta 1$ integrin in localization of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper type 1 cells to the human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(1): 24–30.

74. Verrall AJ, Schneider M, Alisjahbana B, Apriani L, van Laarhoven A, Koeken VACM. Early clearance of Mycobacterium tuberculosis is associated with increased innate immune responses. *J Infect Dis*. 2019. pii: jiz147

75. Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7(12):845–855.

76. Verrall AJ, Netea MG, Alisjahbana B, Hill PC, van Crevel R. Early clearance of Mycobacterium tuberculosis: a new frontier in prevention. *Immunology*. 2014; 141(4):506–13.

77. Koeken VA, Verrall AJ, Netea MG, Hill PC, van Crevel R. Trained innate immunity and resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Infect*. 2019; pii: S1198-743X(19)30081-3.

78. Verma D, Parasa VR, Raffetseder J, et al. Anti-mycobacterial activity correlates with altered DNA methylation pattern in immune cells from BCG-vaccinated subjects. *Sci Rep*. 2017; 7(1):12305.

79. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*. 2014; 155(2): 213–219.

80. de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018; 39(1): 35-43

81. Joosten SA, van Meijgaarden KE, Arend SM, et al. Mycobacterial growth inhibition is associated with trained innate immunity. *J Clin Invest*. 2018; 128(5):1837–1851.

82. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host and Microbe*. 2018; 23(1):89–100.e5.

83. Sehgal VN, Wagh SA. Cutaneous tuberculosis. Current concepts. *Int J Dermatol*. 1990;29:237-52.

84. Winau F, Weber S, Sad S, de Diego J, Hoops SL, Breiden B, et al. Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis. *Immunity*. 2006;24:105-17.
85. American Academy of Pediatrics (2018) Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. (eds) Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st edn. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, pp. 829–853.
86. (Barkai G, Somech R, Stauber T, Barziali A, Greenberg S. Bacille Calmette-Guerin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Infect Dis (Lond)* 2019;51:585-92. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24:184-91).
87. Ruiz-Manzano, J., Blanquer, R., Luis Calpe, J., Caminero, J. A., Caylà, J., Domínguez, J. A., Vidal, R. (2008). Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Archivos de Bronconeumología*, 44(10), 551–566.
88. Santos, J. B. dos, Figueiredo, A. R., Ferraz, C. E., Oliveira, M. H. de, Silva, P. G. da, & Medeiros, V. L. S. de. (2014). Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathology and treatment - Part II. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(4), 545–555. doi:10.1590/abd1806-4841.20142747
89. Esteve-Sole A, Sánchez-Dávila SP, Deya-Martinez A, et al. Severe BCG-osis misdiagnosed as multidrug-resistant tuberculosis in an IL-12Rb1-deficient Peruvian girl. *J Clin Immunol* 2018;38:712-16.
90. Puiatti P, Salvai M, Aberico G, et al. Cutaneous tuberculosis: atypical skin lesions in immunodepressed patients. *G Ital Dermatol Venereol* 1990;125:445-8.
91. Erdős M, Tóth B, Veres I, Kiss M, Remenyik E, Marodi L. Nijmegen breakage syndrome complicated with primary cutaneous tuberculosis. *Pediatr Infect Dis* 2011;30:359-60.
92. Gantzer A, Neven B, Picard C, Brousse N, et al. Severe cutaneous bacillus Calmette-Guérin infection in immunocompromised children: the relevance of skin biopsy. *J Cutaneous Pathol* 2013;20:30-37.
93. Sadeghi-Shanbestari M, Ansarin K, Maljaei SH, Rafeey M, Pezeshki Z, Kousha A, et al. Immunologic aspects of patients with disseminated Bacille Calmette-Guerin disease in northwest of Iran. *Ital J Pediatr*. 2009;35:42. Nourozi S, Aghamohammadi A, Mamishi S, Rosenzweig SD, Rezaei N. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases. *J Infect* 2012;64:543-54.

94. Pöyhönen L, Bustamante J, Casanova JL, Jouanguy E, Zhang Q. Life-threatening infections due to live-attenuated vaccines: early manifestations of inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2019;39(4):376-90.
95. Lee PP. Disseminated bacillus Calmette-Guérin and susceptibility to mycobacterial infections- implications on bacillus Calmette-Guérin vaccinations. *Ann Acad Med Singapore* 2015;44:297-301.

CUADROS

CUADRO 1. TUBERCULOSIS DE DIFERENTE LOCALIZACIÓN REGISTRADA EN LOS AÑOS 2000-2018

CIE 10	DIAGNÓSTICO	# CASOS
A18.2	Linfadenopatía periférica tuberculosa	172
A16.9	Tuberculosis respiratoria primaria, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica	166
A16.2	Tuberculosis de pulmón, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica	100
A18.0	Tuberculosis de huesos y articulaciones	53
A17.0	Meningitis tuberculosa	33
A18.1	Tuberculosis de aparato genitourinario	33
A18.3	Tuberculosis de los intestinos, el peritoneo y los ganglios mesentéricos	27
A19.9	Tuberculosis miliar, sin otra especificación	13
A18.8	Tuberculosis de otros órganos especificados	10
A18.4	<i>Tuberculosis de la piel y el tejido subcutáneo</i>	9
A15.4	Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos, confirmada bacteriológica e histológicamente	6
A18.5	Tuberculosis del ojo	6
A15.3	Tuberculosis del pulmón, confirmada por medios no especificados	5
A16.3	Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica	4
A17.8	Otras tuberculosis del sistema nervioso	4
	Otras tuberculosis.	18
TOTAL		659

Archivo clínico. Instituto Nacional de Pediatría.

**CUADRO 2. TIPOS DE INMUNODEFICIENCIAS
REGISTRADAS EN LOS AÑOS 2000-2018**

CIE 10	DIAGNÓSTICO	# CASOS
D84.9	Inmunodeficiencia, no especificada	1138
D84.8	Otras inmunodeficiencias especificadas	92
D83.9	Inmunodeficiencia variable común, no especificada	35
D83.0	Inmunodeficiencia variable común con predominio de anormalidades en el número y la función de los linfocitos B	12
D84.1	Defecto del sistema del complemento (Deficiencia del inhibidor de la C 1 esterasa [C1-INH])	12
D84.0	Defecto de la función del antígeno-1 del linfocito [LFA-1]	6
D83.8	Otras inmunodeficiencias variables comunes	3
D83.1	Inmunodeficiencia variable común con predominio de trastornos inmunorreguladores de los linfocitos T	1
TOTAL		1299

Archivo clínico. Instituto Nacional de Pediatría.

CUADRO 3. CASOS CON TUBERCULOSIS E INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA EN LOS AÑOS 2000-2018.

CIE 10	DIAGNÓSTICO	# CASOS
A16.2 D84.9	Tuberculosis de pulmón, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica. Inmunodeficiencia, no especificada.	12
A16.9 D84.9	Tuberculosis respiratoria primaria, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica. Inmunodeficiencia, no especificada.	12
A17.0 D84.X	Meningitis tuberculosa. -	1
A18.2 D84.9	Linfadenopatía periférica tuberculosa. Inmunodeficiencia, no especificada.	21
A17.0 D84.9	Meningitis tuberculosa. Inmunodeficiencia, no especificada.	5
A19.9 D84.9	Tuberculosis miliar, sin otra especificación. Inmunodeficiencia, no especificada.	1
A18.2 D83.9	Linfadenopatía periférica tuberculosa. Inmunodeficiencia variable común, no especificada.	2
A16.3 D84.9	Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica. Inmunodeficiencia, no especificada.	2
A18.2 D84.8	Linfadenopatía periférica tuberculosa. Otras inmunodeficiencias especificadas	5
A16.2 D84.8	Tuberculosis de pulmón, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica. Otras inmunodeficiencias especificadas.	1
A18.3 D84.9	Tuberculosis de los intestinos, el peritoneo y los ganglios mesentéricos. Inmunodeficiencia, no especificada.	5
A16.2 D83.9	Tuberculosis de pulmón, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica. Inmunodeficiencia variable común, no especificada.	1
A16.9 D84.8	Tuberculosis respiratoria primaria, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica. Otras inmunodeficiencias especificadas.	1
A15.4 D84.9	Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos, confirmada bacteriológica e histológicamente. Inmunodeficiencia, no especificada.	2
A16.3 D83.0	Tuberculosis de ganglios linfáticos intratorácicos, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica. Inmunodeficiencia variable común con predominio de anomalías en el número y la función de los linfocitos B.	1
A18.0	Tuberculosis de huesos y articulaciones.	10

D84.9	Inmunodeficiencia, no especificada.	
A18.4 D84.9	<i>Tuberculosis de la piel y el tejido subcutáneo.</i> <i>Inmunodeficiencia, no especificada. (Inmunodeficiencia combinada severa)</i>	1
A15.3	Tuberculosis del pulmón, confirmada por medios no especificados.	3
D84.9	Inmunodeficiencia, no especificada.	
A18.8	Tuberculosis de otros órganos especificados.	1
D84.8	Otras inmunodeficiencias especificadas.	
A16.9	Tuberculosis respiratoria primaria, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica.	1
D83.0	Inmunodeficiencia variable común con predominio de anomalías en el número y la función de los linfocitos B.	
A18.0	Tuberculosis de huesos y articulaciones.	1
D83.9	Inmunodeficiencia variable común, no especificada.	
A18.8	Tuberculosis de otros órganos especificados.	4
D84.9	Inmunodeficiencia, no especificada.	
A18.4 D83.9	<i>Tuberculosis de la piel y el tejido subcutáneo.</i> <i>(Inmunodeficiencia combinada severa)</i>	1
A17.8	Otras tuberculosis del sistema nervioso.	1
D84.9	Inmunodeficiencia, no especificada.	
A16.7	-	1
D84.9	Inmunodeficiencia, no especificada.	
A18.0	Tuberculosis de huesos y articulaciones.	2
D84.8	Otras inmunodeficiencias especificadas.	
A19.1	-	1
D84.8	Otras inmunodeficiencias especificadas.	
A15.7	-	1
D84.8	Otras inmunodeficiencias especificadas.	
Total		100

Archivo clínico. Instituto Nacional de Pediatría.

**CUADRO 4. CASOS COMPROBADOS DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA Y TUBERCULOSIS CUTÁNEA
EN 19 AÑOS (2000 – 2018)**

Caso	Sexo	Diagnóstico de IDP	BCG al nacimiento	Topografía y Morfología de TBc	Biopsia de piel	TCPH	Evolución final
1	F	ID combinada grave Deficiencia de RAG2	NE	Cara, brazos, piernas y glúteos Nódulos eritematosos Placas verrucosas Úlceras	Tres biopsias: Dermatitis granulomatosa necrosante con microabscesos de etiología no determinada. Dermatopaniculitis granulomatosa crónica compatible con TB. Dermatopaniculitis aguda y crónica con necrosis caseosa compatible con TB.	No candidata	Finada por neumonía y hemorragia pulmonar
2	M	ID combinada grave (T-B+NK-) Probable IL2RG	Sí	Piel cabelluda, tronco y brazo izquierdo Nódulos subcutáneos Máculas hiperpigmentadas ovaladas	Dermatopaniculitis granulomatosa con necrosis caseosa sugestiva de TB; numerosos bacilos ácido- alcohol resistentes.	Haploidéntico de donador materno con depleción ex- vivo.	Vivo, estable
3	M	ID combinada grave (T-B+NK-) Probable IL2RG	Sí	Tórax, abdomen y extremidades Nódulos subcutáneos eritematosos,	Tres biopsias: Dermatopaniculitis crónica granulomatosa con necrosis incipiente. Dermatopaniculitis crónica con	Haploidéntico de donador materno con depleción ex- vivo.	Vivo, estable

				dolorosos	granulomas incipientes compatible con TB cutánea. En dermis hay abundantes histiocitos dispuestos en nódulos, la tinción de Ziehl Neelsen muestra incontables bacilos ácido-alcohol resistentes.		
4	F	Neutropenia congénita grave Sin diagnóstico molecular	No	Al inicio, extremidad inferior derecha Cara, cuello, tronco y extremidad superior derecha Nódulos subcutáneos eritematosos	Dermatopaniculitis crónica granulomatosa sin necrosis caseosa con componente supurativo. Ziehl Neelsen positivo.	No	Alta voluntaria sin tratamiento antifímico
5	M	Enfermedad granulomatosa crónica ligada al X Defecto de CYBB	Sí	Rama mandibular derecha, antebrazo y pierna izquierdas Nódulos subcutáneos eritematosos	Dermatopaniculitis crónica granulomatosa con necrosis incipiente.	Inició protocolo de trasplante	Finado por complicaciones de síndrome hemofagocítico secundario
6	M	ID combinada grave (T-B+NK-) Probable IL2RG	Sí	Tronco y extremidades Nódulos subcutáneos eritematosos.	Dermatitis granulomatosa con inflamación linfoplasmocitaria y neutrofílica; Ziehl-Neelsen dudoso.	No	Finado por complicaciones infecciosas

FIGURAS

Figura 1

Caso 1. Paciente con deficiencia de RAG1 y TBc confirmada. Se observan nódulos eritematosos y placas verrucosas con crecimiento periférico y atrofia central en cara y brazos.



Figura 2

Caso 2. Paciente con ID combinada grave (T-B+NK-), probable IL2RG y TBc confirmada. Se observan múltiples nódulos eritematosos, firmes y dolorosos a la palpación en tórax, abdomen y extremidades.



Figura 3

Caso 3. Paciente con ID combinada grave (T-B+NK-), probable IL2RG y TBc confirmada. Se observan múltiples nódulos subcutáneos, adheridos a planos profundos, de consistencia firme en tronco y extremidades.



Figura 4

Caso 4. Paciente con neutropenia congénita grave y TBc confirmada. Se observan nódulos subcutáneos firmes con secreción purulenta en cabeza, tronco y extremidades.



Figura 5.

Caso 5. Paciente con enfermedad granulomatosa crónica ligada al X y TBc confirmada. Se observan nódulos eritematosos y eritemato-violáceos firmes, en mejilla, antebrazo izquierdo y extremidad inferior derecha.

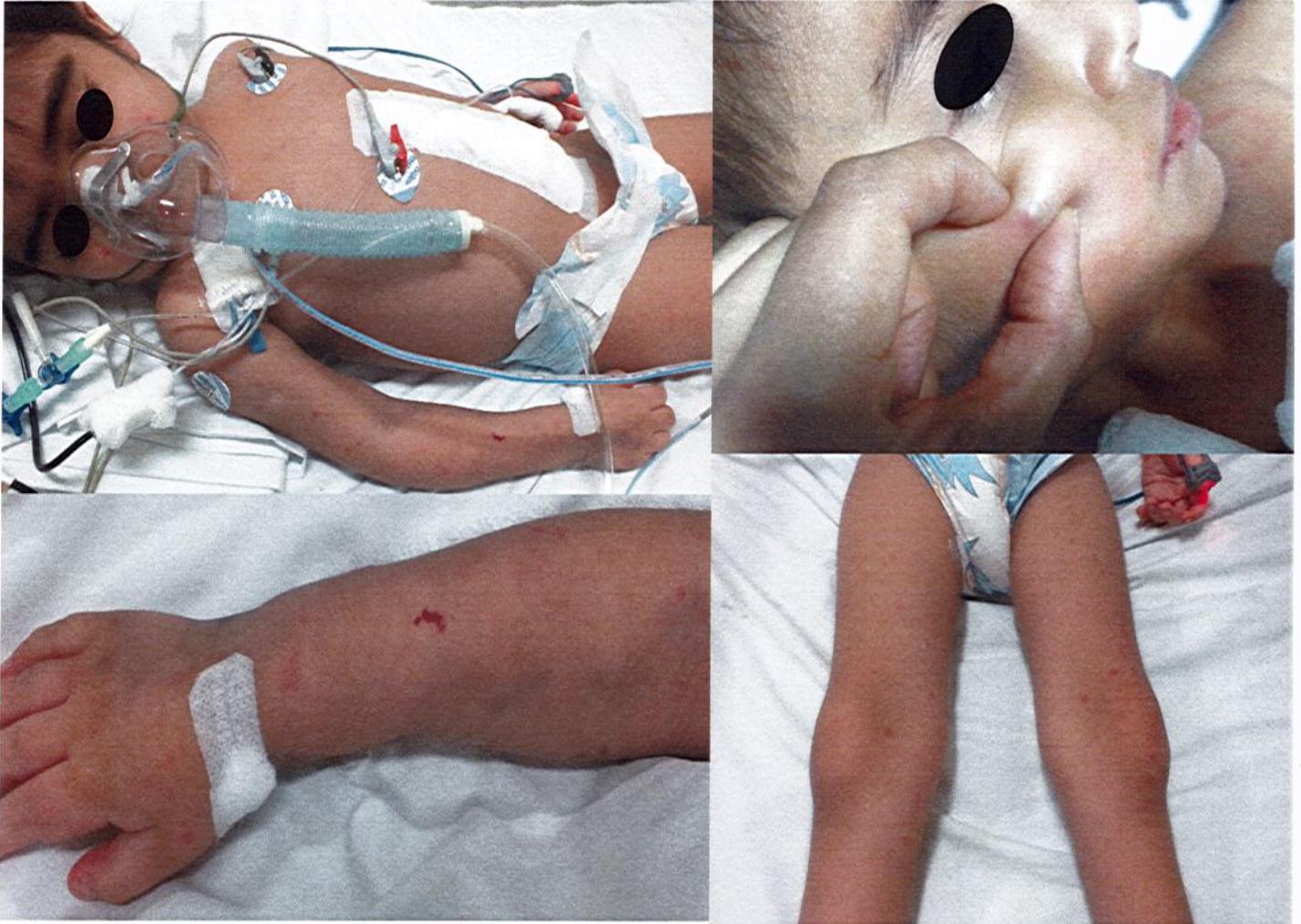


Figura 6

Caso 6. Paciente con inmunodeficiencia combinada grave (T-B+NK-) y TBc confirmada. Presenta nódulos subcutáneos con eritema en la superficie en tronco y extremidades.



ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA PARA INFECCIÓN SECUNDARIA POR BCG.



Días, M. F. R. G., Bernardes Filho. (2014). Update on cutaneous tuberculosis. Anais Brasileiros de Dermatologia, 89(6), 925–938.

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS CUTÁNEA DE ACUERDO A LA VÍA DE INOCULACIÓN.

Inoculación Exógena	Inoculación Endógena
Inoculación primaria	<i>Extensión contigua o autoinoculación</i>
Tb verrucosa cutis	Escrofuloderma
	<i>Tuberculosis cutis orificialis</i>
	Lupus <i>vulgaris</i> (también hematógena)
	<i>Diseminación hematógena</i>
	TB miliar aguda
	Absceso tuberculoso metastásico

Bravo FG, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis. Clin Dermatol 2007; 25:173.

ANEXO 3 CRITERIOS DIAGNÓSTICO PARA INFECCIÓN POR BCG.

Diagnóstico	Clínica	Laboratorio
Definitivo	Síntomas sistémicos: fiebre o febrícula, pérdida de peso o detención del crecimiento + 2 ó más áreas de involucro además del sitio* de aplicación de BCG.	Identificación de <i>M. bovis</i> en cultivo o PCR + inflamación histológica característica.
Probable	Síntomas sistémicos: fiebre o febrícula, pérdida de peso o detención del crecimiento + 2 o más áreas de involucro además del sitio* de aplicación de BCG.	Identificación del complejo MBT por PCR o cultivo sin diferenciar <i>M. bovis</i> + inflamación histopatológica característica.
Posible	Síntomas sistémicos: fiebre o febrícula pérdida de peso o detención del crecimiento + 2 ó más áreas de involucro además del sitio* de aplicación de BCG.	Sin identificación de micobacteria por PCR o cultivo con lesiones histopatológicas granulomatosas característica.

*Áreas involucradas pueden incluir nódulos linfáticos, piel, tejidos blandos, hígado, pulmón, bazo, hígado, hueso, riñón. (Bern atowska EA, 2007).

ANEXO 4 HALLAZGOS FÍSICOS DE LAS DIFERENTES IDP, SEGÚN LA PATOLOGÍA ASOCIADA.

Diagnostico y hallazgos físicos	Patología Asociada
Falla del crecimiento	Deficiencia combinada de células T/B
Inmunodeficiencia combinada severa	
Dimorfismos	Deficiencia de células T (anormalidad de DiGeorge)
Micrognatia, filtrum corto, anormalidades en orejas	Deficiencia de células T (hipoplasia cartilago-pelo)
Enanos de extremidades cortas	Síndrome de ICF
Hipertelorismo, pliegues de epicanto, puente nasal plano	Defecto de NEMO
Displasia ectodérmica	Síndrome de Hiper IgE
Facies gruesas	
Piel y mucosa oral	
Erupciones	Defectos en la vía del complemento temprano
- Erupciones malares Lupus-like	Enfermedad de Bruton (Agammaglobulinemia ligada a X)
- Erupciones de dermatomiositis	Síndrome de Omenn
- Eritrodermia	Wiskott-Aldrich, síndrome de Hiper IgE
- Ecceema	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Petoquias	Defectos de neutrófilos o células B
Pioderma, abscesos	Defectos de adhesión leucocitaria (LAD)
Maia cicatrización de heridas	Deficiencia de células T o combinada T/B, APECED, IPEX, CMC
Candidiasis	Ataxia-telangiectasia
Telangiectasias	Defectos de adhesión de neutrófilos
Retardo en la separación del cordón umbilical	Hipoplasia cartilago-pelo, defecto NEMO, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griscelli
Cabello anormal	
Oídos, nariz, garganta y boca	Deficiencia de células B, deficiencia de lecitina unida a mannososa
Otitis media crónica	
- Membranas timpánicas opacas	
- Pobre reflejo de luz	
- Cicatrices	
- Perforaciones de la membrana timpánica	
Sinusitis	Deficiencia de células B
- Descarga nasal purulenta	
- Exudado retrofaringeo purulento	
- Cobblestoning faríngeo	
Dentición, encías	Defecto NEMO
- Dientes cónicos	Defecto NEMO
- Periodontitis	LAD, Neutropenia
Tracto respiratorio	
Digital clubbing	Defecto de algún componente inmune
Estertores	Defecto en algún componente inmune
Sibilancias	Deficiencia de células B (IGA)
Sistema cardíaco	
Soplo cardíaco (anormalidades del cono troncal)	Anormalidad de DiGeorge
Sistema Linfático	
Ausencia de amígdalas, nódulos linfoides	Enfermedad de Bruton (AIX), Deficiencias combinadas de células T/B
Hiperplasia linfóide difusa	IDCV, EGC, infección por VIH, ALPS, XLP
Linfadenitis	Enfermedad granulomatosa crónica
Sistema músculo esquelético	
Artralgias, artritis	Deficiencia de células B
Dermatomiositis	Deficiencia de células B o complemento
Síndrome de Lupus-like	Complemento (vía clásica temprana), deficiencia de ICV o IgA
Enano de extremidades cortas	Síndrome cartilago-pelo
Craneosinostosis	Síndrome de Hiper IgE
Sistema Neurológico	
Ataxia	Ataxia-telangiectasia
Meningoencefalitis entero viral	Deficiencia de células B (enfermedad de Bruton-AXL)
Neuropatía	Síndromes de Chediak-Higashi o Griscelli
Anemia perniciosa	IDCV

Solorio, Héctor. Lugo Saúl. Wakida Guillermo. Inmunodeficiencias primarias. Editado por Compendia. Primera edición, Ciudad de México, 2017. p 1-109. ISBN 9786079769505.

ANEXO 5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS POR DEFICIENCIAS INMUNITARIAS.

Defectos de células B	<p>Instalación después de que los anticuerpos maternos han desaparecido. Infecciones recurrentes del tracto respiratorio. Síntomas gastrointestinales, malabsorción. Artritis. Linfadenopatía Neutropenia, anemia hemolítica Linfoma, timoma Malignidad</p>
Defectos de células T	<p>Instalación temprana, falla en el crecimiento Candidiasis oral Rash cutáneo, pelo escaso. Diarrea prolongada Infecciones oportunistas: <i>Pneumocystis carinii</i>, CMV, EBV. BCG sistémica post-vacuna. Enfermedad injerto contra huésped. Anormalidades óseas. Hepatoesplenomegalia Malignidad</p>
Defectos en fagocitosis	<p>Instalación temprana Involucro de piel (dermatitis seborreica, impétigo), celulitis sin pus Desprendimiento de cordón umbilical tardío Nódulos linfoides Tracto respiratorio (neumonía, abscesos) Cavity oral (periodontitis, úlceras, abscesos) Gastrointestinal (enf. de Crohn, abscesos hepáticos, obstrucción gástrica). Osteomielitis</p>
Defectos en complemento	<p>Instalación a cualquier edad Incrementada susceptibilidad a infecciones C1q, C1r/C1s, C4, C2, C3 (estreptococicas, Neisseria) C5, C6, C7, C8, C9 (Neisseria) Factor D (infecciones recurrentes). Factor B, Factor I, properdina (Neisseria). Alteraciones reumatológicas C3, factor F (glomerulopatías) C1 esterasa inhibidor (angioedema, LES).</p>

Solorio, Héctor. Lugo Saúl. Wakida Guillermo. Inmunodeficiencias primarias. Editado por Compedia. Primera edición, Ciudad de México, 2017. p 1-109. ISBN 9786079769505.

ANEXO 6 ALGUNOS MICROORGANISMOS ASOCIADOS AL DEFECTO INMUNITARIO EN LAS IDP.

Immunodeficiencia asociada	microorganismo
Defectos de células T	Hongos: Candida, Aspergillus, Toxoplasma gondii * Oportunistas :Pneumocystis jiroveci, Cryptosporidium Virus: Herpesvirus, varicela, CMV, Papiloma virus Mycobacterias: Mycobacterium
Defectos de células B	Parasitos: Giardia lamblia Virus: Enterovirus, Rotavirus Bacterias: Enetricas (Campylobacter, Salmonella, Clostridium) Encapsuladas: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria)
Defectos en fagocitosis	Hongos: Aspergillus Bacterias catalasa positivas: Staphylococcus aureus, Klebsiella, serratia
Defectos en la cascada del complemento	Bacterias encapsuladas: Staphylococcus aureus, Klebsiella, Serratia
Síndrome linfoproliferativo ligado a X	Citomegalovirus
Defectos en la vía de la IL-12	Mycobaterias Salmonella
Candidiasis mucocutanea	Candidiasis albicans

Solorio, Héctor. Lugo Saúl. Wakida Guillermo. Inmunodeficiencias primarias. Editado por Compedia. Primera edición, Ciudad de México, 2017. p 1-109. ISBN 9786079769505.

ANEXO 7 ESTUDIOS DE LABORATORIO INICIALES EN PACIENTES CON SOSPECHA DE IDP.

Posible IDP	Pruebas de laboratorio
Inmunidad mediada por anticuerpos	Biometría hemática y diferencial Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM) Títulos de anticuerpos a proteínas y polisacáridos de vacunas
Inmunidad mediada por células	Biometría hemática y diferencial Linfocitos: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56 Radiografía de Tórax
Complemento	C4 (angioedema sin urticaria) CH50
Fagocitosis	Cuenta de neutrofilos
-Neutropenia	Explosión oxidativa por prueba de
-Función de neutrofilos	Dihidrorodamina
Autoinmunidad	Anticuerpos antinucleares Proteína C reactiva
Inmunidad innata	Pruebas especializadas (consultar con inmunólogo)

Solorio, Héctor. Lugo Saúl. Wakida Guillermo. Inmunodeficiencias primarias. Editado por Compedia. Primera edición, Ciudad de México, 2017. p 1-109. ISBN 9786079769505.

ANEXO 8 EXAMENES PARA EL ABORDAJE DE TUBERCULOSIS

- Radiografía de tórax.
 - BAAR (serie de 3) en esputo en caso de adolescentes y niños mayores o de aspirado gástrico para lactantes.
 - PPD.
 - IGRA (Ensayo de liberación de interferón gamma). Prueba QuantiFeron- TB Gold. (Se utiliza desde el 2019 en el INP).
 - Gene-Xpert en lavado bronquial, esputo, líquido cefalorraquídeo, material biológico desde el 2017 en el INP.
 - Cultivos: Lowenstein-Jensen y MGIT ((Mycobacteria Growth Indicator Tube liquid culture detection system, Becton Dickinson).
 - Biopsia. El servicio de patología únicamente utiliza la tinción de Ziehl Neelsen.
- Servicio de Infectología. Instituto Nacional de Pediatría.

ANEXO 9 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Caso N°..... Fecha de recolección / /
N° expediente.....
Iniciales.....
Fecha de nacimiento: / / Sexo: M F
BCG al nacimiento: Si..... No.....
Enfermedad inicial.....
Edad de inicio de síntomas.....

*Exámenes

PPD Si.....Positivo.....Negativo.....
No.....
Cutivo de piel Si..... No.....
Tinción Ziehl Neelsen Positivo.....Negativo.....
Biopsia:.....
.....

*Lesión cutánea de TB:

Nódulo.....Goma.....Absceso.....Úlcera.....Pápula.....Vesícula.....

*Tratamientos recibidos

Tratamiento de TB:

Tipo de IDP:

Tratamiento de IDP:

Evolución final: