



ARTÍCULO ORIGINAL

Errores innatos de la inmunidad en pacientes oncohematológicos pediátricos de Pinar del Río

Inborn errors of immunity in pediatric oncohematological patients from Pinar del Río

Carlos Alfredo Miló-Valdés¹✉ , Odalys Orraca-Castillo² , Madelayne Valdés-Acosta¹ , Daniel Barreras-Sixto¹ , Cesar Valdés-Soho¹ , Jorge Luis Hernández-González¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 8 de febrero de 2022

Aceptado: 27 de febrero de 2022

Publicado: 10 de abril de 2022

Citar como: Miló-Valdés CA, Valdés-Acosta M, Orraca-Castillo O, Barreras-Sixto D, Valdés-Soho C, Hernández-González JL. Errores innatos de la inmunidad en pacientes oncohematológicos pediátricos de Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(2): e5466. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5466>

RESUMEN

Introducción: la susceptibilidad incrementada a procesos infecciosos se considera el principal signo de sugestivo de inmunodeficiencia; sin embargo, otras manifestaciones como las de índole hematológico y/u oncológico pueden ser parte de la evolución e incluso del debut de un error innato de la inmunidad.

Objetivo: identificar los pacientes con diagnóstico probable de errores innatos de la inmunidad en el servicio de oncohematología pediátrica del Hospital Pediátrico "Pepe Portilla" de Pinar del Río, en el período de enero de 1979 hasta marzo de 2021.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal donde la muestra estuvo constituida por 103 pacientes. Se estudiaron las variables: enfermedad oncohematológica diagnosticada, diagnóstico probable de error innato de la inmunidad y signos de alarma de inmunodeficiencia primaria.

Resultados: el 87,4 % presentó diagnóstico de alguna enfermedad oncológica. Se hallaron cinco pacientes con diagnóstico probable de un error innato de la inmunidad (anemia de Fanconi y aplasia medular). El 54,5 % de los pacientes no leucémicos y solo el 24,1 % de los leucémicos tuvieron al menos uno y hasta tres signos de alarma para inmunodeficiencia.

Conclusiones: los signos de alarma de la Fundación Jeffrey Modell para el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias no resultaron útiles en los pacientes con hematopatías, por lo que se pudieran implementar otros criterios para la identificación de estos trastornos. Se impone una reevaluación de estos pacientes por el grupo provincial de inmunología con vistas al diagnóstico de errores innatos de la inmunidad y su tratamiento integral.

Palabras clave: Diagnóstico; Hematología; Oncología.

ABSTRACT

Introduction: increased susceptibility to infectious processes is considered the main sign suggestive of immunodeficiency; however, other manifestations such as those of hematological and/or oncological nature may be part of the evolution and even the onset of an inborn error of immunity.

Objective: to identify patients with probable diagnosis of inborn errors of immunity in the pediatric oncohematology service at Pepe Portilla Pediatric Provincial Teaching Hospital in Pinar del Rio during the period from January 1979 to March 2021.

Methods: an observational, descriptive, cross-sectional study was carried out with a sample of 103 patients. The following variables were studied: diagnosed oncohematological disease, probable diagnosis of inborn error of immunity and alarm signs of primary immunodeficiency.

Results: the diagnosis of some oncological disease reached 87,4 %. Five patients were found with a probable diagnosis of an inborn error of immunity (Fanconi's anemia and Medullary Aplasia); 54,5 % of non-leukemic patients and only 24,1 % of leukemic patients had at least one and up to three alarm signs for immunodeficiency.

Conclusions: the Jeffrey Modell Foundation alarm signs for the diagnosis of primary immunodeficiencies were not useful in patients with hematopathies; therefore other criteria for the identification of these disorders could be implemented. These patients should be re-evaluated by the provincial immunology group with a view to the diagnosis of inborn errors of immunity and their comprehensive treatment.

Keywords: Diagnosis; Hematology; Oncology.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) se caracterizan por una susceptibilidad incrementada a infecciones que se debe a defectos genéticos que afectan el desarrollo o función del sistema inmune.⁽¹⁾ Con el paso de los años se reconoce que, en dependencia de la enfermedad; la autoinmunidad, autoinflamación, alergia y malignidad pueden manifestarse y, en algunos casos, predominar en el cuadro clínico.

La manifestaciones se han asociado a defectos generalmente monogénicos de la inmunidad producto de mutaciones que resultan en la pérdida de expresión, pérdida o aumento de función de la proteína codificada.^(1,2,3) Por este motivo, y para englobar el amplio rango de fenotipos de estos desórdenes, se propuso el actual término de errores innatos de la inmunidad (EII) humana.^(1,4)

Los estudios recientes revelan que las inmunodeficiencias primarias son mucho más frecuentes de lo que se cree, y se estima que alrededor del 1 % de la población tiene alguna forma de inmunodeficiencia primaria cuando se toman en cuenta todas las variantes.⁽⁵⁾

La susceptibilidad incrementada a procesos infecciosos se considera el principal signo de sugestivo de inmunodeficiencia; sin embargo, otras manifestaciones como las de índole hematológico y/u oncológico pueden ser parte de la evolución e incluso del debut de un error innato de la inmunidad. En la última versión de la clasificación fenotípica de estas enfermedades que establece la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) se incorporó un nuevo grupo de entidades nosológicas dentro del IX grupo de errores innatos de la inmunidad: los defectos de la inmunidad por fallo o insuficiencia medular;⁽³⁾ se caracterizan por trastornos oncohematológicos con los consiguientes desperfectos de los mecanismos de defensa.

Algunos errores innatos de la inmunidad poseen predisposición a desarrollar procesos malignos y, aunque el riesgo varía entre ellos, sobresale el peligro de linfoma, leucemia y otras malignidades hematológicas dado por el daño acumulativo de ADN. Los déficits celulares y los defectos de reparación del ADN, seguidos por los déficits de inmunidad humoral son los que con mayor frecuencia evolucionan a una degeneración maligna. Después de las infecciones, algunos estudios reportan que el cáncer es la segunda causa de muerte más común en estos pacientes.^(6,7)

Se describen diferentes trastornos hematológicos en varios errores innatos de la inmunidad; de ellos, al menos 98 pueden cursar con trombocitopenia, 61 con alguna otra citopenia, 59 con anemia, 15 con riesgo de mielodisplasia y 11 con algún tipo de leucemia.⁽⁸⁾

Es válido sospechar que los pacientes que se atienden por estos trastornos en los servicios de oncohematología y pediatría pudiesen presentar una inmunodeficiencia no diagnosticada y, en tal caso, mal tratada; lo que ensombrece el pronóstico.

Por lo que este estudio se propone como objetivo identificar los pacientes con diagnóstico probable de errores innatos de la inmunidad en el servicio de oncohematología pediátrica del Hospital Pediátrico "Pepe Portilla" de Pinar del Río, en el período de enero de 1979 hasta marzo de 2021.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el servicio de oncohematología del Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" de Pinar del Río. Para ello se revisaron las historias clínicas de los pacientes atendidos en el período de enero de 1979 hasta marzo de 2021.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes atendidos en la consulta de oncohematología con edad pediátrica al momento del debut de su enfermedad. La muestra estuvo constituida por un total de 103 pacientes. Para la selección de la misma se tuvieron en cuenta los pacientes con registro e historia clínica confeccionada en dicho servicio.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes muestreados. Se indagaron los antecedentes patológicos personales y familiares para la búsqueda de las siguientes variables: enfermedad oncohematológica diagnosticada, diagnóstico probable de error innato de la inmunidad y signos de alarma de inmunodeficiencia primaria que establece la Fundación Jeffrey Modell,⁽⁹⁾ en hematopatías no leucémicas y leucémicas.

Se cumplió con los principios de la ética médica y los aspectos establecidos en la Declaración de Helsinki

RESULTADOS

El 87,4 % presentó trastornos oncológicos, donde predominó algún tipo de leucemia (84,5 %). La sobrevivencia de los pacientes a la edad adulta (>19 años) fue del 65 %. El sexo masculino representó el 45,6 % del total; mientras que el sexo femenino predominó en los pacientes con hematopatías. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de frecuencias de enfermedades oncohematológicas en el registro de pacientes del servicio de oncohematología del Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" de Pinar del Río según edad y sexo en el período enero, 1979 – marzo, 2021

Hematopatía diagnosticada	FA por edad y sexo										Total	
	0-5		6-10		11-15		16-19		>19		No.	%
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F		
Anemia de Fanconi	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0,9
Aplasia Medular	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	4	3,8
Anemia hemolítica autoinmune	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	1,9
Trombocitopenia autoinmune	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0	5	4,8
Anemia hipoplásica congénita	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9
Histiocitosis de Langerhans	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	3	2,9
Leucemias	0	1	1	3	5	6	4	5	27	35	87	84,5
Subtotal	3	3	3	6	7	6	5	5	29	36	103	100
Total	No.	6		9		13		10		65		103
	%	5,8		8,7		12,6		9,7		63,1		100

Fuente: Historias clínicas

Se hallaron cinco pacientes (4,8 %) con diagnóstico probable de un error innato de la inmunidad: uno con anemia de Fanconi, y cuatro con aplasia medular. (Tabla 2)

Tabla 2. Relación de pacientes con diagnóstico probable de errores innatos de la inmunidad

Paciente	Error innato de la inmunidad	Grupo	Edad	Sexo
1	Anemia de Fanconi	IX	23	M
2	Aplasia medular	IX	25	M
3	Aplasia medular	IX	17	M
4	Aplasia medular	IX	13	M
5	Aplasia medular	IX	4	F

Fuente: Historias clínicas

De los 11 pacientes con hematopatías no leucémicas, se constató que seis de ellos (54,5 %) tuvieron al menos uno y hasta tres signos de alarma; solo uno (9,1 %) tuvo más de cuatro y cuatro (36,4 %) no presentaron ningún signo. (Tabla 3)

Tabla 3. Signos de alarma de inmunodeficiencia en pacientes con diagnóstico de hematopatías.

Diagnóstico		Cantidad de signos de alarma		
		Ninguno	Hasta 3	4 o más
Anemia hemolítica autoinmune		1	1	0
Trombocitopenia autoinmune		2	2	1
Anemia hipoplásica congénita		0	1	0
Histiocitosis de Langerhans		1	2	0
Total	No.	4	6	1
	%	36,4	54,5	9,1

Fuente: Historias clínicas

El 72,4 % no presentó ningún signo de alarma y el 24,1 % presentó uno o hasta tres signos. (Tabla 4)

Tabla 4. Signos de alarma de inmunodeficiencia en pacientes con leucemia

Diagnostico			Cantidad de signos de alarma		
			Ninguno	Hasta 3	4 o más
Mieloide	Aguda	M0	1	0	0
		M3	3	2	1
		M4	2	1	0
		No clasificada	1	1	0
	Crónica	1	2	0	
Linfoide	Aguda	L1 (células B)	17	8	1
		L2 (células T)	15	3	0
		Tipo 3	1	0	0
		No clasificada	21	4	1
Leucemia híbrida			1	0	0
Total	No.	63	21	3	
	%	72,4	24,1	3,4	

Fuente: Historias clínicas

DISCUSIÓN

Conforme a los reportes internacionales, en los pacientes detectados con diagnóstico probable de inmunodeficiencias es más frecuente el sexo masculino.^(10,11)

La anemia de Fanconi se agregó recientemente al repertorio de los errores innatos de la inmunidad humana en el grupo IX de dicha clasificación de inmunodeficiencias por fallo de médula. Esta constituye el trastorno más frecuente del grupo y se asocia al defecto de 21 genes con patrón autosómico recesivo y uno ligado al X.⁽³⁾

El cuadro clínico se caracteriza por pancitopenia en sangre periférica con una médula ósea hipocelular. Se relaciona con frecuencia a otros trastornos congénitos (baja estatura, hipogonadismo, máculas color café con leche, anormalidades de los miembros superiores). Es una de las IDP descrita con fuerte predisposición a degeneración maligna, por defecto de la reparación del ADN.⁽¹²⁾

La aplasia medular no se describe *per se* en la clasificación fenotípica de los errores innatos de la inmunidad humana; sin embargo, se observa esta entidad en 12 de estos trastornos.⁽³⁾

La imposibilidad el medio en que se desarrolla la presente investigación de identificar el trastorno molecular asociado y realizar el diagnóstico genético, implica la valoración obligatoria de estos pacientes por el servicio de inmunología, para diagnosticar o descartar en ellos una inmunodeficiencia primaria. Se requiere un tratamiento de apoyo y valoración integral en estos pacientes pues los procesos infecciosos y la degeneración neoplásica son en ellos especialmente flagelantes.⁽⁷⁾

Las neoplasias que con mayor frecuencia se reportan asociadas a los errores innatos de la inmunidad son los linfomas, particularmente del tipo no Hodgkin.^(7,13) En el presente estudio no se encuentran pacientes con diagnóstico de linfoma.

Las leucemias mieloides se han asociado a errores innatos de la inmunidad más que las leucemias linfoideas, descritas en solo dos enfermedades.⁽³⁾ En la historia clínica de los pacientes diagnosticados con leucemia no se recogen criterios para diagnóstico probable de error innato de la inmunidad.

Los signos de alarma no son criterios diagnósticos definitivos, sino más bien sugerentes; indicadores que permiten evaluar la sospecha diagnóstica de una IDP. Y aunque la fundación Jeffrey Modell,⁽⁹⁾ y otras sociedades de inmunología clínica han establecido estos y otros criterios a partir de estudios epidemiológicos a gran escala, no se les ha calculado un valor de riesgo, por lo que su asociación es meramente estadística. Sin embargo, es fácil concluir que algunos tienen más "peso" que otros cuando se sospecha una IDP. Por ejemplo, el fallo de medro (o baja talla o bajo peso para la edad), este parámetro se ve afectado en la mayoría sino en todos los niños con enfermedades crónicas o severas;^(14,15) por lo que no es buen indicador predictor de IDP. No así el antecedente patológico familiar, principalmente de primer grado, ya que al ser en su mayoría enfermedades monogénicas con patrones de herencia conocidos, los errores innatos de la inmunidad pueden ser diagnosticados (diagnóstico probable) con la clínica y la exploración a fondo del árbol genealógico.^(2,4,13)

Se concluye que los signos de alarma de la Fundación Jeffrey Modell para el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias no resultaron útiles en los pacientes con hematopatías, por lo que se pudieran implementar otros criterios para la identificación de estos trastornos. Ante tales resultados se impone una reevaluación de estos pacientes por el grupo provincial de inmunología con vistas al diagnóstico de errores innatos de la inmunidad y su tratamiento integral.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

CAMV y MVA: se encargó de la conceptualización, investigación, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

OOC y DBS: se encargó de la conceptualización, investigación, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

CUC y JLHG: participó en la conceptualización, investigación, redacción - borrador original. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5466

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC, Branch R, Hospital N, et al. Human Inborn Errors of Immunity: an Expanding Universe. *Sci Immunol* [Internet]. 2020 [citado 26/1/2022]; 5(49). Disponible en: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb1662>.
2. Solé D. Primary immunodeficiencies : a diagnostic challenge? *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2021 [citado 26/1/2022]; 97(1): S1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.12.002>
3. Tangye SG, Al-herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-rundles C. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 26/1/2022]; 40(1): 24-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
4. Grumach AS, Goudouris ES. Inborn Errors of Immunity : how to diagnose them? *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2021 [citado 26/1/2022]; 97(Suppl 1): S84--S90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.11.007>
5. Rodrigues G, Segundo S. Genetic-molecular characterization in the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2021 [citado 26/1/2022]; 97 (Suppl 1): S3--S9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.09.007>
6. Verhoeven D, Jan A, Meyer-wentrup F, Boes M. Increased risk of hematologic malignancies in primary immunodeficiency disorders : opportunities for immunotherapy. *Clin Immunol* [Internet]. 2018 [citado 26/1/2022]; 190: 22-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2018.02.007>
7. Maffeis M, Notarangelo LD, Schumacher RF, Soncini E, Soresina A, Lanfranchi A, et al. Primary Immunodeficiencies and Oncological Risk : The Experience of the Children ' s Hospital of Brescia [Internet]. 2019 [citado 26/1/2022]; 7: 232. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593615/>

8. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 26/1/2022]; 40(1): 66–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
9. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency [Internet]. 2021 [citado 26/1/2022]. Disponible en: http://downloads.info4pi.org/pdfs/JMF_10Signs_Generic_082421_v2.pdf
10. Abolhassani H, Havoshzadeh Z, Mahdavian SA, Momen T, Sherkat R, Sadeghi-shabestari M, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 26/1/2022]; 16(7): 717–732. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1801422>
11. Abd I, Azman NA, Gennery AR, Mangantig E, Hashim IF, Zainudeen ZT. Systematic Review of Primary Immunodeficiency Diseases in Malaysia: 1979 – 2020. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado 26/1/2022]; 11(1923). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01923/full>
12. Casado Hernández I. Inmunodeficiencias primarias y citopenias. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter* [Internet]. 2019 [citado 26/1/2022]; 35(4): 1–17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000400002
13. Tavares Costa-carvalho B, Sevciovic Grumach A, Franco JL, Espinosa-rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice. *J Clin Immunol* [Internet]. 2014 [citado 26/1/2022]; 34: 10–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10875-013-9954-6>
14. John Hopkins Medicine. Failure to Thrive [Internet]. John Hopkins Medicine; 2022 [citado 2/2/2022]. Disponible en: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/failure-to-thrive>
15. MedlinePlus. Failure to thrive [Internet]. MedlinePlus; 2022 [citado 2/2/2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/ency/article/000991.htm>