



## ■ REPORTE DE CASO

### Inmunodeficiencia primaria de inicio en el adulto: un desafío en cuidados críticos


#### Adult-onset primary immunodeficiency: a challenge in critical care

Giovanni Marcel Pitta Villasboa <sup>1</sup> , Richard Luis Escobar Decoud <sup>2</sup>   
Viviana Denise Villanueva Bejarano <sup>2</sup> , Alberto Ortiz Ayala <sup>2</sup>   
Leila Romina Ferreyra Mufarregue <sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Universidad Autónoma San Sebastián. Pedro Juan Caballero, Paraguay

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente (INERAM)  
Asunción, Paraguay

<sup>3</sup> Hospital Nacional Posadas. Buenos Aires, Argentina

**Editor responsable:** Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción.  
Paraguay. 

**Revisor:** Héctor Ratti Sisa. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay. 

## RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias o errores innatos de la inmunidad son trastornos de origen genético en donde un componente celular o humoral de la inmunidad innata o adaptativa está alterado generando principalmente una tendencia a las infecciones. Existen 485 errores innatos de la inmunidad distribuidos en diez categorías, la décima corresponde a las fenocopias, las cuales se producen por mutaciones somáticas o anticuerpos anti citocinas. En el siguiente reporte de caso presentamos un paciente que ingresó a la unidad de cuidados críticos por un choque séptico de origen pulmonar secundario a una inmunodeficiencia por fenocopia de la susceptibilidad a micobacterias y se hace una revisión de la literatura sobre esta entidad.

**Artículo recibido:** 27 julio 2024

**Artículo aceptado:** 17 agosto 2024

**Autor correspondiente:**

Dr. Giovanni Marcel Pitta Villasboa

Correo electrónico: gpitta13@gmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

**Palabras claves:** enfermedades de inmunodeficiencia primaria, citocinas, choque séptico

## **ABSTRACT**

Primary immunodeficiencies or inborn errors of immunity are disorders of genetic origin in which a cellular or humoral component of innate or adaptive immunity is altered, mainly generating a tendency to infections. There are 485 inborn errors of immunity distributed in ten categories, the tenth corresponds to phenocopies produced by somatic mutations or anti-cytokine antibodies. In the following case report, we present a patient who was admitted to the critical care unit due to septic shock of pulmonary origin secondary to phenocopy immunodeficiency to mycobacterial susceptibility. A review of the literature on this entity is made.

**Keywords:** primary immunodeficiency diseases, cytokines, septic shock

## **INTRODUCCIÓN**

Las inmunodeficiencias primarias (DP) o errores innatos de la inmunidad (EII) son trastornos de deficiencia de componentes celulares como humorales del sistema inmune lo que genera una tendencia del individuo que las padece a infecciones severas, autoinmunidad y malignidad. Se han descrito 485 errores innatos de la inmunidad agrupados en diez categorías. La décima categoría corresponde a las fenocopias de EII, estas ocurren por mutaciones somáticas (no genómicas) o por autoanticuerpos contra las citocinas <sup>(1,2)</sup>.

Las fenocopias presentan la clínica de otros errores innatos, solo que no comparten el mismo genotipo. Dentro de su categoría se pueden distinguir dos subclases: las asociadas con mutaciones somáticas como el síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLA) o las criopirinopatías (Síndrome similar al Muckle-Wells/CINCA/NOMID); y las ocasionadas por autoanticuerpos como aquellos contra interferón gamma (inmunodeficiencia de inicio adulto con susceptibilidad a micobacterias), contra interleucina 17 (candidiasis mucocutánea crónica) o contra el inhibidor de complemento 1 (angioedema adquirido) <sup>(3)</sup>.

### **Interferón gamma: función inmunológica**

Los interferones son citocinas producidas por las células inmunes como no inmunes para interferir la proliferación de los virus, es por eso por lo que se denominan así. Existen tres tipos de interferones: I, II y III. El interferón gamma (IFN $\gamma$ ) es un interferón tipo II y es secretado por los linfocitos T CD4, T CD8, NK, T  $\gamma/\delta$  y células linfoides innatas (ILC), por lo que se relaciona con la inmunidad innata y específica <sup>(4)</sup>.

El IFN $\gamma$  actúa por receptores exclusivos para éste, compuestos por dos unidades alfa y dos unidades beta. Cuando el IFN $\gamma$  homodimérico se une a los

receptores, estos se acoplan para activar cinasas de tipo JAK1 y JAK2 que fosforilan al factor de transcripción STAT1, el STAT1 fosforilado se transloca al núcleo donde promueve la transcripción de genes inducibles por IFN $\gamma$  y del IFN $\gamma$  mismo lo cual amplifica la respuesta inflamatoria en infecciones u otros trastornos <sup>(4,5)</sup>.

Esta vía del IFN $\gamma$  produce muchas citocinas que activan a las células efectoras como los linfocitos ayudadores y citotóxicos, además de macrófagos y células dendríticas que se encargan de presentar antígenos a más linfocitos ayudadores que mediante una respuesta TH1 promueven la producción de IgG2 e IgG3 por los linfocitos B <sup>(5)</sup>.

### **Inmunodeficiencia por anticuerpos anti interferón gamma.**

Esta inmunodeficiencia es producida por autoinmunidad en el organismo que produce anticuerpos de tipo IgG4 o IgG1 contra el IFN $\gamma$  de las células activadas en presencia de infecciones, evitando la amplificación de la respuesta inflamatoria y de esta manera la infección sobrepasa a las defensas del organismo <sup>(3,6)</sup>.

Se desconoce el modo en el cual las células B producen este tipo de anticuerpo, por lo que se propone una predisposición genética que haga que estas células tengan un cambio de clase de inmunoglobulina en un momento de la vida adulta. Se caracteriza por una susceptibilidad a las infecciones por micobacterias no tuberculosas principalmente, por lo cual se cataloga como fenocopia de la susceptibilidad mendeliana a micobacterias <sup>(7)</sup>.

En el presente caso clínico presentamos el caso de un paciente paraguayo, que presentó este tipo de inmunodeficiencia con una infección severa que lo llevó a un shock séptico con requerimiento de cuidados intensivos y cuyo tratamiento fue desafiante para el equipo de cuidados intensivos y de inmunología.

## **CASO CLÍNICO**

Paciente masculino de 57 años, nacionalidad paraguaya, procedente de Atyra, Cordillera; que vivió hasta los 53 años en Buenos Aires, Argentina. De profesión albañil. Paciente conocido no diabético, no hipertenso, no portador de virus de inmunodeficiencia humana, sin antecedentes de tuberculosis, no conocido con inmunodeficiencias primarias desde la infancia, tabaquista con índice paquetes año de 21, no bebedor ni consumidor de sustancias ilícitas.

Entre sus antecedentes patológicos personales presentó dos internaciones en el Hospital Posadas de Buenos Aires por infecciones diseminadas por *Histoplasma capsulatum*, *Micobacterium avium complex* y herpes zoster resumidas en la tabla 1. Cabe resaltar que en todas estas internaciones se descartó infección por VIH.

**Tabla 1.** Internaciones previas del paciente

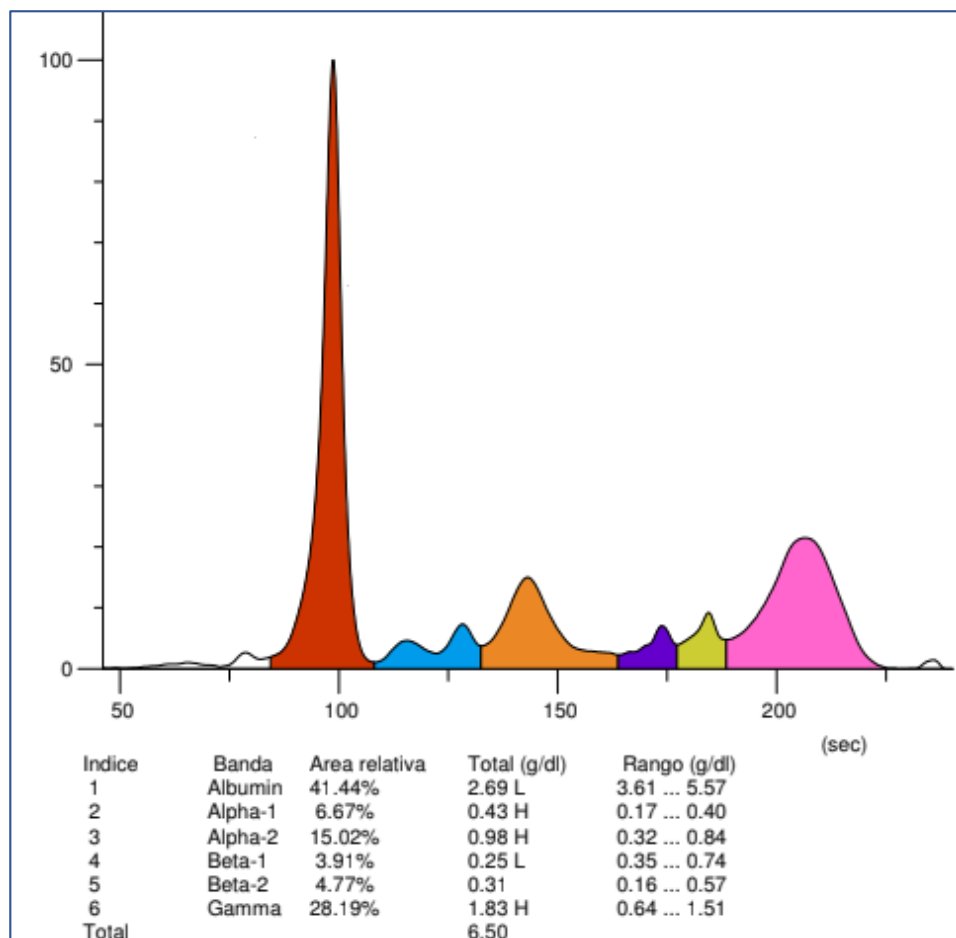
Mes y año	Diagnóstico	Tratamiento recibido
Octubre 2016	Histoplasmosis diseminada.	Anfotericina B por 14 días e itraconazol por 1 año.
Agosto 2017	Osteomielitis aguda en columna lumbosacra por <i>Micobacterium avium complex</i> .	Claritromicina, levofloxacina y etambutol por 6 meses.
Marzo 2018	Herpes zoster oftálmico	Aciclovir por 5 días.
Septiembre 2019	Histoplasmosis diseminada con accidente cerebrovascular por micosis cerebral e hidrocefalia secundaria. Inmunodeficiencia tipo fenocopia con susceptibilidad a micobacterias.	Anfotericina B por 25 días, luego itraconazol por 12 meses. En la internación se colocó un catéter de derivación ventrículo-peritoneal por hidrocefalia secundaria. Se detecta presencia de anticuerpos anti interferón gamma en alta concentración.

Inició con un cuadro de tos con expectoración que a las 24 horas presentó sensación febril que cedía con antipiréticos comunes de venta libre; y a las 48 horas se agregó dificultad respiratoria a moderado esfuerzo y dolor torácico con aumento de la tos y la expectoración por lo que acudió a la sala de urgencia de un hospital regional. Fue ingresado con tratamiento parenteral empírico para neumonía adquirida en la comunidad con ceftriaxona 2g cada 24h, por 48 horas, sin mejoría clínica por lo que se rotó a amoxicilina sulbactam 1,5 g y levofloxacina 750 mg por otras 48 horas más. Sin embargo, empeoró clínicamente luego de dos días de internación en dicho centro y se trasladó al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente (INERAM) por requerimiento de cuidados críticos.

En la unidad de emergencias del INERAM el paciente ingresa con mala mecánica respiratoria por lo que se le realiza intubación orotraqueal para asistencia respiratoria mecánica y traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA).

Al ingreso a UCIA el paciente presentaba murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares, crepitantes en campo medio y base derecha, y campo medio izquierdo, no roncus ni sibilancias. Conectado a asistencia respiratoria mecánica modo P 20 PEEP 10 FR 20 FiO<sub>2</sub> 100%. Hemodinámicamente inestable con requerimiento de vasoactivos, ingresó con noradrenalina a 0,1 gammas. Con sedación nivel RASS -4. Oligúrico con goteo de furosemida 400 mg/día. Llama la atención máculas hipocrómicas de diferente tamaño, bordes regulares, límites netos, con sensibilidad conservada, no dolorosas, no pruriginosas distribuidas difusamente en región dorsolumbar. Se inició tratamiento antimicrobiano con vancomicina y meropenem por choque séptico a punto de partida pulmonar, previa toma de cultivos en sangre y secreción traqueal.

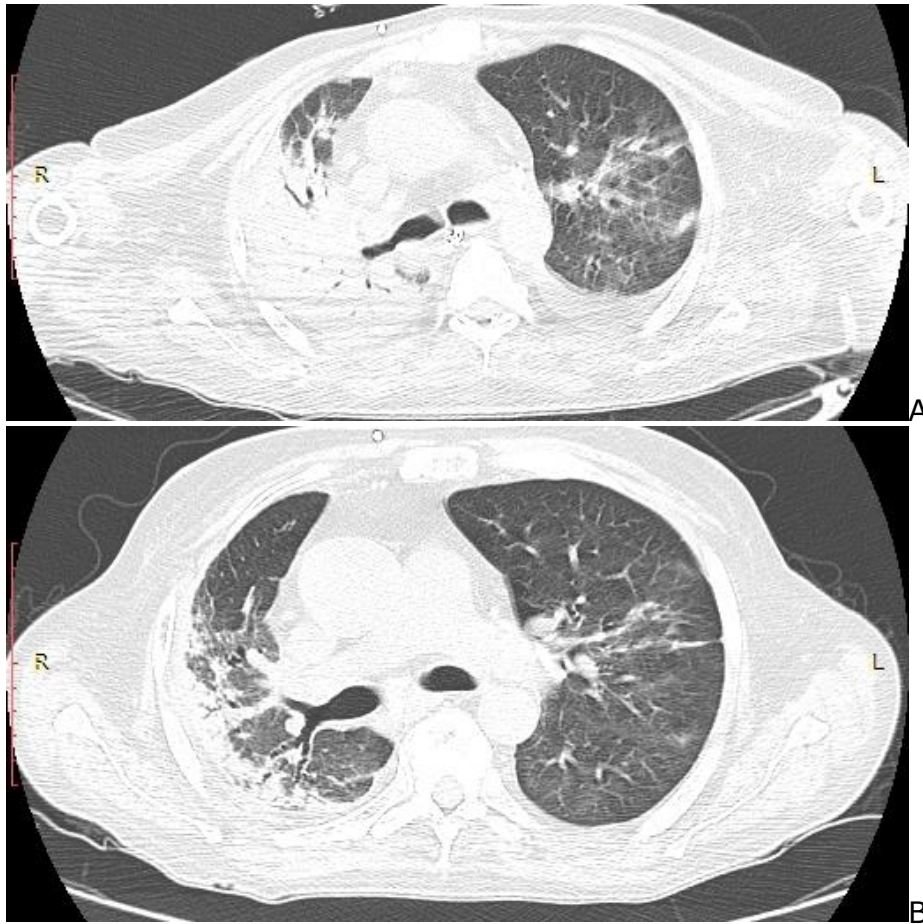
Se aislaron *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenemes, *Pseudomona aeruginosa* sensible a ceftazidima y *Streptomona maltophila* multisensible en secreción traqueal. Pero a pesar del tratamiento antimicrobiano dirigido, el paciente presentaba inestabilidad hemodinámica y requerimiento de asistencia respiratoria. Debido al antecedente de fenocopia con susceptibilidad a micobacterias, se solicitó evaluación por inmunología. Se estudiaron los niveles de inmunoglobulinas, de complementos y las bandas del proteinograma electroforético. Se observó una concentración de IgG de 2036mg/dl (rango: 700-1600mg/dl) con hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia en la electroforesis, resto de los estudios normales (figura 1).



**Figura 1.** Proteinograma electroforético con hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia

Por este motivo recibió pulsos de metilprednisolona 1 g/día al ser una inmunodeficiencia producida por autoinmunidad contra un mediador inflamatorio y no se usaron otros inmunosupresores por estado de choque. Se completó el último ciclo de antibióticos parenterales dirigidos a gérmenes aislados y se inició profilaxis antimicrobiana con trimetoprim sulfametoxazol 160/800 mg 1 vez al día, azitromicina 500 mg cada 48 hs e itraconazol 200 mg/día. Todo esto junto con prednisona 1 mg/kg/día.

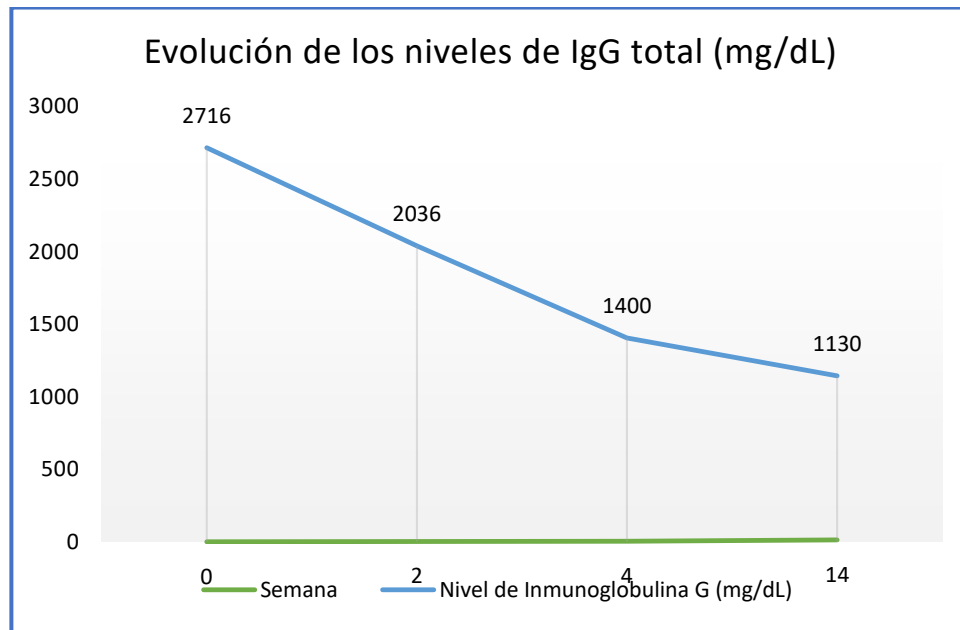
Se constató mejoría radiográfica en la expansión pulmonar con retroceso de consolidaciones (figura 2)



**Figura 2.** Mejoría radiográfica del infiltrado pulmonar posterior al tratamiento inmunosupresor. Se ve corte tomográfico (A) al ingreso y (B) al egreso de la internación en cuidados intensivos.

Una vez que el paciente fue estabilizado hemodinámica y respiratoriamente, se inició tratamiento inmunosupresor con una dosis de ciclofosfamida 500mg en la internación. Es trasladado a sala común, y luego del alta se realizó ambulatoriamente goteos de ciclofosfamida cada 2 semanas, profilaxis antibiótica, descenso paulatino de prednisona y seguimiento por inmunología.

El paciente luego del alta completó 6 sesiones quincenales de ciclofosfamida con descenso de la banda gamma del proteinograma y de los niveles de IgG a niveles normales (figura 3). Se mantuvieron los antimicrobianos como profilaxis, no llegando a presentar nuevamente infección bacteriana o micótica hasta la actualidad, controlando sus valores de IgG cada 2 a 4 semanas y se le proveyó de una tarjeta identificatoria sobre su inmunodeficiencia primaria para que el paciente la presente al personal de salud en caso de urgencia en otro centro y para que pueda estar en contacto con médico inmunólogo.



**Figura 3.** Valores de los niveles de IgG desde el inicio del tratamiento inmunosupresor (valores de referencia: 800 a 1600 mg/dL).

## DISCUSIÓN

La inmunodeficiencia de inicio adulto con susceptibilidad a micobacterias, ocasionados por anticuerpos anti-IFN $\gamma$  (AOID-AIGA) es una fenocopia de la susceptibilidad mendeliana a micobacterias (*Mendelian susceptibility to mycobacterial disease* - MSMD). La diferencia radica en que el paciente la MSMD es producto de la mutación germinal de genes que perjudica la correcta respuesta al IFN $\gamma$  endógeno, expresándose como infecciones por micobacterias no tuberculosas diseminadas en pacientes pediátricos. En cambio, la AOID AIGA es una mutación somática poco frecuente de la edad adulta cuyas genes afectados no son los mismos a los de la MSMD y aún no han sido identificados, en donde los autoanticuerpos bloquean a la propia citocina producida por el organismo, dando una falta de acción de su vía inmunológica <sup>(8,9)</sup>.

Los casos reportados de AOID-AIGA son generalmente en pacientes de ascendencia asiática. Algo que es llamativo ya que la población paraguaya se compone en su mayoría de descendientes nativos y europeos ibéricos. Por lo que no se han encontrado reportes de este cuadro en el país y tampoco en Latinoamérica. Es la primera vez que un paciente sin evidencias de ascendencia asiática presenta este diagnóstico, siendo un verdadero desafío al tener que hacer frente a las infecciones mediante una inmunosupresión <sup>(3,10)</sup>.

El tratamiento de estos pacientes suele ser la inmunosupresión cuando se encuentran valores altos de IgG, de su subtipo IgG4 o hipergammaglobulinemia en el proteinograma electroforético. Dada su rareza, no existen protocolos establecidos

de qué fármacos utilizar por lo que se suele iniciar con corticoides a altas dosis como en nuestro paciente seguido de otros agentes como la ciclofosfamida o el rituximab. En este paciente se prefirió utilizar ciclofosfamida debido a que su disponibilidad es mayor en nuestro medio que el rituximab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD20 de los linfocitos B, lo cual reduce su población y la producción de inmunoglobulinas) <sup>(3,11)</sup>.

La profilaxis antimicrobiana es otro pilar en el manejo de estos pacientes, debido a que la producción de anticuerpos anti interferón gamma puede ser permanente y hace que el paciente sea siempre susceptible de infecciones severas. En nuestro caso, el paciente fue dado de alta con triple profilaxis debido a sus antecedentes de infecciones bacterianas y micóticas.

El paciente respondió favorablemente al tratamiento inmunosupresor en UCIA. Sin embargo, el conocimiento del cuadro de base fue un factor clave para la toma de decisiones en el servicio y gracias al soporte hemodinámico-respiratorio el paciente pudo sobrevivir a las infecciones repetidas. Ya que los anticuerpos anti interferón gamma bloqueaban la respuesta inmunológica contra gérmenes intracelulares y la vía del IFN $\gamma$ , lo que hacía imposible que la inflamación sea efectiva en erradicar los gérmenes aislados <sup>(12,13)</sup>.

Las inmunodeficiencias en un paciente adulto van más allá de aquellas secundarias al virus de la inmunodeficiencia humana. La historia clínica completa con atención a los antecedentes infecciosos del paciente, ante cuadros de infecciones que no responden al tratamiento parenteral regular o es causado por gérmenes atípicos u oportunistas, se debe evaluar en conjunto con la inmunología para que se realice un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno <sup>(14)</sup>.

**Conflictos de interés:**

Ninguna

**Contribución de los autores:**

GP Diseño del caso clínico, revisión bibliográfica, redacción y aprobación final del manuscrito.

RE Diseño del caso clínico, revisión bibliográfica, evaluación de la ficha clínica, redacción y aprobación final del manuscrito.

VV Diseño del caso clínico, revisión bibliográfica, evaluación de la ficha clínica, redacción y aprobación final del manuscrito.

AO Diseño del caso clínico, revisión bibliográfica, evaluación de la ficha clínica, redacción y aprobación final del manuscrito.

LF Diseño del caso clínico, revisión bibliográfica, evaluación de la ficha clínica, redacción y aprobación final del manuscrito.

**Financiamiento:**

El trabajo fue autofinanciado por los autores

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles Ch, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 10]; 42(7): 1473–1507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748970>. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Singh A, Jindal AK, Joshi V, Anjani G, Rawat A. An updated review on phenocopies of primary immunodeficiency diseases. *Genes Dis* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 10];7(1):12–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181272>. doi: 10.1016/j.gendis.2019.09.007
3. Chawansuntati K, Rattanathammethee K, Wipasa J. Minireview: Insights into anti-interferon- $\gamma$  autoantibodies. *Exp Biol Med (Maywood)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 10];246(7):790–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430618>. doi: 10.1177/1535370220981579
4. Ivashkiv LB. IFN $\gamma$ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 10];18(9):545–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921905>. doi: 10.1038/s41577-018-0029-z
5. Mata-Espinosa DA, Hernández-Pando R. Interferón gamma: Aspectos básicos, importancia clínica y usos terapéuticos. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2008 [citado 20 Jul 2023];60(5):421–31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2008/nn085i.pdf>
6. Cortes-Acevedo P, Mendoza-Elvira SE, Döffinger R, Barcenas-Morales G. Secondary immunodeficiencies related to the presence of anti-cytokine autoantibodies. *Gac Med Mex* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 10];159(2):154–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37094237>. doi: 10.24875/GMM.M23000760
7. Chen L, Chi H, Teng J, Meng J, Zhang H, Su Y, et al. Neutralizing anti-IFN- $\gamma$  IgG was increased in patients with systemic lupus erythematosus and associated with susceptibility to infection. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2024 [cited 2024 May 17];43(1):189–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37857784>. doi: 10.1007/s10067-023-06758-7
8. Peñafiel Vicuña AK, Yamazaki Nakashimada M, León Lara X, Mendieta Flores E, Nuñez Núñez ME, Lona-Reyes JC, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Retrospective clinical and genetic study in Mexico. *J Clin Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 17];43(1):123–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9428379>. doi: 10.1007/s10875-022-01357-8
9. Zhang B, Fan J, Huang Ch, Fan H, Chen J, Huang X, Zeng X. Characteristics and outcomes of anti-interferon gamma antibody-associated adult onset immunodeficiency. *J Clin Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 17];43(7):1660–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37365453>. doi: 10.1007/s10875-023-01537-0
10. Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 10];367(8):725–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22913682>. doi: 10.1056/NEJMoa1111160

11. Wang H, Lei R, Ji Y, Xu W, Zhang K, Guo X. Multiple refractory intracellular pathogen infections in a human immunodeficiency virus-negative patient with anti-interferon- $\gamma$  autoantibodies: a case report. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 17];23(1):493. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37495965>. doi: 10.1186/s12879-023-08404-8
12. Chen ZM, Yang XY, Li ZT, Guan WJ, Qiu Y, Li SQ, et al. Anti-Interferon- $\gamma$  autoantibodies impair T-Lymphocyte responses in patients with *Talaromyces marneffe* infections. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 17];15:3381–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35789796>. doi: 10.2147/IDR.S364388
13. Towachiraporn S, Thongwitokomarn H, Salee P. Anti-interferon-gamma autoantibody and salmonellosis: Case report and literature review. *IDCases* [Internet]. 2024 [cited 2024 May 17];35:e01926. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38298220>. doi: 10.1016/j.idcr.2024.e01926
14. Grenier PA, Brun AL, Longchamp E, Lipski M, Mellot F, Catherinot E. Primary immunodeficiency diseases of adults: a review of pulmonary complication imaging findings. *Eur Radiol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 1];34(6):4142–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37935849>. doi: 10.1007/s00330-023-10334-7