

IMPACTO DE LA DETERMINACIÓN DE SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN EL PRONÓSTICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

IMPACT OF LYMPHOCYTIC SUBPOPULATION DETERMINATION ON PROGNOSIS AND TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

Leslie Alexandra Barona Velasco¹

Álvaro Paul Moina Veloz²

Resumen

Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria (IDP) forma parte de un gran conjunto de alrededor de 400 trastornos con defectos o alteraciones en las funciones y/o desarrollo de uno o varios componentes del sistema inmune, con una amplia variedad de presentaciones clínicas y grados de severidad. Sin embargo, cerca del 80% de los casos permanecen con un equívoco o sin ningún diagnóstico lo que conllevaría al deterioro de la salud del paciente. Se realizó una revisión bibliográfica de enfoque documental con un diseño descriptivo no exploratorio basado en metaanálisis y revisiones sistémicas con el objetivo de sintetizar la importancia de varios estudios empíricos mediante Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses conocida como PRISMA. El estudio resalta las principales alteraciones que presentan las subpoblaciones linfocitarias de la Deficiencia selectiva de IgA, Agamaglobulinemia ligada al cromosoma X y la Inmunodeficiencia Variable Común que representan a las Inmunodeficiencias Primarias con más prevalencia a nivel mundial mediante citometría de flujo. Es de gran importancia el estudio de las subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo, ya que permite analizar las características y funciones de las células B y T con el objetivo de optimizar y mejorar el diagnóstico, tratamiento y estimar el grado de severidad que padece el paciente con el fin de mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente..

Palabras clave: Inmunodeficiencia Primaria, Subpoblaciones linfocitarias, Citometría de flujo, Deficiencia selectiva de IgA, Agamaglobulinemia ligada al cromosoma X, Inmunodeficiencia Variable Común.

Abstract

Primary immunodeficiency diseases (PIDs) are part of a large group of about 400 disorders with defects or alterations in the functions and/or development of one or more components of the immune system, with a wide variety of clinical presentations and degrees of severity. However, about 80% of cases remain mistaken or undiagnosed, which would lead to the deterioration of the patient's health. A literature review with a documentary approach was carried out with a non-exploratory descriptive design based on meta-analyses and systemic reviews with the aim of synthesizing the importance of several empirical studies through Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, known as PRISMA. The study highlights the main alterations in the lymphocyte subpopulations of selective IgA deficiency, X-linked agamaglobulinemia and Common Variable Immunodeficiency, which represent the most prevalent primary immunodeficiencies worldwide, by means of flow

Recepción: 4 de Mayo de 2024 / Evaluación: 01 de Junio 2024/ Aprobado: 01 de Julio de 2024

¹Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato, Ecuador. Email: lbarona6166@uta.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6392-6930>.

²Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato, Ecuador. Email: ap.moina@uta.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8050-8562>.

cytometry. The study of lymphocyte subpopulations by flow cytometry is of great importance, since it allows to analyze the characteristics and functions of B and T cells in order to optimize and improve the diagnosis, treatment and estimate the degree of severity that the patient suffers in order to improve the prognosis and quality of life of the patient.

Keywords: Primary immunodeficiency, lymphocyte subpopulations, flow cytometry, selective IgA deficiency, X-linked agammaglobulinemia, Common Variable Immunodeficiency .

Introducción

Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria (IDP) forman parte de un gran conjunto de trastornos con defectos o alteraciones en las funciones y/o desarrollo de uno o varios componentes del sistema inmune(Alonso Valle et al., 2020). Las IDP son reconocidas como patologías heredadas, en consecuencia, a la mutación de genes específicos. Se estima que existen más de 400 trastornos distintos de IDP, con una amplia variedad de presentaciones clínicas y grados de severidad(Chinn et al., 2020).

Aunque los síntomas se manifiestan de formas muy variables, se puede suponer cuando un paciente presenta: mayor susceptibilidad a la infección, infecciones usuales en los senos nasales, neumonías recurrentes, mala respuesta a tratamientos con antibióticos, entre otras manifestaciones que dependen del IDP(Abolhassani et al., 2020; Torres et al., 2020). Generalmente la mayor parte de casos detectados son por defectos hereditarios; sin embargo, existen casos en los que se han descrito IDP de maneras adquiridas, como es la neutralización de inmunodeficiencia relacionada a los autoanticuerpos anti-IFN- γ , por lo que se puede presentar síntomas desde el nacimiento o manifestarse a través de los años(Abolhassani et al., 2020).

Por otro lado, de acuerdo con el sexo, se ha estudiado que las IDP más frecuentes se presentan en hombres gracias al patrón hereditario del cromosoma X, el cual fue el primer trastorno identificado como IDP descrito por Bruton en 1952, como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X(Lee et al., 2021). Es importante recalcar que las IDP se diferencian de las inmunodeficiencias secundarias debido a causas como déficit de inmunoglobulinas (Ig), infecciones bacterianas o virales, tratamientos con medicinas que inducen inmunodepresión, entre otros(Lee et al., 2021).

Según el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), las IDP se clasifican en diez diferentes agrupaciones, entre las más frecuentes se encuentran las de tipo celular y humoral que representan el mayor porcentaje de los trastornos con alrededor del 50-60% de los casos, sucesivas a estas están las IDP por deficiencias combinadas con manifestaciones sindrómicas con un 20-25% de los diagnósticos, consiguiente, las deficiencias de fagocitos relacionadas al 5-10% de los pacientes y las de complemento que presentan de 4-5% de la población total con IDP(Quinn et al., 2022; Tangye et al., 2022; Tangye & Latour, 2020).

Según estudios más recientes, se estima que aproximadamente 1 de cada 6,000 a 10,000 personas forman parte de la población con IDP, ya sea de tipo congénita o genética, que representan un grupo de aproximadamente 10 millones de personas a nivel mundial(Kohn & Kohn, 2021; Tangye & Latour, 2020).

En Ecuador el número de afiliados al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social hasta julio de 2021 es de 3 672 611 personas, por lo que, se puede estimar que entre 36 726 a 73452 pacientes podrían padecer de algún trastorno que requiera de atención por infecciones recurrentes, enfermedades linfoproliferativas y enfermedades autoinmunes(Cevallos, 2022). Sin embargo, cerca del 80% de los casos permanecen con un equivoco o sin ningún diagnóstico lo que conllevaría al deterioro de la salud del paciente(Cevallos, 2022).

Además de los estudios citados, sería beneficioso incluir revisiones sistemáticas recientes, metaanálisis y estudios de cohortes para proporcionar una visión más completa de la falta de conocimiento entre los profesionales de la salud acerca de las diferentes pruebas de diagnóstico y tratamiento de IDP (Costagliola et al., 2021; Linskens et al., 2020). Por lo que, el propósito de este artículo es examinar el impacto de la determinación de subpoblaciones linfocitarias en el pronóstico y la respuesta al tratamiento en pacientes con inmunodeficiencia primaria, destacando su relevancia clínica y su implicación en el manejo de estas condiciones como prueba de complemento significativa.

Metodología

El presente artículo consiste en una revisión bibliográfica de enfoque documental con un diseño descriptivo no exploratorio basado en metaanálisis y revisiones sistémicas con el objetivo de sintetizar lo relevante de varios estudios empíricos mediante *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* conocida como PRISMA, la cual, es una herramienta que se fundamenta en cumplir varios elementos que respaldan los aspectos necesarios como título, resumen, objetivos, introducción y justificación, para ejecutar un artículo de revisión que garantice la búsqueda exhaustiva y transparente y, a su vez, contribuya al área de estudio en el que se enfoca la investigación.

La búsqueda de información científica se efectuó en libros, tesis, ensayos clínicos y artículos originales indexados a bases de datos o repertorios que denotan un alto grado de confiabilidad de la información y aseguran un gran alcance de las publicaciones a nivel mundial como Elsevier, Scopus, PubMed, Web of science, Scielo, MEDLINE y EMBASE.

El presente artículo inició el 11 de marzo del 2024 con la indagación y escudriñamiento de investigaciones tanto en el idioma inglés como en español y, a su vez, se consideró un tiempo límite de 4 años de antigüedad de cada estudio citado.

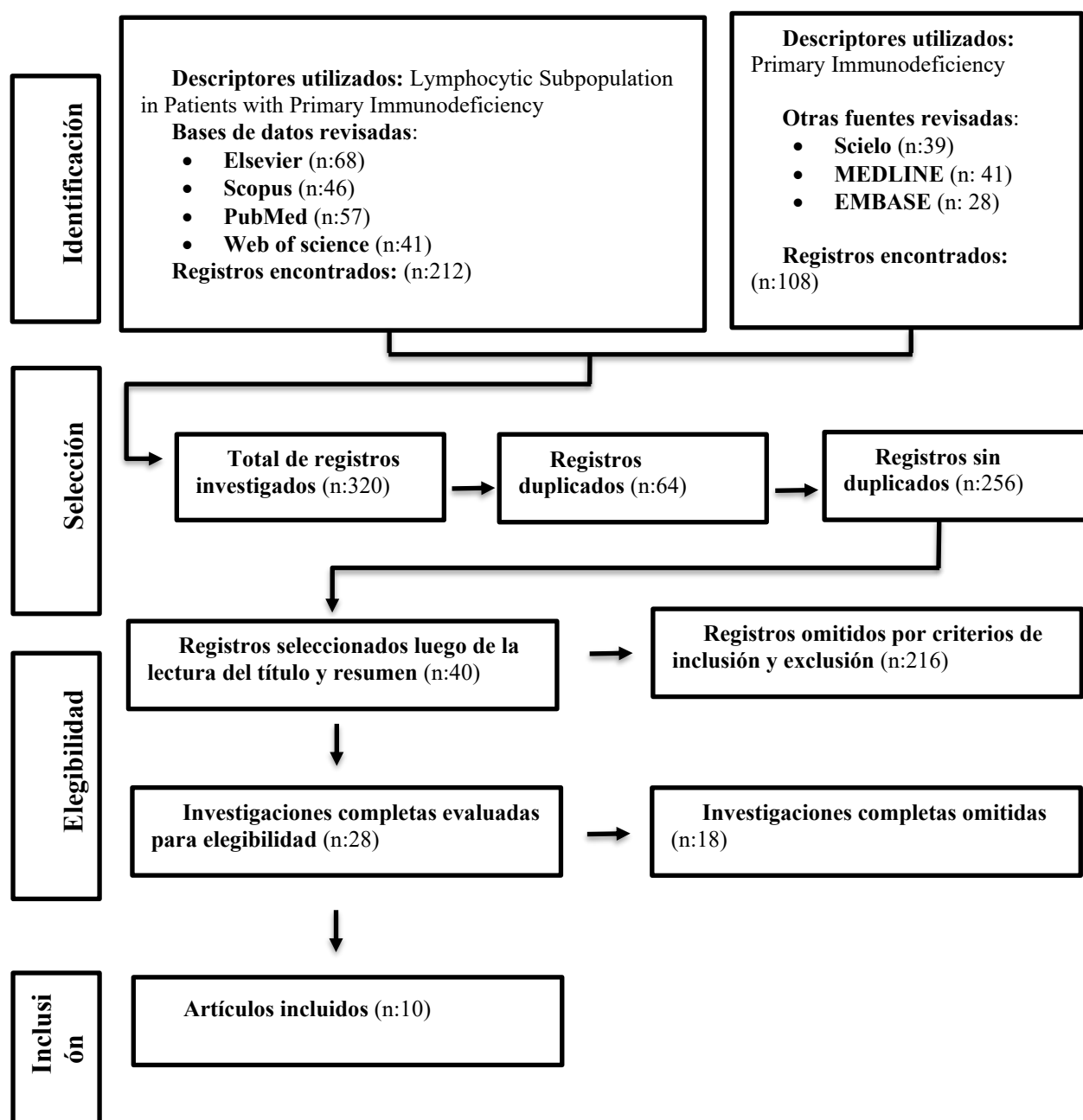
Las palabras clave utilizadas para el proceso de búsqueda fueron: "Primary Immunodeficiencies", "T and B cell", "Immunological Tests", "Lymphocytic Subpopulation", "regulatory cells". "Flow cytometry for B-cell"

Criterios de inclusión

- Estudios que enfatizan la relación entre subpoblaciones linfocitarias y las IDP
- Investigaciones, artículos originales y ensayos clínicos acerca de los tipos de IDP más relevantes

Criterios de exclusión

- Artículos sin autor o con déficit de información
 - Investigaciones con diferente enfoque
- Estudios con más de 4 años de publicación

Figura 1. Diagrama PRISMA del protocolo usado en la revisión bibliográfica

Fuente: Elaboración propia.

Posterior a una revisión exhaustiva de diversas investigaciones, en consideración con los criterios de inclusión y exclusión, se destacan los estudios más significativos en base a la relación existente de las subpoblaciones linfocitarias y las inmunodeficiencias primarias (Tabla 1).

Resultados

Tabla 1. Investigaciones incluidas en el artículo de revisión

Autores	Año	Título	Revista	Metodología	Resultados	Conclusiones
Santos-Argumedo et al.	2020	La citometría de flujo como auxiliar en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias humoral	Scielo	Por citometría de flujo se realizaron análisis sanguíneos de personas sanas y diagnósticas con anticuerpos monoclonales	Se halló inexistentes valores de linfocitos B en pacientes con XLA, la falta de expresión de CD154 en pacientes con trastorno de IDCV, subpoblaciones de linfocitos B.	Con la citometría de flujo es posible dar un diagnóstico temprano de inmunodeficiencias primarias con un nivel de confianza elevado e identificar los genes implicados (Santos-Argumedo et al., 2020).
Grosserichter-Wagner Christina et al.	2020	Formación defectuosa de células B de memoria IgA, células Th1 y Th17 en pacientes sintomáticos con deficiencia selectiva de IgA	Clinical & Translational Immunology	Se estudió 30 pacientes con SIgAD mediante un fenotipado detallado de subconjunto y activación de células B y mediciones de citocinas en Sangre periférica	Los pacientes en este estudio tuvieron un número disminuido de células dependientes (TD; CD27+) e independiente de células T (TI; CD27-). Además, los linfocitos B de memoria estaban disminuidas en niños y normales en pacientes adultos.	Los pacientes sintomáticos con SIgAD poseen mutaciones en la formación de linfocitos B de memoria IgA. La reducción del número de células Th1 y los altos niveles de BAFF, APRIL y TGF- β (Grosserichter-Wagner et al., 2020).
Yasser Bagueri et al.	2023	Anomalías de células B y células T en	Allergy Asthma and Clinical	La investigación se realizó a 30 pacientes	Los resultados mostraron una elevación en el número de linfocitos B	Los pacientes con SIgAD tienen diversas deficiencias

		pacientes con deficiencia selectiva de IgA	Immunology	con SIgAD y 30 personas sanas. Se estudió los subtipos periféricos de células B y T y el ensayo de proliferación de células por la citometría de flujo en pacientes con SIgAD con fenotipos graves y leves.	virgenes, transición y una fuerte disminución en las células B de memoria conmutada. También la disminución de CD4 ⁺ de memoria prominentes. Además, la proliferación de linfocitos T CD4 ⁺ esta afectada en pacientes con SIgAD con un tipo grave.	celulares y humorales. Por lo tanto, el estudio de las células T y B ayuda a entender mejor la patogénesis heterogénea y la estimación del pronóstico del trastorno(Bagheri et al., 2023).
Pérez-Acevedo et al.	2023	Inmunodeficiencias primarias por déficit de IgA. Heterogeneidad clínica y reto diagnóstico	SciELO	Consistió en un estudio descriptivo, retrospectivo, analizando variables demográficas, manifestaciones clínicas, antecedentes patológicos familiares y tipo de déficit de IgA	Casi el 50% de los pacientes con IDP-IgA fueron predominantemente en mujeres. El 77,2 % presentaron alergias, 68,2 % infecciones y el 31,8 % patologías autoinmunes.	Las IDP-IgA en Granma sobresalieron mayormente en mujeres por la variante de déficit parcial, el reporte de los casos sintomáticos las enfermedades alérgicas como muestra clínica y antecedente patológico personal más representativo(Pérez-Acevedo et al., 2023).
Charlotte Cunningham-	2023	Genética y fenotipos clínicos	Frontiers	Se realizó un análisis de datos genéticos en	Se demostró que el 31% de los pacientes presentaban	Los pacientes con COVID con variantes genéticas

Rundles		en la inmunodeficiencia común variable.		pacientes con IDCV para direccionar al doctor y enfocar los estudios en varios genes causales.	mutaciones nocivas, mientras que el 69% no mostro ninguna anomalía genética clara. Se presentó que el 10 % de los pacientes presentan variantes en el gen <i>TNFRSF13B/TACI</i> (activador transmembrana e interactor CAML).	identificadas, muestras signos patologías autoinmunes, enfermedades respiratorias y cambios granulomatosos. Sin embargo, varios pacientes sin estas variantes poseen antecedentes médicos similares(Cunningham-Rundles et al., 2024).
Mertowska Paulina et al.	2023	Expresión de la vía de puntos de control inmunológico en subpoblaciones de linfocitos en pacientes con inmunodeficiencia variable común y leucemia linfocítica crónica	MDPI	Para investigar el fenotipo de las células en la sangre periférica por citometría de flujo, se estudió en un grupo específico de anticuerpos monoclonales humanos.	Este estudio demostró que el 97,5% de los casos con IDCV y el 95% de los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica necesitaron terapia con antibióticos para el control de las infecciones.	La relación entre CVID y neoplasias malignas no se toman en cuenta en la práctica clínica, por lo que, se determina una pérdida de detección sistemática del cáncer para la prevención y diagnóstico temprano en pacientes con CVID(Mertowska et al., 2023).
Hassan Abolhasani et al.	2020	Revisión sistemática global de registros de	Taylor & Francis	Se realizó una búsqueda exhaustiva y estrategia de búsqueda	Las estimaciones de los países latinos en la base de datos LASID son	Varios trastornos de IDP logran diagnosticarse con más facilidad y

		inmunod eficienci a primaria		para la revisión sistemática, la selección de estudios, la extracción de datos y la evaluación de la calidad.	más exactos que el reporte global del JMF. Los reportes de LASID presentan que en Latinoamérica la manera más frecuente de EPI es la deficiencia de anticuerpos, pero los casos son menores que en América del Norte.	cuentan con opciones de tratamiento efectivas y disponibles, en distintas naciones el conocimiento sobre las IDP y el tratamiento es muy insuficiente entre los profesionales del área de la salud, lo que dejan muchos casos sin diagnosticar(Abolhassani et al., 2020).
Dayeli García et al.	2021	Caracterí sticas clínicas de las inmunod eficienci as primarias en niños de un hospital de tercer nivel.	Alerg Mex	Estudio transversal en casos infantiles con IDP tratados en un hospital pediátrico en Guadalajara , Jalisco.	Se contabilizaron 60 personas entre hombres y mujeres. Las inmunodeficie ncias de anticuerpos representan la agrupación más numerosa.	El conocimiento de las IDP en nuestro medio logra la apertura de sectores de oportunidad con el objetivo de mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes(Tor res et al., 2020).
Lugo- Hernán dez A et al.	2022	Infeccion es en pacientes con inmunod eficienci as primarias en Pinar del Río	Revista de Ciencia s Médica s de Pinar del Río	Estudio transversal descriptivo. Se investigaron los datos de 125 pacientes diagnostica dos con IDP que	El 85,6 % de los casos expusieron un diagnóstico de algún déficit predominante de anticuerpos. Con mayor número de casos en hombres. Las	El rasgo clínico preponderant e no está netamente relacionado con la susceptibilida d a infecciones en IDP, sin

				aparecen registrados en la Base de Datos del Servicio de Inmunología del Hospital Pediátrico Provincial Docente “Pepe Portilla” de Pinar del Río.	infecciones de mayor presencia fueron la faringoamigdalitis aguda, seguido de amigdalitis y neumonía.	embargo, el fenotipo infeccioso indicador más preciso sugestivo para algún defecto del sistema inmune(Lugo-Hernández et al., 2022).
Linske ns Eleni et al.	2020	Estandarización mejorada de la detección diagnóstica de inmunodeficiencia primaria por citometría de flujo mediante activación automatizada basada en software	Frontiers	Varias muestras fueron analizadas utilizando el software Infinicyt™ con el objetivo de comparar métodos más precisos y confiables.	El metodo AG&I identificó la mayoría de los eventos linfoides a comparación con la MG. Sin embargo, se detalló menos del 20% de diferencias numéricas en recuentos absolutos.	El módulo AG&I es considerado un método con mayor reproducibilidad y solidez de los resultados en el estudio diagnóstico de pacientes con sospecha de EIP(Linskens et al., 2020).

Fuente: Elaboración propia

Discusión

En las últimas décadas, la clasificación de IDP ha evolucionado de acuerdo con el hallazgo de nuevos trastornos que ampliaron y modificaron el concepto de las inmunodeficiencias⁽¹³⁾. Según el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), existen más de 354 trastornos que se clasifican en diez diferentes agrupaciones(Costagliola et al., 2021; Yu, 2024):

- 1. Inmunodeficiencias combinadas con afecciones de tipo celular y humoral.
- 2. Inmunodeficiencias combinadas con manifestaciones sindrómicas.
- 3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos

4. Enfermedades de desregulación inmunológica
5. Defectos congénitos del número y/o función de los fagocitos
6. Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
7. Desórdenes autoinflamatorios
8. Deficiencias del Complemento
9. Insuficiencia de médula ósea
10. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias

Entre las pruebas para el diagnóstico de las IDP se encuentran las pruebas comunes de laboratorio, citometría de flujo, estudios genéticos y moleculares⁽²⁰⁾. De todos estos resaltaremos la relevancia de la citometría de flujo que es considerado una técnica multiparamétrica fundamental para el diagnóstico, clasificación y tratamiento de los diferentes tipos de inmunodeficiencias, ya que, consigue identificar diferentes poblaciones y subpoblaciones celulares⁽¹²⁾.

Enfoque laboratorial

Procesos preanalíticos

La norma ISO 15189:2022, dentro del apartado 7 se tratan los procesos previos al análisis, en los que se describen los pasos a seguir desde la petición de los exámenes por el médico tratante, la identificación del paciente, la toma de muestra y transporte hasta el área de laboratorio para el respectivo análisis, resaltando todos los requisitos para evitar daños o interferencias en las muestras y procurando la seguridad de todas las personas que intervienen en los procedimientos.

De acuerdo a los Lineamientos Técnicos para el Manejo de Muestras Biológicas y Químicas establecidas en el Acuerdo Ministerial 84 vigente hasta la actualidad, se establece en el capítulo II, los criterios que se deben cumplir para obtener una muestra válida, en los que se destaca: el tipo de muestra debe corresponder al tipo de diagnóstico relacionado con el paciente, la prueba debe ser recolectada en tipo, tamaño y calidad adecuada para ser procesada y la temperatura para su conservación debe cumplir con el tipo de muestra a analizarse.

Procesos Analíticos

Se tomó de referencia la investigación "Improved Standardization of Flow Cytometry Diagnostic Screening of Primary Immunodeficiency by Software-Based Automated Gating" en la que se detalla que las muestras se recolectaron en tubos BD Vacutainer que contenían K 2 EDTA. En cada muestra se lisaron glóbulos rojos no nucleados antes del procedimiento de tinción, guiándose del método de SOP de lisado masivo de EuroFlow. Pronto se procedió al lavado de manchas. Posteriormente, el sedimento celular (100 µL) fue teñido por media hora en la oscuridad a temperatura ambiente con la combinación de anticuerpos monoclonales EuroFlow PIDOT.

Por consiguiente, se introdujo 2 ml de solución de lisado BD FACSTM – Becton/Dickinson Biosciences (BD)- diluida 1/10 (v/v) en agua destilada y la suspensión celular se incubó durante 10 minutos en las mismas condiciones. Prontamente, se realizó otro proceso de lavado y el sedimento restante se suspendió en 300 µl de tampón de lavado. La tinción y la adquisición de datos de todas las muestras se realizaron dentro de las 24 horas posteriores a la extracción de sangre. Los datos se adquirieron en citómetros de flujo (BD) BD FACSCanto™ II en los sitios de recolección con las normas de EuroFlow. La configuración estándar del instrumento se supervisó por perlas de configuración y seguimiento del citómetro (CS&T) BD™ (BD) y partículas de calibración de perlas Rainbow de ocho picos.

Posteriormente, los datos se exportaron como un archivo estándar FC para el análisis respectivo.

Análisis de los datos

Todos los datos obtenidos en la citometría de flujo fueron almacenados y estudiados mediante el software Infinicyt™ de manera manual (estrategia MG) y automática (AG&I) usando el módulo Infinicyt™ AG&I y la base de datos EuroFlow PIDOT. Para la obtención de resultados se identificaron los linfocitos B en función de las características de fenotipo CD45, CD19+, CD3 y CD45RA y para el reconocimiento de subpoblaciones de células B se basaron en la expresión de CD27, IgM e IgD. Por otro lado, en la identificación de linfocitos T se identificaron en función de un fenotipo CD45 y CD3+. Así mismo. Para el reconocimiento de las subpoblaciones de linfocitos T CD4+, CD8+ al seleccionar TCRγδ. Además, se analizaron los subconjuntos asociados a la maduración mediante la expresión de CD27 y CD45RA.

Inmunodeficiencias más frecuentes

Deficiencia selectiva de IgA (SIgAD)

La SIgAD representa una de las IDP con más prevalencia a nivel mundial, más del 90% de los casos diagnosticados son asintomáticos, sin embargo, varios pacientes son propensos a padecer infecciones recurrentes con prevalencia en el tracto gastrointestinal y, más aún, en el tracto respiratorio (Cinicola et al., 2022). Además, alrededor del 25% al 31% de las personas con SIgAD poseen un alto riesgo de generar autoinmunidad que incluye lupus eritematoso sistémico, enfermedad celiaca, artritis reumatoide y diabetes tipo 1 (Pérez-Acevedo et al., 2023). Por otro lado, se estima que entre el 18% y 56% de la población con SIgAD, desarrolla una o más alergias (Szaflarska et al., 2024).

Dicho trastorno de IDP es identificado mediante la ausencia total o parcial de concentración sérica de IgA (menor de 7mg/dl) y la presencia normal o disminuida de IgG e IgM en pacientes mayores a 4 años (Bagheri et al., 2023; Pérez-Acevedo et al., 2023). Hasta la actualidad, se desconocen las causas específicas para la patogénesis del trastorno, sin embargo, algunos estudios relatan anomalías que se asocian a defectos en los linfocitos de las personas con SIgAD, como son las alteraciones en la recombinación de cambio de clase y supervivencia de las IgA y la conmutación de células B (Cinicola et al., 2022).

La inmunofenotipificación por citometría de flujo muestra que los pacientes con SIgAD poseen ciertas anomalías en las células B, como la elevación significativa de células vírgenes y de transición (Szaflarska et al., 2024). Por otro lado, las células T también sufren varias alteraciones en sus subpoblaciones como es el aumento a gran escala de células T CD4+ EMRA y linfocitos T citotóxicos CD8+, no obstante, se presentan disminuciones significativas de linfocitos T CD4+, células T de memoria central y efectora tanto en T CD4+ y T CD8+, Tregs o linfocitos T reguladores y de igual manera, una reducción de la cantidad de citosinas de tipo Th1, Th2 y Th17 (Bagheri et al., 2023; Cinicola et al., 2022; Grosserichter-Wagener et al., 2020; Rutkowska-Zapała et al., 2024).

Agamaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) o (Enfermedad de Bruton)

La XLA es una IDP caracterizada por un defecto en el brazo largo del cromosoma X en el gen (Xq21.3-Xq22) que conlleva a una mutación en la codificación de la tirosina kinasa de Bruton (BTK) que produce un defecto en la etapa de diferenciación previa de los linfocitos B en la médula ósea y en las inmunoglobulinas (O'Toole et al., 2022). Las manifestaciones clínicas más representativas en este tipo de pacientes son la presencia recurrente de infecciones bacterianas por organismos encapsulados, infecciones respiratorias crónicas y la falta de tejido linfoide como adenoides y amígdalas (Shaka et al., 2021).

Alrededor del 50% de las manifestaciones clínicas se presentan dentro de los primeros meses de vida, por lo que, es imprescindible que el primer examen sea el recuento de

inmunoglobulinas ya que las personas con XLA tienen niveles inexistentes o muy reducidos de inmunoglobulinas y células B maduras en sangre periférica. Dichos pacientes no generan respuestas de anticuerpos específicas (Cardenas-Morales & Hernandez-Trujillo, 2022).

Los hallazgos más representativos en la citometría de flujo para el diagnóstico de XLA muestran la carencia de expresión de BTK en plaquetas y monocitos, una fuerte disminución de linfocitos T de memoria, células Treg, linfocitos Tfh, Th17 y TCR mutado (Shaka et al., 2021). También, se ha evidenciado un aumento en las células T vírgenes y un decrecimiento en el número de linfocitos CD3+, CD4+ y CD8+ (Chawla et al., 2023). Además, se estudia que los pacientes con XLA presentan alteraciones en la señalización de los receptores tipo Toll o TLR y reducción de TNF- α , por lo que, son más propensos a infecciones virales y bacterianas graves (Cardenas-Morales & Hernandez-Trujillo, 2022; Chawla et al., 2023; O'Toole et al., 2022).

Inmunodeficiencia Variable Común (IDCV)

Es el trastorno sintomático más común en los pacientes con IDP ya que presentan varias manifestaciones clínicas como patologías alérgicas, enteropatía, autoinmunidad, infecciones bacterianas recurrentes, neoplasias hematológicas, linfoproliferación y enfermedades pulmonares intersticiales. Dado su amplio espectro son clasificados en categorías homogéneas para su detección (Jablonka et al., 2020). Se determina por presentar hipogammaglobulinemia con niveles bajos de IgG, IgA y rara vez, IgM. Adicional, se muestran anomalías en la producción de inmunoglobulinas específicas y subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica (Cunningham-Rundles et al., 2024).

Dado que la IDCV es una IDP con un amplio espectro tanto clínico como inmunológico se han dividido en varios grupos para su estudio basados en características clínicas y análisis de laboratorio (Yazdani et al., 2020). Entre los grupos más destacados se encuentra la clasificación de Friburgo basada en el porcentaje de células de memoria conmutada y linfocitos B CD21 propuesta en 2002, la distribución de Paris, la cual, se fundamenta en poblaciones seleccionadas por células B de memoria y la organización de EUROclass que establece una clasificación integral según el porcentaje de células B CD19 (Ogurlur et al., 2020).

Sin embargo, en la citometría de flujo gran parte de los pacientes con IDCV presentan múltiples alteraciones en las funciones, cambio de isotipo, maduración y generación de memoria de linfocitos B (Mertowska et al., 2023). También se evidencia un aumento de células B transicionales y linfocitos B CD21, acompañado de valores bajos de linfocitos B de memoria (CD19+ y CD27+) e interleucina 2 (IL-2) (Ogurlur et al., 2020). Con respecto a los linfocitos T se describen defectos en los procesos de activación, señalización del receptor, mayor cantidad de células T CD8+ efectoras y centrales (Ogurlur et al., 2020; Yazdani et al., 2020). Además, se refleja una disminución notable de linfocitos T CD4+ y CD28. Adicional a esto, se consta una mayor actividad de apoptosis de los linfocitos tanto B y T (Kueffer et al., 2024).

Conclusiones

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de trastornos genéticos caracterizados por manifestaciones de susceptibilidad mayor a infecciones recurrentes o patologías autoinmunes debido a los diversos defectos tanto celulares como humorales, es por ello que en la actualidad existen varios métodos para la detección de los diferentes trastornos de inmunodeficiencias como son las pruebas genéticas y moleculares.

Sin embargo, la citometría de flujo es una técnica muy útil y económica que permite analizar las características y funciones de las subpoblaciones linfocitarias, por lo que, es sin duda una herramienta fundamental para optimizar y mejorar el diagnóstico, tratamiento y estimar el grado de severidad que padece el paciente.

Además, en los últimos años el estudio de las funciones de las células B y T ha tenido un gran impacto en el desarrollo de estrategias terapéuticas gracias a la comprensión de los mecanismos de disfunción inmunológica específicos para cada trastorno con el objetivo de mejorar de manera significativa el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

- Abolhassani, H., Azizi, G., Sharifi, L., Yazdani, R., Mohsenzadegan, M., Delavari, S., Sohani, M., Shirmast, P., Chavoshzadeh, Z., Mahdavian, S. A., Kalantari, A., Tavakol, M., Jabbari-Azad, F., Ahanchian, H., Momen, T., Sherkat, R., Sadeghi-Shabestari, M., Aleyasin, S., Esmailzadeh, H., ... Aghamohammadi, A. (2020). Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Review of Clinical Immunology*, 16(7), 717-732. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1801422>
- Alonso Valle, A., Candelaria Gómez, B., Valdés Lanza, L., Alonso Valle, A., Candelaria Gómez, B., & Valdés Lanza, L. (2020). Inmunodeficiencias primarias: Un reto para la inmunogenética. *Revista Cubana de Reumatología*, 22(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-59962020000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Bagheri, Y., Moeini Shad, T., Namazi, S., Tofighi Zavareh, F., Azizi, G., Salami, F., Sadani, S., Hosseini, A., Saeidi, M., Pashangzadeh, S., Delavari, S., Mirminachi, B., Rezaei, N., Abolhassani, H., Aghamohammadi, A., & Yazdani, R. (2023). B cells and T cells abnormalities in patients with selective IgA deficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 19(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00775-6>
- Cardenas-Morales, M., & Hernandez-Trujillo, V. P. (2022). Agammaglobulinemia: From X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 63(1), 22-35. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08870-5>
- Chawla, S., Jindal, A. K., Arora, K., Tyagi, R., Dhaliwal, M., & Rawat, A. (2023). T Cell Abnormalities in X-Linked Agammaglobulinaemia: An Updated Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 65(1), 31-42. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08949-7>
- Chinn, I. K., Chan, A. Y., Chen, K., Chou, J., Dorsey, M. J., Hajjar, J., Jongco, A. M., Keller, M. D., Kobrynski, L. J., Kumanovics, A., Lawrence, M. G., Leiding, J. W., Lugar, P. L., Orange, J. S., Patel, K., Platt, C. D., Puck, J. M., Raje, N., Romberg, N., ... Walter, J. E. (2020). Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: A working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.009>
- Cinicola, B. L., Pulvirenti, F., Capponi, M., Bonetti, M., Brindisi, G., Gori, A., De Castro, G., Anania, C., Duse, M., & Zicari, A. M. (2022). Selective IgA Deficiency and Allergy: A Fresh Look to an Old Story. *Medicina*, 58(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/medicina58010129>
- Costagliola, G., Cappelli, S., & Consolini, R. (2021). Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disorders: An Updated Review on Pathogenic and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine*, 10(20), Article 20. <https://doi.org/10.3390/jcm10204729>
- Cunningham-Rundles, C., Casanova, J.-L., & Boisson, B. (2024). Genetics and clinical phenotypes in common variable immunodeficiency. *Frontiers in Genetics*, 14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1272912>

- De la Torre Cevallos, R. A. (2022). Manejo Clínico y Diagnóstico para Pacientes con Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria Por Déficit de Anticuerpos. *Revista Médica-Científica CAMBIOS HECAM*, 21(1), 1–14, e767. <https://doi.org/10.36015/cambios.v21.n1.2022.767>
- Grosserichter-Wagener, C., Franco-Gallego, A., Ahmadi, F., Moncada-Vélez, M., Dalm, V. A. S. H., Rojas, J. L., Orrego, J. C., Vargas, N. C., Hammarström, L., Schreurs, M. W. J., Dik, W. A., Hagen, P. M. van, Boon, L., Dongen, J. J. M. van, Burg, M. van der, Pan-Hammarström, Q., Franco, J. L., & Zelm, M. C. van. (2020). Defective formation of IgA memory B cells, Th1 and Th17 cells in symptomatic patients with selective IgA deficiency. *Clinical and Translational Immunology*, 9(5), Article 5. <https://doi.org/10.1002/cti2.1130>
- Jablonka, A., Etemadi, H., Adriawan, I. R., Ernst, D., Jacobs, R., Buyny, S., Witte, T., Schmidt, R. E., Atschekzei, F., & Sogkas, G. (2020). Peripheral Blood Lymphocyte Phenotype Differentiates Secondary Antibody Deficiency in Rheumatic Disease from Primary Antibody Deficiency. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/jcm9041049>
- Kohn, L. A., & Kohn, D. B. (2021). Gene Therapies for Primary Immune Deficiencies. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648951>
- Kueffer, L. E., Lin, D. Y., Amatya, N., Serrenho, J., Joseph, R. E., Courtney, A. H., & Andreotti, A. H. (2024). Screening and Characterization of Allosteric Small Molecules Targeting Bruton's Tyrosine Kinase. *Biochemistry*, 63(1), 94-106. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.3c00362>
- Lee, W.-I., Huang, J.-L., Chen, L.-C., Yeh, K.-W., Ou, L.-S., Yao, T.-C., Wu, C.-Y., Lin, S.-J., Chen, S.-H., Jaing, T.-H., Liang, C.-J., & Kang, C.-C. (2021). *Clinical Features and Lymphocyte Immunophenotyping Analysis in Primary Immunodeficiency Patients With Non-transplant Lymphoproliferative Disorders*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1063277/v1>
- Linskens, E., Diks, A. M., Neirinck, J., Perez-Andres, M., De Maertelaere, E., Berkowska, M. A., Kerre, T., Hofmans, M., Orfao, A., van Dongen, J. J. M., Haerynck, F., Philippé, J., & Bonroy, C. (2020). Improved Standardization of Flow Cytometry Diagnostic Screening of Primary Immunodeficiency by Software-Based Automated Gating. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584646>
- Lugo-Hernández, A., Orraca-Castillo, O., Miló-Valdés, C. A., Barreras-Sixto, D., Valdés-Lanza, L., Peláez-Yáñez, L. A., Lugo-Hernández, A. (2022). Infecciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias en Pinar del Río. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 26(4). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942022000400005&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
- Mauracher, A. A., Gujer, E., Bachmann, L. M., Güsewell, S., & Schmid, J. P. (2021). Patterns of Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(2), 792-802.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.10.057>
- Mertowska, P., Mertowski, S., Smolak, K., Kita, A., Kita, G., Guz, K., Pasiarski, M., & Grywalska, E. (2023). Immune Checkpoint Pathway Expression in Lymphocyte Subpopulations in Patients with Common Variable Immunodeficiency and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers*, 15(21), Article 21. <https://doi.org/10.3390/cancers15215184>
- Ogurlur, I., Kiykim, A., Baser, D., Karakoc-Aydiner, E., Ozen, A., & Baris, S. (2020). Lymphocyte Subset Abnormalities in Pediatric-Onset Common Variable Immunodeficiency. *International Archives of Allergy and Immunology*, 181(3), 228-237. <https://doi.org/10.1159/000504598>

- O'Toole, D., Groth, D., Wright, H., Bonilla, F. A., Fuleihan, R. L., Cunningham-Rundles, C., Sullivan, K. E., Ochs, H. D., Marsh, R., & Feuille, E. (2022). X-Linked Agammaglobulinemia: Infection Frequency and Infection-Related Mortality in the USIDNET Registry. *Journal of Clinical Immunology*, 42(4), 827-836. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01237-1>
- Pérez-Acevedo, L. C., González-Costa, M., Addine-Ramírez, B. de la C., Miló-Valdés, C. A., Marrón-González, R. (2023). Inmunodeficiencias primarias por déficit de IgA. Heterogeneidad clínica y reto diagnóstico. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 27(5). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942023000600019&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Quinn, J., Modell, V., Orange, J. S., & Modell, F. (2022). Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 18(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00662-6>
- Rutkowska-Zapała, M., Grabowska-Gurgul, A., Lenart, M., Szaflarska, A., Kluczevska, A., Mach-Tomalska, M., Baj-Krzyworzeka, M., & Siedlar, M. (2024). Gene Signature of Regulatory T Cells Isolated from Children with Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency. *Cells*, 13(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/cells13050417>
- Santos-Argumedo, L., Berrón-Ruiz, L., López-Herrera, G., Moreno-Corona, N. C., Santos-Argumedo, L., Berrón-Ruiz, L., López-Herrera, G., & Moreno-Corona, N. C. (2020). La citometría de flujo como auxiliar en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias humorales. *Gaceta médica de México*, 156(3), 195-201. <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000382>
- Shaka, Z., Mojtavavi, H., Rayzan, E., Zoghi, S., Shahkarami, S., Raul, J. H., Sedighi, I., Boztug, K., & Rezaei, N. (2021). Novel BTK mutation in X-linked agammaglobulinemia: Report of a 17-year-old male. *Allergologia et Immunopathologia*, 49(2), 80-83. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.62>
- Szaflarska, A., Lenart, M., Rutkowska-Zapała, M., & Siedlar, M. (2024). Clinical and experimental treatment of primary humoral immunodeficiencies. *Clinical and Experimental Immunology*, 216(2), 120-131. <https://doi.org/10.1093/cei/uxae008>
- Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E., Picard, C., Puel, A., Puck, J., Seppänen, M. R. J., Somech, R., Su, H. C., Sullivan, K. E., Torgerson, T. R., & Meyts, I. (2022). Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, 42(7), Article 7. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
- Tangye, S. G., & Latour, S. (2020). Primary immunodeficiencies reveal the molecular requirements for effective host defense against EBV infection. *Blood*, 135(9), 644-655. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000928>
- Torres, D. A. G., Macías-Robles, A. P., Pérez-Jiménez, L., Rodríguez-Saldaña, M. B., Albores-Chávez, Y. F., Tlacuilo-Parra, A., Martínez-Martínez, C. I., & Alonso-Llanes, C. (2020). Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en niños de un hospital de tercer nivel. *Revista Alergia México*, 67(3), Article 3. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i3.721>
- Yazdani, R., Habibi, S., Sharifi, L., Azizi, G., Abolhassani, H., Olbrich, P., & Aghamohammadi, A. (2020). Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 30(1), 14-34. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0388>

Yu, J. E. (2024). New primary immunodeficiencies 2023 update. *Current Opinion in Pediatrics*, 36(1), Article 1. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001315>