

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 9:
INMUNOLOGÍA

Tema 9.2:
INMUNODEFICIENCIAS

Dra. Pamela Hernández S.



Las inmunodeficiencias constituyen un grupo muy amplio de enfermedades que afectan a uno o más componentes del sistema inmune, tanto innato como adaptativo. Su pronóstico por tanto es muy variable, siendo a veces muy ominoso. Sin embargo, su estudio ha permitido comprender con gran detalle el funcionamiento del sistema inmune y permitir en ocasiones lograr un tratamiento exitoso. Desde el punto de vista etiopatogénico, existen inmunodeficiencias primarias y secundarias.

En el primer grupo, el avance en su comprensión ha hecho que su clasificación varíe en forma importante. Actualmente, se han identificado más de 120 diferentes genes causantes de más de 150 formas distintas de inmunodeficiencias primarias (IDP).

En el caso de las inmunodeficiencias secundarias, existe una gran variedad de factores extrínsecos capaces de alterar el funcionamiento del sistema inmunológico, tales como infecciones, uso de drogas inmunosupresoras, condiciones ambientales adversas, enfermedades metabólicas y otras situaciones de stress para el organismo. Dentro de estas causas secundarias, probablemente la más conocida es el VIH, pero epidemiológicamente la mayor causa de ID secundaria a nivel mundial es la desnutrición.

Dada la importancia del VIH per se, su análisis constituirá materia de una revisión diferente.

Inmunodeficiencias secundarias

Edades extremas de la vida

Los prematuros constituyen un grupo de riesgo conocido de “estado” inmunodeficiente. Ello se debe fundamentalmente a que carecen por un lado de órganos linfoides secundarios maduros, y por otro lado, dada su prematurez, no alcanzan a lograr un nivel adecuado de IgG por traspaso materno antes de las 32 semanas de gestación. También se han descrito múltiples otros defectos inmunológicos, como pobre respuesta de memoria a las vacunas, función de neutrófilos disminuída, menor producción de citoquinas y componentes del complemento, etc. En relación a las edades más avanzadas, el compromiso inmunológico se relaciona más bien con el desarrollo de oligoclonalidad de células T y una menor capacidad de producir células T naïve en respuesta a nuevos antígenos.

Malnutrición

La desnutrición calórico-proteica es la mayor causa a nivel mundial de inmunodeficiencia. Ella puede estar causada no sólo por la ingesta deficiente de alimentos, sino también por la caquexia resultante de una enfermedad oncológica. El defecto inmune mayormente involucrado es la menor producción de células T y también una menor funcionalidad. El déficit de micronutrientes contribuye a la alteración de las barreras mucosa, facilitando la entrada de diversos patógenos. Las condiciones gastrointestinales y renales que llevan a pérdida de proteínas, producen también efectos similares.

Enfermedades metabólicas

La Diabetes mellitus y la uremia (de causa renal o hepática) alteran la inmunidad. En la DM se altera frecuentemente la fagocitosis y la quimiotaxis como también la respuesta linfoproliferativa. Los pacientes urémicos presentan un riesgo 6 a 16 veces más elevado de presentar tuberculosis. Se ha demostrado consistentemente alteración en la quimiotaxis y en la respuesta microbicida. La respuesta a vacunas no persiste más allá de 6 meses, a pesar de vacunaciones repetidas.

Otras causas

El trauma, ya sea quirúrgico o traumático altera las barreras epiteliales y provoca destrucción celular, todo lo cual desencadena una respuesta inflamatoria que normalmente lleva a la cicatrización. Sin embargo, dependiendo de la intensidad del trauma, puede a veces desarrollarse una respuesta sistémica severa, incluso con falla multiorgánica. El stress, por sí mismo, estimula la secreción de cortisol, que favorece el estado de inmunosupresión.

Los pacientes esplenectomizados son un grupo de consideración especial, pues son muy susceptibles a desarrollar infecciones severas por gérmenes capsulados. La mortalidad por sepsis a *Str.pneumoniae* puede alcanzar entre un 50 a un 70%. Cuando es posible programar la cirugía, estos pacientes debieran recibir vacuna antineumocócica, anti *hemophilus* y antimeningocócica.

Inmunodeficiencias primarias

El área de las inmunodeficiencias primarias (IDPs) ha mostrado un gran avance en los últimos años, en especial con el desarrollo de diversas técnicas que han permitido relacionarlas con sus causas genéticas.

La incidencia de las inmunodeficiencias 1^{as} es muy variable: una de las IDPs mas frecuentes es el déficit selectivo de IgA, con un incidencia estimada de 1/300. En el otro extremo, se estima que la incidencia de la enfermedad granulomatosa crónica es alrededor de 1/200000.

En general, la mayor sospecha de la existencia de una IDP surge frente a un paciente con infecciones recurrentes. En el área pediátrica, la mayor causa subyacente frente a un niño que consulta por infecciones recurrentes, es que se trate de un niño sano en que se sobreestima el número de infecciones y éstas son las normales para su edad y condiciones de vida (varios hermanos, asistencia al Jardín infantil etc.) En segundo lugar, puede existir el factor de atopia como favorecedor de infecciones recurrentes y tampoco debe olvidarse el número cada vez más frecuente de pacientes crónicos con enfermedades de base que favorecen el desarrollo per se de infecciones recurrentes. Las inmunodeficiencias primarias constituyen así la causa menos frecuente de infecciones recurrentes, pero la severidad de algunos de estos cuadros obliga al clínico a descartarlas.

Es importante pues, en el contexto de las infecciones recurrentes, recordar que los niños inmunocompetentes pueden presentar:

- 6 a 8 infecciones respiratorias por año hasta los 10 años
- 6 episodios de otitis por año en los primeros 2 años
- 2 episodios de gastroenteritis en los primeros 2 a 3 años

En términos generales, los criterios clínicos de alta sospecha para sospechar una inmunodeficiencia son:

- infecciones recurrentes
- infecciones crónicas
- infecciones por agentes no habituales
- respuesta incompleta a tratamiento
- infecciones severas con vacunas a agentes vivos

En relación a las inmunodeficiencias como causa de infecciones recurrentes, se ha encontrado que algunas de ellas confieren una predisposición específica para el desarrollo de una o más infecciones determinadas. (ej. susceptibilidad a infecciones por *Neisseria* en pacientes con mutaciones que codifican ciertas fracciones del complemento o infecciones por micobacterias en pacientes con alteraciones del eje IL12- INFgamma).

Tabla 1
Agentes infecciosos frecuentemente asociados con o característicos de los grandes grupos de inmunodeficiencias

S436 Bonilla and Geha

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
FEBRUARY 2006

TABLE I. Infectious organisms frequently associated with or characteristic of major categories of immune deficiency

Organism	Antibody deficiency	Cellular deficiency	Combined deficiency	Phagocyte defect	Complement deficiency
Viruses	Enteroviruses	Herpesviruses	All	No	No
Bacteria	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campylobacter fetus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Salmonella typhi</i>	As for antibody deficiency and cellular deficiency, also: <i>Listeria monocytogenes</i> , enteric flora	<i>S aureus</i> , enteric flora, <i>P aeruginosa</i> , <i>S typhi</i> , <i>Nocardia asteroides</i>	As for antibody deficiency, also <i>N meningitidis</i> (terminal pathway defect)
Mycobacteria	No	All, including BCG	All, including BCG	All, including BCG	No
Fungi	No	<i>Candida albicans</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>C albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>C albicans</i> , <i>P jiroveci</i>	No
Protozoa	<i>Giardia lamblia</i>		<i>Toxoplasma gondii</i>		No

En el examen físico también existen algunos signos característicos de inmunodeficiencia: ataxia y telangiectasias, periodontitis, retraso en la caída del cordón umbilical, trombocitopenia con microplaquetas, hipocalcemia y la presencia de abscesos hepáticos. Ellos, si bien no son patognomónicos de algún tipo de IDP, nos obligan a sospecharlas y descartarlas.

La clasificación de las IDPs ha variado en forma importante con los avances antes mencionados. La unión internacional de sociedades inmunológicas tiene un Comité de inmunodeficiencias que se reúne periódicamente (cada 2 años) desde 1970. La última clasificación fue el año 2007, agrupándolas en 7 grandes grupos:

- inmunodeficiencias combinadas de células T y B
- deficiencias predominantes de anticuerpos
- otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos
- enfermedades de disregulación inmune

- defectos congénitos de fagocitos : número, función o ambos
- defectos de inmunidad innata
- defectos del complemento

Journal of Allergy and Clinical Immunology
2007, Octubre;120 (4):776-94

Déficits humorales

Existen algunos datos clínicos que nos hacen sospechar el compromiso humoral de la inmunidad. En general debutan al final del primer año de vida, puesto que la producción endógena de anticuerpos se inicia en esa época. Suelen tener infecciones por bacterias capsuladas, diarreas crónicas por *Giardia lamblia* o antecedentes de osteomielitis. Así, los agentes infecciosos que se asocian más a un déficit humoral son:

- bacterias: *Hemophilus*, estreptococo, estafilococo y meningococo
- virus: echovirus, adenovirus y enterovirus
- protozoos : *giardia lamblia* y *criptosporidium*

Su severidad es muy variable, desde asintomáticos como muchos de los pacientes con déficit selectivo de IgA, hasta muy severos como la agamaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton.

Algunos de los cuadros mas conocidos de este tipo de IDP son:

- agamaglobulinemia ligada al X
- inmunodeficiencia con hiper IgM autosómica recesiva
- déficit de IgA
- inmunodeficiencia común variable
- déficit de subclases de IgG
- hipogamaglobulinemia transitoria del lactante
- déficit de anticuerpos específicos

Revisaremos en forma muy somera algunas de estas patologías:

Déficit de IgA

Constituye una de las IDPs mas frecuentes, con una incidencia estimada de 1/400 ¿?.

Frecuentemente es un hallazgo de laboratorio, pero los pacientes pueden tener historia de infecciones genitourinarias, gastrointestinales o respiratorias, dada su presencia importante en la forma secretora en las mucosas del organismo, Frecuentemente se asocia con alergias como también, en el tiempo, es posible que se desarrollen enfermedades autoinmunes y eventualmente neoplasias.

Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

Los síntomas habitualmente se inician entre los 15 y los 35 años de edad, pero también pueden iniciarse desde los 4 años Se caracteriza por una respuesta anormal frente a infecciones bacterianas, con bajos niveles de inmunoglobulinas séricas. Existen múltiples alteraciones inmunológicas, tanto a nivel de linfocitos B, linfocitos T, su interacción, síntesis de citoquinas alterada, etc. Se asocian en forma frecuente con enfermedades autoinmunes y su morbimortalidad es elevada dado el frecuente

daño pulmonar crónico por las infecciones respiratorias bajas frecuentes y su asociación con neoplasias (linfomas).

Déficit de subclases de IgG

Son pacientes que se caracterizan por presentar infecciones senopulmonares recurrentes. En el laboratorio, sus niveles de subclases de IgG son menores a 2 DS. El déficit de IgG 2 conlleva una mala defensa frente a polisacáridos. Se asocian en forma relativamente frecuente con otros déficits como el de IgA. Su pronóstico en general es bueno.

Hipogamaglobulinemia transitoria

Se trata de lactantes con historia de infecciones frecuentes, habitualmente del tracto respiratorio. Al estudiarlos, se objetivan niveles bajos de IgG y en ocasiones de IgA, pero con niveles normales de IgM. Evolucionan a la resolución espontánea en los primeros años de vida, pero a veces requieren aporte de inmunoglobulina endovenosa en forma esporádica.

Déficit de anticuerpos específicos

Su frecuencia es desconocida, pero podría ser una de las IDPs más frecuentes. Son pacientes con historia de infecciones recurrentes del tracto respiratorio, que en su estudio muestran niveles normales de inmunoglobulinas séricas y de subclases de IgG. Sin embargo presentan una mala respuesta de anticuerpos específicos frente a antígenos polisacáridos (anticuerpos antineumococo). Rara vez persiste más allá de la adolescencia, por lo que se ha planteado una alteración más bien maduracional.

Agamaglobulinemia ligada al X o enf. de Bruton

Los pacientes afectados por esta alteración se caracterizan por presentar infecciones recurrentes y severas por organismos piogénicos extracelulares. También se describen infecciones crónicas del sistema nervioso central por echovirus. Dadas estas infecciones cursan con pobre incremento ponderal importante. Clínicamente, debe sospecharse esta alteración por la hipoplasia de las amígdalas, adenoides y ganglios linfáticos. En cuanto al laboratorio, es altamente sugerente el hallazgo de niveles de Ig séricas muy disminuidos (< 100 mg/dl). La alteración genética se ubica en la región q22 del brazo largo del cromosoma X, que codifica para la producción de una proteína: tirosina kinasa y que se expresa en niveles muy altos en las células B. Esta proteína tendría un rol muy importante en la diferenciación de los LB a todo nivel de su desarrollo. La terapia de elección en estos pacientes es el trasplante de médula ósea, por lo que un diagnóstico precoz y la derivación inmediata al especialista son de vital importancia,

El estudio básico cuando se sospecha un déficit de tipo humoral consiste en:

- hemograma
- inmunoglobulinas séricas
- isohemaglutininas

Un nivel más avanzado de estudio comprendería, entre otros, los siguientes exámenes:

- cuantificación de linfocitos B
- cuantificación de subclases de IgG

- medición de anticuerpos específicos
- cuantificación del CD40L

Déficits celulares y combinados

Los déficits celulares son otro de los grandes grupos de IDPs. A diferencia de las alteraciones de predominio humoral, estos se caracterizan por presentarse precozmente en la vida asociados a infecciones por agentes oportunistas. Es frecuente el antecedente familiar de enfermedades de este tipo en otros integrantes de la familia o la historia de niños fallecidos por una causa no precisada.

Frecuentemente presentan diarreas crónicas, síndrome de malabsorción y el consiguiente compromiso del desarrollo pondoestatural. En el laboratorio básico, debe buscarse siempre la linfopenia.

Los gérmenes sugerentes de un déficit de predominio celular son:

- bacterias : micobacterias, Serratia y Pseudomonas
- virus : herpes, citomegalovirus y Ebstein barr
- hongos :Candida y P jiroveci
- protozoos : Toxoplasma

Es un conjunto de defectos que alteran en forma muy profunda la inmunidad específica.

El principal grupo de patologías con este tipo de compromiso es el de las inmunodeficiencias combinadas severas SCID. También se incluyen aquí ... ???

El pronóstico depende del nivel de compromiso en la línea de maduración de la serie linfoide, pero en general es mas ominoso que en el compromiso de predominio humoral. Muchas veces la alternativa terapéutica es el trasplante de médula ósea.

Los SCID constituyen uno de los grupos de IDPs mas severos y su diagnóstico debe sospecharse precozmente, pues presentan serio riesgo de diseminación de enfermedad por vacunas con agentes vivos y su tratamiento debe ser lo mas precoz posible.

Existen algunos “fenotipos linfocitarios” característicos de algunos SCID, según el compromiso predominante de los diversos subtipos de linfocitos

	Linfocitos T				
	CD3	CD4	CD8	LB	NK
Tipos de SCID					
Ligado X, Jak 3	bajo	bajo	bajo	NL	bajo
RAG ½	bajo	bajo	bajo	bajo	NL
ADA	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
MHC II	NL	bajo	NL	NL	NL
ZAP 70, MHC I	NL	NL	bajo	NL	NL

El estudio del compromiso celular o mixto involucra en el laboratorio básico el hemograma (buscando linfopenia), pero luego deben solicitarse exámenes más complejos como subpoblaciones linfocitarias, tests de proliferación, estudio de moléculas de activación, etc. que habitualmente son de dominio del especialista.

Defectos de los fagocitos

Dentro de las IDPs, la enfermedad más representativa de este tipo de compromiso es la enfermedad granulomatosa crónica EGC. Son mutaciones del complejo NADPH oxidasa del fagocito y 75% está ligado al X. El defecto génico más frecuente es el que compromete el GP 91 en este cromosoma.

Son pacientes con historia de infecciones con lesiones ganulomatosas, con compromiso de piel y pulmón. Los agentes infecciosos más frecuentes son S.Aureus, Serratia y Aspergillus. La presencia de abscesos hepáticos por S.Aureus es muy sugerente de esta enfermedad y obliga a descartarla.

El diagnóstico se realiza con tests especializados como el test de nitroblue tetrazolium o con el test de dihidrorodamina por citometría de flujo.

Otras enfermedades clasificadas en este grupo son los diversos tipos de neutropenias (congénitas, ciclicas, etc.), los déficits de moléculas de adhesión con la historia característica de retraso en la caída el cordón umbilical y las alteraciones últimamente descritas en relación al eje IL 12 – INF gamma. Este último grupo se presenta clínicamente con una gran susceptibilidad frente a infecciones por micobacterias.

Defectos del complemento

La historia sugerente de este tipo de compromiso es la de pacientes que han sido afectados por meningitis a repetición, gonococias recurrentes o infecciones de piel.

Los gérmenes frecuentemente asociados son Neisseria y S.Aureus. Los pacientes tienen un mayor riesgo de evolucionar a patologías autoinmunes como LES. El estudio diagnóstico involucra los distintos componentes del complemento y ensayos de opsonización y quimiotaxis.

Otros síndromes de ID bien definidos

En este grupo se encuentra el síndrome de Wiskott Aldrich, caracterizado clínicamente por trombocitopenia con microplaquetas, eccema y en el tiempo linfomas y enfermedades autoinmunes. La alteración genética son mutaciones a nivel del gen WASP involucrado en el citoesqueleto celular.

También se clasifican en este grupo algunos defectos de reparación del DNA como la ataxia-telangiectasia y finalmente, defectos tímicos como el síndrome de Di George. Este último presenta alteraciones fenotípicas clásicas: hipoparatiroidismo, defectos cardíacos y dismorfias faciales.

Habitualmente existe una delección del cromosoma 22q11 que afecta el desarrollo tímico.

Otro grupo bien definido lo constituyen las displasias inmuno óseas, que presentan un fenotipo característico y cuyo defecto inmunológico es predominantemente de tipo celular.

Por último, otro tipo de ID bien definido, son los síndromes de hiper IgE, entre los cuales está el clásico síndrome de Job y otros recientemente descritos. En el síndrome de Job, de herencia autosómica dominante, existe una mutación en el STAT 3 y los pacientes se caracterizan por presentar una facies característica, lesiones abcedadas de piel y/o pulmón de causa estafilocócica y retraso en la erupción dentaria.

Enfermedades de disregulación inmune

Existen aquí fundamentalmente 4 tipos de alteraciones:

- inmunodeficiencias con hipopigmentación : Chediak Higashi, en que se altera el tráfico lisosomal
- síndromes de linfocitosis hemofagocítica familiar, con alteraciones en las células NK y la citotoxicidad
- síndromes linfoproliferativos ligados al X, con alteraciones clínicas e inmunológicas gatilladas por la infección por virus de E.barr
- síndromes de autinmunidad

Finalmente, existen los defectos de la inmunidad innata, entre los que se describe la displasia ectodérmica anhidrótica y los desórdenes autoinflamatorios como la fiebre mediterránea familiar y el síndrome de hiper IgD que se caracterizan por presentar fiebres recurrentes y otros recientemente incluidos.

Como conclusión, las IDPs son un conjunto de alteraciones del sistema inmunológico de gran diversidad clínica y pronóstica. La profundización de su estudio con el desarrollo de la ciencia, ha permitido no sólo una mejor comprensión de su patogenia, sino a su vez, nos ha hecho comprender mucho mejor las complejidades del funcionamiento del sistema inmune. Cabe esperar que estos avances nos permitirán a corto plazo plantear nuevas alternativas terapéuticas y por ende mejorar el pronóstico de muchas de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Immunodeficiency overview Yoshikazu Morimoto et al Prim Care Clin Office Pract 35 (2008)159-73
2. The international union of immunological societies (IUIS) primary Immunodeficiency diseases (PID) classification committee JACI 2007 October; 120(4):776-94
3. From infectious diseases to primary immunodeficiencies Bustamante J et al Immunol Allergy Clin N Am 28(2008) 235-58
4. From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies Casanova JL et al JACI 2006 August ;116(2): 426-30
5. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection Chinen J et al JACI 2008 February S ; 388-92
6. Immune dysregulation in primary immunodeficiency disorders Troy R et al Immunol Allergy Clin N Am 28(2008) 315-27
7. The last 80 years in primary immunodeficiency: how far have we come, how far we need to go? Shearer W et al JACI 2008 April ; 748-52

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 25 años de edad, es derivado desde el policlínico de Infectología por los siguientes antecedentes: infecciones bacterianas recurrentes: neumonías, otitis y sinusitis desde los 4 años de edad.

Bronquiectasias secundarias:

- Lobectomía izq.
- Micosis cutáneas recurrentes
- Onicomycosis
- Verrugas rebeldes a tratamiento
- No tiene antecedentes familiares de importancia

Al examen físico destaca:

- Palidez de piel y mucosas
- Placas eritemato descamativas con bordes irregulares en dorso
- Cicatriz lobectomía izq.

Ex. Pulmonar:

- MP disminuido hemotórax izquierdo, espiración prolongada
- sibilancias difusas y roncus
- Verrugas gigantes múltiples manos

Se solicitan exámenes:

Hemograma:

- Hto 31 % Hb . 9,5 VCM. 90
- 2800 leucocitos fórmula normal.

Cuantificación Inmunoglobulinas:

- Ig G: 430 mg/dl (858- 1855)
- IgA : 11 mg/dl (47- 520)
- Ig M: 20 mg/dl (50- 238)

Perfil bioquímico: normal

Subpoblaciones Linfocitarias por citometría deflujo:

- LT CD3 : 845/mm³ normal
- LT CD4: 270/mm³ levemente disminuidos
- LT CD8: normal
- Linfocitos B CD19: normales

- 1) ¿Qué diagnóstico le parece más probable?
- a) Inmunodeficiencia combinada severa
 - b) Síndrome de Hiper IgM
 - c) Agamaglobulinemia ligada a X
 - d) Inmunodeficiencia común variable
 - e) Déficit de IgA

Respuesta correcta: D

Se trata de Inmunodeficiencia común variable:

En esta enfermedad los síntomas habitualmente se inician entre los 15 y los 35 años de edad, pero también pueden iniciarse desde los 4 años. Se caracteriza por una respuesta anormal frente a infecciones bacterianas, con bajos niveles de inmunoglobulinas séricas. Todo lo cual es compatible con el paciente del caso clínico.

No es una inmunodeficiencia combinada severa porque se inició tardíamente además tiene recuento de linfocitos T solo levemente disminuidos y linfocitos B normales.

Tampoco es un síndrome de Hiper IgM ya que todas las isotipos de inmunoglobulinas están disminuidos.

Agamaglobulinemia ligada a X: Clínicamente es muy parecida a la Inmunodeficiencia común variable, pero la edad de presentación de la Agamaglobulinemia ligada a X es desde los 6 meses de edad, además tiene los linfocitos B muy bajos o ausentes, y en este caso los linfocitos B son normales.

Déficit de IgA: la mayoría son asintomáticos, además con la cuantificación de inmunoglobulinas la descartamos.

- 2) ¿Cuál sería el tratamiento de esta inmunodeficiencia?
- a) Transplante de médula ósea
 - b) Transplante de timo
 - c) Terapia génica
 - d) Vacuna antineumocócica frecuente
 - e) Gammaglobulina endovenosa

Respuesta correcta: E

El tratamiento de las inmunodeficiencias humorales se basa en la terapia de reemplazo con inmunoglobulina endovenosa 400 mg/kg mensual.

El transplante de médula ósea está indicado en las inmunodeficiencias combinadas severas.

El transplante de timo podría indicarse en el Síndrome de Di George.

Solo existe terapia génica para un tipo de inmunodeficiencia combinada severa: el déficit de ADA.

No tiene indicación de vacunarse contra el neumococo ya que no va a responder porque estos pacientes tienen alteraciones inmunológicas, tanto a nivel de linfocitos B, linfocitos T, su interacción y la síntesis de citoquinas. Además los anticuerpos se los aportamos a través de la gammaglobulina endovenosa mensual.