

Manifestaciones Dermatológicas de las Inmunodeficiencias Primarias

Consuelo Rodríguez M¹, Ligia Aranibar D²

¹Residente de Inmunología Universidad de Chile; ²Dermatólogo Hospital Clínico Universidad de Chile.

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) con frecuencia presentan una amplia variedad de anomalías cutáneas, algunas de las cuales son únicas y características de la enfermedad, mientras que otras como las infecciones o dermatitis son comunes a otras IDP o enfermedades.

En general toda inmunodeficiencia se relaciona con un aumento de la susceptibilidad a infecciones recurrentes, severas o por agentes no habituales, neoplasias y fenómenos de autoinmunidad. En el caso de las IDP, además existen frecuentemente antecedentes familiares de susceptibilidad a infecciones, mortinatos, consanguinidad entre otros^{1,2}.

Un listado con los diez signos de alarma para la sospecha de una IDP, que han sido establecidos por la Fundación Jeffrey Modell², se resume en la tabla 1.

Tabla 1

Signos de alarma de sospecha de IDP

2 o más neumonías en el último año
4 o más otitis en el último año
Candidiasis oral o cutánea persistente
Abscesos o ectimas recurrentes
2 o más episodios de infecciones profundas (meningitis, septicemia u osteoartritis)
Necesidad de antibióticos endovenosos para eliminar infección
2 o más infecciones sinusales severas en el último año
2 o más meses de tratamiento antibiótico con escaso efecto
Mal incremento ponderal o estatural
Historial familiar de inmunodeficiencia

La mayoría de las IDP debutan o presentan en algún momento de su evolución una manifestación cutánea³. Es así como se ha visto que hasta un 47,1% de los pacientes presenta algún cuadro de infección cutánea, principalmente bacteriana (33,8%), pero también micótica y viral, y casi un 13% presenta eccema no infeccioso. En general son cuadros resistentes a los tratamientos habituales y de cursos atípicos.

Se pueden clasificar las manifestaciones cutáneas de IDP en los siguientes síndromes:

- *Infecciones dermatológicas severas, recurrentes, refractarias*
- *Dermatitis eccematosa atípica, con tendencia a sobreinfección, reactivación con infección sistémica, refractaria a tratamiento habitual*
- *Rash morbiriforme/maculopapular (Enfermedad injerto contra huesped (EICH), viral, inespecífico)*
- *Telangiectasias extensas*
- *Eritrodermia*
- *Pelo plateado*

Los cuadros clínicos específicos y sus características se presentan a continuación.

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)^{1,4-6}

Corresponde a un grupo heterogéneo de ID hereditarias de linfocitos T y déficit tanto de la inmunidad celular como humoral. Si bien sus manifestaciones clínicas son similares, existen diferentes subtipos que se clasifican según el déficit asociado de linfocitos B y Natural killer (NK). El 40% tiene herencia recesiva ligada a X y la mayoría restante tiene herencia autosómica recesiva, siendo el 75% varones. La frecuencia de las SCID es de uno en 30.000 a 100.000 nacidos vivos.



Figura 1

IDCV: (A) *Dermatitis seborreica severa*, (B y C) *Dermatitis exfoliativa en lactante*.

Se caracterizan por infecciones recidivantes, diarrea, retraso del crecimiento en los primeros 3-6 meses de vida, aumento del riesgo de EICH, sobre todo por productos sanguíneos no irradiados, ausencia de tejido linfóide y déficit de linfocitos B, T y/o NK.

Se pueden manifestar desde el momento del parto o recién nacido (RN) mediante una dermatosis tipo seborreica o una erupción morbiliforme. La EICH, ya sea por injerto de linfocitos maternos o transfusión de hemoderivados no irradiados, debe ser considerada; inicialmente puede manifestarse como una erupción morbiliforme o dermatitis exfoliativa en la fase aguda, o una erupción liquenoide o esclerodérmica en la EICH crónica (Figura 1). Otra característica frecuente de estos pacientes es la presencia de candidiasis mucocutánea persistentes, así como infecciones mucocutáneas por estafilococos y estreptococos. Estos pacientes, a pesar de las infecciones graves, carecen de adenopatías palpables y amígdalas. Las primeras manifestaciones extracutáneas pueden ser diarrea crónica por virus, otitis media, neumonía bacteriana, víricas o por *Pneumocystis jirovecii*. En general, las infecciones, la diarrea y el retraso del crecimiento se evidencian después de los tres a seis meses. Una característica clave son las infecciones severas frente a vacuna de microorganismos atenuados, como la BCG, polio oral, entre otras.

El diagnóstico debe ser precoz e iniciarse el proceso de trasplante de médula ósea.

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

La EICH ocurre por la interacción entre los linfocitos inmunocompetentes (de la madre) y las células de un huésped (RN o lactante) inmunodeficiente. La mayoría de estos casos corresponden a pacientes con inmunodeficiencias severas de células T, como las SCID, y se presentan en el momento del

parto, período de RN o lactante joven. Clínicamente se observa como una erupción eritematosa escarlatíniforme de inicio en cuero cabelludo y cara, progresando hacia distal. También pueden encontrarse pápulas eritematosas. El patrón puede ser en parches o difuso, progresando a veces a eritrodermia franca o necrólisis epidérmico-tóxica. Con frecuencia se observa alopecia difusa de cuero cabelludo y cejas. Puede presentarse además EICH visceral.

El diagnóstico se basa en la sospecha de inmunodeficiencia en paciente con eritrodermia o *rash*. Realizar biopsia es útil y como hallazgos mínimos para el diagnóstico de EICH debe tener linfocitos en la epidermis, disqueratosis y necrosis de células satélite (linfocito unido a un queratinocito eosinófilo/disqueratósico dentro de la epidermis).

El diagnóstico histológico se apoya además en el estudio inmunofenotípico, con el hallazgo de una tinción fuerte para HLA-DR dentro de la epidermis.

Se debe tener cuidado, ya que en el RN el recuento de linfocitos periféricos puede ser normal o elevado dada la presencia de linfocitos maternos, los cuales se pueden detectar mediante genotipo XX en un varón o la demostración de haplotipos HLA extras circulantes.

El manejo de la EICH cutáneo se basa en la gravedad de ésta, pasando desde los emolientes, corticoides tópicos, orales, inmunosupresores, anticuerpos monoclonales y fototerapia con PUVA.

Síndrome de Wiskott-Aldrich^{1,7,8}

El Sd Wiskott-Aldrich (WAS) es una ID ligada al cromosoma X, caracterizada por dermatitis eccematosa recalcitrante, infecciones recurrentes y púrpura trombocitopénica con microplaquetas. Su incidencia estimada es uno cada 100.000 nacidos



Figura 2

Eccena tipo dermatitis atópica en lactante con WAS.



Figura 3

Preescolar con Ataxia Telangiectásica. Destacan telangiectasias en pabellón auricular y eccema en cuello y dorso.

vivos.

La base genética de la enfermedad corresponde a una mutación a nivel del gen que codifica la proteína WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein), ubicado en el cromosoma X, que es exclusivo de las células hematopoyéticas y controla el ensamblaje del citoesqueleto, mecanismo clave en la función plaquetaria, migración leucocitaria, fagocitosis y sinapsis inmunológica. Si bien los defectos en WASP pueden explicar el mecanismo de ID y trombocitopenia, no se ha encontrado la explicación del eccema, pero sí se ha demostrado que éste se corrige con el trasplante de médula ósea.

La presentación clínica clásica es: eccema, trombocitopenia (por lo general <50.000 plaquetas), infecciones recurrentes y desarrollo de linfomas B asociados a infección por Virus de Epstein-Barr.

Los pacientes, casi siempre hombres, pueden presentar síntomas desde el nacimiento, con Petequias y equimosis en la piel, mucosa oral, sangrado prolongado posterior al corte del cordón umbilical o pos circuncisión. El sangrado espontáneo de la cavidad oral, epistaxis, hematemesis, melena y hematuria son frecuentes, pero de gravedad variable. Puede aparecer además vasculitis cutánea dolorosa con edema importante generalmente durante la infancia. Alrededor de un 90% de los pacientes tienen manifestaciones de trombocitopenia al momento del diagnóstico.

Los pacientes con WAS severo presentan infecciones recurrentes por bacterias capsuladas (neumococo, *H. influenzae* y *Neisseria meningitidis*) y agentes oportunistas. Un 50% de los pacientes WAS desarrollan eccema severo, durante el primer año de vida, siendo éste muy similar a la dermatitis atópica. Un 40% de estos pacientes desarrolla enfermedades autoinmunes, siendo las patologías más frecuentes: anemia hemolítica, vasculitis, nefritis, trombocitopenia inmune y enfermedad inflamatoria intestinal.

A nivel cutáneo se manifiesta con dermatitis de severidad variable, de inicio en el primer año de vida (50% de los pacientes lo presentan antes del año), que cumple criterios de dermatitis atópica, siendo generalmente más afectados, la cara, cuero cabelludo y pliegues flexores, aunque con frecuencia presentan compromiso generalizado con liquenificación progresiva (Figura 2). Algunos pacientes pueden presentar una dermatosis exfoliativa. Las áreas excoriadas tienen con frecuencia Petequias, púrpura o costras serosanguinolentas y son frecuentes las sobreinfecciones del eccema (bacteriana, eccema herpético o moluscos contagiosos).

La anomalía de laboratorio más común en estos pacientes es la trombocitopenia de 80.000-100.000 y la presencia de microplaquetas que a veces presentan agregación defectuosa.

Estos pacientes presentan disminución moderada de los porcentajes de LTCD3⁺, CD4⁺ y CD8⁺, y la respuesta a mitógenos *in vitro* está disminuida. Las concentraciones de Igs son variables y generalmente se encuentran en rangos normales, pero funcionalmente alteradas.

Este síndrome debe sospecharse en un varón con trombocitopenia de inicio temprano y microplaquetas, especialmente cuando esto se acompaña de dermatitis atópica e infecciones recurrentes. La edad promedio al diagnóstico es de 21 meses.

El Sd de Wiskott-Aldrich es una de las ID que se tratan con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), con muy buena respuesta, con disminución de las infecciones recurrentes y resolución de la dermatitis. El tratamiento de las manifestaciones cutáneas es sintomático.

Ataxia telangiectasia^{1, 5,9,10}

La Ataxia-telangiectasia es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, donde el gen mutado se localiza en el cromosoma 11 y codifica la proteína ATM. Su incidencia es de 1:100.000 a 1:400.000 individuos.

La primera característica en aparecer es la ataxia cerebelosa que se inicia en los primeros años de vida, cuando empiezan a caminar y progresa a la invalidez alrededor de los 10-12 años.

Otra característica clave y que ayuda al diagnóstico, son las telangiectasias oculocutáneas que se desarrollan entre los tres y seis años de edad, inicialmente en la conjuntiva bulbar lateral y medial como líneas rojas horizontales simétricas. Es importante diferenciarlas de la conjuntivitis infecciosa, ayuda en esto su cronicidad, ausencia de exudado purulento y su gran tamaño. Luego aparecen las telangiectasias cutáneas en las orejas, párpados, regiones malaras, pliegue antecubital, poplíteo y área preesternal (Figura 3). Con menor frecuencia aparecen en el dorso de las manos, pies y paladar duro y blando. Las telangiectasias cutáneas no faciales en general son discretas y simulan Petequias. En el 90% de los pacientes se aprecian cambios tipo progeria; la grasa subcutánea se pierde precozmente y la piel de la cara tiende a volverse atrófica y esclerótica. En los niños aparecen canas, en la adolescencia ocurre un encanecimiento difuso del pelo. Además se observa pigmentación poiquilodérmica, hirsutismo, anomalías pigmentarias como manchas café con leche, vitíligo, acantosis nigricans. Otra manifestación común en estos pacientes son granulomas cutáneos, persistentes, con tendencia a la ulceración, que pueden producir malestar importante. Poseen un intensa fotosensibilidad.

Otra característica son las infecciones bacterianas sinopulmonares crónicas y recurrentes que ocurren en el 80% de los casos, alta incidencia de tumores malignos (linfomas y carcinomas) e ID celular y humoral variable, con niveles de LT levemente disminuidos, pero pruebas de proliferación linfocitaria alteradas y bajos niveles de IgA, IgE y/o IgG.

El diagnóstico puede ser orientado por elevados niveles de alfa fetoproteínas séricas, que están presentes en más del 90% de los pacientes. Su confirmación es mediante inmunoblot donde se detecta la mutación en ATM.

Hasta el momento no existe un tratamiento que haya demostrado ser satisfactorio, sino que, se usa reemplazo de gammaglobulina endovenosa (IGIV) y profilaxis antibiótica para prevenir y reducir la frecuencia de infecciones, así como vigilancia de neoplasias y rehabilitación.

Las principales causas de muerte corresponden a procesos linfoproliferativos malignos y enfermedad neurológica progresiva.

Síndrome Hiper IgE (HIES)^{1,10-13}

Síndrome caracterizado por dermatitis severa desde el nacimiento o infancia temprana con formación de abscesos cutáneos recurrentes e infecciones sinopulmonares a repetición. Debido a su asociación con niveles IgE elevados, se definió como Síndrome Hiper IgE.



Figura 4

Dermatitis severa, exfoliativa, eritrodérmica, muy pruriginosa en lactante menor portador de un HIES.

Es un síndrome raro, en el cual la incidencia es desconocida. Afecta a hombres y mujeres por igual, es autosómico dominante y una gran parte de pacientes tienen un fenotipo parcial del síndrome.

Su patogenia radica en defectos en JAK/STAT (HIES tipo 1) o en TyrK (HIES tipo 2) que alteran la transducción y transcripción de señales de citoquinas y factores de crecimiento claves en la respuesta mediada por linfocitos TH17, determinando así susceptibilidad a hongos e infecciones bacterianas extracelulares. Se describen además defectos quimiotácticos de neutrófilos, lo que explica la formación de abscesos fríos.

En la patogenia de la dermatitis pueden estar involucrados los defectos en las citoquinas, los niveles elevados de IgE y la reactividad frente a *S. aureus*, características comunes con la dermatitis atópica.

Los rasgos faciales se reconocen en la infancia tardía y caracterizan a estos pacientes. La característica más marcada es la base y puente nasal ancho. Otras son la protrusión de la frente, hipertelorismo, ojos profundos hundidos, doble corrida de dientes por retención de los dientes primarios, mejillas y mandíbula irregulares y engrosamiento de la piel a nivel de cara, orejas y nariz, a medida que avanzan en edad (cara tosca).

Los pacientes con HIES tipo 1 presentan anomalías en múltiples sistemas, incluyendo inmune, esquelético y dental. En cambio, los pacientes con HIES tipo 2 sus anomalías se limitan al sistema inmune.

La dermatitis es severa y puede estar presente al nacer o aparecer durante la lactancia temprana y tiende a desaparecer durante la infancia. Es típicamente muy pruriginosa, papulosa y con frecuencia liquenificada e impetiginizada, pero se diferencia de la dermatitis atópica en que su distribución puede ser atípica (Figura 4). En general comienza en la cara y cuero cabelludo y se propaga hacia el tronco superior, hombros

y finalmente la región glútea. Además, no se asocia a otros estigmas atópicos, sibilancias, o historia familiar de alergias. Durante el primer año de vida puede aparecer una erupción pustulosa en la cara y el cuero cabelludo. Con frecuencia se sobreinfecta con *S. aureus*.

El intenso prurito se asocia a la liberación de histamina en respuesta a la presencia de cándidas y *staphylococcus* en la piel. Las biopsias cutáneas demuestran un infiltrado de predominio eosinófilo. Muchos pacientes presentan además urticarias agudas en relación a alimentos, inhalantes, bacterias y hongos.

Las infecciones cutáneas son frecuentes, se inician alrededor de los tres meses de vida. Pueden presentar la forma de placas costrosas, pústulas, forúnculos, celulitis, linfangitis o abscesos. Estos últimos pueden ser eritematosos y dolorosos, o bien masas fluctuantes, no dolorosas, frías, sin síntomas sistémicos, los llamados "abscesos fríos". En general los abscesos se localizan en cara, cuello y cuero cabelludo, y son debidos a agentes como *Staphylococcus aureus* y *Cándida albicans*. No es infrecuente una erupción vesiculosa o candidiasis mucocutáneas, candidiasis crónicas periungueales o de las uñas.

De esta forma, se debe plantear el diagnóstico de HIES en niños con abscesos que se presentan como complicación de un eccema crónico.

También son frecuentes infecciones por otros agentes no bacterianos, especialmente cándidas, en la boca, uñas, vagina y piel.

Además, presentan infecciones cutáneas virales como moluscos contagiosos, Virus Herpes Simplex y Varicela Zoster. A pesar de la presencia de infecciones pulmonares, no desarrollan neumatocele. La mortalidad es elevada en niños, a causa de sepsis bacterianas o vasculitis del sistema nervioso central.

Con respecto a las infecciones sinopulmonares, los agentes etiológicos más frecuentes son *Staphylococcus aureus*, seguido de *Cándida albicans*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus grupo A y B*, *Pseudomona aeruginosa* y *Aspergillus*. Las neumonías se complican frecuentemente hacia bronquiectasias, fístula broncopleurales y neumatoceles. Estos últimos, son característicos y se sobreinfectan con *Aspergillus* y *Pseudomona*.

Además se presentan infecciones pulmonares por *Pneumocitis jirovecii*, *Aspergillus*, nocardia y sistémicas por *Histoplasmosis* y *Cryptococco*.

Las anormalidades esqueléticas consisten en retención de los dientes primarios, lo que provoca doble corrida de dientes. Existe una alta incidencia de escoliosis y articulaciones hiperlaxas, junto con fracturas óseas asociadas a traumas menores. Posiblemente, debido a citoquinas mediadoras de reabsorción, hay osteopenia y mineralización ósea disminuida.

La biopsia cutánea muestra un infiltrado linfocitario similar al visto en la foliculitis pustulosa eosinófila.

En el laboratorio se detectan niveles elevados de IgE policlonal, entre 2000 y más de 50000 IU/ml, aunque en un 20% de los adultos los niveles se normalizan. Destaca la presencia de IgE específicas para cándida y *Staphylococcus aureus*, pudiendo ser útiles en el diagnóstico diferencial con dermatitis atópica, aunque su rol aún no está determinado.

La eosinofilia usualmente acompaña a los niveles elevados de IgE, pero no está relacionada con ellos. Además, hay elevación de IgG, IgM e IgA y disminución a nivel de subclases de IgG. El recuento de glóbulos blancos, complemento total, C3 y C4 están normales. La respuesta frente a inmunizaciones con proteínas y polisacáridos es pobre.

La inmunidad celular es con frecuencia anómala, como se demuestra en la anergia a las pruebas cutáneas y la anormalidad de las respuestas blastogénicas específicas a cándidas y tétanos, con blastogénesis a mitógenos normales.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con otros trastornos de IgE elevada, como WAS, dermatitis atópica, síndrome Di-George, EICH y déficit selectivo de IgA. Una característica clave es la presencia de los abscesos fríos recidivantes.

El manejo de HIES es difícil, principalmente debido a que la fisiopatología aún no está del todo clara. Se recomienda control de prurito y prevención de infecciones severas, mediante el diagnóstico temprano y adecuado tratamiento.

Se utilizan como profilaxis cotrimoxazol (infecciones pulmonares y cutáneas) y antimicóticos oral y tópicos para la prevención de candidiasis mucocutánea.

Con respecto al control de complicaciones pulmonares (neumatocele), se recomienda seguimiento con imágenes, profilaxis bacteriana y cirugía en caso de que sea necesario. Hay ciertos reportes de uso de IFN α , pero aún no hay evidencia clara, sólo se recomienda utilizar en pacientes con infecciones muy serias, como aspergilosis pulmonar.

Los primeros intentos de TPH no han demostrado efectos beneficiosos a largo plazo; sin embargo, en dos pacientes trasplantados las manifestaciones no inmunológicas se resolvieron con el trasplante.

Síndrome de Griscelli^{1,14,15}

Síndrome autosómico recesivo caracterizado por hipopigmentación e inmunodeficiencia. Además, cursan con trombocitopenia y linfohistiocitosis hemofagocítica en general secundaria a infecciones virales. El compromiso neurológico puede ser pro-

gresivo, posiblemente secundario a infiltración linfocitocitaria.

En el interior de los melanocitos se acumulan melanosomas causando grupos de pigmento en el eje del pelo, generando así un albinismo parcial, lo que les da un característico cabello plateado. Se diferencia del síndrome de Chediak Higashi debido a la ausencia de gránulos gigantes. El diagnóstico se puede confirmar con el estudio microscópico del eje del pelo (Figura 5).

En general son susceptibles a infecciones por hongos, virus y bacterias, debido al compromiso de la inmunidad celular, humoral y neutropenia.

Otra característica clínica es la presencia de hepatoesplenomegalia.

En la patogenia se han encontrado mutaciones a distintos niveles, lo que da diversos fenotipos en el síndrome de Griscelli. Los pacientes con mutación de MYO5A, que codifica una miosina no convencional, tienen el tipo I que su compromiso carece de síndrome hemofagocítico y de compromiso neurológico. El tipo II se asocia a mutación en el gen que codifica para la proteína de unión a GTP, que presentan compromiso neurológico y hemofagocítico. El tipo III presenta solo albinismo parcial, sin complicaciones inmunológicas ni neurológicas.

La mayor parte de los pacientes con Griscelli I y II fallece en la infancia. En los pacientes con el tipo II el trasplante de progenitores hematopoyéticos es la única alternativa curativa. Los pacientes con tipo III tienen mejor pronóstico.

Síndrome de Chediak Higashi^{1,10,16}

Corresponde a un síndrome autosómico recesivo raro caracterizado por infecciones recurrentes piogénicas, albinismo oculocutáneo parcial, anomalías neurológicas progresivas, defectos de la coagulación y una etapa tipo linfoma acelerado.

El defecto subyacente corresponde a una mutación del regulador del tráfico lisosomal (gen CHS1/LYST), desencadenando la fusión aberrante de vesículas y la alteración en el transporte de lisosomas.

Presentan albinismo oculocutáneo secundario a melanocitos, conteniendo grandes melanosomas, los cuales no son traferidos a los queratinocitos o células epiteliales (Figura 6). El grado de hipopigmentación varía, pero la mayoría de los pacientes tienen la piel blanca, el cabello rubio claro, gris o blanco que a menudo tiene un brillo metálico. Hiperpigmentación moteada e hipopigmentación de áreas expuestas al sol se pueden ver en pieles más oscuras. La pigmentación del iris y retina también está reducida, generalmente presentando ojos color azul claro. Las manifestaciones oculares incluyen, además, fotofobia, dis-



Figura 5

Síndrome de Griscelli: cabello plateado por trastorno en la migración de los melanosomas.



Figura 6

Síndrome de Chediak Higashi: destaca el albinismo parcial (pelo gris), alopecia, piel clara.

minución de la agudeza visual, nistagmo y estrabismo.

Infecciones piógenas recurrentes y severas mucocutáneas y respiratorias son las más frecuentes. Ocurren debido a una alteración a nivel de neutrófilos (con gránulos azurófilos gigantes) y linfocitos T citotóxicos (con gránulos de gran tamaño y funcionalmente aberrantes). Asimismo, presentan alteraciones en los gránulos plaquetarios, provocando trombocitopenia y diátesis hemorrágica, principalmente a nivel de mucosas hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, las cuales son más pronunciadas en la etapa acelerada.

Cerca del 10% de los pacientes sobrevive la infancia temprana, pero desarrollan manifestaciones neurológicas centrales

y periféricas severas en la adolescencia y adultez neuropatía periférica, ataxia, convulsiones, deterioro cognitivo progresivo, entre otras.

El diagnóstico se puede realizar con un frotis de sangre periférica que demuestre la presencia patonogmónica de gránulos citoplasmáticos gigantes en granulocitos y plaquetas lo cual se puede observar en toda célula que contenga gránulos en el organismo. Además, presentan frecuentemente neutropenia, trombocitopenia, signos involutivos del sistema nervioso central en las imágenes.

El tratamiento de elección para corregir los defectos inmunológicos y hematológicos es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, si bien éste no previene el deterioro neurológico ni el albinismo oculocutáneo.

Candidiasis mucocutánea crónica (CMCC)

1,10,17

CMCC se refiere a un grupo heterogéneo de pacientes que presentan infecciones mucocutáneas e ungueales recurrentes, persistentes y progresivas, no invasivas por *Candida*, así como manifestaciones autoinmunes que comúnmente afectan el sistema endocrino, así como anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica, neutropenia autoinmune y la artritis reumatoide. También presentan anemia aplásica, neoplasias digestivas y timomas.

Se ha encontrado una susceptibilidad a las infecciones bacterianas y virales en 50% de los pacientes en algunas cohortes. En general no poseen familiares afectados, a di-

ferencia de los pacientes con síndrome de candidiasis endocrinopática (poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis mucocutánea e insuficiencia ectodérmica (APECED) asociada a déficit en el gen regulador autoinmune (AIRE).

Corresponde a un defecto heterogéneo a nivel de los linfocitos T que impide el manejo adecuado de las *Candida*, aunque muchos de estos déficits son no detectables *in vitro*.

La gravedad clínica varía desde la presencia de candidiasis oral recidivante o recalcitrante o de escasas placas eritematodescamativas y uñas distróficas hasta la presencia de placas graves generalizadas, granulomatosas y costrosas. Son más frecuentes a nivel del cuero cabelludo, zonas periorificiales e intertriginosas, que pueden cicatrizar y dejar zonas de alopecia. Las uñas afectadas se vuelven gruesas, quebradizas, decoloradas con paroniquia asociada. El compromiso mucoso en general, se limita a la mucosa oral, pero pueden formarse placas crónicas a nivel esofágico, genital, laríngeo desencadenando estenosis. La candidiasis sistémica es poco frecuente. Es importante descartar causas más frecuentes de candidiasis recurrente, como el uso reciente de antibióticos sistémicos y la infección por VIH.

No suelen responder al tratamiento tópico convencional. Los intentos por potenciar al sistema inmune resultan por lo general ineficaces. La mayoría de los pacientes se beneficia de tratamiento a largo plazo con agentes antifúngicos sistémicos. Se debe descartar en forma frecuente el desarrollo de endocrinopatías, sobre todo si hay antecedentes familiares.

Referencias bibliográficas

- Cohen, B, *et al.* Capítulo 60: Genodermatosis: Primary Immunodeficiencies. *Pediatric Dermatology* Tercera edición, 2005.
- Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, *et al.* Clinical Features That Identify Children With Primary Immunodeficiency Diseases. *Pediatrics*. 2011;127(5):810-816.
- Moin A, Farhoudi A, Moin M, Pourpak Z, Bazargan N. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2006;5(3):121-126.
- Bonilla Francisco A. Severe combined immunodeficiency (SCID): An overview. In: *UpToDate* 2012.
- Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1313-1324.
- Rezaei Nima, Aghamohammadi Asghar, Notarangelo Luigi D. Primary Immunodeficiency Diseases. Definition, Diagnosis, and Management. First edition 2008.
- Puck JM, Candotti F. Lessons from the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1759-1961.
- Shcherbina Anna. Wiskott-Aldrich syndrome. In: *UpToDate* 2012
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(Suppl 2):S182-194.
- Rich R, *et al.* Capítulo 35: Primary T-cells immunodeficiencies. *Clinical Immunology, Principles and Practice*, tercera edición, 2008:532-551
- Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010; 38(1):32-38.
- Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol*. 2009;(5):487-492.
- LaPine Timothy R, Hill Harry R. Hyperimmunoglobulin E syndrome. In: *UpToDate* 2012
- Kumar M, Sackey K, Schmalstieg F, Trizna Z, Elghetany MT, *et al.* Griscelli syndrome: rare neonatal syndrome of recurrent hemophagocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(7):464-468.
- Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, Daguillard F, Herzog C, *et al.* A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *Am J Med*. 1978;65(4):691-702.
- Roberts R, *et al.* Chediak Higashi Syndrome. In: *UpToDate* 2012.
- Chronic mucocutaneous candidiasis. In: *UpToDate* 2012.