



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

SPDA - SÍNDROME DE PI3K-DELTA ACTIVADA



ABREVIATURAS

SPDA	Síndrome de PI3K-delta activada, más conocido por sus siglas en inglés como APDS
CMV	Citomegalovirus
IDVC	Inmunodeficiencia Variable Común
IDP	Inmunodeficiencia primaria
PI3K	Fosfatidilinositol 3-cinasa
TPH	Trasplante de precursores hematopoyéticos
VEB	Virus de Epstein-Barr

Inmunodeficiencias primarias y SPDA

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), 2020

Publicado por IPOPI: www.ipopi.org

INTRODUCCIÓN

Este folleto explica qué es el síndrome de PI3K-delta activada (SPDA), cómo se diagnostica, qué opciones de tratamiento existen y las formas de controlar la enfermedad.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades raras que se producen cuando ciertas componentes del sistema inmunitario faltan o no funcionan debidamente. El sistema inmunitario protege al organismo de infecciones, alergias y otras afecciones.

Cuando el sistema inmunitario no funciona correctamente, los pacientes con IDP tienen más probabilidades de desarrollar estas enfermedades.

El síndrome de PI3K-delta activada (SPDA), más conocido técnicamente por sus siglas en inglés (APDS), es una IDP en la que los glóbulos blancos del sistema inmunitario no funcionan correctamente, en particular las llamadas células B y las células T. Normalmente, estas células reconocen y atacan a los virus y bacterias para evitar la infección. En el SPDA, los glóbulos blancos son anormales por lo que estos pacientes suelen sufrir infecciones frecuentes en pulmones, nariz (senos paranasales) y oídos, y pueden padecer mayor riesgo de desarrollar afecciones relacionadas con la sobreproducción de glóbulos blancos (como la inflamación de los ganglios linfáticos y el linfoma).

Las siguientes secciones explican qué es el SPDA, cómo se diagnostica, los síntomas, los efectos de la enfermedad a largo plazo, qué opciones de tratamiento existen y las diversas formas de controlar la enfermedad.

¿QUÉ ES EL SPDA?

El síndrome de PI3K-delta activada (SPDA) es una IDP que afecta al sistema inmunitario. Este trastorno se caracteriza porque los glóbulos blancos no funcionan correctamente, particularmente los glóbulos blancos llamados linfocitos (y especialmente los linfocitos que se conocen como las células B y células T). El SPDA también ha sido llamado PASLI (p110 delta con mutación activadora que provoca células T senescentes (viejas), linfadenopatía e inmunodeficiencia). Es una IDP de causa genética poco frecuente y afecta a menos de 1 de cada 1.000.000 de personas.

Los glóbulos blancos (células B y T) normalmente reconocen y atacan a los virus y bacterias para evitar la infección. No todas las personas con SPDA se ven afectadas con la misma intensidad; algunas pueden tener solo algunos síntomas mientras que otras se ven afectadas de forma más grave. El SPDA suele comenzar en la infancia y se manifiesta por primera vez en forma de infecciones frecuentes, especialmente de los pulmones, la nariz (senos paranasales) y los oídos. Con el tiempo, las repetidas infecciones pueden conducir a una condición llamada bronquiectasia, en la que las vías respiratorias de los pulmones se

dañan y se ensanchan más de lo normal, lo que lleva a una acumulación de mucosidad que puede causar problemas respiratorios y hacer que los pulmones sean aún más propensos a la infección. Uno de los síntomas más comunes de las bronquiectasias es una tos persistente que suele producir flema (esputo). Las personas con SPDA también pueden tener infecciones víricas como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV).

El SPDA se produce por un cambio (mutación) en uno de los dos genes [llamados PIK3CD (SPDA 1) o PIK3R1 (SPDA 2)]. Estos genes participan en la creación de parte de una proteína [la subunidad p110-delta o la subunidad p85 de la enzima fosfoatidilinositol 3-cinasa (PI3K)] que participa en el crecimiento y la división (proliferación) de los glóbulos blancos (células B y células T). Los cambios, o mutaciones, encontrados en estos genes provocan la creación de una enzima más activa de lo normal (hiperactiva). Desafortunadamente, la aparición de esta enzima hiperactiva quiere decir que el desarrollo y el control de los linfocitos B y T es anormal, por lo que su capacidad para luchar contra las bacterias e infecciones virales disminuye.

Además del desarrollo y control anormal de las células B y T, esta enzima hiperactiva en el SPDA también hace que se produzcan glóbulos blancos más rápido de lo normal. Esto hace que estas células se agrupen en pequeñas glándulas del cuerpo que se llaman ganglios linfáticos y los ganglios se agrandan (clínicamente esto se conoce como linfadenopatía). Estos grupos, o conjuntos densos, de células en los ganglios linfáticos (lo que se conoce clínicamente como hiperplasia linfoide nodular) suele producirse en las vías respiratorias o los intestinos de las personas afectadas. Aunque algunas de estas afecciones son no cancerosas (benignas; como la linfadenopatía y la hiperplasia linfoide nodular), el SPDA sí aumenta el riesgo de que se desarrolle una forma de cáncer de la sangre llamado linfoma de células B.



Las células B y T anormales también pueden atacar por error a las células normales del cuerpo (esto se conoce como autoinmunidad), lo que puede dar lugar a afecciones como la anemia o un bajo recuento plaquetario en el que el cuerpo no puede formar coágulos de sangre, pudiendo causar una hemorragia severa.

Los genes que conducen al SPDA se heredan, lo que significa que otros familiares también podrán tener el mismo defecto genético, por lo que podrán mostrar las mismas afecciones médicas relacionadas.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL SPDA?

El diagnóstico del SPDA se basa en los signos o síntomas que un individuo muestra, en las pruebas de laboratorio (recuento del número de diferentes tipos de linfocitos como las células B y células T) y en las pruebas genéticas (genotipado).



Presentación clínica: Los pacientes con SPDA pueden presentar en la infancia o más tarde infecciones bacterianas y virales graves, persistentes y recurrentes, generalmente en los pulmones, la nariz o los oídos, una tos persistente que suele producir flemas, ganglios linfáticos muy inflamados y, a menudo, un agrandamiento del bazo y el hígado. Los pacientes jóvenes pueden presentar un retraso en su desarrollo, y todos los pacientes podrán mostrar signos de autoinmunidad y afecciones inflamatorias. Estos pueden incluir anemia, recuento plaquetario bajo, inflamación del colon (colitis, a menudo vista como una diarrea y dolor abdominal prolongado), e inflamación de los riñones (glomerulonefritis, que se manifiesta en forma de orina de color rosa o marrón y de hinchazón de las manos, los pies, la cara y el abdomen).

Pruebas de laboratorio: Como resultado de la producción anormal de glóbulos blancos, se produce un aumento de los niveles sanguíneos de células T viejas en los pacientes con SPDA. A pesar del gran número de glóbulos blancos, estas células no funcionan con normalidad y esto resulta en una disminución de la producción de anticuerpos llamados inmunoglobulinas en el plasma (lo que se conoce clínicamente como hipogammaglobulinemia), las cuales luchan contra las bacterias y los virus. Esta disminución del nivel de inmunoglobulina plasmática se observa a menudo en otra IDP llamada Inmunodeficiencia Común Variable (IDVC). Por tanto, es importante hacer más pruebas en los pacientes con IDVC que además presentan signos o síntomas como la autoinmunidad o la inflamación de los ganglios linfáticos, ya que es posible que estos pacientes puedan tener SPDA. En algunos casos, el SPDA puede imitar otra IDP que se conoce como Síndrome de Hiper-IgM.

Pruebas genéticas: La secuenciación de los genes que se sabe que están implicados en el SPDA proporciona un diagnóstico definitivo de la enfermedad.

¿QUÉ TRATAMIENTO SE SUGIERE PARA EL SPDA?

El tratamiento de los pacientes con SPDA depende de sus síntomas individuales. Las infecciones deben ser tratadas rápidamente con antibióticos (infecciones bacterianas) o medicamentos antivirales (infecciones virales). Si los pacientes tienen un alto riesgo de infecciones recurrentes, se puede considerar el uso de antibióticos o antivirales para evitar que se produzcan infecciones.

Para los pacientes con una escasa producción de anticuerpos, se puede utilizar un tratamiento de reemplazo con inmunoglobulinas. En este caso, se toman preparaciones de inmunoglobulinas de la sangre y el plasma de donantes sanos, luego se purifican y más tarde se administran a la persona con SPDA. Pueden administrarse por inyección intravenosa (en vena) o subcutánea (bajo la piel). El objetivo de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas es prevenir infecciones y proteger a la persona de posibles infecciones posteriores que podrían provocar daños en órganos, como los pulmones, pudiendo producir dificultades para respirar.

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) es la única opción curativa y, dados los riesgos, puede considerarse para pacientes con SPDA grave (incluso para los que han desarrollado un linfoma). En el TPH, las células que crecen para convertirse en los linfocitos (llamadas células madre hematopoyéticas) se toman de un donante sano adecuado, con una buena compatibilidad, y se administran al paciente de SPDA sustituyendo las células madre hematopoyéticas anormales y, en última instancia, produciendo células inmunitarias normales (células B y células T).

Algunos medicamentos (como los esteroides, el sirolimus o el anticuerpo monoclonal rituximab) son capaces de modificar la respuesta del sistema inmunitario y pueden ser adecuados para pacientes con rasgos de autoinmunidad, como un bajo número de células sanguíneas, enfermedad renal, artritis o inflamación del colon.

Actualmente se están desarrollando «terapias dirigidas» (ensayos clínicos en curso) que se dirigen específicamente a la enzima hiperactiva (inhibidores de PI3Kdelta) y estas pueden resultar potencialmente útiles en el tratamiento de las afecciones relacionadas con el exceso de producción de glóbulos blancos (linfoproliferación).

Para más información sobre el ensayo clínico en curso, visite: **clinicaltrials.gov** y **clinicaltrialsregister.eu/**

Los cuidados básicos cuando alguien tiene una infección pueden incluir: provisión de líquidos para evitar la deshidratación, medicamentos para reducir la fiebre y el dolor, broncodilatadores para mejorar la respiración, medicamentos para reducir la tos (antitusígenos), ejercicios de respiración profunda y otros tratamientos respiratorios como el drenaje de pecho o senos o la fisioterapia torácica.

VIVIR CON SPDA

Los cambios en el estilo de vida necesarios para los pacientes con SPDA dependerán de la gravedad de los síntomas que tiene cada individuo. Para los más afectados y que no se encuentren en terapia de reemplazo con inmunoglobulinas, las vacunas deben estar al día según las recomendaciones del médico experto en IDP. Cualquier exposición a posibles bacterias y virus que podrán causar infecciones deberá reducirse al mínimo mediante higiene personal, alimentaria y ambiental, tomando precauciones al bañarse (evitar lagos/estanques) o al entrar en contacto con suciedad, tierra o animales, y también se deberá evitar el contacto con personas con infecciones. Deberán hacerse controles regulares de los ganglios linfáticos inflamados y vigilar la aparición de signos y síntomas del linfoma (temperatura alta, sudores nocturnos, cansancio, picor y pérdida de peso inexplicable).

MÁS INFORMACIÓN Y AYUDA

Este folleto ha sido elaborado por la International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI). Hay otros folletos disponibles en esta serie. Para más información y datos sobre las organizaciones de pacientes con IDP en 68 países de todo el mundo, visite www.ipopi.org.



www.aedip.com
aedip@aedip.com

Esta traducción ha sido creada por una entidad distinta de IPOPI. Como tal, si bien se ha hecho todo lo posible para asegurar la precisión en la traducción, IPOPI no garantiza precisión, fiabilidad o vigencia de la información traducida y no será responsable de las pérdidas ocasionadas por confiar en la precisión, fiabilidad o vigencia de dicha información.



Subvencionado por una beca educativa de Pharming y Novartis.