

## Protocolo

# Síndrome de Hiper IgM ligado al cromosoma X en el paciente pediátrico.

## Prevención y tratamiento de la infección por *Cryptosporidium* spp.

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Servicio de Farmacia. Servicio de Inmunología. Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología.

Versión 2 | Fecha Febrero de 2025

Este protocolo recoge de manera práctica las medidas preventivas y el tratamiento de la infección por *Cryptosporidium* spp en los los pacientes pediátricos con un síndrome de Hiper IgM ligado al cromosoma X.

### 1. Justificación

Los errores congénitos de la inmunidad (ECI) son enfermedades muy diversas, complejas y que en la mayoría de las ocasiones afectan a diferentes órganos y sistemas. Es muy importante un correcto diagnóstico, así como un adecuado tratamiento y seguimiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El síndrome de Hiper IgM (HIGM) ligado al cromosoma X o deficiencia del ligando CD40 es un ECI clasificado dentro de las inmunodeficiencias combinadas. Es una entidad ligada al cromosoma X (Xq26-27) y causada por la mutación en el gen *CD40LG* que codifica la glicoproteína transmembrana CD40L (o CD154) y que se expresa en la superficie de los linfocitos T CD4+ activados. La expresión disminuida de CD40L, que actúa como una molécula co-estimuladora, altera la función de las células que expresan CD40 y esto tiene repercusión en las células B y en la producción de anticuerpos y el cambio de isotipo (por eso es característico el aumento de IgM con IgG normal o disminuida), la señalización de las células dendríticas y la función y desarrollo de la célula mieloide.

Está caracterizado por valores séricos de IgM normales o elevados con concentraciones séricas bajas o ausentes de IgG, IgA e IgE, que se manifiesta con infecciones bacterianas sinopulmonares y gastrointestinales, frecuente hiperplasia linfoide (linfadenopatía periférica, hipertrofia amigdalár), sin un aumento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas. Ocasionalmente asocia manifestaciones autoinmunes (incluyendo citopenias autoinmunes, artritis y hepatitis). Presentan una susceptibilidad a infección gastrointestinal con protozoos como *Cryptosporidium parvum* puede conducir a la colangitis esclerosante, cirrosis y colangiocarcinoma.

El tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y sobre todo tiene mejores resultados en pacientes de <5 años de edad con ausencia de daño orgánico y que cuenten con un donante HLA idéntico (emparentado o no emparentado). La opción de terapia génica se encuentra en desarrollo.

### 2. Objetivo

Protocolización de la medidas preventivas y el tratamiento de la infección por *Cryptosporidium* spp. en los los pacientes pediátricos con un síndrome de HIGM ligado al cromosoma X.

Protocolo	Versión
Síndrome de Hiper IgM ligado al cromosoma X en el paciente pediátrico. Prevención y tratamiento de la infección por <i>Cryptosporidium</i> spp	2

### 3. Profesionales implicados

Profesionales que atiendan a pacientes afectados de un síndrome de HIGM ligado al cromosoma X.

### 4. Población diana

Pacientes pediátricos (< 18 años) afectados de un síndrome de HIGM ligado al cromosoma X controlados en nuestro centro. Posteriormente, y a partir de los 18 años, los pacientes serán transferidos a la Unidad de Inmunología de adultos según el correspondiente protocolo de transición ([ver aquí](#)).

### 5. Descripción del protocolo

#### 5.1. Diagnóstico del síndrome de HIGM ligado al cromosoma X

Se basa en los [criterios diagnósticos](#) de la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) y las pruebas determinantes para su diagnóstico son las concentraciones de inmunoglobulinas siendo característica la IgM elevada con una IgG normal o disminuida, la expresión disminuida de CD40L y mutación en el gen *CD40LG*.

#### 5.2. Manifestaciones clínicas y tratamiento del síndrome de HIGM ligado al cromosoma X

Las manifestaciones clínicas (ver tabla 1) son sobre todo debidas a infecciones y problemas hematológicos. El único tratamiento curativo disponible en la actualidad es el TPH pero existen medidas profilácticas y otros tratamientos de mantenimiento que se describen en la tabla 1.

**Tabla1. Resumen de la clínica y prevención y tratamientos (no curativos) del síndrome de HIGM**

Manifestaciones clínicas	Medidas preventivas y tratamientos (no curativos)
Respiratorias <ul style="list-style-type: none"> <li>Infecciones bacterianas sinopulmonares (<i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>)</li> <li>Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (hasta en el 40% de pacientes)</li> </ul>	Tratamiento con Inmunoglobulinas sustitutivas (mantener Cp de IgG alrededor de 900-1000mg/dL)  Profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para <i>Pneumocystis jirovecii</i>  Medidas higiénicas para prevenir infección por <i>Cryptosporidium</i> spp
Gastrointestinales <ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrea (<i>Cryptosporidium</i> spp)</li> <li>Aftas orales</li> <li>Tumores a nivel del páncreas</li> </ul>	
Hepáticas <ul style="list-style-type: none"> <li>Colangitis esclerosante (<i>Cryptosporidium</i> spp)</li> <li>Hepatitis / Cirrosis (Citomegalovirus, <i>Cryptosporidium</i> spp)</li> <li>Carcinoma hepatocelular</li> <li>Colangiocarcinoma (<i>Cryptosporidium</i> spp)</li> </ul>	
Hematológicas <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia</li> </ul>	G-CSF
Neurológicas <ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalitis (Enterovirus, virus JC)</li> <li>Infección SNC (<i>Cryptococcus</i> spp, <i>Toxoplasma</i> spp)</li> </ul>	

Protocolo	Versión
Síndrome de Hiper IgM ligado al cromosoma X en el paciente pediátrico. Prevención y tratamiento de la infección por <i>Cryptosporidium</i> spp	2

Es especialmente relevante la infección producida por *Cryptosporidium* spp. que puede asociar complicaciones graves hepatobiliares por lo que se considera importante definir una serie de recomendaciones preventivas para estos pacientes y sus familias.

### 5.3. Medidas preventivas frente a la infección por *Cryptosporidium* spp

#### 5.3.1. No farmacológicas

- Se debe beber agua embotellada (asegurándose que ésta ha sido tratada previamente por técnicas que erradiquen por completo a *Cryptosporidium* spp.) y toda el agua que se consuma de distinto origen debe ser filtrada o hervida (hervir el agua al menos 1 min, almacenarla en recipientes limpios y con tapa, evitar cualquier tipo de manipulación del interior y la tapa).
- No es recomendable consumir cubitos de hielo fabricados a partir de agua del grifo.
- No se debe beber agua directamente de ríos, lagos, piscinas, parques acuáticos, fuentes ornamentales y playas, incluso de agua salada.
- Se debe evitar tragar agua durante la realización de actividades lúdico-deportivas.
- Se debe evitar comer marisco crudo.
- Se deberá pelar la fruta y lavar los vegetales con agua embotellada, filtrada o hervida que vayan a ser consumidos crudos.
- El cocinado de los alimentos es muy importante ya que el calor destruye los ooquistes; por lo tanto, respecto a los productos lácteos, solo los pasteurizados aseguran la erradicación total de *Cryptosporidium* spp.
- Se debe evitar el contacto con personas con diarrea aguda.
- Otras precauciones: lavado de manos con agua y jabón (después de ir al baño o de cambiar pañales, después de estar en contacto con animales y sobre todo terneros, corderos o animales jóvenes o de limpiar sus excrementos, después de trabajar con la tierra o tocar objetos que pudieran estar contaminados con material fecal y antes de preparar, servir, o comer alimentos).
- En los hospitales: higiene de manos con gel hidroalcohólico o con agua y jabón cuando sea necesario.

Consideraciones:

1. Los filtros necesarios para eliminar *Cryptosporidium* spp. están disponibles para adaptarse a grifos domésticos. El poro debe ser menor de 1 micrón de diámetro. Si son mayores de ese tamaño no son útiles. Los filtros deben ser colocados por profesionales. Se debe tener mucho cuidado del mantenimiento y/o cambio de los filtros.

#### 5.3.1. Farmacológicas

- Profilaxis primaria: se valorará instaurar profilaxis primaria continua con **azitromicina (10mg/kg/día 3 veces por semana (dosis máxima diaria de 500mg)** en aquellos pacientes con HIGM ligado al cromosoma X que tengan un donante de precursores hematopoyéticos idóneo identificado y hasta la realización del trasplante. También se debe considerar instaurar esta profilaxis primaria en aquellos pacientes que vayan a viajar a zonas con alta incidencia de *Cryptosporidium* spp. o que ya vivan en zonas de alta prevalencia de esta infección (atención a la posible alteración del ritmo cardíaco - prolongación del intervalo QT- en tratamientos prolongados con azitromicina)

Protocolo	Versión
Síndrome de Hiper IgM ligado al cromosoma X en el paciente pediátrico. Prevención y tratamiento de la infección por <i>Cryptosporidium</i> spp	2

- **Profilaxis secundaria:** no existen guías al respecto y solo opiniones de expertos. Una de las opciones es **azitromicina 20mg/kg/día una vez a la semana (dosis máxima de 500mg)** o la pauta de la profilaxis primaria.

Consideraciones:

La profilaxis que se recomienda en el caso de realizar una endoscopia retrógrada colangiopancreática, es la habitual empleada en el procedimiento y manteniendo la azitromicina en el caso de que el paciente la esté tomando.

#### 5.4. Medidas terapéuticas frente a la infección por *Cryptosporidium* spp

De elección:

Nitazoxanida (1) VO durante 5-21 días

1-4 años: 100mg/12h

5-11 años: 200mg/12h

>11 años: 500mg/12h

(1) ALINIA® 20 mg/ml Suspensión oral y ALINIA® 500 mg comprimido (medicación extranjera).

Alternativa:

Paromomicina VO 30mg/kg/día/8h; 10 días (máximo 4gr al día)

Azitromicina VO 10mg/kg/día/24h; 3-5 días (máximo 1g al día)

Consideraciones: todos los episodios de diarrea en estos pacientes deben ser estudiados para *Cryptosporidium* spp.

#### 6. Documentos relacionados (protocolos, procedimientos y otros documentos con los que se vincula)

Título documento	Código
Plan de transición del paciente con una inmunodeficiencia primaria desde pediatría a la unidad de adultos (2021)	

Protocolo	Versión
Síndrome de Hiper IgM ligado al cromosoma X en el paciente pediátrico. Prevención y tratamiento de la infección por <i>Cryptosporidium</i> spp	2

## 7. Referencias

- Clinton P Dunn, M Teresa de la Morena. X-Linked Hyper IgM Syndrome. GeneReviews 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1402/>. Última actualización: Febrero de 2020.
- França TT, Barreiros LA, Al-Ramadi BK, Ochs HD, Cabral-Marques O, Condino-Neto A. CD40 ligand deficiency: treatment strategies and novel therapeutic perspectives. Expert Rev Clin Immunol. 2019 May;15(5):529-540.
- Kuruville M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 Nov-Dec;1(6):573-82. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.013. Epub 2013 Oct 31.
- Preventing Crypto. Centres for Disease Control and Prevention. Disponible en: [https://www.cdc.gov/parasites/crypto/gen\\_info/prevent\\_ic.html](https://www.cdc.gov/parasites/crypto/gen_info/prevent_ic.html)
- AM García-Tapia et al. Documentos científicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Parasitología. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/parasitologia/Brotcripto.pdf>. Última actualización: Marzo de 2004.
- Leem G et al. Randomized Trial of Prophylactic Antibiotics for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Biliary Obstruction. Am J Gastroenterol. 2024 Jan; 119(1): 183–190. 2023 Sep 15

## Trazabilidad

Elaborado	Revisado	Validado
<b>Nombre/cargo:</b> Andrea Martín Nalda <b>Servicio/comisión:</b> UPIIP <b>Dirección de referencia:</b> Asistencial. HI <b>Fecha:</b> Noviembre de 2024	<b>Nombre/cargo:</b> Jacques G. Rivière, Pere Soler Palacín <b>Servicio/comisión:</b> UPIIP <b>Dirección de referencia:</b> Asistencial. HI <b>Fecha:</b> Diciembre de 2024	<b>Nombre/cargo:</b> Pere Soler Palacín <b>Servicio/comisión:</b> UPIIP <b>Dirección de referencia:</b> Asistencial. HI <b>Fecha:</b> Febrero de 2025

No se garantiza la validez de este documento una vez impreso. La versión vigente está disponible en formato electrónico en el servidor.

## Histórico de actualizaciones

Frecuencia de actualización programada cada 3 años		Próxima actualización Febrero de 2028	
Versión	Motivo de la actualización	Responsable de aprobación de la versión	Fecha de cierre de la versión
1	Protocolo de nueva creación	Pere Soler Palacin	2007
2	Actualización sobre las medidas profilácticas frente a <i>Cryptosporidium</i> spp.	Pere Soler Palacin	2025