Presentaciones de casos

Déficit de células asesinas naturales: error innato de la inmunidad. Reporte de un caso

Natural Killer Cell Deficiency: an Inborn Error of Immunity. A Case Report

Carlos Javier Pérez Pérez[1] Yazmín Elena Hernández Díaz[1] Valia Concepción Ulloa[2]

[1] Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Cuba
[2] Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus, Sancti Spíritus, Cuba

Cómo citar este artículo:
Pérez-Pérez C, Hernández-Díaz Y, Concepción-Ulloa V. Déficit de células asesinas naturales: error innato de la inmunidad. Reporte de un caso. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2026 [citado 2026 Nov 24]; 16(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1667

Resumen

Los errores innatos de la inmunidad constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan diversos componentes del sistema inmune. El déficit de células asesinas naturales se ubica como un defecto intrínseco de la inmunidad innata poco frecuente. Se presenta el caso de una paciente de 21 años de edad, atendida en el Servicio de Inmunología, con una historia desde la infancia de infecciones respiratorias bajas recurrentes, de tórpida evolución, desnutrición severa y asma bronquial de difícil control. Durante el abordaje diagnóstico se constató una hipoplasia tímica severa, mediante estudios de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo, se evidenció una reducción cuantitativa sostenida de la subpoblación CD16+CD56+. Se confirmó el diagnóstico de déficit de células NK. El esquema terapéutico aplicado se basó en la inmunomodulación con Biomodulina T y profilaxis antimicrobiana, se logró estabilización clínica y disminución de los cuadros neumónicos graves. Se realiza este reporte con el objetivo de describir el diagnóstico, evolución y manejo clínico de esta entidad y se subraya que una adecuada integración del método clínico y el perfil inmunológico básico permiten establecer diagnósticos de alta precisión e iniciar intervenciones que modifiquen el pronóstico vital, aun en ausencia de estudios de secuenciación genética.

Palabras clave: inmunidad, enfermedades genéticas congénitas, células asesinas naturales, informes de caso, cuba

Abstract

Inborn errors of immunity constitute a heterogeneous group of genetic disorders affecting various components of the immune system. Natural killer cell deficiency is a rare intrinsic defect of innate immunity. We present the case of a 21-year-old female patient, seen in the Immunology Department, with a history since childhood of recurrent lower respiratory infections with a slow course, severe malnutrition, and difficult-to-control bronchial asthma. During the diagnostic workup, severe thymic hypoplasia was observed. Lymphocyte subpopulation studies by flow cytometry revealed a sustained quantitative reduction in the CD16+CD56+ subpopulation. The diagnosis of NK cell deficiency was confirmed. The therapeutic regimen applied was based on immunomodulation with Biomodulin T and antimicrobial prophylaxis, resulting in clinical stabilization and a reduction in severe pneumonia episodes. This report is made with the objective of describing the diagnosis, evolution and clinical management of this entity and it is emphasized that an adequate integration of the clinical method and the basic immunological profile allow for establishing highly accurate diagnoses and initiating interventions that modify the vital prognosis, even in the absence of genetic sequencing studies.

Key words: immunity, congenital genetic diseases, natural killer cells, case reports, cuba

Recibido: 2026-03-14 11:03:34
Aprobado: 2026-03-20 13:24:03

Correspondencia: Carlos Javier Pérez Pérez. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Sancti Spíritus. carlyth001@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan diversos componentes del sistema inmune. La clasificación más reciente del Comité de Expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas ha ampliado significativamente el conocimiento sobre estos padecimientos.[1]

Dentro de esta clasificación, el déficit de células asesinas naturales (NKD) (por sus siglas en inglés) se ubica en el grupo de defectos intrínsecos de la inmunidad innata. El diagnóstico de un NKD clásico exige la demostración de una reducción constante y significativa (generalmente < 1-5 % del total de linfocitos, en dependencia de los valores de referencia del laboratorio) de las células NK en sangre periférica, se descartan las causas secundarias.

El NKD se clasifica en dos categorías principales:

- La deficiencia clásica: se caracteriza por un defecto cuantitativo en su desarrollo o maduración.[1,2,3]
- La deficiencia funcional. se define por un número normal o solo discretamente disminuido de células NK, pero con defectos intrínsecos en su actividad citotóxica.[2,3]

Recientemente, se han descrito mutaciones en múltiples genes que explican la heterogeneidad clínica de los NKD.[2,4] Los pacientes con esta deficiencia presentan una mayor susceptibilidad a infecciones virales recurrentes, especialmente del tracto respiratorio y mucosas, así como, a procesos onco-proliferativos y alergias severas.

Esto obedece al papel fundamental de las células NK en la defensa antiviral y la vigilancia tumoral sin necesidad de sensibilización previa.[2,3] Además, se ha reconocido la capacidad de estas células para desarrollar memoria inmunológica, lo que les permite responder de manera más rápida y eficaz ante reexposiciones a patógenos.[5,6]

La incidencia y epidemiología de los NKD son difíciles de establecer debido a su rareza global y variabilidad fenotípica. En contextos con limitaciones para el diagnóstico molecular, la identificación depende fundamentalmente de una alta sospecha clínica, la exclusión de diagnósticos diferenciales y la caracterización inmunofenotípica mediante citometría de flujo.[2] Por la importancia de documentar estas entidades poco frecuentes, se realiza este reporte con el objetivo de describir el diagnóstico, evolución y manejo clínico de esta entidad y se subraya que una adecuada integración del método clínico y el perfil inmunológico básico permiten establecer diagnósticos de alta precisión e iniciar intervenciones que modifiquen el pronóstico vital, aun en ausencia de estudios de secuenciación genética.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente, de 21 años de edad, con antecedentes patológicos familiares de cefalea migrañosa (madre); asma bronquial moderada persistente y gastritis crónica (padre); asma bronquial moderada persistente (hermana); y glaucoma (hermano). Nació producto de parto distócico por cesárea a las 38 semanas debido a sufrimiento fetal. Recibió lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses y complementaria hasta los 4 años.

La paciente acudió a consulta de evaluación inmunológica a los 7 años de edad debido a la presentación de infecciones respiratorias bajas de forma recurrentes y tórpida evolución mediante tratamiento convencional (bronconeumonías complicadas con derrames pleurales desde los 4 años), asociadas a una desnutrición severa instaurada desde el primer año de vida y asma bronquial de difícil control.

Durante el abordaje diagnóstico inicial en el Servicio de Inmunología, se constató mediante ecografía una hipoplasia tímica severa (área tímica de 270 mm^2) y se detectaron niveles de IgE de 1000 UI/ml y C4 en 0,05 g/L. A los 8 años, una dosificación de inmunoglobulinas reveló un déficit parcial de IgA (<0,5 g/L), el cual se revirtió con tratamiento temporal.

Ante la persistencia de las neumonías, se procedió a realizar un análisis de subpoblaciones linfocitarias en el año 2016, repetido de forma confirmatoria en 2018. En ambas mediciones se evidenció una reducción cuantitativa sostenida de la subpoblación CD16+CD56+ además de examen paraclínico fundamental que orientó hacia el diagnóstico definitivo de este paciente. (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de las subpoblaciones linfocitarias (2016)

Subpoblaciones linfocitarias	Resultado (%)	Valor de referencia (%)
CD3+CD4+	38,07	25-48
CD3+CD8+	28,04	9-35
CD16+CD56+	4,77	6-27
CD19+	12,24	5-15

En 2017 se realizaron las dosificaciones de inmunoglobulinas, con resultados dentro de parámetros normales, a excepción de la elevación de los niveles de IgM. (Tabla 2).

Tabla 2. Resultado de la dosificación de inmunoglobulinas (2017)

Inmunoglobulina	Resultado (g/L)	Valor de Referencia (g/L)
IgA	0,61	0,5-2,3
IgG	10,8	3,7-14
IgM	2,53	0,3-1,7
C3	1,14	0,8-1,6
C4	0,23	0,20-0,40

A partir de lo antes expuesto, se estableció como diagnóstico definitivo una inmunodeficiencia debido a error de inmunidad innata a expensas de células asesinas naturales (NK), asociada a hipoplasia tímica, bronconeumonías recurrentes, asma bronquial moderada persistente y desnutrición proteico-energética.

Entre los diagnósticos diferenciales se encontraron:

1- Inmunodeficiencias combinadas graves (SCID): se descartaron debido a la supervivencia de la paciente hasta los 21 años de edad y la presencia de recuentos cuantitativos de linfocitos T (CD3+CD4+ y CD3+CD8+) y linfocitos B (CD19+) dentro de los rangos de referencia en 2016 y 2018.

2- Agammaglobulinemia o inmunodeficiencia común variable: estas entidades se excluyeron al constatar niveles de Inmunoglobulina G (IgG) e Inmunoglobulina M (IgM) dentro de los límites normales o superiores, lo cual evidencia la capacidad de producción de anticuerpos por el linaje B.

3- Inmunodeficiencias secundarias: se descartaron causas externas como infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el uso de fármacos inmunosupresores que pudieran explicar la linfopenia selectiva.

A partir del diagnóstico definitivo, se instauró un régimen terapéutico enfocado en la inmunomodulación, la profilaxis antimicrobiana y el control riguroso del entorno, basado en lo siguiente:

1. Intervenciones higiénico-dietéticas: dieta hiperproteica con restricción de alérgenos comunes y control ambiental estricto para mitigar los desencadenantes atópicos.
2. Biomodulina T: se utilizó como inmunomodulador biológico de origen tímico, con evidencia comprobada en la maduración y restitución de linfocitos T y la estimulación de la inmunidad celular. Se administró por vía intramuscular (esquema de reducción gradual durante 16 semanas), se logró un incremento del área tímica a 664 mm^2.

3. Profilaxis antimicrobiana: uso de azitromicina (250 mg diarios por 3 días cada 21 días) fundamentado en la prevención de exacerbaciones bacterianas respiratorias y su efecto inmunomodulador pleiotrópico en el epitelio respiratorio.
4. Manejo del asma y comorbilidades: ketotifeno y beclometasona en aerosol para el control profiláctico de las crisis bronquiales.

Bajo este esquema, la paciente ha mantenido un seguimiento multidisciplinario. En exámenes físicos recientes se constataron poliadenopatías cervicales y submandibulares (< 0,6 cm, móviles, no dolorosas) propias de la reactividad linfocitaria constante.

Aunque ha presentado una estabilización y disminución de sus cuadros neumónicos graves, se mantiene la susceptibilidad a infecciones como se evidenció en 2020 cuando presentó una gingivoestomatitis aftosa de evolución tórpida, así como en 2021, año en que padeció COVID-19 y en 2022 fecha en la que incidió otra neumopatía inflamatoria tratada exitosamente con antibióticos de amplio espectro.

DISCUSIÓN

Los déficits de células asesinas naturales (NKD) constituyen un fenotipo heterogéneo dentro de los errores innatos de la inmunidad (EII), caracterizado fisiopatológicamente por una vulnerabilidad selectiva a infecciones virales graves, control deficiente de patógenos intracelulares y predisposición a procesos oncoproliferativos.[2,7]

El caso clínico presentado ilustra la complejidad del espectro de los NKD. A pesar de que los defectos genéticos subyacentes suelen presentarse en etapas tempranas, un porcentaje significativo de pacientes con anomalías cuantitativas o funcionales leves sobrevive hasta la edad adulta con un historial de infecciones tórpidas, diagnosticándose con mayor frecuencia en el sexo femenino.[2]

Resulta de particular interés científico la coexistencia del déficit de células NK con un cuadro de asma bronquial severa de inicio temprano. La literatura médica subraya el rol bidireccional de las células NK en el tejido pulmonar: por un lado, su ausencia atenúa ciertos mecanismos proalérgicos iniciales, pero simultáneamente, compromete la resolución de los procesos inflamatorios al impedir la supresión de eosinófilos y linfocitos T CD4+ específicos de antígeno y perpetuar el daño tisular.[8,9]

Aunque en la paciente predominaron las infecciones respiratorias de aparente etiología bacteriana (neumonías recurrentes), en individuos con NKD es imperativo considerar la presencia de coinfecciones virales subclínicas o un fallo primario en la barrera epitelial antiviral que facilita la colonización y sobreinfección bacteriana secundaria.[2]

Asimismo, la aparición de gingivoestomatitis aftosa refleja el fallo en la inmunidad de las mucosas, un nicho inmunológico donde las células NK ejercen una primera línea defensiva insustituible.[2,3] La susceptibilidad de la paciente ante el SARS-CoV-2 concuerda con la evidencia global actual que posiciona a la depleción de células NK como un factor crítico en la severidad de la COVID-19.[10]

Una de las principales limitaciones de este reporte es la indisponibilidad de estudios genéticos de secuenciación de nueva generación (NGS) en este contexto de atención, lo que imposibilitó identificar la etiología molecular exacta de la enfermedad subyacente e impidió una correlación clínico-genómica precisa.

El valor práctico del presente caso radica en que demuestra que, en escenarios con recursos diagnósticos moleculares limitados, una adecuada integración entre el método clínico y el estudio del perfil inmunológico básico, son herramientas suficientes para establecer un diagnóstico funcional de alta precisión e iniciar intervenciones que modifiquen el pronóstico del paciente.

La sospecha clínica fundamentada de un error innato de la inmunidad, particularmente el déficit de células NK, es crucial en pacientes con historias de infecciones respiratorias recurrentes, atopia severa y malnutrición desde la infancia. El presente caso subraya que, aun en ausencia de secuenciación genética, una correcta evaluación inmunológica y una intervención terapéutica temprana, justificada y sostenida, logran reducir el riesgo de complicaciones severas y mejoran significativamente el pronóstico vital a largo plazo.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Roles de autoría:

1. Conceptualización: Yazmín Elena Hernández Díaz, Valia Concepción Ulloa, Carlos Javier Pérez Pérez.
2. Análisis formal: Carlos Javier Pérez Pérez, Yazmín Elena Hernández Díaz.
3. Investigación: Yazmín Elena Hernández Díaz, Carlos Javier Pérez Pérez, Valia Concepción Ulloa.
4. Metodología: Carlos Javier Pérez Pérez.
5. Recursos: Valia Concepción Ulloa.
6. Software: Carlos Javier Pérez Pérez.
7. Supervisión: Valia Concepción Ulloa.
8. Validación: Yazmín Elena Hernández Díaz, Valia Concepción Ulloa.
9. Redacción del borrador original: Carlos Javier Pérez Pérez, Yazmín Elena Hernández Díaz.
10. Redacción, revisión y edición: Yazmín Elena Hernández Díaz, Valia Concepción Ulloa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Hum Immun. 2025;1(1):e20250003.

2. Abdalgani M, Hernandez ER, Pedroza LA, Chinn IK, Forbes LR, Rider NL, et al. Clinical, immunologic, and genetic characteristics of 148 patients with natural killer cell deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2025;155(5):1623-34.

3. Mace EM. Human natural killer cells: Form, function, and development. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(2):371-85.

4. Seo S, Ahn YO, Patil SL, Armetta J, Saturne MD, Hegewisch E, et al. Allelic bias contributes to heterogeneous phenotypes of NK cell deficiency. Cell Rep. 2025;44(8):116102.

5. Qu Y, Zeng A, Cheng Y, Li S. Natural killer cell memory: challenges and opportunities for cancer immunotherapy. Cancer Biol Ther. 2024;25(1):2376410.

6. Sinha O, Abhipsha SK, Sen S. Power of Memory: A Natural Killer Cell Perspective. Cells. 2025; 14(11):846.

7. Álvarez P, Maldonado C. The innate defenders: a review of natural killer cell immunotherapies in cancer. Front Immunol. 2024;15(1):1482807.

8. Lepretre F, Gras D, Chanez P, Duez C. Natural killer cells in the lung: potential role in asthma and virus-induced exacerbation? Eur Respir Rev. 2023;32(169):230036.

9. Gorska MM. Natural Killer Cells in Allergic Diseases. En: Akdis CA, Hellings PW, Agache I. Global Atlas of Allergy. Natural Killer Cells[Internet]. Berlin: Springer;2025[citado 25/2/2026] p. 1-14. Disponible en: https://www.allergique.org/IMG/Global_Atlas_of_Allergy.pdf.

10. Alvarado DL, Vitales M, Martínez R, Bernal S, Comas A. NK Cells: A Powerful Squad Versus SARS-CoV-2. Int J Mol Sci. 2025;26(13):6500.