



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DISTRIBUCIÓN Y EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON
INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA CON MANIFESTACIONES AUTOINMUNES Y
AUTOINFLAMATORIAS. 20 AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. MARÍA GUADALUPE RAMÍREZ VÁZQUEZ

TUTOR DE TESIS

DR. SAÚL OSWALDO LUGO REYES

MÉXICO, D.F. ENERO 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres que son mi ejemplo....

A mis hermanos que son mi fortaleza....

A mis pacientes que me han entregado todo....

A mis maestros que me han guiado....

Y a Dios que me esfuerza y me sustenta....

INDICE

	Página
Antecedentes.....	1
Justificación.....	11
Objetivos.....	11
Metodología.....	13
Resultados.....	17
Discusión.....	29
Anexos.....	33
Referencias Bibliográficas.....	40

ANTECEDENTES

La principal función del sistema inmunológico es mantener la homeostasis, lo que incluye reconocer y reaccionar contra antígenos no propios, contrarrestar daños asociados con infección, así como reconocer y tolerar auto-antígenos específicos; el incumplimiento de estas funciones lleva a disregulación inmunológica, manifestada por inmunodeficiencia, autoinmunidad, autoinflamación con manifestaciones asociadas a la formación de granulomas; y enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades alérgica y neoplasias ^[1-4].

Las Inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades que resultan de defectos genéticos en el desarrollo y la maduración de células del sistema inmunológico a nivel innato y adaptativo.^[5-8] En la última actualización del Comité de Expertos sobre las Inmunodeficiencias primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, 2011, se revisaron y clasificaron más de 150 inmunodeficiencias primarias (**IDP**), en 8 grupos: 1. Inmunodeficiencias combinadas, 2. Síndromes bien definidos con Inmunodeficiencia, 3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos 4. Enfermedades de disregulación inmune, 5. Defectos congénitos de fagocitosis en número, función o ambos 6. Defectos en inmunidad innata, 7. Trastornos autoinflamatorios, y 8. Deficiencias de complemento^[8].

La prevalencia exacta en la población general es desconocida, pero se estima en general que afectan a 1 por 10,000 a 1: 50,000, lo cual difiere de acuerdo al grupo étnico y ciudad. A pesar de que estos padecimientos parecen ser raros, el número de pacientes diagnosticados ha ido en aumento en los últimos años. El diagnóstico temprano depende de la capacidad del médico de reconocer las primeras manifestaciones clínicas, con las infecciones como el sello de las inmunodeficiencias ^[5].

La incidencia de cada subtipo de inmunodeficiencia depende de cada población. Los reportes de otros países refieren mayor frecuencia del grupo de deficiencia de anticuerpos, seguido del grupo de defectos de la Fagocitosis y Síndromes bien definidos, ver Tabla 1.^[3, 4, 9]

Tabla 1. Comparación de otros registros de Inmunodeficiencias Primarias.^[4]

Table IV Comparisons with other PID registries

Items	Shanghai	Taiwan	Japan	Singapore	ESID	Australia and New Zealand	Latin American	Iran	Kuwait	Egypt
Number of cases	195	124	1,395	39	7,430	1,209	3,321	930	76	64
Period of the report	2004–2009	1985–2005	–2007	1990–2000	–2008	1990–2006	1986–2004	1976–2006	2004–2006	2004–2008
Age group	Pediatric	Pediatric	All	All	All	All	All	All	All	Pediatric
Diseases composition (%)										
Combined disorders	16.9%	21.77%	10.18%	10.30%	9.03%	6.30%	9.5%	11.00%	21.00%	29.70%
Antibody deficiencies	48.2%	36.30%	42.51%	41.00%	54.82%	77.0%	53.2%	38.4%	30.00%	35.90%
Other well-defined syndromes	20.5%	20.16%	16.13%	30.70%	17.39%	7.50%	22.58%	17.70%	30.00%	18.70%
Immune dysregulation	3.1%	0.81%	1.29%	0.00%	1.32%	0.00%	3.30%	2.30%	7.00%	3.10%
Phagocyte disorders	10.8%	20.16%	19.50%	15.40%	12.54%	3.30%	8.60%	28.30%	8.00%	12.50%
Defects in innate immunity	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Autoinflammatory disorders	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	1.02%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Complement deficiencies	0.00%	0.81%	2.15%	0.00%	2.03%	1.30%	2.80%	2.40%	4.00%	0.00%
Gender ratio (M/F)	5.29:1	2.875:1	2.86:1	1.44:1	1.55:1	1.17:1	–	1.61:1	1.62:1	1.91:1
Incidence (/10 ⁵ people)	/	2.17	/	2.65	4.4 ^a	4.9 ^b	/	6	10.06	/
Onset age (median, month)	6	<36	/	/	/	/	/	7	15	14.9
Diagnosis age (median, month)	38	/	/	/	/	/	/	57	43	14.9
Diagnosis lag (median, month)	18	/	/	/	24	/	/	31	29	29.9
Mortality(% total)	24 (12.3)	23 (18.5)	/	4 (10.3)	641 (8.6)	/	/	160 (17.2)	15 (19.7)	15(23.4)
Number of patients receiving Ig replacement (% total)	99 (50.77)	56 (45.16)	/	18 (46.15)	2,813 (37.86)	837 (76.2)	/	/	35 (46.05)	24 (37.5)
Reference	/	[50]	[26]	[7]	[4, 51]	[6]	[3]	[1]	[5]	[25]

Estas enfermedades se caracterizan por tener un amplio espectro de manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio. En la mayoría de los casos hay una susceptibilidad incrementada a infecciones, pero pueden presentarse también con manifestaciones de autoinmunidad, malignidad, atopia y autoinflamación^[3, 4, 10].

MANIFESTACIONES AUTOINMUNES

Las Inmunodeficiencias primarias representan una oportunidad para entender el funcionamiento del sistema inmune humano. Las bases genéticas de las IDP asociadas con manifestaciones autoinmunes proporcionan una visión de la fisiopatología y genética de las enfermedades autoinmunes, en la que destacan los eventos durante el desarrollo y función de las células inmunes, esenciales para la preservación de la homeostasis mediante la tolerancia inmunológica central y periférica [1, 11-15].

Mientras que anteriormente las manifestaciones autoinmunes en el contexto de inmunodeficiencia fueron vistas como un exceso paradójico de autorreactividad, ahora se entienden como el resultado lógico de una disregulación e inmadurez inmunológicas. Representan la segunda característica clínica de inmunodeficiencia, sólo después de la susceptibilidad a infecciones, ya que con frecuencia ocurren simultáneamente. La mejoría en el manejo de los pacientes con IDP aumenta la supervivencia y permite la expresión de enfermedades autoinmunes. [1, 11, 13, 16, 17].

La autoinmunidad en IDP se presenta por dos principales mecanismos: 1) Compensación exagerada a una respuesta inflamatoria crónica por infecciones recurrentes propias al defecto inmunológico, y 2) Disregulación inmunológica; la cual se presenta como resultado de: a) Alteración en la tolerancia central: selección de linfocitos defectuosos en el timo por mutaciones con pérdida de la función del factor de transcripción Regulador Autoinmune (*AIRE, Autoimmune regulator*). b) Alteración en la tolerancia periférica por defectos de *FOXP3*, esencial para el desarrollo y las funciones de las células T reguladoras (Tregs): T CD4+ CD25+, las cuales se consideran importantes en la mediación de tolerancia a autoantígenos, y cuyos defectos no sólo se encuentran asociadas a autoinmunidad, sino también a manifestaciones alérgicas [2, 12, 14-17]. c) Repertorio restringido de receptores de células T (TCR) y receptores de células B (BCR), ya sea por mutaciones hipomórficas en los genes involucrados en reordenamientos somáticos (*RAG-1* o *2, Artemisa*), ó en la vía de las citocinas que promueven la

producción y/o desarrollo de linfocitos, o asociados con Anomalía de Di George (Del22q11). d) Defectos de la apoptosis mediada por Fas, que resultan en apoptosis alterada con proliferación homeostática de células T auto-reactiva. e) Deficiencia de componentes del sistema de complemento, principalmente C1q, asociado con alteración en la depuración de complejos autoinmunes y residuos apoptóticos [2, 7, 12, 13].

Las IDP se clasifican de acuerdo a la frecuencia de manifestaciones autoinmunes como:

a) IDP con enfermedades Autoinmunes Sistemáticamente asociadas, (más del 80% presentan enfermedad autoinmune). En este grupo se encuentran: Enteropatía y poliendocrinopatía ligada al X (IPEX), Poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmune (APECED), Síndrome de Omenn, que presenta manifestaciones órgano-específicas de autoinmunidad a nivel de glándulas endócrinas y tejido epitelial; Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS), asociado más a delección clonal de células B sobre células circulantes hematopoyéticas manifestada por citopenias; y la deficiencia de C1q, asociado a manifestaciones sistémicas como Lupus Eritematoso Sistémico. Todas éstas pueden agruparse en enfermedades de disregulación inmunológica, con una amplia variedad de manifestaciones autoinmunes^[7, 12, 13, 18]. Se ha descrito incluso que en algunas de estas IDP de disregulación inmune, donde la característica principal es la presencia de enfermedad autoinmune, seguida de susceptibilidad a infecciones, la segunda puede ser secundaria a producción de autoanticuerpos contra citocinas del sistema inmunológico, como es el caso de APECED, donde se ha demostrado en ciertos estudios que hasta un 90% de los pacientes tienen autoanticuerpos contra IL 17A, IL 17F e IL 22, lo que provoca la susceptibilidad a infección por hongos como cándida, expresada como candidiasis mucocutánea crónica^[19, 20]; también se han descrito autoanticuerpos contra otras citocinas como INF tipo I en este grupo de pacientes.^[21]

b) IDP fuertemente asociadas con enfermedad Autoinmune (20-80%).

En este grupo están los pacientes con deficiencias de inmunoglobulinas, componentes del complemento de la vía clásica, y defectos en NEMO (Modulador esencial de NF- κ B), así como los llamados síndromes bien definidos, como síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), asociados a alteraciones en células T reguladoras [12, 13].

Las manifestaciones autoinmunes se han reconocido cada vez más como un problema importante en los pacientes con Inmunodeficiencia común variable (IDCV), que pertenece al grupo de inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, y se define como un trastorno heterogéneo caracterizado por un defecto intrínseco de linfocitos B y linfocitos T, con una susceptibilidad incrementada a infecciones, especialmente bacterianas recurrentes del tracto respiratorio. El número de células B puede ser normal o reducido, los niveles séricos de IgG se encuentran reducidos en más de dos desviaciones Standard por debajo de lo normal y la mayoría de los pacientes experimentan niveles disminuidos de IgA y muchos con niveles bajos de IgM. Existe evidencia que aproximadamente un 25% de los pacientes con IDVC puede desarrollar enfermedad autoinmune, y aunque aún no es clara la etiología, se han propuesto asociaciones de una determinada estructura genética en combinación con la exposición repetida de antígenos y la disregulación inmune en general inherente a la pérdida de tolerancia. Una de las asociaciones encontradas sugiere que la atenuación de la función de las células T reguladoras CD4+CD25+FOXP3+ está asociada y puede contribuir a la patogénesis autoinmune. Sin embargo, cabe destacar que algunos de estos pacientes en los que no había sido aún diagnosticada enfermedad autoinmune tenían una frecuencia reducida de estas células [22-26]. Las manifestaciones autoinmunes más frecuentes descritas en este grupo son citopenias autoinmunes, seguida de enfermedades sistémicas, tiroiditis [22, 24, 26], Incluso se ha descrito que la mayoría de estos pacientes desarrollan bronquiectasias y fibrosis pulmonar a pesar de la administración de gammaglobulina sustitutiva, a diferencia de otras IDP, asociado probablemente a desarrollo de enfermedad autoinmune a nivel pulmonar [27].

La deficiencia selectiva de IgA, que es la inmunodeficiencia más frecuente, se asocia con enfermedades autoinmunes sistémicas y órgano específicas; de igual forma, las citopenias autoinmunes son las más frecuentes, asociado a alteraciones en la fosforilación de la Inmunoglobulina tipo A, que lleva a la desactivación de varias vías de activación del sistema inmunológico, incluyendo inmunorreceptores como ITAM (Motivos de Activación de Tirosina) ^[28, 29].

El Síndrome de Wiskott Aldrich es una inmunodeficiencia ligada al X, dentro del grupo de síndromes bien definidos, que se caracteriza por eccema y trombocitopenia a partir de la infancia. La mutación responsable involucra a la proteína de Wiskott Aldrich (WASP), la cual es reguladora de la señalización celular y reorganización del citoesqueleto en células hematopoyéticas. La pérdida de WASP resulta en las manifestaciones clínicas, ésta IDP se asocia a enfermedad autoinmune hasta en un 40%, se desarrolla habitualmente antes de los 5 años, se asocia a títulos elevados de IgM y a trombocitopenia refractaria posterior a esplenectomía, las manifestaciones más frecuentes son citopenias autoinmunes, entre estas Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA) y Trombocitopenia autoinmune, seguida de vasculitis sistémica o localizada a piel y enfermedad inflamatoria intestinal, siendo las complicaciones graves autoinmunes una justificación más para trasplante de médula ósea como tratamiento definitivo ^[30-32]. La inflamación crónica, la deficiencia de IL-2 y el aumento de apoptosis, pueden contribuir en la pérdida de tolerancia periférica a antígenos propios en esta enfermedad ^[31].

Las deficiencias asociadas a complemento, sobre todo de los componentes de la vía clásica, deficiencias de C1q, C2 y C4 son las más comunes asociadas a manifestaciones autoinmunes, principalmente asociadas a enfermedad sistémica como Lupus Eritematoso Sistémico, con una asociación de desarrollo hasta de un 93% en la deficiencia de C1q, que se comenta en el primer grupo, un 75% en la deficiencia de C4, 57% en la deficiencia de C1r/s y 25% en la deficiencia de C2 ^[33].

c) IDP moderadamente asociada con enfermedad Autoinmune (menos del 20%). En este grupo se incluyen Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC), una inmunodeficiencia primaria rara caracterizada por una falta de especie oxígeno-reactivas, causada por un defecto en la nicotinamida dinucleotido fosfato (NADPH) oxidasa en fagocitos y otras células, que resulta en infecciones piógenas y fúngicas severas recurrentes desde edad temprana. Otras IDP en este grupo son neutropenia, deficiencias de C3 y CAM (complejo de ataque de membrana en el sistema del complemento), así como los casos de síndrome de Di George incompleto (Del22q11.2) ^[13].

d) IDP no asociadas con enfermedad autoinmune (no se ha descrito). Algunas IDP parecen tener un papel protector en el desarrollo de enfermedad autoinmune, y en ellas no se ha descrito la asociación; entre éstas los defectos del circuito interleucina (IL) -12/IL-23- interferón (IFN)- γ o Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (MSMD), IRAK-4/MyD88, e hipogammaglobulinemia. ^[13].

Estas frecuencias contrastan con la prevalencia de enfermedades autoinmunes en la población general, estimada en 5%. ^[11-13].

La comprensión de la asociación entre EAI e IDP en pacientes que están caracterizados inmunológicamente, a nivel genético y molecular, ofrece la oportunidad de formarse un panorama de las características autoinmunes asociadas a inmunodeficiencia primaria, su magnitud y diversidad de acuerdo a: la modalidad del sistema inmunológico afectado, el defecto genético (monogénico Autosómico recesivo, monogénico autosómico dominante ó ligado al X) y el fenotipo clínico expresado^[6, 14, 16]. Esto mismo ayudaría a predecir la historia natural de esta condición, optimizar el manejo clínico, y conducir a una nueva terapéutica para estimular selectivamente el mecanismo de regulación, ya sea por medio de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas ó terapia génica^[6, 13, 16].

Por último, es importante mencionar que es necesario mejorar las herramientas diagnósticas para reconocer manifestaciones autoinmunes en pacientes con Inmunodeficiencias primarias, e identificar la inmunodeficiencia primaria en enfermedades autoinmunes ^[14].

MANIFESTACIONES AUTOINFLAMATORIAS

Autoinmunidad y autoinflamación pueden ocurrir en diferentes inmunofenotipos de IDP; la fisiopatología de las complicaciones autoinmunes y autoinflamatorias forma parte de la inmunodeficiencia subyacente, los denominadores comunes son una inducción a la tolerancia incompleta y disregulación de la respuesta inmune mediada por células T y B. A diferencia de las enfermedades autoinmunes, en autoinflamación no se encuentran autoanticuerpos ni linfocitos T autorreactivos.

La eliminación incompleta de patógenos o la modificación de la flora intestinal pueden llevar a una estimulación persistente del sistema inmune innato y formar granulomas^[34]. La autoinflamación designa propiamente inflamación a diversos tejidos aparentemente sin provocación, implica interferencia entre los neutrófilos, macrófagos y células NK del sistema de inmunidad innata con el sistema inmune adaptativo, atribuibles a trastornos en la regulación de proteínas como la criopirina y sistemas como el inflamasoma. Ejemplos clásicos de las enfermedades que se caracterizan por esta desregulación son los síndromes hereditarios de fiebre periódica como la fiebre mediterránea familiar (FMF)^[34, 35]. Otro ejemplo es la formación de granulomas como manifestación de enfermedad autoinflamatoria, iniciada por señales inflamatorias inespecíficas, por lo general asociadas a infecciones por Micobacterias, hongos o listeria. Estos patógenos son reconocidos primero por macrófagos y luego presentados por Células dendríticas del tejido a células T CD4+ naïve, los cuales activan tanto al sistema inmune innato como al específico a través de citocinas, principalmente: IFN γ , que diferencia hacia Th1 y mejora la adhesión de células T, al tiempo que activa macrófagos; la IL-12, que igual diferencia hacia Th1 y aumenta la citotoxicidad de células NK, al tiempo que estimula la síntesis de IFN γ ; y el TNF (Factor de

necrosis tisular) que regula moléculas de adhesión, recluta macrófagos y estimula la apoptosis celular. En contraste, durante la Infección por micobacterias, la formación de granulomas tiene por objeto limitar la diseminación de la infección, con el fin de que sea eliminada por otros mecanismos inmunológicos. Se ha debatido si esta forma de granulomas sin patógeno identificado es sólo una consecuencia de disregulación inmunológica con inflamación excesiva, debida a producción excesiva de las citocinas antes mencionadas, principalmente TNF, ejemplificado en la formación de granulomas “estériles” en pacientes con IDCV y EGC.^[34]

Se han descrito manifestaciones autoinflamatorias representadas por granulomas a diferentes tejidos y órganos en algunas IDP, principalmente en IDCV, inmunodeficiencia combinada y EGC.^[34, 36] En la IDCV se describe principalmente enfermedad granulomatosa en piel y tejidos y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). En pacientes con Inmunodeficiencia combinada como la deficiencia de RAG (enzima recombinante de activación de genes) han presentado lesiones en piel caracterizadas por infiltrados granulomatosos, histológicamente consisten en una colección de células epiteliales con infiltrado linfocitario de tipo CD3⁺/CD8⁺ y repertorio oligoclonal y policlonal, llamando la atención que inmunológicamente todos estos pacientes fueron linfopénicos T- B-, sin células maternas detectadas, encontrándose diversidad de células T periféricas con función *in vitro* disminuida^[34].

Las manifestaciones inflamatorias/granulomatosas en la EGC descritas afectan a vísceras huecas a nivel del sistema gastrointestinal y genitourinario. En este último, se caracterizan sobre todo por uropatía obstructiva; también se describe afección de retina, pulmonar, piel e incluso hueso. De todas éstas, la más frecuente es la EII. Marciano et al, analizó a 140 pacientes con EGC, de los cuales desarrollaron afección intestinal el 33% a una edad media de 5 años; todos con historia de dolor abdominal recurrente (100%) y asociación de otros síntomas como diarrea, náusea, vómito, estreñimiento, úlceras orales, esofagitis y

obstrucción de salida gástrica de un 24-39%, las lesiones granulomatosas en estos pacientes a nivel del colon se encontraron hasta en un 63%.^[36].

Por último, las características clínicas de enfermedad inflamatoria en niños que habitualmente se acompañan con superposición o imitación de enfermedad autoinmune y/o incluso neoplasia como linfoma puede ser confuso para el médico, y en estos casos se debe pensar también en IDP subyacente, no sólo en una respuesta inmune reactiva. Siendo un reto no sólo el diagnóstico sino también el tratamiento, estos pacientes pueden beneficiarse con el uso de inmunosupresores como esteroides, sulfasalazina, azatioprina y ciclosporina. Sin embargo, se debe remarcar el esfuerzo para identificar un patógeno previo a iniciar tratamiento inmunosupresor ^[34, 35].

JUSTIFICACION

Actualmente se conocen más de 150 IDP con un amplio espectro clínico; la mayoría debutan con infecciones recurrentes, característica principal para la sospecha diagnóstica. Se ha dado cada vez más importancia a las manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias, alérgicas y oncológicas, que se encuentran relacionadas a diversos grupos de IDP; en algunas son la principal manifestación, en otras se asocian en menor grado, y en algunas otras nunca se han identificado. El Instituto Nacional de Pediatría es el centro de referencia nacional para Inmunodeficiencias Primarias. No se cuenta con registros de la frecuencia, características clínicas y evolución de manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias en pacientes con IDP. La información sistematizada y cuantificada nos permite conocer características de la población de pacientes que atendemos en nuestra institución, mejorando el reconocimiento de las Inmunodeficiencias primarias, manifestaciones asociadas y sus complicaciones; contribuyendo al conocimiento general de nuestro medio y a la calidad de atención. Por otro lado, esta investigación retrospectiva nos permitirá obtener estimadores de parámetros de interés para calcular el tamaño de muestra en estudios prospectivos que se realizarán en esta línea de investigación.

OBJETIVOS

GENERAL:

Describir las características, frecuencia, distribución y evolución de los niños con diagnóstico de IDP que cursen con manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias; establecer asociaciones e identificar factores pronósticos.

ESPECIFICOS PRIMARIOS:

- Describir las características clínicas de manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias en los pacientes con Inmunodeficiencia Primaria del Instituto Nacional de Pediatría
- Describir la distribución de las manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias en cada uno de los ocho grupos de Inmunodeficiencia Primaria: 1. Inmunodeficiencias combinadas, 2. Síndromes bien definidos con Inmunodeficiencia, 3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos 4. Enfermedades de disregulación inmune, 5. Defectos congénitos de fagocitosis en número, función o ambos 6. Defectos en inmunidad innata, 7. Trastornos autoinflamatorios, y 8. Deficiencias de complemento.
- Comparar la frecuencia de las manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias en el grupo de pacientes con IDP de nuestra población con otras reportadas en la literatura.
- Describir la evolución de este grupo de pacientes.

ESPECIFICOS SECUNDARIOS:

- Explorar asociaciones de las variables edad del diagnóstico de IDP, sexo y grupo de IDP con el tiempo transcurrido hasta el inicio de las manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias.
- Explorar asociaciones entre las variables que se consideran potencialmente factores pronósticos en estos pacientes con las variables de morbi-mortalidad.

HIPOTESIS

Por ser estudio descriptivo no establecemos hipótesis. Tampoco pretendemos proponer hipótesis descriptiva, ya que la información encontrada en la literatura no es suficiente ni adecuada para poder proponerla sobre la frecuencia en nuestro medio y para nuestros objetivos.

Nuestro estudio se desarrollará en función de la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clínicas, distribución y evolución de los pacientes con IDP con manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias en el Instituto Nacional de Pediatría?

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

- Ubicación temporo-espacial: Se analizarán los datos de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en la base de datos del servicio de inmunodeficiencias primarias del Instituto Nacional de Pediatría del periodo 1991 – 2011.
- Población: Niños con inmunodeficiencia primaria atendidos en la clínica de Inmunodeficiencias primarias del INP, del periodo de 1991-2011.
- Criterios de inclusión: Todos los expedientes de niños con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria.
- Criterios de exclusión: Ninguno.
- Criterios de eliminación: De acuerdo con el patrón de pérdida de datos, la intención del análisis de datos y la característica de los modelos estadísticos empleados, se eliminaron los casos con una falta de registro de datos.
- Variables

Las variables de interés principales en el presente estudio son las siguientes:

- *Variables que caracterizan a los pacientes:* Sexo, Edad, Lugar de origen, antecedente de consanguinidad o endogamia, Historia familiar de IDP.
- *Variables que caracterizan el padecimiento:* Diagnóstico de IDP y tipo de IDP, Edad de Inicio de Infecciones; Presencia o no de las manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias, Edad de diagnóstico de manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias, y Tipo de estas manifestaciones.
- *Variables que caracterizan la evolución:* Edad de Diagnóstico de IDP, Edad de Diagnóstico de manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias, Edad de defunción y causa de defunción. (Ver anexo 1)

- Procedimiento
 - Se revisaron los expedientes de los pacientes en archivo de acuerdo a la base de datos de pacientes de inmunodeficiencias primarias tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
 - Se realizó recolección de datos en el formato correspondiente (ver anexo 2).
 - Se construyó una base de datos con el programa JMP9.
 - Se realizó el análisis estadístico y su interpretación

ANALISIS ESTADISTICO

Con las variables cuantitativas se reportaron las medidas de tendencia central y de dispersión, combinando la mediana y el rango intercuartil. Se reportó el rango total de cada variable. Con las variables cualitativas se reportaron las frecuencias absolutas y relativas. De la misma forma se reportaron las frecuencias de las manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias y se utilizó la mediana para la edad de presentación. La descripción de la evolución y supervivencia se realizó por medio de la curva de Kaplan-Meier, primeramente en forma global y posteriormente de manera separada entre grupos de IDP y grupos por tiempo de diagnóstico y la comparación de la probabilidad de supervivencia entre grupos por medio de la prueba de Log-Rank. Con las pruebas estadísticas el nivel de la probabilidad del error tipo I se mantuvo en $\alpha < 0.05$ y la probabilidad del error tipo II, en $\beta < 0.2$. Los estimadores de parámetros se reportan con su intervalo de confianza de 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron con JMP9 de SAS Institute, Inc.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio se llevó a cabo bajo la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos. Estos mecanismos de seguridad consisten en: 1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría. 2. Se mantiene a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio. 3. Se aseguró la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

No aplica por no ser un estudio prospectivo.

RESULTADOS

Frecuencia y Distribución

Distribución de IDP

Un total de 166 pacientes con diagnóstico de IDP fueron clasificados en 8 grupos, de acuerdo a la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología^[8], la deficiencia predominantemente de anticuerpos, seguida de los trastornos de la fagocitosis y los síndromes bien definidos fueron los grupos con mayor número de casos reportados. (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de IDP por grupos

Grupo de IDP	Casos	Probabilidad	Límite inferior-Límite superior de IC%
I	10	6.0 %	(3.3-10.7)
II	39	23.5 %	(17.6-30.4)
III	58	35.0 %	(28.1-42.4)
IV	9	5.4 %	(2.8-9.9)
V	44	26.5 %	(20.3-33.6)
VI	2	1.2 %	(0.3-4.0)
VII	1	0.6 %	(0.1-3.3)
VIII	3	1.8 %	(0.6-5.1)

Se dividió a la muestra en 2 grupos, el primer grupo fue llamado de los casos antiguos, aquellos pacientes diagnosticados en el período de 1991 a 2001 y el segundo grupo llamado casos recientes, pacientes diagnosticados en el período de 2002 a 2011, con diferencia entre cada uno de 10 años, el primero comprende una muestra de 29 casos y el segundo de 137 casos, como se muestra en la figura 1, esto posiblemente por la mejora en el reconocimiento de las IDP.

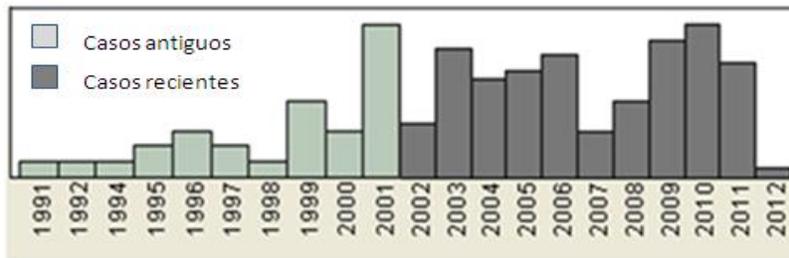


Figura 1. Distribución de casos en antiguos y recientes

Distribución geográfica

Los estados con mayor número de casos fueron el Distrito Federal y el Estado de México, con 49 y 46 casos respectivamente. Esto puede estar influenciado por el área de referencia local a esta Unidad de atención médica. Michoacán e Hidalgo están sobre-representados, lo que correlaciona probablemente con una mayor tasa de consanguinidad y endogamia.

Figura 2.

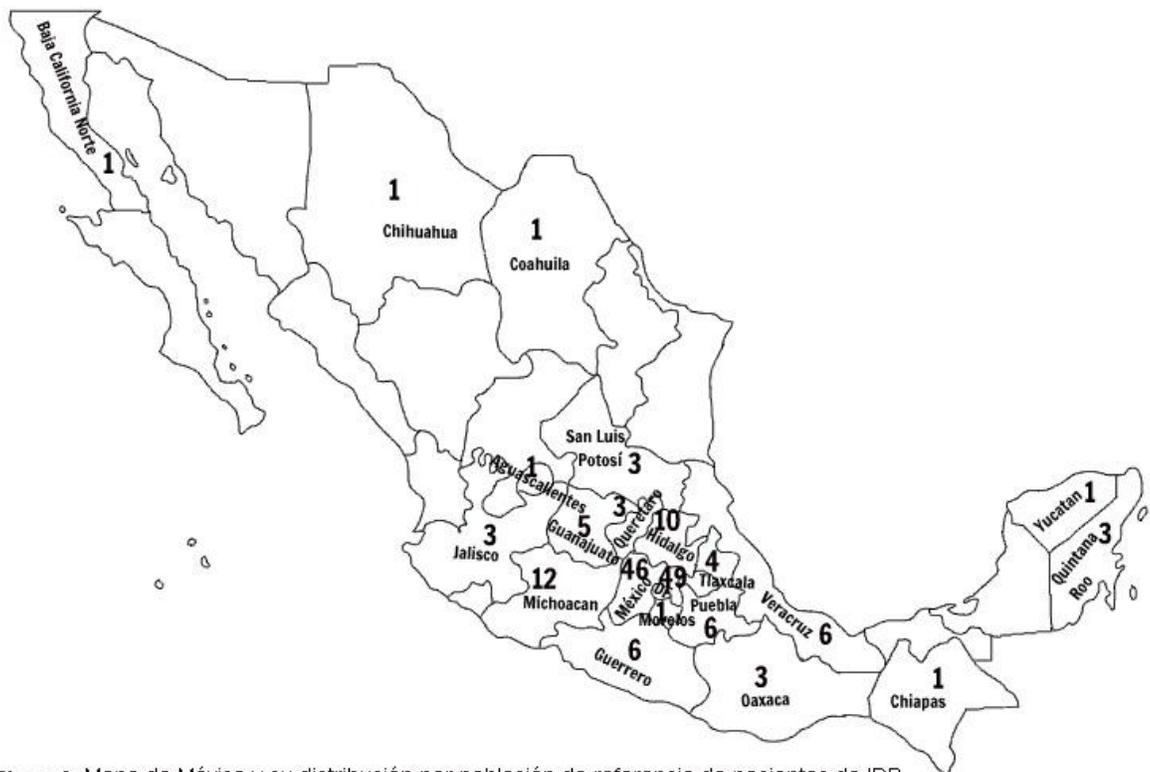


Figura 2. Mapa de México y su distribución por población de referencia de pacientes de IDP

Características de los pacientes

Género

De los 166 pacientes, 53 fueron mujeres y 113 hombres, con una relación de género mujer/hombre global fue 1:2.1, que difirió de acuerdo al grupo y al tipo de IDP. El Grupo III, por deficiencia de anticuerpos, tuvo una relación mujer/hombre mayor de 1:4.2, probablemente por la asociación de forma hereditaria ligada a X de los tipos de IDP que la conforman, por ejemplo, Agammaglobulinemia ligada a X (ALX) y Síndrome de Hiper IgM, (SHM)(Tabla 3).

Antecedente de Consanguinidad y endogamia e Historia Familiar de IDP

Del total, 18 pacientes (10.8%) contaban con antecedente de consanguinidad o endogamia y 43 pacientes (25.9%) con antecedente heredofamiliar de inmunodeficiencia primaria. Los Estados con mayor porcentaje de Consanguinidad o endogamia fueron Hidalgo, Michoacán, Querétaro y Quintana Roo. El grupo con mayor porcentaje de historia familiar fue el Grupo II (Defectos Bien definidos) con 14 casos (35.8%), por la forma de herencia en los subtipos de IDP que lo integran, y quizá también por una mayor facilidad de reconocimiento del fenotipo, por ejemplo sangrado y eczema, o cabellos plateados en la familia.

Distribución de edad

La mediana de edad de los casos fue de 123.5 meses (5-320 meses), considerando que un 88% de la muestra (146 pacientes), siguen vivos (Tabla 3). Todos los pacientes fueron referidos a una edad pediátrica (menor de 18 años), la mediana de edad al diagnóstico de IDP fue a los 52 meses, (1-193 meses), esto depende de la manifestación con que hayan debutado y el tipo de inmunodeficiencia, como vemos, el grupo de las combinadas (I) la mediana de edad de diagnóstico es más temprana siendo de 7.5 meses (2-13 meses), a diferencia del Grupo VIII de las deficiencias de Complemento donde la mediana es de 108 meses (23-189 meses) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución y características de pacientes con diferentes tipos de IDP

Categoría IDP	No. Casos	Género F/M	Consanguinidad/ Endogamia casos (%)	Historia familiar	Edad (m) Inicio infecciones mediana (Rango)	Edad (m) Dx IDP mediana (Rango)	TCPH	Muertos
I. Inmunodeficiencias combinadas de células T y B	10 (6%)	4/6	2 (20%)*	3(30%)*	3 (1-5)*	7.5 (2-13)*	5 (50%)*	3 (30%)*
IDCS T-B+	5	1/4	1 (20%)	1 (20%)	4 (3-5)	9 (4-10)	1 (20%)	1 (20%)
IDCS T-B-	3	2/1	0 (0%)	2 (66.6%)	1 (1-1)	4 (2-7)	2 (66.6%)	1 (33.3%)
Síndrome de Omenn	1	0/1	0 (0%)	0 (0%)	3 (3-3)	4 (4-4)	1 (100%)	1 (100%)
Deficiencia Zap70	1	1/0	1 (100%)	0 (0%)	2 (2-2)	13 (13-13)	1 (100%)	---
II. Síndromes bien definidos con Inmunodeficiencia	39 (23.5%)	17/22	5 (2.4%)*	14 (35.8%)*	18 (1-204)*	52 (3-168)*	4(10.2%)*	4 (10.25%)*
Síndrome de Wiskott Aldrich	7	0/7	0 (0%)	2 (28.5%)	6 (1-36)	24 (3-106)	4 (57.1%)	2 (28.5%)
Ataxia-Telangiectasia	22	12/10	2 (9%)	9 (40.9%)	36 (12-204)	52.5 (12-144)	---	2 (9%)
Síndrome de Hiper IgE AR (DOCK8)	6	3/3	3 (50%)	3 (50%)	48 (4-72)	113.5 (55-168)	---	---
Di George	4	2/2	0 (0%)	0 (0%)	2 (1-12)	19 (5-108)	---	---
III. Deficiencias predominantemente de anticuerpos	58 (35%)	11/47	3 (5.1%)*	10 (17.2%)*	19.5 (1-168)*	68.5(3-193)*	0 (0%)*	1 (1.7%)*
Agammaglobulinemia ligada a X	28	0/28	2 (7.4%)	6 (21.4%)	24 (4-121)	64.5 (3-192)	---	---
Agammaglobulinemia AR	1	1/0	1 (100%)	0 (0%)	24 (24-24)	44 (44-44)	---	---
IDCV	13	5/8	0 (0%)	1 (7.6%)	48 (1-168)	137 (17-193)	---	1 (7.6%)
Deficiencia selectiva IgA	2	2/0	0 (0%)	0 (0%)	12 (12-12)	171 (163-179)	---	---
Deficiencia selectiva de subclases IgG	4	1/3	0 (0%)	0 (0%)	8 (1-15)	51 (12-68)	---	---
Deficiencia selectiva de anticuerpos polisacáridos	2	0/2	0 (0%)	0 (0%)	7.5 (3-12)	106 (73-139)	---	---
Síndrome de Hiper IgM	4	0/4	0 (0%)	3 (75%)	8 (4-48)	18.5 (6-122)	---	---
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	3	2/1	0 (0%)	0 (0%)	2 (1-5)	36 (9-60)	---	---
Defecto no especificado con IgA sérica elevada***	1	0/1	0 (0%)	0 (0%)	42 (42-42)	68 (68-68)	---	---
IV. Enfermedades de disregulación inmune	9 (5.4%)	3/6	1 (11.1%)*	3 (33.3%)*	15.5 (1-96)*	52 (1-105)*	2(22.2%)*	2 (22.2%)*
Síndrome de Griscelli	4	3/1	0 (0%)	1 (25%)	1 (1-30)	1.5 (1-30)	2 (50%)	2 (50%)
Síndrome linfoproliferativo ligado a X	2	0/2	0 (0%)	1 (50%)	96 (96-96)	89.5 (74-105)	---	---
Síndrome linfoproliferativo Autoinmune	3	0/3	1 (33.3%)	1 (33.3%)	10 (10-10)	84 (22-95)	---	---
V. Defectos congénitos de fagocitosis	44 (26.5%)	15/29	6 (13.6%)*	11 (25%)*	4.5 (1-120)*	40.5(2-193)*	4 (9%)*	10 (22.7%)*
Neutropenia congénita severa	4	1/3	0 (0%)	0 (0%)	2.5 (1-4)	5.5 (3-14)	3 (75%)	1 (25%)
Neutropenia cíclica	9	6/3	0 (0%)	0 (0%)	15 (1-60)	66 (3-144)	---	---
Deficiencia de Adhesión Leucocitaria	1	0/1	1 (100%)	1 (100%)	1 (1-1)	2 (2-2)	1 (100%)	---
EGC ligada a X	20	0/20	2 (10%)	7 (35%)	3 (1-60)	24.5 (2-193)	---	6 (30%)
EGC AR	7	7/0	2 (28.5%)	2 (28.5%)	33 (1-48)	66 (59-125)	---	3 (42.8%)
Defecto del eje IL12-IFNg	3	1/2	1 33.3%)	1 (33.3%)	22 (9-120)	52 (52-168)	---	---
VI. Defectos de inmunidad innata	2 (1.2%)	1/1	0 (0%)*	1 (50%)*	6 (3-10)*	34 (22-46)*	---	0 (0%)*
Candidiasis mucocutánea crónica	2	1/1	0 (0%)	1 (50%)	4.5 (3-6)	40 (34-46)	---	---
VII. Desordenes autoinflamatorios	1 (0.6%)	0/1	0 (0%)*	0 (0%)*	30 (30-30)*	49 (49-49)*	---	0 (0%)*
PFAPA	1	0/1	0 (0%)	0 (0%)	30 (30-30)	49 (49-49)	---	---
VIII. Deficiencias de complemento	3 (1.8%)	2/1	1 (33.3%)*	1 (33.3%)*	27 (15-39)*	108(23-189)*	---	0 (0%)*
Deficiencia de C2	2	2/0	1 (50%)	1 (50%)	39 (39-39)	148.5(108-189)	---	---
Deficiencia de C3	1	0/1	0 (0%)	0 (0%)	15 (15-15)	23 (23-23)	---	---
Total	166	53/113**	18 (10.8%)**	43(25.9%)**	12 (1-204)**	52 (1-193)**	15 (9%)**	20 (12%)**

*Dentro del grupo de IDP, **Total de casos, *** Defecto no especificado con IgA sérica elevada no se incluye en la revisión de clasificación [8].

La mediana de inicio de infecciones fue de 12 meses (1-204 meses). Esto también varió de acuerdo al grupo de IDP, de igual forma, el grupo con detección más temprana de infecciones fue el de las combinadas con una mediana de 3 meses (1-5 meses), a diferencia del grupo de disregulación inmune, donde la mediana fue de 52 meses (1-105 meses), y el grupo II de los Síndromes bien definidos con una mediana de 18 meses, (1-204 meses), probablemente asociado a que estos pacientes pueden debutar con otras manifestaciones como las autoinmunes y autoinflamatorias que tuvieron una mediana de presentación de 64 meses (2-212 meses) y 73 meses (22-120 meses), respectivamente, dependiendo del tipo de manifestación y del tipo y grupo de IDP. (Tabla 4)

Características clínicas y evolución clínica

Manifestaciones infecciosas

145 pacientes (87.3%) presentaron infecciones durante la evolución de la enfermedad, la edad de inicio de éstas infecciones tuvo una mediana de 12 meses (1-204 meses). La mayoría de los grupos tuvo un muy alto porcentaje de presentación con infecciones de 95-100%, excepto el grupo de disregulación inmune, deficiencias de complemento (VIII) y síndromes bien definidos (II), con una presentación de 55.5%, 66.5% y 69.0% respectivamente. Los sitios de infección más frecuentemente afectados fueron los pulmones (manifestada por neumonía), la vía respiratoria superior (otitis, sinusitis, faringitis), el sistema gastrointestinal, piel y huesos (Tabla 5). En 90 pacientes (54.5%) se logró aislar algún germen en los diferentes cultivos que se realizaron; los microorganismos más frecuentes encontrados fueron bacterias Gram negativas (26%), bacterias encapsuladas (16.3%) y hongos (8.4%).

TABLA4. Características de las manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias de los pacientes con diferentes tipos de IDP

Categoría IDP	No. Casos	Edad (mes) manifestación Autoinmune mediana(rango)	Tipo manifestación Autoinmune	N (%) Auto inmune	Edad (mes) Manifestación autoinflamatoria mediana (rango)	Tipo manifestación auto Inflamatoria	N /% auto Inflamación
I. Inmunodeficiencias combinadas de células T y B	10 (6%)	28 (28-28)*	----	1 (10%)*	----	----	0 (0%)*
IDCS T-B+	5	28 (28-28)	AHA	1 (20%)	----	----	----
IDCS T-B-	3	----	----	----	----	----	----
Síndrome de Omenn	1	----	----	----	----	----	----
Deficiencia Zap70	1	----	----	----	----	----	----
II. Síndromes bien definidos con Inmunodeficiencia	39 (23.5%)	33 (2-212)*	----	9 (23%)*	73 (73-73)*	----	1 (2.5%)*
Síndrome de Wiskott Aldrich	7	6.5 (2-33)	PTA, AHA Hepatitis AI	4 (57.1%)	----	----	----
Ataxia-Telangiectasia	22	144 (144-144)	PTA, PAN, Vasculitis abdominal, Hepatitis AI	1 (4.5%)	----	----	----
Síndrome de Hiper IgE AR (DOCK8)	6	126 (2-212)	PTA, SAF	3 (50%)	73 (73-73)	EII	1 (16.6%)
Di George	4	36 (36-36)	----	1 (25%)	----	----	----
III. Deficiencias predominantemente de anticuerpos	58 (35%)	114 (28-177)*	----	8 (13.7%)*	73 (73-73)*	----	1 (1.7%)*
Agammaglobulinemia ligada a X	28	28 (28-28)	PTA	1 (3.5%)	----	----	----
Agammaglobulinemia AR	1	----	----	----	----	----	----
IDCV	13	114 (92-168)	PAN, PTA, AHA, Hepatitis AI, Vitiligo	4 (30.7%)	----	----	----
Deficiencia selectiva IgA	2	177 (177-177)	LES	1 (50%)	----	----	----
Deficiencia selectiva de subclases IgG	4	----	----	----	----	----	----
Deficiencia selectiva de anticuerpos polisacáridos	2	155 (155-155)	Neumopatía Intersticial AI	1 (50%)	----	----	----
Síndrome de Hiper IgM	4	----	----	----	----	----	----
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	3	----	----	----	----	----	----
Defecto no especificado con IgA sérica elevada***	1	68 (68-68)	Bronquiolitis obliterante AI	1 (100%)	73 (73-73)	CUCI	1 (100%)
IV. Enfermedades de disregulación inmune	9 (5.4%)	63.5 (24-103)*	----	2 (22.2%)*	----	----	0 (0%)*
Síndrome de Griscelli	4	----	----	----	----	----	----
Síndrome linfoproliferativo ligado a X	2	----	----	----	----	----	----
Síndrome linfoproliferativo Autoinmune	3	63.5 (24-103)	Hepatitis AI, Vasculitis ocular, Paniculitis vasculítica	2 (66.6%)	----	----	----
V. Defectos congénitos de fagocitosis	44 (26.5%)	27.5 (12-118)*	----	6 (13.6%)*	25 (22-120)*	----	3 (6.8%)*
Neutropenia congénita severa	4	----	----	----	----	----	----
Neutropenia cíclica	9	----	----	----	----	----	----
Deficiencia de Adhesión Leucocitaria	1	----	----	----	----	----	----
EGC ligada a X	20	27.5 (12-118)	PTA, Kawasaki, vasculitis ocular	4 (20%)	23.5 (22-25)	Enfermedad Celiaca, Granuloma	2 (10%)
EGC AR	7	60 (60-60)	Tiroiditis	1 (14.2%)	----	Granuloma	----
Defecto del eje IL12-IFNg	3	20 (20-20)	PHS, PAN	1 (33.3%)	120 (120-120)	Granuloma	1 (33.3%)
VI. Defectos de inmunidad innata	2 (1.2%)	----	----	0 (0%)*	----	----	0 (0%)*
Candidiasis mucocutánea crónica	2	----	----	----	----	----	----
VII. Desordenes autoinflamatorios	1 (0.6%)	----	----	0 (0%)*	----	----	0 (0%)*
PFAPA	1	----	----	----	----	----	----
VIII. Deficiencias de complemento	3 (1.8%)	157 (125-189)*	----	2 (66.6%)*	----	----	0 (0%)*
Deficiencia de C2	2	157 (125-189)	LES, Anticuerpos	2 (100%)	----	----	----
Deficiencia de C3	1	----	----	----	----	----	----
Total	166	64 (2-212)**	----	28(16.8%)**	73 (22-120)**	----	5 (3%)**

*Dentro del grupo de IDP, **Total de casos, *** Defecto no especificado con IgA sérica elevada no se incluye en la revisión de clasificación [8]

Tabla 5. Manifestaciones infecciosas

Sitio de infección	N	%
Sistema Nervioso Central	11	6.6
Vía respiratoria superior, oído y senos paranasales	47	28.3
Pulmones	92	61.0
Tracto gastrointestinal	27	16.3
Sistema urinario y renal	10	6.0
Nódulos linfáticos	15	9.0
Celulitis/Osteomielitis	25	15.1
Piel/Mucosas	8	4.5

Manifestaciones autoinmunes

28 pacientes (16.8%), desarrollaron dentro de su evolución manifestaciones autoinmunes. La Tabla 6 muestra a los pacientes con enfermedad Autoinmune, el Grupo de los Síndromes bien definidos (II) tuvo el mayor número de pacientes afectados (9 de 28 pacientes), seguida por el grupo de Deficiencia de Anticuerpos (III) y de Fagocitosis (V).

Tabla 6. Pacientes con manifestaciones Autoinmunes y Autoinflamatorias

Grupo de IDP	Casos Autoinmunidad		Casos Autoinflamación	
I	1	(3.6 %)	0	(0 %)
II	9	(32.1 %)	1	(20 %)
III	8	(28.6 %)	1	(20 %)
IV	2	(7.1 %)	0	(0 %)
V	6	(21.5 %)	3	(60 %)
VI	0	(0 %)	0	(0 %)
VII	0	(0 %)	0	(0 %)
VIII	2	(7.1 %)	0	(0 %)
Total	28	(100 %)	5	(100 %)

La prevalencia varió por grupo y tipo de IDP, teniendo que el Grupo de Deficiencia de Complemento (VIII) fue el más frecuentemente asociado con enfermedad autoinmune, con una prevalencia de 66.6% de sus pacientes (2/3), seguida por el Grupo de Síndromes bien definidos (II) con una prevalencia de 23%, después el Grupo de Disregulación inmune con un 22%, y en cuarto lugar Deficiencia predominantemente de Anticuerpos (III) y Defecto de fagocitosis (V) con una prevalencia de 13.7% y 13.6% respectivamente. Tabla 4.

Se hizo una distribución de las manifestaciones autoinmunes en afección sistémica y a órgano, la más frecuente fue de órganos (74.3%), Tabla 7.

Tabla 7. Tipos de Enfermedad Autoinmune

Tipo	Casos	%
Sistémicas	8	22.9 %
1. Vasculitis: PAN, PHS, Kawasaki	5	14.3 %
2. LES	2	5.7 %
3. SAF	1	2.8 %
Órgano y Sistema	26	74.3 %
1. Citopenias: PTA, AHA	13	37.1 %
2. Hepatitis Autoinmune	4	11.4 %
3. Cutánea: Vitíligo, PVEC	3	8.5 %
4. Vasculitis Ocular	2	5.7 %
5. Pulmonar: BOA, NIA	2	5.7 %
6. Vasculitis abdominal	1	2.8 %
7. Tiroiditis	1	2.8 %

PAN: Poliarteritis Nodosa, PHS: Purpura de Henoch Shönlein, LES: Lupus Eritematoso Sistémico, SAF: Síndrome Antifosfolípido, PTA: Purpura Trombocitopénica Autoinmune, AHA: Anemia Hemolítica Autoinmune, PVEC: Paniculitis vasculítica Edematosa Cicatrizal, BOA: Bronquiolitis Obliterante Autoinmune, NIA: Neumonitis Intersticial Autoinmune.

El sistema hematopoyético fue el más afectado, manifestado por citopenias autoinmunes de tipo Trombocitopenia Autoinmune y Anemia Hemolítica Autoinmune (37.1%), seguidas de afección hepática. Las manifestaciones sistémicas se presentaron en un 22.9%, siendo vasculitis la más frecuente (14.3%). 7 pacientes (25%) presentaron 2 o más manifestaciones autoinmunes.

Manifestaciones autoinflamatorias

5 pacientes (3%) desarrollaron dentro de su evolución una manifestación autoinflamatoria, de las cuales la afección más común fue a nivel abdominal, manifestada por Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Colitis Ulcerativa Crónica Inflamatoria (CUCI), o Enfermedad Celiaca (60%), y 2 pacientes con reacciones granulomatosas, una a nivel abdominal y otra en tejidos blandos (20%). Los grupos de IDP afectados fueron Defecto de la fagocitosis (V) el más común, con 3 pacientes (60%); de los cuales 2 pacientes con EGC y 1 de Defecto del Eje, otro de los Síndromes bien definidos del tipo Hiper IgE (20%) y el tipo de defecto no especificado con elevación sérica de IgA(20%), este paciente también presentó Bronquiolitis Obliterante Autoinmune. (Tabla 4).

Terapéutica seleccionada

La tabla 8 muestra los diferentes tratamientos en los pacientes; éstos varían de acuerdo al tipo de IDP: el tratamiento más frecuente fue el uso de profilaxis antimicrobiana, seguida de la Gammaglobulina humana intravenosa (GGIV) con un 60 y 57.8% respectivamente. El tercero en frecuencia fue el uso de Factor de transferencia utilizado como terapéutica coadyuvante en la respuesta celular. 30 pacientes con defecto de fagocitosis del tipo EGC y defecto del Eje IL-12 – IFN γ fueron incluidos en la muestra, de los cuales 25 pacientes (83.3%) utilizan reemplazo con IFN γ (Imukin), que representó un 15% de todos los pacientes. En 15 pacientes (9%) se realizó TCPH, de los cuales siguen vivos 11 (73%). Se realizó TCPH en 3 pacientes con IDP y enfermedad autoinmune (10%); todos siguen vivos, con buen injerto y se resolvió su problema de autoinmunidad e infecciones con un seguimiento de 10 a 24 meses.

De los 28 pacientes con enfermedad autoinmune, 23 pacientes (82%) utilizaron GGIV, seguida del uso de inmunosupresores (modificadores de la enfermedad) en 20 pacientes (71.4%) y esteroides en 16 pacientes (57.1%).

El uso de biológicos como Rituximab, se registró en un 14% de los pacientes con enfermedad autoinmune, siendo menos del 2% su uso en el total de la muestra.

Tabla 8. Tratamientos utilizados

Tratamiento	Pacientes					
	Todos (n=166)		Autoinmunidad (n=28)		Autoinflamación (n=5)	
	N	%	N	%	n	%
GGIV	96	57.8	23	82.1	2	40
TCPH	15	9.0	3	10.7	0	0
INF- γ	25	15.0	6	21.4	3	60
Profilaxis	99	60.0	17	60.7	5	100
Factor ECG-M	9	05.4	0	0.0	0	0
Inmunosupresor	13	07.8	20	71.4	2	40
Esteroide	17	10.2	16	57.1	1	20
FT	45	27.1	3	10.7	1	20
Biológicos	3	01.8	4	14.2	1	20

GGIV: Gammaglobulina Humana Intravenosa, TCPH: Trasplante de Células Hematopoyéticas Pluripotenciales, INF- γ : Interferón gamma, Factor ECG-M: Factor Estimulante de Colonia de Grunlocitos-Mastocito, FT: Factor de Transferencia

Mortalidad y supervivencia

Dentro de la evolución de los pacientes se encontró que 146 se encuentran vivos (88%) y 20 fallecieron (12%). De estos últimos, 14 fueron hombres y 6 mujeres. La mediana de edad a la defunción fue de 65 meses, con un rango de 5 a 200 meses. Las causas de defunción más frecuentes fueron choque séptico y neumonía (tabla9)

Tabla 9. Causas de defunción

Choque Séptico/Sepsis	13
Neumonía	7
Aspergillosis invasiva	1
Hemorragia pulmonar	3
Edema o hemorragia cerebral	3
Hepatitis fulminante	1

El grupo que presentó una mayor mortalidad fue el grupo de las inmunodeficiencias combinadas con un 30%, seguida del grupo de defecto de la fagocitosis y de disregulación con 22.2%. (Tabla 3)

El análisis de supervivencia se realizó por medio de Curvas de Kaplan Meier y Log Rank. La tasa de supervivencia esperada en el rango de 121 a 207 meses fue 0.79 (Figura 3); sin embargo, comparando la probabilidad de supervivencia entre grupos, encontramos que el grupo de las combinadas (I), tenía una menor probabilidad de supervivencia, con una tasa de supervivencia esperada de 0.69 (Log-Rank de 0.0401*), y el análisis de correspondencia apoya que el mismo grupo está fuertemente asociado con mayor defunción, a diferencia de otros grupos como el grupo de las deficiencias de anticuerpos que tiene menor asociación. Para esto se utilizó únicamente los grupos de IDP del I al V; los grupos

VI, VII y VIII, se incluyeron en el grupo de “Otros”, por el número reducido de pacientes(Figura 4).

Por otra parte, se comparó también la supervivencia de los casos recientes contra los casos antiguos, división que se realizó tomando en cuenta el año de diagnóstico de IDP, ya comentado, encontrando que no hay un aumento significativo en la supervivencia en los últimos 10 años, a pesar del empleo de nuevas terapéuticas como el TCPH. (Figura 5).

Mediante Curvas de Kaplan Meier y Log-Rank se comparó la probabilidad de supervivencia por de los casos de autoinmunidad con la supervivencia general, encontrando una probabilidad de supervivencia menor en los pacientes con manifestaciones autoinmunes de 0.51 contra la general de 0.82. La comparación no fue estadísticamente significativa, con un Log-Rank de 0.844, probablemente por el número pequeño de pacientes incluidos en la muestra que presentó manifestación autoinmune.(Figura 6). 24 % de los pacientes con manifestación autoinmune presentó al menos una recaída de la enfermedad.

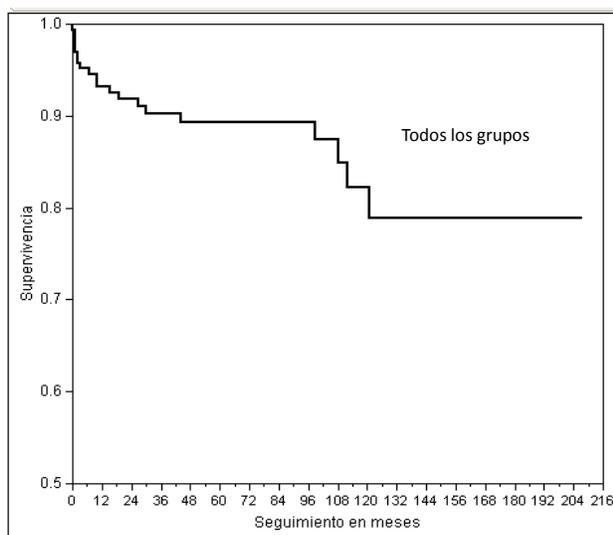


Figura 3. Supervivencia general.

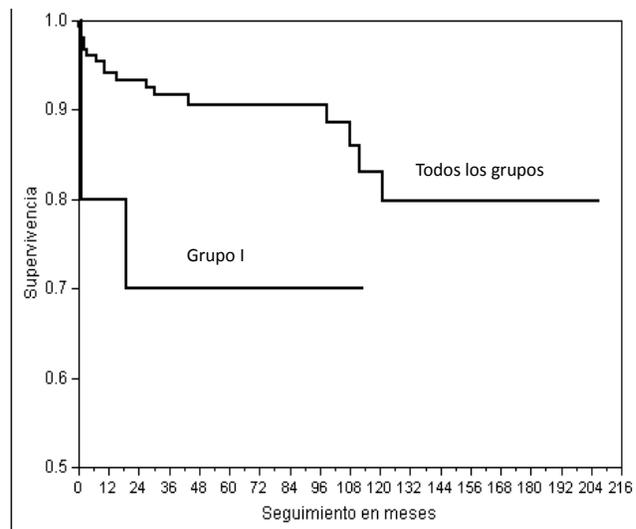


Figura 4. Comparación de supervivencia del Grupo I con la general.

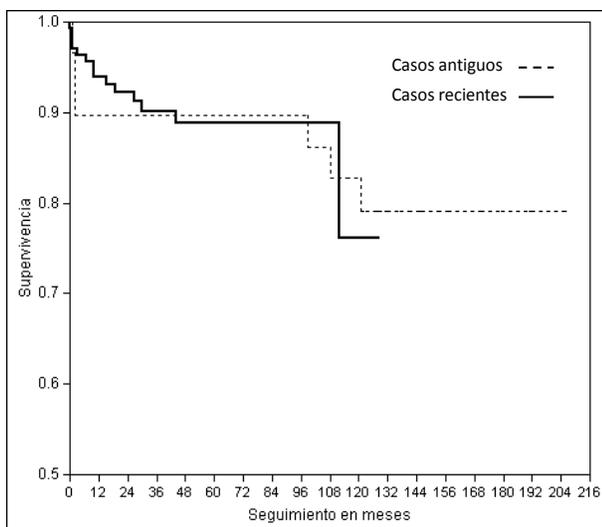


Figura 5. Comparación de supervivencia de casos nuevos y recientes.

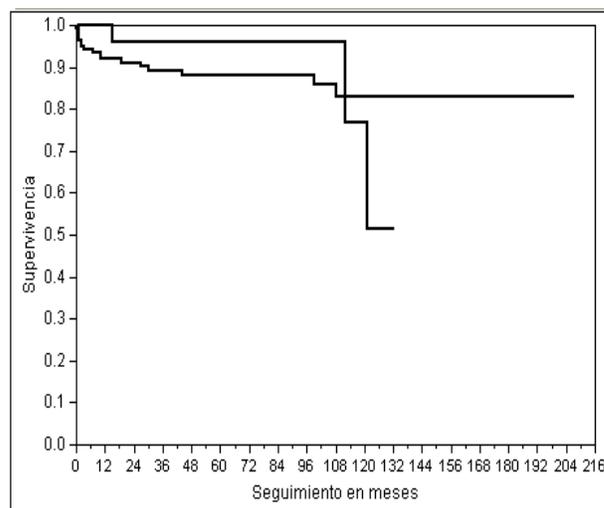


Figura 6. Comparación de supervivencia de grupo con manifestaciones autoinmunes y sin manifestaciones autoinmunes.

DISCUSION

Con los intervalos de confianza al 95% podemos conceder que la prevalencia por grupo de Inmunodeficiencias primarias de nuestra muestra es muy similar a lo publicado en otros países ^[4], teniendo a las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos como la principal enfermedad (34%), seguida de las deficiencias de la fagocitosis (27%) y los síndromes bien definidos (25%). Sin embargo, en nuestro grupo de estudio la prevalencia de estos 3 grupos tiende a equipararse, contrario a algunos reportes mencionados en la que atribuyen a las deficiencias de anticuerpos cerca del 50% de los casos, mientras que las deficiencias de fagocitosis tienden a caer por debajo del 10%. ^{[17],[4]}

El antecedente de consanguinidad en los pacientes con inmunodeficiencias primarias en nuestro reporte fue menor al reportado en otras revisiones (10.8%), como la serie Iraní que reporta una prevalencia de 68.5% ^[3]. Como es de esperarse, los pacientes con enfermedades con un patrón de herencia autosómico recesivo (AR) tienen más frecuentemente un antecedente familiar de consanguinidad, siendo la más frecuente el síndrome Hiper IgE AR (3 de 6 pacientes, 50%), seguida de la enfermedad granulomatosa AR (2 de 7 pacientes, 28%).

La mediana de edad al diagnóstico de IDP fue de 52 meses, (rango 1-193 meses), esto varía de acuerdo a la manifestación con que hayan debutado y el tipo de inmunodeficiencia. El grupo de las combinadas tuvo una edad de diagnóstico más temprana, al igual que una edad de inicio de infecciones. La diferencia entre el inicio de infecciones y el diagnóstico de IDP fue de 40 meses. Las infecciones fueron las manifestaciones asociadas más frecuentes a la IDP (87.3%), seguida de las autoinmunes (16.8%) y por último las autoinflamatorias (3%). Las manifestaciones infecciosas más frecuentes fueron en vías respiratorias inferiores y superiores, seguidas del tracto Gastrointestinal y piel, lo que no difiere de otras series reportadas. Las manifestaciones autoinmunes en otras series, como la de los chinos, a cargo de Lee y cols., son reportadas en 4.6% (9 pacientes de 195); en nuestra población hay una mayor prevalencia de 16.8%.

Se ha descrito en publicaciones de revisión las Inmunodeficiencias Primarias asociadas a enfermedad Autoinmune^[11-13]: Las IDP Sistemáticamente asociadas, donde se presenta en más del 80%, en nuestra muestra las enfermedades de disregulación inmune fueron el segundo lugar; el tipo de Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune tuvo una prevalencia del 66%, manifestada por autoinmunidad dirigida a órgano principalmente. El grupo de IDP fuertemente asociadas a Autoinmunidad, se refieren con una prevalencia de 20-80%, , de los cuales nuestra muestra presentó similitud en algunas como IDCV con una prevalencia del 30%, y deficiencia de Polisacáridos con 50%, manifestada con enfermedad pulmonar autoinmune, citopenias, y enfermedades sistémicas como LES y PAN. Wiskott Aldrich tuvo una prevalencia de 57.1% manifestada por citopenias autoinmunes. Nosotros encontramos una prevalencia de deficiencia de complemento de 66%, y en la deficiencia de C2 encontramos una asociación del 100%, 2 casos con LES, aunque está reportada la fuerte asociación de la deficiencia de complemento con esta patología, la asociación con deficiencia de C2 se describe en un 25%. Cabe mencionar que la prevalencia no es muy confiable debido al tamaño de la muestra que es muy reducido, sin embargo es congruente con la prevalencia reportada en otras series^[3, 4, 9].

En este grupo integramos en nuestra muestra al tipo de Síndrome de Hiper IgE AR (deficiencia de DOCK8) que tuvo una prevalencia de 50%, siendo la Purpura Trombocitopénica Autoinmune (PTA) y vasculitis las más asociadas, incluso ahora la enfermedad autoinmune forma parte de los criterios clínicos de este tipo de IDP. Las IDP moderadamente asociadas a autoinmunidad, con menos del 20% asociación con autoinmunidad, se encuentran EGC y Di George incompleto, nosotros encontramos algo similar con EGC de un rango de 20%-14%, de las formas ligada a X y AR respectivamente, y Di George con un 25%. El último grupo las no asociadas a Autoinmunidad se encuentran las de defecto del Eje IL 12-INF y, e IRAK 4, a diferencia de lo publicado nosotros encontramos que el defecto del Eje se asocia hasta un 33.3%, manifestada con vasculitis sistémica.

Poco más de la mitad de los pacientes utilizó en alguna etapa gammaglobulina humana intravenosa como parte del tratamiento . Entre éstos destacan los defectos por anticuerpos, las inmunodeficiencias combinadas, algunos síndromes bien definidos, y de disregulación inmune. En los pacientes con enfermedad autoinmune aumentó el uso de GGIV hasta 82% quizá por el papel de neutralización de anticuerpos en enfermedad autoinmune aunado al uso de sustitución por enfermedad de base, también observamos en este grupo de pacientes que el tratamiento inmunosupresor aumentó 9 veces más su uso que los que no la presentaban y hasta 5 veces más en los pacientes con IDP y enfermedad autoinflamatoria, ya que este representa una de las piedras angulares en el tratamiento de estas enfermedades.

Analizando la evolución en nuestra serie encontramos un valor esperado de supervivencia del 79%.El grupo que presentó una mayor mortalidad fue el grupo de las combinadas (I), asociada a la severidad de las enfermedades que lo conforman. La supervivencia no se modificó de acuerdo a la década del diagnóstico. Hubo una diferencia con la tasa de supervivencia entre los pacientes que presentaron manifestaciones autoinmunes con una caída del 30% aproximadamente; sin embargo, se requiere de un seguimiento durante un mayor número de años para poder determinar si esto puede implicar un mayor riesgo de

mortalidad en este grupo de pacientes, ya que con el tiempo de evolución algunos pacientes muestran recaída de la enfermedad autoinmune y otros presentan más enfermedades autoinmunes que incrementan la morbilidad, y el riesgo de refractariedad al tratamiento. Por otra parte, la asociación de manifestaciones autoinflamatorias no parece modificar la supervivencia. Sin embargo, el número limitado de pacientes con manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias impide obtener resultados concluyentes.

El TCPH no se ofrece a todos los pacientes, sino sobre todo a aquéllos con una enfermedad grave de evolución tórpida y con peor pronóstico. Esto, aunado a la curva de aprendizaje esperada en cualquier centro que comienza a practicar trasplantes, no permite observar un incremento significativo en la supervivencia de los últimos diez años.

Aún más perturbadora resulta la observación de una caída importante en la supervivencia alrededor de los 10 años de seguimiento de nuestros pacientes con IDP. La causa de esta tendencia no está clara, pero podría resultar de una relajación en el seguimiento de los pacientes, y también de un cambio de atención cuando los pacientes alcanzan la mayoría de edad y cambian de hospital. Será importante revisar los procedimientos del departamento clínico y tener presente un mayor riesgo de muerte alrededor de los diez años de diagnóstico.

ANEXOS

Anexo 1

Variable	Definición operacional	Categoría	Unidad de Medición
Sexo	Esta determinado en el expediente de acuerdo a las características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino/ Masculino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, registrado en el expediente	Cuantitativa numérica continua	Meses
Lugar de origen	Lugar de nacimiento por Estado y país registrado en el expediente	Cualitativa nominal abierta a su categoría	Nombre del Estado y país
Consanguinidad/ Endogamia	Antecedente familiar de matrimonio, unión o reproducción entre individuos de ascendencia común, registrado en el expediente	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Historia Familiar de IDP	Antecedente de algún miembro de la familia con diagnóstico de IDP, historia sugestiva de IDP en algún miembro de la familia ó muerte temprana de algún miembro de la familia antes de los 5 años de edad	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Diagnóstico de IDP	Diagnóstico de la enfermedad de Inmunodeficiencia primaria definida como: Grupo heterogéneo de enfermedades resultantes de defectos genéticos en el desarrollo y la maduración de células del sistema inmunológico con criterios clínicos (fenotipo), de laboratorio (inmunofenotipo) o diagnóstico molecular (genotipo), documentados en el expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Grupo de IDP	A qué grupo pertenecen de acuerdo a su fenotipo, hallazgos de laboratorio, inmunofenotipo o diagnóstico molecular. Según la última clasificación de IDP 2009 se dividen en 8 grupos ^[8] . 1. Inmunodeficiencias combinadas de células T y B 2. Síndromes bien definidos con Inmunodeficiencia 3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos 4. Enfermedades de disregulación inmune 5. Defectos congénitos de fagocitosis 6. Defectos de inmunidad innata 7. Enfermedades autoinflamatorias 8. Deficiencias de complemento	Cualitativa nominal politómica	Los 8 grupos mencionados en la definición operacional

Tipo de IDP	Diagnóstico definitivo de la Inmunodeficiencia primaria definida por fenotipo, inmunofenotipo y genotipo, establecido por un médico inmunólogo pediatra experto en inmunodeficiencias primarias, registrado en el expediente.	Cualitativa nominal abierta en su categoría	Nombre del tipo de IDP
Edad de Diagnóstico de IDP	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento al momento del diagnóstico de IDP registrado en el expediente	Cuantitativa numérica continua	Meses
Diagnóstico de manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias	Presencia o no de alguna manifestación autoinmune y autoinflamatorias registrada en el expediente.	Cualitativa/nominal dicotómica	Si/No
Edad de diagnóstico de manifestaciones autoinmune y autoinflamatorias	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento al diagnóstico de manifestaciones autoinmunes, alérgicas y oncológicas como complicación de la propia IDP de base registrado en el expediente.	Cuantitativa numérica continua	Meses
Tipo de manifestaciones autoinmunes	Aquella manifestación clínica o de laboratorio constituida por anticuerpos, ó hallazgo radiológico ó histopatológico que demuestre pérdida de la tolerancia inmunológica ó Enfermedad autoinmune constituida por características clínicas o criterios establecidos. Ver anexo3.	Cualitativa nominal abierta en su categoría	Nombre del síntoma, signo, anticuerpo ó enfermedad
Tipo de manifestaciones autoinflamatorias	Aquella manifestación clínica, de imagen documentada por histopatología, sin germen causante, que demuestra inflamación crónica recurrente de granulomas "estériles" con infiltración linfocitaria en un tejido u órgano o enfermedad inflamatoria intestinal. Ver anexo 4.	Cualitativa nominal abierta en su categoría	Nombre del síntoma, signo ó enfermedad
Edad de defunción del paciente	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento al momento de defunción, registrada en el expediente	Cuantitativa numérica continua	Meses
Causa de defunción del paciente	Enfermedad que origina el cese de vida del paciente, como complicación de su padecimiento.	Cualitativa nominal abierta en su categoría	Nombre de la enfermedad

Anexo 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA SUBDIRECCIÓN DE INMUNOLOGIA

Estudio Serie de casos de manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias, alérgicas y oncológicas en niños con IDP

NOMBRE:

ID:

Sexo:

Edad:

Familiares afectados:

Diagnóstico:

Origen:

Consanguinidad:

Dx sindrómico:

Nosológico:

Molecular:

Genético:

Manifestación autoinmune, autoinflamatoria,
alérgica y oncológica:

Fecha Dx IDP:

Fecha Dx Autoinmunidad, alergia o cáncer:

Lista de problemas:

-Fecha de Inicio de infecciones

-Tipo de infecciones

-Otras

BH:

Igs:

FACS: subpoblaciones células T y B

Autoanticuerpos:

Cultivos, gérmenes:

Imagen:

Anexo 3 Criterios Diagnósticos de enfermedades autoinmunes

1. Criterios Diagnósticos de LES:^[37]

Criterio	Definición
1. Erupción malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, que tiende a preservar a la pliegues naso labiales
2. Erupción discoide	Eritema elevado con placas queratósicas y descamación adherente con taponamiento folicular; cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad	Eritema en piel como resultado de una reacción inusual a la luz solar, por la historia del paciente u observación del médico
4. Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, por lo general indoloras, observadas por el médico
5. Artritis	La artritis no erosiva de dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, edema o derrame
6. Serositis	a) Pleuritis - Historia de dolor pleurítico o frote escuchado por médico o evidencia de derrame pleural ó b) Pericarditis - documentada por frote, ECG o evidencia de derrame pericárdico
7. Trastorno renal	a) Proteinuria persistente mayor a 0.5 gramos por día o mayor de 3+ si no se realiza la cuantificación ó b) Cilindros celulares - pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Trastorno neurológico	a) Crisis convulsivas - sin documentar etiología por drogas o alteraciones metabólicas conocidas; por ejemplo, la uremia, cetoacidosis, o electrolito ó b) Psicosis - en ausencia de fármacos causantes o alteraciones metabólicas conocidas, por ejemplo, la uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico
9. Trastorno hematológico	a) Anemia hemolítica - con reticulocitosis b) Leucopenia - menos de 4,000 / mm ³ en dos o más ocasiones c) Linfopenia- menos de 1,500 / mm ³ en dos o más ocasiones ó d) Trombocitopenia - menos de 100.000 / mm ³ en la ausencia de drogas
10. Trastorno inmunológico	a) Anti-DNA: anticuerpos contra DNA nativo en título anormal ó b) Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm ó c) Anticuerpos antifosfolípido basado en: 1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiopina IgG o IgM, 2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o d) Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos 6 meses y se confirma por pruebas de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).
11. Anticuerpos antinucleares	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier punto en el tiempo y en ausencia de medicamentos conocidos por estar asociados con "lupus inducido por drogas"

2. Criterios Diagnósticos de AIJ, según ILAR se divide en 7 categorías ^[38]:

Categoría	Criterios
1. Artritis sistémica	Artritis en una o más articulaciones, con ó precedida por fiebre de una duración mínima de 2 semanas que se documenta durante al menos 3 días, y acompañada por uno o más de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Erupción eritematosa evanescente (no fija) 2. Linfadenopatía generalizada 3. Hepatomegalia y/ o esplenomegalia 4. Serositis.
2. Oligoartritis	Artritis que afecta a 1 a 4 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. Dos subcategorías se reconocen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Oligoartritis persistente: que afecta a no más de 4 articulaciones en todo el curso de la enfermedad. 2. Oligoartritis extendida: que afecta a un total de más de 4 articulaciones después de los primeros 6 meses de enfermedad.
3. Poliartritis Factor Reumatoide (FR) negativo	Artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad, con prueba de FR negativo
4. Poliartritis FR positivo	Artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad, con 2 o más pruebas de FR positivo por lo menos 3 meses de diferencia durante los primeros 6 meses de la enfermedad
5. Artritis psoriasisica	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos 2 de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dactilitis 2. Onicolisis 3. Psoriasis en un familiar de primer grado
6. Entesitis asociada con artritis	Artritis y entesitis o artritis o entesitis con al menos 2 de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia o antecedente de entumecimiento de las articulaciones sacroilíacas y/o dolor inflamatorio lumbosacro 2. Presencia del antígeno HLA-B27 3. Inicio de artritis en un varón de más de 6 años de edad 4. Uveítis aguda anterior sintomática 5. Historia de espondilitis anquilosante, entesitis con artritis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado.
7. Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple 2 ó más criterios de ninguna categoría anterior.

3. Criterios Diagnósticos de PAN ^[39]:

Criterio	Definición
Criterios obligatorios:	
- Histopatología:	Evidencia de vasculitis necrotizante de arterias de tamaño mediano o pequeño.
ó	Estenosis, aneurisma u oclusión de un vaso de medio o pequeño calibre, no secundaria a displasia fibromuscular u otras causas no inflamatorias.
- Alteraciones angiográficas:	
1. Compromiso de piel	Livedo reticularis, nódulos cutáneos, infartos o úlceras en la piel, u otros cambios isquémicos menores, infartos o úlceras profundas de la piel, necrosis o gangrena.
2. Mialgia	Dolor muscular o entumecimiento
3. Hipertensión arterial	Presión arterial sistólica o diastólica mayor a percentila 95%
4. Neuropatía periférica sensorial	Por pérdida sensorial motora, mononeuropatía o polineuropatía
5. Involucro renal	Proteinuria >0.3g/24hr o 30mmol/mg de albúmina en orina/Creatinina Hematuria: >5 eritrocitos/campo de alta resolución o > 2+ Insuficiencia renal calculada por TFG (fórmula de Schwartz) <50%

4. Criterios Diagnósticos de PHS [39]:

Criterio	Definición
Púrpura (criterio obligatorio)	Púrpura palpable o petequias, con predominio de miembros inferiores, no relacionados con trombocitopenia.
Dolor abdominal	Difuso, tipo cólico con inicio agudo, evaluado por la historia y examen físico. Puede incluir sangrado gastrointestinal y la invaginación intestinal.
Histopatología	Vasculitis leucocitoclástica, con predominio de depósitos de IgA o glomerulonefritis proliferativa, con predominio de depósitos de IgA.
Artritis ó artralgiás	Artritis de inicio agudo se define como dolor en las articulaciones, edema o limitación de movimiento. Artralgia se define como dolor de inicio agudo en las articulaciones sin inflamación o limitación en el movimiento
Involucro renal	Proteinuria >0.3g/24hr o 30mmol/mg de albúmina en orina/Creatinina Hematuria: >5 eritrocitos/campo de alta resolución o > 2+

5. Criterios Diagnósticos de Enfermedad de Takayasu [39]:

Criterio	Definición
Criterio obligatorio:	Angiografía (convencional, tomografía computarizada o resonancia magnética) de la aorta o sus ramas principales y arterias pulmonares que muestran aneurisma/dilatación, estrechamiento u oclusión.
Alteraciones angiográficas	Engrosamiento de la pared arterial no se debe a la displasia fibromuscular, o causas similares.
1. Déficit de pulso o claudicación	Pérdida/disminución de pulso periférico arterial o desigual Claudicación: dolor muscular focal inducido por la actividad física
2. Discrepancia de tensión arterial (TA)	Discrepancia de TA sistólica de las 4 extremidades con diferencia de > 10mmHg de cualquier miembro
3. Soplos	Murmulo audible o thrill palpable en las grandes arterias
4. Hipertensión arterial	Presión arterial sistólica ó diastólica mayor a percentila 95%
5. Reactantes de fase aguda	Velocidad de sedimentación globular >20mm en la primera hora PCR elevada, por arriba de los valores de referencia.

6. Criterios diagnósticos de Hepatitis autoinmune [40]:

Característica	Criterios Diagnósticos	
	Definitivo	Probable
Ausencia de enfermedad hepática genética	Fenotipo normal de alfa-1 antitripsina. Niveles séricos normales de ceruloplasmina, hierro y ferritina.	Deficiencia parcial de alfa-1 antitripsina. Anormalidades séricas no específicas de cobre, ceruloplasmina, hierro, y/o ferritina.
Ausencia de infección viral activa	Ausencia de marcadores de infección activa para virus de hepatitis A, B, y C.	Ausencia de marcadores de infección activa para virus de hepatitis A, B, y C.
Ausencia de lesión tóxica o por alcohol	Consumo de alcohol diario <25 g/d y no uso reciente de drogas hepatotóxicas.	Consumo de alcohol diario <50 g/d y no uso reciente de drogas hepatotóxicas.
Características de laboratorio	Predominio de elevación de transaminasas séricas. Nivel de globulinas, gamma-globulinas o inmunoglobulinas G >/= 1,5 veces del nivel normal.	Predominio de elevación de transaminasas séricas. Hipergammaglobulinemia de cualquier grado.
Autoanticuerpos	ANA, SMA, o anti-LKM1 > o = 1:80 en adultos, y > o = 1:20 en niños; no AMA.	ANA, SMA, o anti-LKM1 > o = 1:40 en adultos u otros autoanticuerpos.*
Hallazgos histológicos	Interfase de hepatitis. No lesiones biliares, granulomas, o cambios prominentes sugestivos de otra enfermedad.	Interfase de hepatitis. No lesiones biliares, granulomas, o cambios prominentes sugestivos de otra enfermedad.
Ausencia de enfermedad hepática genética	Fenotipo normal de alfa-1 antitripsina. Niveles séricos normales de ceruloplasmina, hierro y ferritina.	Deficiencia parcial de alfa-1 antitripsina. Anormalidades séricas no específicas de cobre, ceruloplasmina, hierro, y/o ferritina.

Anexo 4. Criterios Diagnósticos de enfermedades autoinflamatorias^[34, 41].

Manifestación	Características
Lesión granulomatosa	Manifestación clínica, de imagen documentada por histopatología, sin germen causante, que demuestra inflamación crónica recurrente de granulomas "estériles" con infiltración linfocitaria oligoclonal o policlonal, y acumulo de células epiteliales, en un tejido u órgano.
Colitis Ulcerosa	<p>Compromete la mucosa y afecta el segmento distal del intestino (rectosigmoides 54%, hasta colon izquierdo 28%, todo el colon 18%).</p> <p>La forma leve se caracteriza por eritema y pérdida de la vascularización normal; la inflamación moderada presenta ulceraciones pequeñas y escaso exudado, con tendencia al sangra-miento y la severa úlceras más grandes y profundas cubiertas de exudado con zonas entre ellas de mucosa que forman pseudo-pólipos.</p> <p>Microscópicamente se encuentra infiltración neutrofilica de las criptas, con abscesos de ellas y luego distorsión; en la lámina propia infiltración con células inflamatorias crónicas.</p>
Enfermedad de Crohn	<p>Se caracteriza por presentar lesiones en cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano en forma discontinua y profunda afectando todo el grosor de la mucosa (intestino delgado y colon 40-55%, enfermedad ano rectal 30 - 40%, sólo intestino delgado 25 - 30%, sólo colon 20 - 25%).</p> <p>Se aprecia en esta forma de EII: edema e inflamación crónica transmural, lo que produce fístulas y obstrucción, lesiones aftosas de la mucosa que coalescen en grandes úlceras, con zonas entre ellas de mucosa normal, los abscesos crípticos pueden estar, pero en menor cuantía que en CU, se encuentran granulomas submucosos en 60 - 80% de los casos.</p>

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Notarangelo, L.D., E. Gambineri, and R. Badolato, Immunodeficiencies with autoimmune consequences. *Adv Immunol*, 2006. 89: p. 321-70.
2. Westerberg, L.S., C. Klein, and S.B. Snapper, Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency--lessons learned from monogenic disorders in mice and men. *Curr Opin Immunol*, 2008. 20(6): p. 646-54.
3. Nima Rezaei, A.A., et al., Frequency and Clinical Manifestations of Patients with Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *Journal of Clinical Immunology*, 2006. Vol. 26(No. 6): p. 519-532.
4. Lin-lin Wang, Y.Y.J., Distribution and clinical features of Primary Immunodeficiency Diseases in chinese children (2004-2009). *Journal of Clinical immunology*, jun2011. Vol 31(number 3): p. 297-308.
5. Notarangelo, L.D., et al., Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(6): p. 1161-78.
6. Goyal, R., et al., Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Curr Opin Rheumatol*, 2009. 21(1): p. 78-84.
7. Arason, G.J., G.H. Jorgensen, and B.R. Ludviksson, Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol*, 2010. 71(5): p. 317-28.
8. Al-Herz, W., et al., Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*, 2011. 2: p. 54.
9. Bal A, G.A., Sodhi KS, Das A, Singh S., Multifocal extranodal Non-Hodgkin Lymphoma involving both the lungs and brain in a Child with Primary Immunodeficiency. *Journal of Pediatr Hematol Oncol* 2008. 30(4): p. 317-319.
10. Nima Rezaei, A.A., Luigi D. Notarangelo, ed. *Primary Immunodeficiency Diseases Definition, diagnosis and management*. ed. A.E. Springer. 2008. 1-29.
11. Carneiro-Sampaio, M., Autoimmunity in primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*, 2008. 28 Suppl 1: p. S1-3.
12. Coutinho, A. and M. Carneiro-Sampaio, Primary immunodeficiencies unravel critical aspects of the pathophysiology of autoimmunity and of the genetics of autoimmune disease. *J Clin Immunol*, 2008. 28 Suppl 1: p. S4-10.
13. Carneiro-Sampaio, M. and A. Coutinho, Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. *Adv Immunol*, 2007. 95: p. 51-82.
14. Mackay, I.R., N.V. Leskovsek, and N.R. Rose, The odd couple: a fresh look at autoimmunity and immunodeficiency. *J Autoimmun*, 2010. 35(3): p. 199-205.
15. Torgerson, T.R. and H.D. Ochs, Regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007. 7(6): p. 515-21.
16. Arkwright, P.D., M. Abinun, and A.J. Cant, Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood*, 2002. 99(8): p. 2694-702.
17. Etzioni, A., Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2003. 2(6): p. 364-9.
18. Bussone, G. and L. Mouthon, Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev*, 2009. 8(4): p. 332-6.
19. Browne, S.K. and S.M. Holland, Immunodeficiency secondary to anticytokine autoantibodies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010. 10(6): p. 534-41.
20. Kisand, K., et al., Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med*, 2010. 207(2): p. 299-308.

21. Kisand, K., et al., Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes. *Blood*, 2008. 112(7): p. 2657-66.
22. Yu, G.P., et al., Regulatory T cell dysfunction in subjects with common variable immunodeficiency complicated by autoimmune disease. *Clin Immunol*, 2009. 131(2): p. 240-53.
23. Genre, J., et al., Reduced frequency of CD4(+)CD25(HIGH)FOXP3(+) cells and diminished FOXP3 expression in patients with Common Variable Immunodeficiency: a link to autoimmunity? *Clin Immunol*, 2009. 132(2): p. 215-21.
24. Brandt, D. and M.E. Gershwin, Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2006. 5(7): p. 465-70.
25. Lopes-da-Silva, S., Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 2008. 28(Suppl 1): p. S46–S55.
26. Cunningham-Rundles, C., Autoimmune Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 2008. 28(Suppl 1): p. S42–S45.
27. Freiberger, T., et al., Association of FcRn expression with lung abnormalities and IVIG catabolism in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*, 2010. 136(3): p. 419-25.
28. Jacob, C.M.A., Autoimmunity in IgA Deficiency: Revisiting the Role of IgA as a Silent Housekeeper. *J Clin Immunol*, 2008. 28(Suppl 1): p. S56–S61.
29. Shamsian, B.S., et al., Autosomal recessive chronic granulomatous disease, IgA deficiency and refractory autoimmune thrombocytopenia responding to Anti-CD20 monoclonal antibody. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2008. 7(3): p. 181-4.
30. Dupuis-Girod, S., et al., Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics*, 2003. 111(5 Pt 1): p. e622-7.
31. Schurman, S.H. and F. Candotti, Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 2003. 15(4): p. 446-53.
32. Akman, I.O., B.E. Ostrov, and S. Neudorf, Autoimmune manifestations of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Semin Arthritis Rheum*, 1998. 27(4): p. 218-25.
33. Carneiro-Sampaio, M., Understanding Systemic Lupus Erythematosus Physiopathology in the Light of Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*, 2008. 28(Suppl 1): p. S34–S41.
34. C. Schuetz, e.a., Autoimmunity, autoinflammation and lymphoma in combined immunodeficiency (CID). *Autoimmunity Reviews*, 2010. Vol 9: p. 477-482.
35. M.H B. Kiss, e.a., Autoinflammatory Diseases: Mimics of Autoimmunity or Part of its Spectrum? Case Presentation. *J Clin Immunol*, 2008. 28(suppl 1): p. S-84-S89.
36. Rosenzweig, S.D., Inflammatory Manifestations in Chronic Granulomatous Disease (CGD). *J Clin Immunol*, 2008. 28(Suppl 1): p. S67-S72.
37. Hochberg, M.C., Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(9): p. 1725.
38. Petty, R.E., et al., International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, 2004. 31(2): p. 390-2.
39. Ozen, S., et al., EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(5): p. 798-806.
40. Manns, M.P., et al., Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2010. 51(6): p. 2193-213.

41. Gonzalez, M., Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Revista chilena de pediatría, 2002. 73(Número 5): p. 508-510.