



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**CARACTERIZACION DEL FENOTIPO Y GENOTIPO DE PACIENTES PEDIATRICOS  
MEXICANOS CON DIAGNOSTICO CLINICO DE SINDROME DE HIPER IGM**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:**

**DRA. LUCY TANIA RUIZ SEGURA**

**TUTOR**

**DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES**



**MARZO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**CARACTERIZACIÓN DEL FENOTIPO Y GENOTIPO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON  
DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME DE HÍPER IGM**

**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**

**DIRECTOR GENERAL**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS**

**SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA**

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES**

**TUTOR DE TESIS**

**MARZO 2012**

# CARACTERIZACIÓN DEL FENOTIPO Y GENOTIPO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME DE HÍPER IGM

## MARCO TEÓRICO

El síndrome de hiper-IgM (SHIGM) fue descrito por Israel – Asselan *et. al* en 1960 y más tarde por Rosen en 1962, y es una enfermedad poco común del grupo de las inmunodeficiencias primarias, con una incidencia aproximada en Estados Unidos de 1/1 030 000 nacimientos.<sup>1</sup> Es caracterizada por la presencia de infecciones oportunistas recurrentes y niveles muy bajos de IgG e IgA con niveles normales o aumentados de IgM<sup>2</sup>; en primera instancia se definió como “Disgammaglobulinemia”, la OMS en 1974 la nombró síndrome de inmunodeficiencia con Híper IgM. Por más de 20 años se supuso que la base del síndrome radicaba únicamente en la incapacidad del linfocito B para cambiar de isotipo; sin embargo el ataque por agentes oportunistas en estos pacientes supuso la participación del linfocito T. En 1986 Mayer *et al*, descubrió que los linfocitos B de los pacientes con SHIGM tenían la capacidad de realizar cambio de isotipo e hipermutación somática, al estimularlos con linfocitos T cooperadores de un paciente con síndrome de Sézary – like y PWM; de estos estudios se logró la identificación de la molécula CD40 expresada en linfocitos B y de su ligando expresada en los linfocitos T CD4+, CD40 ligando. Con base en esta demostración, en 1993, 5 grupos independientes y de forma simultánea, describieron alteraciones en el cromosoma Xq 26-27, región que codifica la síntesis de CD40L y que cuenta con 5 exones, fue así como se dio nombre al SHIGM ligado a X ó XSHIGM.<sup>(3-6)</sup> Actualmente se han descrito 5 defectos genéticos importantes, incluyendo el ligado a X, formas autosómicas recesivas y algunos casos de autosómica dominante, lo que genera 5 variantes de HIGM<sup>7</sup> (Fig. 1 y 2).

Además de la forma congénita, se han descrito casos de SHIGM secundaria a rubeola congénita, tumores o fármacos antiepilépticos.<sup>2</sup>

El ligando de CD40 (CD154) es expresado en células T cooperadoras activadas e interactúa con CD40, el cual constitutivamente se expresa en la superficie de las células B, monocitos y células dendríticas. La relación entre las moléculas CD40 y su ligando (CD154) lleva a numerosas asociaciones entre células del sistema inmune innato y adaptativo. CD154 es miembro de la familia de citocinas TNF y CD40 es miembro de la familia de receptores de TNF (TNFR). CD154 es una proteína transmembranal tipo II. Esta molécula se expresa en la superficie celular en una forma trimérica, y puede unirse simultáneamente a tres moléculas de CD40. CD154 se expresa predominantemente en células T CD4+ activadas, se ha identificado en algunas células T CD8+ y algunas células T  $\gamma\delta$ .<sup>8</sup> La expresión de CD154 en células T activadas es transitoria, durante 6 a 10 horas según la estimulación y se pierde después de 24 horas.<sup>7</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SHIGM

El SHIGM se presenta en edades muy tempranas, en la mayoría de los pacientes el inicio de los síntomas es entre los 6-12 meses de edad y se suele establecer el diagnóstico antes de los 4 años de edad. La característica clínica más común son las infecciones recurrentes de la vía aérea baja con neumonía (81%), vía aérea superior con sinusitis y otitis (49%), diarrea recurrente o prolongada (34%), infecciones del sistema nervioso central (14%), sepsis (13%), celulitis (13%) hepatitis (9%) y osteomielitis (1%).<sup>20</sup>

A diferencia de otras hipogammaglobulinemias, estos pacientes muestran aumento en la susceptibilidad a infección por *Pneumocystis jiroveci*, con neumonía intersticial presente en el 20-40% de los casos. Otra manifestación importante es la diarrea crónica secundaria a *Cryptosporidium parvum*, presente en el 30% de los casos, relacionándose de forma importante con colangitis esclerosante, la cual es una manifestación severa de SHIGM. La afectación hepática es común y aumenta con la edad y con la presencia de colangitis; también se ve aumentada la incidencia de hepatitis crónica secundaria al virus de la Hepatitis B, C y Citomegalovirus, con la posibilidad de desarrollar cirrosis hepática o tumores hepáticos y de la vía biliar en adición con linfomas.<sup>21</sup> La afectación del sistema nervioso central se reporta en el 12% de los casos como una meningoencefalitis por enterovirus.

La neutropenia el hallazgo más común aproximadamente en el 60% de los pacientes, también se puede encontrar acompañado de anemia y trombocitopenia pero estas alteraciones son menos frecuentes.<sup>2</sup> El curso clínico de la neutropenia puede presentarse de distintas formas, siendo transitorio o permanente y persistente. Algunos reportes mencionan que aproximadamente el 50% responden al tratamiento con inmunoglobulina, aunque se han reportado mejores resultados con factor estimulante de colonias de granulocitos.<sup>8</sup>

Fig. 1 Distribución de mutaciones en el gen humano CD40L.<sup>2</sup>

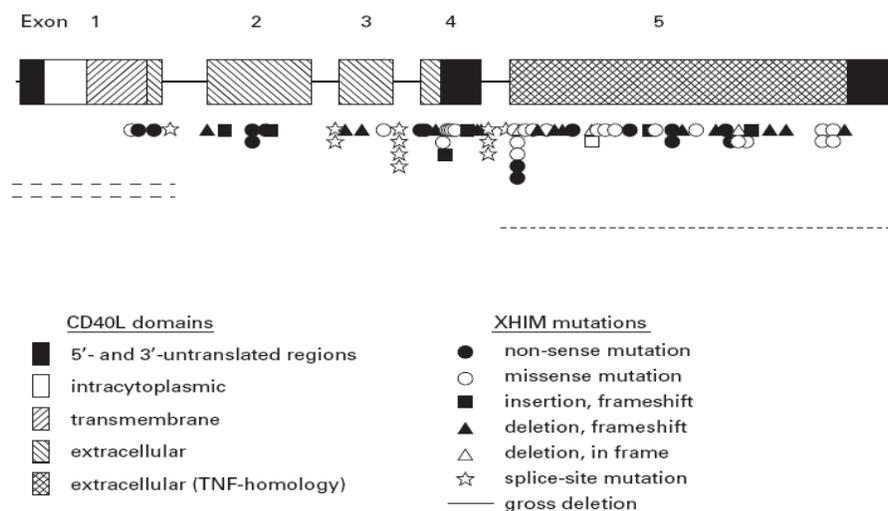


Fig. 2 Características de los distintos tipos de SHIGM.<sup>7</sup>

Síndromes de HIGM	Proteína	Herencia	Autoinmunidad	Infecciones
Tipo 1	CD 154	Ligada a X	+	Oportunistas
Tipo 2	AID	AR o AD	++	Bacterianas
Tipo 3	CD40	AR	+	Oportunistas
Tipo 4	S/C			
Tipo 5	UNG	AR	+	Bacterianas
Tipo 6	NEMO	Ligada a X	?	Oportunistas

La interacción entre células T y B está basada en contactos célula-célula y factores solubles (citocinas) que juegan un papel en la maduración de la respuesta de anticuerpos. La unión de CD40 y su ligando CD154 es particularmente importante para promover la supervivencia de las células B y la inducción del cambio de isotipo. El entrecruzamiento de CD40 en la superficie de la célula B promueve la proliferación de la célula B, el rescate de la célula B de la apoptosis, induce la expresión de moléculas de adhesión, la hipermutación somática, el cambio de isotipo y la generación de células plasmáticas de larga vida. La interacción de CD154-CD40 es requerida para la formación de los centros germinales. Diversas rutas de señalización son activadas después de la interacción de CD154-CD40, como la secreción de citocinas (IL-2, IL-4 e IL-10) que inducen la activación de las células B. Como otros miembros de la superfamilia de receptores TNF, el dominio citoplasmático de CD40 interacciona con factores asociados a receptores TNF (TRAF) 2, 3 y 6. TRAF-2 y TRAF-3 se unen a sitios de tallo citoplasmático de CD40 y son esenciales para el cambio de isotipo. La moléculas TRAF actúan como proteínas adaptadoras y reclutan diferentes proteínas, como la fosfolipasa  $C\gamma$ , c-Jun, BTK, entre otras y el resultado es la activación de factores de transcripción como AP-1 y NF- $\kappa$ B<sup>9</sup> (Fig. 3).

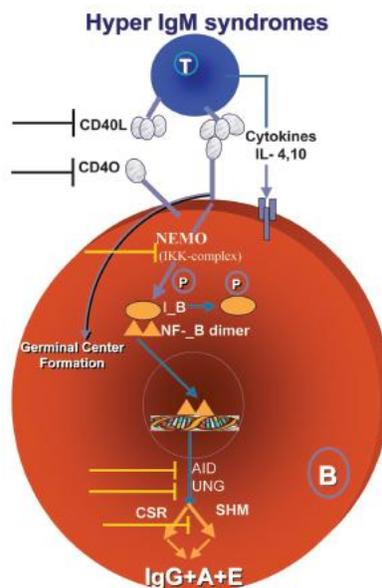
El SHIGM tipo 1 ó ligado a X, es la forma más común 65 – 70% y la más grave; es secundaria a mutaciones en CD40L, de las cuales se han reportado más de 100, siendo la afectación más común en el dominio extracelular (40%) mostrando un tallo corto, en el 26% la mutación es inespecífica y en el 20% se observan mutaciones misceláneas<sup>7</sup>; no se ha descrito asociación fenotipo/genotipo. Las complicaciones secundarias a infección por *Pneumocystis jiroveci* y *Cryptosporidium parvum* representan la principal causa de muerte. Los nódulos linfáticos carecen de centro germinal secundario a falta de interacción CD40/CD40L en las áreas extrafoliculares; la autoinmunidad es bastante común en forma de trombocitopenia, artritis seronegativa y enfermedad inflamatoria intestinal; también se han reportado la presencia de anemia, en algunos casos asociada a infección por parvovirus.<sup>10</sup>

La neutropenia se ve en dos tercios de los pacientes y no está asociada a la presencia de autoanticuerpos. Los niveles de IgG, IgA e IgE están disminuidos y los niveles de IgM normales o aumentados; la cifra de linfocitos B se mantiene normal pero los linfocitos B de memoria se ven importantemente disminuidos.

Otra característica clínica es el mayor riesgo de presentar lesiones de malignidad que afecten la vía biliar o intestino, incluyendo tumores neuroendócrinos<sup>10</sup>, este tipo de lesiones no suelen suceder en otras inmunodeficiencias primarias.<sup>11</sup> Además, recientemente se ha reportado la presencia de osteopenia debido a la influencia regulatoria que ejerce CD40L en el proceso de mineralización ósea.<sup>12</sup>

El diagnóstico se realiza mediante citometría de flujo con la activación de CD4+, la cual comúnmente es menor al 20%, siendo la señalización de CD40 normal. El tratamiento es mediante gammaglobulina IV de reemplazo a dosis de 400 – 600 mg/kg/mes, trimetoprim-sulfametoxazol de forma profiláctica contra *Pneumocystis jiroveci*, factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) para revertir la neutropenia, supervisión de la función hepática, ultrasonografías seriadas y en casos específicos toma de biopsia hepática, para prevenir infección por *Cryptosporidium* tener mucho cuidado con el agua de ingesta siendo esta de preferencia filtrada o embotellada; un estudio multicéntrico en Europa sugiere que solo el 20% de los pacientes bajo el régimen terapéutico mencionado logran superar los 25 años de vida.<sup>7</sup> El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de médula ósea o de células madre de cordón umbilical.<sup>2</sup> Un estudio europeo que incluyó 38 pacientes mostró un 68% de supervivencia<sup>7</sup>, siendo el paciente ideal aquel menor de 8 años de edad, sin infecciones importantes asociadas y con un donante óptimo disponible. En estos pacientes la terapia génica es complicada debido a la alta regulación en el gen que codifica para CD40L pudiendo provocar una sobreexpresión perjudicial.

Fig. 3 Localización de algunos defectos moleculares causantes de SHIGM.<sup>7</sup>



Aunque la mayoría de los pacientes con SHIGM tienen defectos en el gen CD154, se han reportado formas autosómicas recesivas y autosómicas dominantes de esta enfermedad que indica la presencia de otros defectos genéticos. Se han identificado sólo 4 familias con deficiencia de CD40. En todos los casos la enfermedad es autosómica recesiva y se ha diagnosticado en base a la falta de expresión de CD40 en la superficie de las células B y monocitos. Los hallazgos clínicos de estos pacientes son idénticos a los reportados en los pacientes con deficiencia de CD154, con infecciones recurrentes debido a bacterias oportunistas. Esta entidad se le clasifica como HIGM tipo 3.<sup>13</sup>

Otras formas de síndromes de Híper-IgM causan defectos intrínsecos en las células B. La deficiencia del inductor de activación de citidina desaminasa (AID) en humanos fue identificado en el análisis de familias con SHIGM con herencia autosómica recesiva. El mecanismo de acción de AID es todavía debatido, sin embargo, diversas líneas de investigación indican que AID es una enzima reparadora de DNA.<sup>14</sup> El número de células B y T es normal, la proporción de células B de memoria (CD27+) es normal, pero sin cambio de isotipo (IgM+). La deficiencia de AID en pacientes con HIGM se denomina HIGM tipo 2.<sup>15</sup>

Se han reportado algunos casos de deficiencia de Uracil N-glicosilasa (UNG) en humanos. En todos los casos ambos alelos están mutados. Las 4 mutaciones identificadas en estos pacientes están localizadas en la región catalítica de la proteína que afecta la expresión tanto de UNG1 y UNG2. UNG media la desglicosilación y remueve los residuos de deoxiuridina. La deficiencia de UNG lleva a la inhabilidad de remover los residuos generados por AID con lo cual se acumulan lesiones en la replicación del DNA afectando la recombinación del cambio de isotipo. En ratón y en humanos el gene de UNG tiene dos isoformas: UNG 1 y UNG 2. UNG1 se expresa en mitocondrias y UNG2 es una proteína nuclear expresada en células en proliferación. UNG2 está asociada al complejo de proteínas de reparación de DNA, el cual es importante en la hipermutación somática y cambio de isotipo.<sup>16</sup> El fenotipo de los pacientes con deficiencia de UNG es que tienen defectos profundos en el cambio de isotipo con muy bajos niveles de IgG e IgA y altas concentraciones de IgM. La activación *in vitro* de las células B de los pacientes con IL-4, falla en inducir cambio de isotipo. Los pacientes tienen números normales de células de memoria (CD27+) que expresan IgM.<sup>9</sup> Los pacientes con HIGM y deficiencia de UNG se les denomina HIGM tipo 5<sup>17</sup>, su presentación clínica es la menos agresiva de todas las formas anteriores, pudiendo presentarse el debut entre la primera y la segunda década de vida, sin observarse infecciones por agentes oportunistas.

## **JUSTIFICACION**

El diagnóstico molecular, en la medicina moderna representa la oportunidad de contar con diagnósticos más precisos, conocimiento a fondo de la fisiopatología de los eventos condicionantes de la enfermedad y esclarece la posibilidad de contar con más y mejores blancos terapéuticos; pero sin duda una de sus aplicaciones a futuro será, en medida de lo posible, en un inicio el consejo genético y posteriormente, la terapia génica. Con este trabajo queremos demostrar la importancia que tiene el diagnóstico molecular en los pacientes con diagnóstico clínico de SHIGM, ya que esta es la única forma de tener el diagnóstico de certeza para dicho

cuadro teniendo como consecuencia la posibilidad de tratar al paciente de forma más eficaz y oportuna. Todo esto requiere personal capacitado en el manejo de técnicas de biología molecular y en informática para el manejo de los equipos especiales para la interpretación de la información. Si bien esta tecnología demuestra ser fundamental para un diagnóstico preciso, actualmente en nuestro país, los altos costos en los reactivos, los equipos y la capacitación del personal, representan una limitante importante para encontrar estos medios en más hospitales y laboratorios, situación que con el tiempo y el aumento en la demanda esperamos que se revierta. Este trabajo tiene como fin ser punta de lanza para realizar consejo genético en familias portadoras y en un futuro poder ayudar a sentar bases para terapia genética.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El entendimiento de las bases moleculares de las inmunodeficiencias primarias, es una herramienta fundamental tanto para conocer más a fondo los mecanismos funcionales de los componentes del sistema inmune, dar un panorama más amplio de las interacciones responsables de patologías y en la generación de nuevas técnicas diagnósticas y blancos terapéuticos.<sup>7</sup>

A pesar del diagnóstico clínico sugestivo de HIGM, el cual muestra cierta similitud en los pacientes con este síndrome, el diagnóstico definitivo es mediante la demostración de la mutación específica; la importancia de esto radica no solo en confirmar el diagnóstico, sino también, en la implementación de una estrategia terapéutica específica para cada mutación, un ejemplo de esto lo encontramos en la HIGM tipo 1 y la tipo 3, ya que mientras la primera es una indicación clara de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, la segunda no tiene indicación para este manejo. Otro punto importante es la dificultad que representa hacer diagnóstico molecular en México.<sup>2,18</sup>

Por tal motivo el presente trabajo pretende describir las manifestaciones clínicas de cada paciente con HIGM y caracterizar la mutación específica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe la presencia de mutaciones genéticas en moléculas coestimuladoras como CD40 y CD154 (CD40L) en pacientes con diagnóstico clínico de HIGM?

## **OBJETIVOS**

### GENERAL:

Determinar la expresión y en su caso si existe un defecto molecular, en pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico clínico de Síndrome de Híper IgM (SHIGM).

### ESPECÍFICO:

1. Describir las características clínicas de los pacientes y si el número de pacientes lo permite, buscar si existe correlación entre alguna de las características clínicas y la alteración molecular.

### **METODOLOGÍA**

1. Se incluirán pacientes con diagnóstico de CVID o SHIGM procedentes del Instituto Nacional de Pediatría, Centro Médico de Occidente, Hospital Universitario y de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Monterrey Nuevo León.
2. El análisis molecular se llevará a cabo en el CINVESTAV por el M. en C. Alexander Vargas Hernández.

### **CONSIDERACIONES ETICAS**

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Titulo 2°, Capítulo III de la Investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34 – 39.

Ver anexo 2.

### **TIPO DE ESTUDIO:**

Estudio descriptivo, observacional.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Se incluirán en este estudio, pacientes con diagnóstico clínico previo de HIGM, según los criterios establecidos para el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias<sup>19</sup>, que asistan para su evaluación a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría Ssa, Centro Médico de Occidente, al Hospital Universitario y de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Monterrey Nuevo León; y que los padres hayan autorizado su inclusión en el estudio.

### **MUESTRA**

Pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de SHIGM que acudan a consulta al Hospital Universitario de Monterrey, a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría Ssa, Centro Médico de Occidente; Hospital Universitario y de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Monterrey Nuevo León

## UBICACIÓN GEOGRAFICA DEL ESTUDIO

Hospital Universitario de Monterrey, en Monterrey Nuevo León; Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Monterrey Nuevo León, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría Ssa, Centro Médico de Occidente, Departamento de Biomedicina CINVESTAV-IPN, en México D.F.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todos los pacientes con diagnóstico clínico de SHIGM que sean evaluados en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Universitario de Monterrey, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Monterrey Nuevo León, Centro Médico de Occidente,
2. Cualquier género
3. Cuyos padres y/o tutores acepten mediante la firma de un formato de consentimiento informado participar en el estudio. Se solicitara también firma de consentimiento informado a aquellos pacientes que cuenten con 12 años de edad o mayores.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Aquellos pacientes en los que se detecten causas secundarias de hipogammaglobulinemia Ver Anexo 1.
2. Pacientes que reciban fármacos inmunosupresores

## VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Se medirá en relación al calendario en días, meses y años, cumplidos hasta el momento de entrar en el estudio.	La edad será expresada en meses cumplidos	Cuantitativa continua
Origen	Lugar de nacimiento del paciente	Se utilizara el acta de nacimiento para determinar el lugar de origen	Acta de Nacimiento	Cualitativa
Género	Sexo biológico del paciente	Se utilizará el acta de nacimiento para determinar sexo biológico del paciente	Acta de Nacimiento 1.- Masculino 2.-Femenino	Cualitativa

Edad de inicio	Edad del paciente cuando inició con los procesos infecciosos	Se mediar en relación al calendario en días, meses y años.	Calendario En meses cumplidos	Cuantitativa continua
Fecha de diagnóstico	Fecha en la cual se estableció el diagnóstico clínico de SHIGM	Se medirá de acuerdo a la fecha establecida para dicho diagnóstico en relación al calendario	Calendario Día, mes y año	Cuantitativa
Historia de Neumonía	Número de veces que el paciente ha sido diagnosticado con neumonía, bronconeumonía, pulmonía o cualquier otro sinónimo	Se tomará como verdadero cuando el diagnóstico haya sido hecho por un médico o se tenga documentación radiográfica del cuadro.	Número de cuadros, reportes de radiografía y cultivos	Cualitativa
Antecedente de neumonía asociada a <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Invasión del parénquima pulmonar por el microorganismo <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Durante el proceso neumónico se observó un patrón intersticial en la radiografía de tórax, evidencia de quistes de <i>Pneumocystis</i> en tejido pulmonar (biopsia) y/o secreción pulmonar obtenida por lavado bronquioloalveolar durante una broncoscopia, o intubación traqueal.	Reporte de Rx, reporte de cultivo o de patología 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Sinusitis	Infección de senos paranasales diagnosticada por médico por cuadro clínico o estudios de imagen.	Cuadros consignados en el expediente clínico	Reporte de Rx o TAC de SPN Reporte de cultivo 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Otitis media	Infección de oído medio diagnosticada por médico por cuadro clínico	Cuadros consignados en el expediente clínico	Diagnóstico Médico Reporte de cultivos 1. Si 2. No	Cualitativa

Antecedente de Meningitis	Afectación de las Meninges secundaria a proceso infeccioso viral o bacteriano.	Diagnóstico clínico de meningitis o líquido cefalorraquídeo alterado	Expediente clínico 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Diarrea crónica o recurrente	Evacuaciones disminuidas en consistencia en número de 5 o más al día con duración mayor de 10 días o que se presentan en más de dos ocasiones por año	Diagnóstico clínico y consignado en el expediente clínico	Reporte de bacteriología o parasitología 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Diarrea asociada a <i>Cryptosporidium</i>	Invasión del sistema digestivo por el microorganismo <i>Cryptosporidium</i>	Observación de quistes de <i>Cryptosporidium</i> en heces y tinción de kinyoun.	Reporte de parasitología 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Otras infecciones serias	Se consignará si es el caso la historia de:  Celulitis  Abscesos  Osteomielitis  Otras	De acuerdo a información disponible en el expediente clínico	Reportes de laboratorio de bacteriología y en su caso parasitología, etc.	Cualitativa
Linfadenopatía	Aumento en el tamaño de algún ganglio linfático en cualquier región anatómica	Aumento del tamaño de los ganglios linfáticos encontrado durante la exploración física	Expediente clínico y exploración física 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Hepatomegalia	Aumento en las dimensiones normales del hígado.	El hígado se encuentra incrementado de tamaño durante la exploración física y/o estudio de gabinete (ultrasonido)	Reporte de exploración física o ultrasonido 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Antecedente de colangitis esclerosante	Inflamación de los conductos biliares hepáticos.	Diagnóstico de colangitis esclerosante en biopsia de hígado	Reporte de Patología en biopsia	Cualitativa

			1.-Si 2.-No	
Datos clínicos de autoinmunidad	Actividad de los componentes inmunitarios contra estructuras propias del huésped	El paciente ha presentado datos de autoinmunidad valorado por inmunólogo	Expediente clínico 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Fecha de inicio de datos clínicos de autoinmunidad	Fecha en la que el paciente inició con los datos clínicos de autoinmunidad	Se medirá en relación al calendario, en días, meses y años desde la fecha en que inicio con datos de autoinmunidad	Calendario Día, mes y año	Cuantitativa
Datos de malignidad	El paciente presenta datos clínicos de enfermedad neoplásica	Se medirá en relación a resultados de patología o clínica que lo justifiquen en el expediente clínico	Expediente clínico 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Serología viral positiva	Detección de anticuerpos específicos contra agentes virales	Se realizaron estudios de serología viral en el paciente, de ser especificar si fue positiva o no	Expediente clínico 1.-Si 2.-No	Cualitativa
IgG sérica diagnóstico	Concentración sérica de IgG en mg/dL	Se medirá la concentración sérica de IgG y se compara con los rangos normales para la edad y género del paciente.	mg/dL	Cuantitativa continua
IgG sérica actual	Concentración sérica de IgG en mg/dL	Valor en mg/dl de IgG en la última determinación disponible	mg/dL	Cuantitativa
IgM sérica diagnóstico	Concentración sérica de IgM en mg/dL	Se medirá la concentración sérica de IgM y se compara con los rangos normales para la edad y género del paciente.	mg/dL	Cuantitativa
IgA sérica diagnóstico	Concentración sérica de IgA en mg/dL	Se medirá la concentración sérica de IgA y se compara con los rangos normales para la edad y género del paciente.	mg/dL	Cuantitativa

IgE sérica al diagnóstico	Concentración sérica de IgE en UI/L	Se medirá la concentración sérica de IgE y se compara con los rangos normales para la edad y género del paciente.	mg/dL	Cuantitativa
Presencia de Isohemaglutininas	Presencia de anticuerpos específicos contra antígenos de superficie presentes en el eritrocito.	Se determinará de acuerdo con el grupo sanguíneo bajo los siguientes criterios: 1. Si Gpo A → Ab vs B 2. Si Gpo B → Ab vs A 3. Si Gpo AB → No Ab 4. Si Gpo O → Ab vs A y B  Determinadas por coagulación de eritrocitos del grupo sanguíneo mencionado en contacto con el suero del paciente	Reacciones cruzadas con los reactivos específicos. 1.- Si 2.-No	Cualitativa
Neutropenia	Presencia de valores disminuidos en cifras de neutrófilos	Se compara en relación a los valores normales para edad y género.	1.->1000 y <1500/mm <sup>3</sup> 2. >500 y < 1000/mm <sup>3</sup> 3. < 500/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa
Anemia	Disminución en la concentración de Hemoglobina transportada en el eritrocito	El paciente ha presentado anemia, valor de Hb por debajo de 2 ds para su edad, en caso positivo se encontró (anemia hemolítica) o no Coombs positivo	Escala de valores normales de Hemoglobina 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Plaquetopenia	Disminución en el número absoluto de plaquetas en sangre.	El número de plaquetas por microlitro se encuentra por debajo del valores de referencia del laboratorio de cada hospital	Escala de valores normales de plaquetas 1. 100 mil a 149000	Cualitativa

			2. 50 mil a 99000 3. < 50 mil	
Leucocitos	Valor absoluto de leucocitos en sangre	Cantidad de leucocitos/ $\mu$ L determinadas por citometría de flujo en sangre periférica	Leucocitos/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa
CD 154	Molécula coestimuladora expresada en linfocitos T CD4 activados	Expresión de CD154 determinada por citometría de flujo en linfocitos T de sangre periférica	Autoanalizador para citometría de flujo 1.-Si 2.-No	Cualitativa
CD 154	Molécula coestimuladora expresada en linfocitos T CD4 activados	Mutaciones en el gen que codifica para CD154 determinada por amplificación por PCR de cDNA y secuenciación directa	Mutación en el gen 1.-Si 2.-No Tipo de mutación	Cualitativa
CD40	Molécula coestimuladora expresada constitutivamente en linfocitos B	Expresión de CD40 determinada por citometría de flujo en linfocitos B de sangre periférica	Autoanalizador para citometría de flujo 1.-Si 2.-No	Cualitativa
CD40	Molécula coestimuladora expresada constitutivamente en linfocitos B	Mutaciones en el gen que codifica para CD154 determinada por amplificación por PCR de cDNA y secuenciación directa	Mutación en el gen 1.-Si 2.-No Tipo de mutación	Cualitativa
GGIV	Inmunoglobulinas sustitutivas para el manejo de pacientes con inmunodeficiencias primarias	El paciente recibe GGIV de reemplazo	Expediente clínico 1.-Si 2.-No	Cualitativa
Dosis de GGIV	Dosis en mg/kg de medicamento	Especificar la dosis de GGIV que recibe el	Expediente clínico Última dosis en	Cuantitativa

		paciente	mg/kg de peso	
Esteroide	Corticoesteroides orales en el manejo de fenómenos de autoinmunidad	El paciente recibe o no esteroide	Expediente clínico 1.-Si 2.-No Dosis y tiempo	Cualitativa
Inmunosupresor	Terapia empleada en el manejo del paciente con fenómenos de autoinmunidad	El paciente recibe o no inmunosupresor	Expediente clínico 1.-Si 2.-No Fármaco, dosis y tiempo	Cualitativa
TMP/sulfametoxazol	Terapéutica empleada como profilaxis para infección de <i>Pneumocystis jiroveci</i>	El paciente recibe profilaxis con TMP/sulfametoxazol	Expediente clínico 1.-Si 2.-No Dosis	Cualitativa
Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos	Medicamento empleado para estimular la síntesis leucocitaria en medula ósea	El paciente ha recibido factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos como parte del tratamiento de neutropenia	Expediente clínico 1.-Si 2.-No Dosis, tiempo	Cualitativa
TCPH	Terapéutica empleada en casos indicados para el manejo de inmunodeficiencias primarias secundarias a defecto celular	El paciente ha recibido TCPH o no	Expediente clínico 1.-Si 2.-No	Cualitativa

### **INSTRUMENTO DE MEDICIÓN**

Para la recolección de la información se empleará un formato de Historia Clínica modificada. Ver Anexo 3.

### **PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACION**

El estudio está diseñado para la identificación de mutaciones en moléculas de coestimulación CD40 y CD40L (CD154) en pacientes con diagnóstico de SHIGM, así como la descripción de las características clínicas correspondientes. Por lo anterior describiremos la frecuencia absoluta y

relativa de los hallazgos demográficos y clínicos de los pacientes con SHIGM así como la descripción de las alteraciones inmunológicas encontradas en la producción de anticuerpos, descripción de la población de linfocitos T, células NK, monocitos, subpoblaciones de Linfocitos B. Se describirán la frecuencia de expresión de CD154, CD40 en los pacientes con HIGM así como la mutación encontrada en las moléculas mencionadas.

### **CRONOGRAMA**

Recopilación de información de expediente clínico Julio – Agosto 2011

Interpretación de resultados Septiembre – Octubre 2011

Redacción de informe final Noviembre – Diciembre 2011

Entrega de informe final

## RESULTADOS

### Datos generales

Se analizaron un total de ocho pacientes, de los cuales 6 fueron del sexo masculino (75%) y 2 del sexo femenino (25%). Dos de los pacientes son hermanos, el resto provienen de familias no relacionadas, y no tienen antecedentes familiares de la enfermedad.

El 62.5% presentó sintomatología antes del año de edad, y para los 3 años de edad todos habían ya iniciado con los síntomas, con un rango de presentación de 1 a 30 meses.

A los 4 años de edad el 62.5% ya contaba con el diagnóstico de SHIGM. La mediana de edad al diagnóstico fue de 24 meses, con un rango de 6 meses hasta 73, y se encontró un retraso en el diagnóstico de hasta 67 meses posteriores a la presentación de los síntomas. Solo un paciente se diagnosticó al momento del inicio de los síntomas, por ser hermano del P5 ya diagnosticado.

Todos los pacientes se encuentran vivos a la fecha en un rango de edad que va de los 31 meses a los 11 años.

Todos los pacientes recibieron la vacuna BCG y ninguno desarrolló infección diseminada por el bacilo de Calmette-Guérin.

Cuadro 1.

	<b>Sexo</b>	<b>Historia familiar</b>	<b>Edad inicio síntomas</b>	<b>Edad diagnóstico</b>
<b>P1</b>	masculino	No	6 meses	73 meses
<b>P2</b>	masculino	No	5 meses	7 meses
<b>P3</b>	masculino	No	18 meses	58 meses
<b>P4</b>	femenino	No	30 meses	48 meses
<b>P5</b>	masculino	sí (hermano P6)	1mes	18 meses
<b>P6</b>	masculino	sí (hermano P5)	6 meses	6 meses
<b>P7</b>	masculino	No	28 meses	30 meses
<b>P8</b>	femenino	No	4 meses	18 meses

## Cuadro Clínico.

Cuadro 2. Infecciones y gérmenes aislados

Pacientes	Infecciones de vías aéreas superiores	Neumonía	Gastrointestinal	Otras infecciones
P1	Faringitis 6/año	Cada mes, sin aislamiento en la mayoría, Pseudomonas y Candida en una ocasión con insuficiencia respiratoria y secuelas pulmonares	No	Pb. intrauterina por CMV* (calcificaciones periventriculares + retraso psicomotor)
	Otitis 4/año			
P2	Pansinusitis maxilar y etmoidal	Neumonía intersticial a los 5 meses por Virus Parainfluenza II con insuficiencia respiratoria	Úlceras orales	Fiebre de larga evolución con respuesta a tratamiento con macrólido
		Neumonía a los 8m sin germen aislado		
P3	Sinusitis cada 2-3 semanas	2 cuadros sin aislamiento, una ocasión complicada con derrame pleural	Giardiasis de repetición	---
	Otitis media crónica, otitis media supurada 10/año			
P4	Faringitis 1/mes, SBHA*, S. aureus, E. coli, K. pneumoniae	Neumonía intersticial en 2 ocasiones pb. P. jirovecii no confirmado	No	Infección por Citomegalovirus Adenitis cervicales deformantes con fiebre de larga evolución Conjuntivitis recurrente por E.coli y Klebsiella pneumoniae
	Otitis media crónica supurada			
P5	Otitis media aguda supurada 6/año	3 episodios: a los 11 meses, 6años 10meses y 7 años 11meses	No	Celulitis en región inguinal izquierda 12x5cm con ulceración, aislamiento de P. aeruginosa, E.coli y C. albicans Infección urinaria por C. albicans
P6	Rinofaringitis 1/mes	2 ocasiones, a los 6 meses y 2 años 3 meses	Diarrea recurrente	---
P7	Sinusitis 2/año, Otitis 1/año, Serratia marcescens y Klebsiella pneumoniae	1 cuadro al año de edad sin aislamiento	No	---
P8	Sinusitis 2/año Otitis 6/año,	1-2 episodios/año, se identificó en una ocasión M. pneumoniae Neumonía intersticial por CMV*, con secuelas pulmonares: bronquiectasias saculares, dependiente de oxígeno	Diarrea recurrente por Salmonella	Miocarditis por CMV* con secuela de cardiomegalia Hepatopatía inflamatoria inespecífica

+ CMV Citomegalovirus, \* SBHA Estreptococo beta hemolítico del grupo A

## Tratamiento.

Todos los pacientes, una vez establecido el diagnóstico reciben tratamiento con infusión de gammaglobulina intravenosa, con intervalos de cada 22 a cada 30 días. De igual forma todos excepto uno reciben Trimetopim-Sulfametoxazol como profilaxis para la infección por *Pneumocystis jiroveci*. Sólo dos pacientes han requerido del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos para manejo de la neutropenia. En ningún caso hasta el momento se ha realizado trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

## Laboratorio

En cuanto a los estudios de laboratorio, en la biometría hemática, los hallazgos más frecuentes fueron anemia y neutropenia en el 50% de los pacientes. Se encontró leucopenia en un caso (2100 cels/ml), el resto con un rango de 5,600 a 14,200 cels/ml. El recuento plaquetario fue normal en todos los pacientes.

En cuanto a los niveles de inmunoglobulinas, en todos se reportaron niveles bajos de IgG, IgA e IgE. Los niveles de IgM se encontraron elevados en 37.5% y normales en 62.5%.

Cuadro 3. Valores de Inmunoglobulinas al diagnóstico

	Neutrófilos	IgM (mg/dL)	IgG (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgE (UI/ml)
P1	2630	179	286	<5	<18
P2	583	69	13	8	6
P3	5700	329	57	5	2.7
P4	810	1,475	7.95	24.5	15.4
P5	3100	81.2	201	<0.055	<1
P6	200	137	705	<23.6	-
P7	200	83.4	33.3	6.67	0.4
P8	-	3,530	24.1	8.2	5.4

En cuanto al análisis molecular se encontró defecto de CD40L (CD154) en 5 pacientes correspondiente al Síndrome de Híper IgM tipo 1, en 2 una mutación en el gen que codifica la Citidina Desaminasa Inducida por Activación (AID), Síndrome de Híper IgM tipo 2. Y en un paciente no se ha documentado la mutación. Las mutaciones se describen en el Cuadro 4.

Cuadro 4.

	<b>Gen</b>	<b>Mutación cDNA</b>	<b>Tipo mutación</b>	<b>Expresión CD40L</b>
<b>P1</b>	AID	Delección de 30 pares de bases	Pérdida de 30 aa (Exón 4)	Disminuida
<b>P2</b>	CD40L	Delección de 63 pares de bases	Pérdida de 30 aa (Exón 4)	Presente
<b>P3</b>	CD40L	cC373 → T	Puntual	Ausente
<b>P4</b>	AID	Delección de 30 pares de bases	Pérdida de 30 aa (Exón 4)	Disminuida
<b>P5</b>	CD40L	cC368A → A	Puntual	Ausente
<b>P6</b>	CD40L	cC368A → A	Puntual	Ausente
<b>P7</b>	CD40L	cC730 → T	Puntual (codón de paro prematuro, posición 220)	Ausente
<b>P8</b>	-	-	-	Presente

## DISCUSIÓN

Los Síndromes de Híper IgM son un grupo de inmunodeficiencias primarias caracterizadas por la señalización defectuosa de CD40 por las células B afectando la recombinación somática que permite el cambio de isotipo y la hipermutación somática. Como consecuencia los pacientes con Híper IgM tienen concentraciones séricas bajas de IgG e IgA y normales o elevadas de IgM, llevando a un incremento en la susceptibilidad a infecciones.<sup>7</sup> La forma más común de síndrome de Híper IgM es ligada al X y se debe a mutaciones del gen que codifica la proteína ligando de CD40 (CD154) expresada por linfocitos T CD4+ activados. Otros cuatro genes, expresados por células B, se han asociado con un fenotipo Híper IgM. Mutaciones de CD40, receptor de CD40L, causa una rara forma autosómica de Híper IgM con un fenotipo clínico similar a la deficiencia de CD40L. Mutaciones de la citidina desaminasa inducida por activación (AID) y la glucosilasa de uracilo (UNG), ambas expresadas por linfocitos B foliculares, llevan a recombinación deficiente y por lo tanto a alteración en el cambio de isotipo y la hipermutación somática. Mutaciones del Modulador Esencial del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NEMO), un gen asociado al cromosoma X, resulta en displasia ectodérmica hipohidrótica e inmunodeficiencia que puede cursar con niveles elevados de IgM y bajos del resto de las inmunoglobulinas.

Las publicaciones relacionadas al síndrome de Híper IgM incluyen datos clínicos y de laboratorio en un número limitado de pacientes dado lo raro de este padecimiento, la mayoría describen casos de Híper IgM tipo 1, y rara vez se incluyen a pacientes con otro tipo, por lo que la mayoría de la experiencia en este grupo de inmunodeficiencias es acerca de la deficiencia de CD40L (CD154) dado que el número de casos reportados de los otros tipos es muy pequeño para permitir hacer conclusiones.<sup>10</sup>

El registro de estos pacientes provee la oportunidad de estimar la incidencia, describir las características demográficas, y los datos clínicos que llevan a la sospecha diagnóstica, con la confirmación por el análisis molecular, todo con el fin de dar a conocer estas enfermedades poco frecuentes y permitir llevar a cabo un diagnóstico oportuno e inicio de tratamiento que permita una disminución de las complicaciones y la mortalidad, así como establecer nuevos blancos terapéuticos y proporcionar consejo genético a las familias.

La incidencia ha sido difícil de establecer en todos los países, no sólo para el Síndrome de Híper IgM sino para todas las inmunodeficiencias primarias, por lo que se han organizado esfuerzos internacionales para llevar un registro de estas enfermedades. En muchas ocasiones la información acerca de una inmunodeficiencia primaria específica se reporta como un porcentaje del total de pacientes registrados con inmunodeficiencias primarias y no como incidencia o prevalencia.

En registros de Europa, Asia y Sudamérica los pacientes con Síndrome de Híper IgM constituyen del 0.30% al 2.9% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias. En el Registro de España se reportó una incidencia de todas las formas de Híper IgM de 1:20 millones de recién nacidos vivos, en el Registro de Estados Unidos de 1:1,000,000 de recién nacidos vivos y en el Registro Argentino de 1984-2005 se reportó un total de 20 pacientes con Síndrome de Híper IgM.<sup>28</sup> En el Segundo Reporte de Inmunodeficiencias Primarias en Latinoamérica se reportaron 56 pacientes con Síndrome de Híper IgM.<sup>18</sup>

Sin embargo aún existe una subestimación de la incidencia de la enfermedad, debido al subregistro y subdiagnóstico.

### **Datos generales.**

El 75% de los pacientes analizados son del sexo masculino, en las series de casos donde se han incluido pacientes con SHIGM de los diversos tipos se ha reportado un predominio del sexo masculino 87.5%<sup>22</sup> al 93%<sup>25</sup>, lo cual corresponde con un predominio del Síndrome de Híper IgM tipo 1.

Todos los pacientes se encuentran vivos a la fecha, con edades de su último seguimiento entre los 2 años 7 meses y 11 años 3 meses. En otras series se han incluido pacientes desde 1 mes hasta 29 años.<sup>23,46</sup>

En el Registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias se reportó una sobrevida de 20% a los 25 años, y en el registro de los Estados Unidos una sobrevida >20 años del 18%. De nuestros pacientes con síndrome de Híper IgM aun falta continuar un seguimiento a largo plazo, ya que a la fecha el mayor cuenta con tan solo 11 años de edad.

En cuanto a los antecedentes familiares, dos de los pacientes son hermanos y el resto no tiene antecedentes de la enfermedad. En la literatura se ha reportado la presencia de antecedentes familiares en 43.7%<sup>22</sup>-81%<sup>1,25</sup>.

### **Cuadro Clínico.**

La edad de inicio de la sintomatología concuerda con lo reportado previamente, el 62.5% presentó infecciones de vías respiratorias de repetición antes del año de edad y todos antes de los 3 años de edad (30 meses).<sup>1,13, 22, 25</sup> Así como la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 4 años.<sup>1</sup>

La edad de diagnóstico es menor en pacientes nacidos dentro de una familia con antecedente de un miembro afectado. Sin embargo solo 1/3 de los pacientes nacidos en una familia con el antecedente de un miembro afectado se diagnostican exclusivamente por este antecedente previo al inicio de las manifestaciones clínicas.<sup>1</sup> En nuestro caso 2 pacientes son hermanos, y el diagnóstico se realizó posterior al inicio de la sintomatología pero a una edad más temprana que el resto de los pacientes (6 meses).

El intervalo más largo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 6 años. Se ha visto que el diagnóstico es más temprano en pacientes que presentan neumonía por *P. jiroveci*<sup>1</sup>.

La presencia de infecciones sinopulmonares recurrentes es una consecuencia de la inmunodeficiencia humoral en este síndrome. Un cuadro similar al visto en otras formas de inmunodeficiencia humoral con infecciones del trato respiratorio que potencialmente llevan a bronquiectasias, infecciones de senos paranasales y oído.<sup>10</sup> En nuestra serie se encontró Sinusitis en el 62.5% de los pacientes, otitis recurrente 62.5%. Neumonía es la infección más prevalente, reportándose en todos los pacientes.

Las infecciones oportunistas son un dato clínico importante, y es un punto inicial para la sospecha diagnóstica. Cerca de la mitad de los pacientes con síndrome de Híper IgM tipo1 presentan infecciones oportunistas como neumonía por *P. jiroveci* o micobacterias, infecciones gastrointestinales por *Cryptosporidium* e infecciones diseminadas por Citomegalovirus, además de ser una causa significativa de muerte.

Se ha reportado previamente infección por *P. jiroveci* hasta en el 50% de los pacientes<sup>1,25</sup>. En nuestra serie solo en el caso de la paciente con mutación en AID se reportó en 2 ocasiones una probable neumonía por *P. jiroveci* pero no se confirmó.

En nuestra serie no se reportaron casos de infección por *Cryptosporidium* otra infección frecuente en estos pacientes. Puede ocurrir criptosporidiosis intestinal crónica sintomática que lleva a falla para crecer y pérdida de peso con diarrea persistente. Estudios moleculares para la detección de infección por *Cryptosporidium* como la reacción en cadena de la polimerasa para la amplificación del ADN del parásito ha demostrado que la infección subclínica es frecuente y que en muchos casos no es detectable mediante microscopía, sino únicamente mediante pruebas moleculares.<sup>10</sup> La colangiopatía, con el hallazgo del *Cryptosporidium* en el árbol biliar es una complicación común de la infección clínica o subclínica por este microorganismo, con el desarrollo de colangitis esclerosante que potencialmente lleva a cirrosis con el riesgo de colangiocarcinoma.<sup>1,21,10</sup>

En ninguno de los pacientes analizados se han reportado infecciones por *Cryptosporidium*, tampoco casos de diarrea crónica, pero sí diarrea aguda y recurrente en 2 de ellos, pero no se ha determinado el agente causal, solamente en un caso se aisló *Salmonella*. Sólo 6% de pacientes de la serie Lee con mutación en el gen de CD40L con un fenotipo leve, no presentaron infecciones por *P jiroveci* ni *C. parvum*.<sup>25</sup>

Uno de nuestros pacientes cursa con hepatopatía inflamatoria inespecífica y enfermedad inflamatoria intestinal. En general, no se han encontrado en nuestros pacientes complicaciones como la colangitis esclerosante, que en algunas series se ha reportado una incidencia de 6%.<sup>1,22</sup>

La infección por Citomegalovirus puede ser grave en estos pacientes, con infección diseminada que puede ser la presentación inicial de la enfermedad.<sup>1,10</sup> Dos de nuestros pacientes han cursado con infecciones por Citomegalovirus, uno de los cuales con desarrollo de neumonitis intersticial y miocardiopatía dilatada.

Un paciente de los que se reportaron con Síndrome de Híper IgM tipo 2 cursó con presencia de adenopatías cervicales de larga evolución.

No se han reportado casos de neuroinfecciones en nuestros pacientes, en contraposición al 14% en la serie de Winkelstein<sup>1</sup>.

### **Laboratorio.**

El hallazgo hematológico más común fue la neutropenia en el 50% de los pacientes. La neutropenia es un hallazgo frecuente en los pacientes con deficiencia de CD40L (CD154), se ha reportado en un 50-60%<sup>1,10,25</sup>. El curso de la neutropenia puede ser transitorio o prolongado y persistente. Se ha sugerido que la causa es una falla de estimulación mediada por CD40L de los precursores mieloides.

Las complicaciones por autoinmunidad son relativamente frecuentes en pacientes con defectos en la señalización de CD40. Las células B maduras de pacientes con deficiencia de CD40L expresan una alta proporción de anticuerpos auto-reactivos que sugieren un rol de la interacción CD40L/CD40 en el desarrollo de tolerancia periférica de las células B. Se ha reportado el desarrollo de artritis seronegativa, enfermedad intestinal inflamatoria, trombocitopenia y anemia hemolítica.

En nuestra serie se presentó anemia en el 50%, pero sólo un caso de anemia hemolítica y no se encontró trombocitopenia.

El 75% de los pacientes presentaron expresión disminuida o ausente de CD40L, 25% disminuida (pacientes con mutación en AID), 50% ausente, 25% presente. En la serie de Gilmour todos los pacientes en quienes se realizó el diagnóstico molecular no presentaron expresión de CD40L (CD154), en los pacientes con expresión disminuida no se confirmó el diagnóstico.<sup>23</sup>

Los niveles de IgM se encontraron elevados en 37.5% y normales en 62.5%. En todos se encontraron niveles bajos de IgG, IgA, IgE. Se encuentra reportado en la literatura que cerca del 50% de los pacientes tiene niveles de IgM normales al diagnóstico.<sup>1,2,10,23</sup> Los niveles del resto de las inmunoglobulinas siempre se encuentra alterado.<sup>23</sup>

En nuestra serie los niveles de CD3+ fueron normales, CD4+ elevados en el P1 y P2, bajos en el P4, CD8+ bajos en el P3 y normales en el resto, CD16/56+ fueron normales en todos los pacientes en quienes se realizó (no hay valores en el P6 y P8), CD19+ elevado en el P1 y P2, no se realizó en el P6 y P8, fue normal en el resto.

En el Síndrome de Híper IgM tipo 1 se han reportado niveles de CD4+ y CD8+ normales.<sup>2</sup> En la serie de Ferrari con pacientes con Híper IgM tipo 3 el número de CD3+, CD4+, CD19+ fue normal y CD8+ bajo en 2 de 3 pacientes de la serie de Ferrari.<sup>13</sup>

Las mutaciones del gen que codifica la proteína CD40L (CD154) se han encontrado con mayor frecuencia en el Exon-5, sin embargo son muy heterogéneas, incluyen: mutaciones sin sentido, con pérdida de sentido, errores de lectura, inserciones, deleciones, y están distribuidas a través del gen que consiste en 5 exones y 4 intrones, 12 pares de kilobases.<sup>13,26</sup> Pero es importante mencionar que no existe correlación entre el sitio de la mutación y el fenotipo clínico.<sup>13</sup>

El 62.5% presentaron Síndrome de Híper IgM tipo 1 con mutaciones en el gen que codifica la proteína CD40L (pacientes 2,3 y 5-8), el 25% Síndrome de Híper IgM tipo 2 con mutaciones en el gen que codifica la citidina desaminasa inducida por activación (pacientes 1 y 4). En la serie de Lee en que se analizaron 140 pacientes el 70% tuvo mutación en el gen que codifica la proteína CD40L, el 2.8% en AID, 0.75% en UNG.<sup>25</sup>

### **Tratamiento.**

La piedra angular del tratamiento es la inmunoglobulina intravenosa. La dosis es de 400-600mg/kg al mes. Todos nuestros pacientes han sido tratados con inmunoglobulina intravenosa a las dosis convencionales, el uso de trimetoprim-sulfametoxazol para profilaxis de infección por *P. jiroveci* en 87.5% de los pacientes y el uso de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos en 25% de los pacientes.

En la serie de Winkelstein el 100% recibió tratamiento con IgIV, el 53% profilaxis con TMP-SMX, el 23% con factor estimulante de colonias de granulocitos, y transplante de médula ósea 6%<sup>1</sup>.

Desde 1995 se ha reportado el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con éxito en el tratamiento de estos pacientes. Hasta el momento en ninguno de nuestros pacientes se ha realizado trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El objetivo de un diagnóstico temprano y el desarrollo de tratamientos más efectivos para las infecciones por bacterias oportunistas podrían ofrecer una mejora en el curso de estos pacientes y disminuir la mortalidad por estas causas. Dar importancia a la historia familiar y el reconocimiento temprano de las características clínicas de la enfermedad permitiría un diagnóstico presintomático o temprano en muchos pacientes con esta enfermedad, con un respectivo inicio temprano del tratamiento profiláctico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winkelstein J, Marino M, Ochs H, Fuleihan R, Scholl P, Geha R, Stiehm R, Conley M. The X-linked hyper-IgM syndrome clinical and immunological features of 79 patients. *Medicine* 2003;82:373-384.
2. L.D. Notarangelo. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM). *Clin Exp Immunol*, 2000;120:399-405
3. Allen RC, Armitage RJ, Conley ME, Rosenblatt H, Jenkins NA, Copeland NG, Bedell MA, Edelhoff S, Disteche CM, Simoneaux DK, Fanslow WC, Belmont J, Spriggs MK 1993 CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science* 259:990–993
4. Aruffo A, Farrington M, Hollenbough D, Li X, Milatovich A, Nonoyama S, Bajorath J, Grosmaire LS, Stenkamp R, Neubauer M, Roberts RL, Noelle RJ, Ledbetter JA, Francke U, Ochs HD 1993 The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 72:291–300
5. DiSanto JP, Bonnefoy JY, Gauchat JF, Fischer A, De Saint Basile G 1993 CD40 ligand mutations in x-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 361:541–543
6. Fuleihan R, Ramesh N, Loh R, Jabara H, Rosen RS, Chatila T, Fu SM, Stamenkovic I, Geha RS 1993 Defective expression of the CD40 ligand in X chromosome-linked immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:2170–2173
7. Etzioni, H.D. Ochs. The Hyper IgM Syndrome – An Evolving Story. *Pediatric Research*, 2004;56:519-525
8. V. Krooten, J. Banchereau. CD40-CD40 ligand. *Journal of Leukocyte Biology* 2000; 67: 2.
9. L.D. Notarangelo, G. Lanzi, S. Peron, A. Durandy. Defects of class-switch recombination. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 855-864.
10. Davies E, Thrasher A. Update on the hyper Immunoglobuline M syndromes. *BJH* 2010; 149: 167-180.
11. Erdos M, Garami M, Rakoczi E, Zalatnai A, Steinbach A, Baumann U, Kropshofer G, Toth B, Marodi L. Neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyper-immunoglobuline M syndrome: Report of four cases and review of literature. *Clinical Immunology* 2008; 129: 455-461.
12. López-Granados E, Temmerman S, Wu L, Reynolds J, Follmann D, Liu S, Nelson D, Rauch F, Jain A. Osteopenia in X-linked hyper-IgM syndrome reveals a regulatory role for CD40 ligand in osteoclastogenesis. *PNAS* 2007;104:5056-5061.
13. S. Ferrari, S. Giliani, A. Insalaco, A. Al-Ghonaïm, A. Soresina, M. Loubser, M. Avanzini, M. Marconi, R. Badolato, A. Ugazio, Y. Levy, N. Catalan, A. Durando, A. Tbakhi, L.D. Notarangelo, A. Plebani. Mutation of CD40 gene cause autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *PNAS* 2001; 100: 12614-19.
14. Durandy, P. Revy, K. Imai, A. Fisher. Hyper-immunoglobulin M syndromes caused by intrinsic B-lymphocyte defects. *Immunological Reviews*. 2005; 203: 67-79.
15. K. Imai, Y. Zhu, P. Revy, T. Morio, S. Mizutani, A. Fischer, S. Nonoyama, A. Durando. Analisis of class switch recombination and somatic hypermutation in patients affected with autosomal dominant hyper-IgM syndrome type 2. *Clinical Immunology* 2005; 115: 277-85.
16. Schrader CE, Linehan EK, Mochegova SN, Woodland RT, Stavnezer J. Inducible DNA break in Ig S regions are dependent on AID and UNG. *J. Exp Med*. 2005; 202:561-8
17. Imai K, Slupphaug G, Lee W, Revy P, Nonoyama S, Catalan N, Yel L, Forveille M, Kavli B, Krokan H, Ochs H, Fischer A, Durandy A. Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class- switch recombination. *Nature Immunology*. 2003; 4: 1023-28.
18. Cols. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry. *Journal of Clinical Immunology*. 2007;27: 101-108.
19. Conley M E, Notarangelo L D, Etzioni A. Diagnostic criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clin. Immunol*. 1999; 93: 190-197.
20. Luttges DP, Retamal FD, Spencer YM, Carrión AF, Valenzuela MV, Navarro VS, Cornejo LM. Síndrome de Hiper-IgM en miembros de 2 familias chilenas no relacionadas: Análisis genético-molecular. *Rev. Med. Chile*. 2004; 132:1179-1188.
21. Hayward AR, Levy J, Facchetti F, Notarangelo L, Ochs HD, Etzioni A, Bonnefoy JY, Cosyns M, Weinberg A. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol*. 1997; 158: 977-83.
22. Banatvala N, Davies J, Kanariou M, Strobel S, Levinsky R, Morgan G. Hypogammaglobulinaemia associated with normal or increased IgM (the hyper IgM syndrome): a case series review. *Arch of Disease in Childhood* 1994; 71: 150-152.

23. Gilmour K C, Walshe D, Heat S, Monaghan G, Loughlin S, Lester T, Norbury G. Immunological and genetic analysis of 65 patients with a clinical suspicion of X-linked hyper-IgM. *J Clin Pathol* 2003; 56:256-262.
24. Di Santo J, Markiewicz S, Gauchat J F, Bonnefoy J Y, Fischer Alain, Saint Basile G. Brief report: prenatal diagnosis of X-linked Hyper-IgM Syndrome. *NEJM* 1994; 330(14): 969-973.
25. Lee W, Torgerson T, Schumacher M, Yel L, Zhu Q, Ochs H. Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M syndrome. *Blood*. 2005; 105 (5): 1881-1890.
26. Bajorath J, Seyama K, Nonoyama S, Ochs H, Aruffo A. Classification of mutations in the human CD40 ligand, pg39, that are associated with X-linked hyper IgM syndrome. *Protein Science*. 1996; 5: 531-534.
27. Seyama K, Osborne W, Ochs H. CD40 ligand mutants responsible for X-linked Hyper-IgM Syndrome Associate with wild type CD40 ligand. *J Biological Chemistry*. 1999; 274 (16): 11310-11320.
28. Cols. Registro Argentino de inmunodeficiencias primarias. Segundo informe. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(5): 453-460
29. García-Cruz ML, Camacho R, Ortega-Martell JA, Berron-Pérez R, Espinosa-Rosales F, Hernández-Bautista V, Rojas Garrido A. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2002; 11(2): 48-66.
30. Seyama K, Nonoyama S, Gangsaas I, Hollenbaugh D, Pabst H, Aruffo A, Ochs H. Mutations of the CD40 Ligand gene and its effect on CD40 Ligand expression in patients with X-linked Hyper IgM Syndrome. *Blood*. 1998; 92: 2421-2434.
31. Pienaar S, Eley B, Hughes J, Henderson H. X-linked Hyper IgM in an African kindred: the first report from South Africa. *BMC Pediatrics* 2003; 3:12
32. Eun-Kyeong J, Hyung-Seok K, Min Young L, et, al. X-linked Hyper-IgM Syndrome Associated with *Cryptosporidium parvum* and *Cryptococcus neoformans* Infections: the First case with molecular diagnosis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2002; 17: 116-120.
33. Zhu Y, Nonoyama S, Morio T, Muramatsu M, Honjo T, Mizutani S. Type Two Hyper-IgM Syndrome caused by mutation in Activation-Induced Cytidine Deaminase. *J Med Dent Sci* 2003; 50: 41-46.
34. Thusberg J, Vihinen M. The structural basis of hyper IgM deficiency – CD40L mutations. *Protein Engineering, Design & Selection*. 2007; 20(3): 133-141.
35. Macchi P, Villa A, Strina D, et al. Characterization of nine novel mutations in the CD40 Ligand gene in patients with X-linked Hyper IgM Syndrome of various Ancestry. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 898-906.
36. An Y, Xiao J, Jiang L, Yang X, Yu J, Zhao X. Clinical and molecular characterization of X-linked Hyper-IgM Syndrome patients in China. *Clinical Immunology*. 2010; 72: 50-56.
37. Banatvala N, Davies J, Kanariou M, Strobel S, Levinsky R, Morgan G. Hypogammaglobulinaemia associated with normal or increased IgM (the hyper IgM syndrome): a case series review. *Arch Disease in Childhood*. 1994; 71: 150-152.
38. Ma Y, Lee W, Shyur S, Lin S, Huang L, Wu J. Case Report. De Novo Mutation causing X-linked Hyper-IgM Syndrome: A family study in Taiwan. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2005; 23: 53-59.
39. López-Granados E, Cambronero R, Ferreira A, Fontan G, García Rodríguez MC. Three novel mutations reflect the variety of defects causing phenotypically diverse X-linked hyper-IgM syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2003; 133: 123-131.
40. Thomas C, Saint Basile G, Le Deist F, Theophile D, Benkerrou M, Blanche S, Fischer A. Brief report: correction of X-Linked Hyper-IgM Syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *NEJM* 1995; 333 (7): 426-429.
41. Scholl PR, O’Gorman MRG, Pachman LM, Haut P, Kletz M. Correction of neutropenia and hypogammaglobulinemia in X-linked hyper-IgM syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1998; 22: 1215-1218.
42. Bordigoni P, Auburtin B, Carret A, Schuhmacher A, Humbert JC, Le Deist F. Bone marrow transplantation as treatment for X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Bone Marrow Transplantation*. 1998; 22: 1111-1114.
43. Kato T, Tsuge I, Inaba J, Kato K, Matsuyama T, Kojima S. Successful bone marrow transplantation in a child with X-linked hyper-IgM syndrome. *Bone Marrow Transplantation*. 1999; 23: 1081-1083.
44. Fuleihan R. Hyper IgM syndrome: the other side of the coin. *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13: 528-532.
45. Rodríguez C, Carrión F, Marinovic MA, et al. Síndrome de Hiper-IgM asociado a colangitis esclerosante y neoplasia vesicular: Caso clínico. *Rev Med Chile*. 2003; 131: 303-308.
46. Hirasawa A, Sato T, Nishikawa T, et al. An adult diagnosed as Hyper-IgM Immunodeficiency Syndrome.
47. Prasad ML, Velickovic M, Weston SA, Benson EM. Mutational screening of the CD40 ligand (CD40L) gene in patients with X linked hyper Ig-M syndrome (XHIM) and determination of carrier status in female relatives. *J Clin Pathol* 2005;58:90-92.

## ANEXO 1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

### DROGAS QUE LA INDUCEN:

- Agentes antimalaria
- Captopril
- Carbamazepina
- Glucocorticoides
- Fenclofenaco
- Sal de oro
- Penicilina
- Fenintoina
- Sulfasalazina

### DESORDENES GENÉTICOS:

- Ataxia telangiectasia
- Formas autosomales de SCID
- Deficiencia de transcobalamina II e hipogammaglobulinemia
- Agammaglobulinemia ligada al X
- Desorden linfoproliferativo ligado al X ( asociado con EBV)
- SCID ligado al X
- Algunos desordenes metabólicos

### ANOMALÍAS CROMOSOMALES:

- Síndrome cromosoma 18q
- Monosomía 22
- Trisomía 8
- Trisomía 21

### ENFERMEDADES INFECCIOSAS:

- HIV
- Rubeola congénita
- Infección congénita con CMV
- Infección congénita con Toxoplasma gondii
- Virus Epstein –Barr

### MALIGNIDAD:

- Leucemia crónica linfocítica
- Linfoma no Hodgkin
- Malignidad de células B

### DESORDENES SISTÉMICOS:

- Inmunodeficiencia causada por hipercatabolismo de inmunoglobulinas
- Inmunodeficiencia causada por excesiva pérdida de inmunoglobulinas

## ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### “CARACTERIZACIÓN DEL FENOTIPO Y GENOTIPO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME DE HÍPER IGM”

México, D.F a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

Estimado señor(a):

El Dr. Francisco Espinosa Rosales, en colaboración con investigadores del Instituto Politécnico Nacional, realizan una investigación sobre los defectos genéticos que pueden identificarse en pacientes con Síndrome de Hiper IgM (son enfermedades en las que el sistema inmune no produce de manera adecuada los anticuerpos que sirven para defendernos de las infecciones). El propósito de este estudio es conocer la expresión de proteínas que se encuentran en la superficie de células del sistema inmune y que sirven para que éste responda de manera adecuada ante las infecciones en linfocitos B (son las células del sistema inmune que producen los anticuerpos) y linfocitos T (son células que coordinan la respuesta inmune). Con esta información podremos buscar el gen donde se encuentra el defecto que ocasiona que estos pacientes no produzcan anticuerpos. Si usted desea colaborar, aceptando que su hijo(a) \_\_\_\_\_ participe en nuestro estudio, le pediremos lo siguiente:

1. Una muestra de sangre de 20 mililitros (equivale a 4 cucharaditas de un medicamento).
2. La sangre se obtendrá mediante punción percutánea con aguja y jeringa estériles y desechables (con una aguja se atraviesa la piel hasta llegar a la vena y obtener la muestra de sangre). La cantidad de sangre extraída no representa ningún riesgo para su hijo.
3. Las molestias que su hijo(a) tendrá son mínimas por la extracción de sangre. Estas molestias pueden ser un moretón en el sitio de la punción, que no se pueda extraer la sangre en el primer intento, dolor en el sitio de la punción; estos se resolverán con las indicaciones del médico en término de una o 2 semanas.

El beneficio que esperamos tener al llevar a cabo este proyecto, es conocer los defectos genéticos que se encuentran en pacientes con Síndrome de Híper IgM. Esto nos ayudará a comprender mejor la enfermedad y en algunos casos, poder ofrecer un asesoramiento genético en un futuro a las familias afectadas.

Ni usted ni su hijo(a) recibirán pago alguno por participar en este estudio, pero tampoco representará ningún costo para usted. Le ofrecemos revisar y discutir con usted las alteraciones encontradas en su hijo y si fuera posible, sobre el defecto genético que lo ocasionó.

Usted no está obligado a participar en este estudio y puede retirarse en cualquier momento. Si Usted decide no participar, su relación con los doctores o el Instituto Nacional de Pediatría no cambiará de ninguna manera y seguirá recibiendo los mismos tratamientos y cuidado médico disponible en el hospital.

Esta forma, es un consentimiento que explica el estudio de investigación a realizar. Por lo que solicitamos, lo lea con detenimiento. Pregunte cualquier cosa que Usted no comprenda. Si no tiene preguntas en este momento, puede hacerlas posteriormente.

Si Usted tiene alguna pregunta puede comunicarse con el investigador principal, el Dr. Francisco Espinosa Rosales, al 10 84 09 00 EXT 1578 del Instituto Nacional de Pediatría de 8:00 a 15:00 hrs de lunes a viernes.

Nosotros mantendremos la información de este estudio confidencial y privada dentro de los límites de la ley. Bajo ciertas condiciones, las personas responsables de asegurar que las investigaciones se hacen apropiadamente podrían revisar los registros del estudio. Estas personas están también obligadas a mantener su identidad confidencial. De otra manera, cualquier información que lo identifique no será dada a personas ajenas al trabajo del estudio sin su permiso.

Su firma o huella abajo significa que Usted comprende la información que le hemos dado acerca del estudio y de esta autorización. Si Usted firma esta autorización significa que Usted está de acuerdo con participar en el estudio.

Atentamente

-----

Padre o tutor

Testigo 1 Nombre: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

Testigo 2 Nombre: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

### ANEXO 3. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

<b>DATOS GENERALES</b>	
1. Fecha de recopilación de la información: dd/mm/aa	
2. Nombre:	3. Folio:
4. Fecha de nacimiento: dd/mm/aa	5. Edad: Años cumplidos
6. Institución de procedencia del paciente 1. Instituto Nacional de Pediatría 2. CMN "La Raza" 3. Hospital Universitario de Monterrey NL 4. Otro	7. Expediente:
8. Origen:	
9. Domicilio actual:	
10. Teléfono:	
11. Informante: 1. Expediente      2. Familiar      3. Paciente      4. Mixto	

<b>ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES</b>
--------------------------------------

12. Consanguinidad 1. Sí 2. No	13. AHF de procesos infecciosos graves o muertes en la infancia 1. Presentes 2. Ausentes
14. Familiar afectado (especificar): Caso 1: Caso 2:	
15. Tipo de proceso infeccioso (especificar): Caso 1: Caso 2:	
16. Edad de inicio en dicho familiar: Caso 1: Caso 2:	
17. Resultado: Caso 1:    Curación <input type="checkbox"/> Incapacidad <input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> Caso 2:    Curación <input type="checkbox"/> Incapacidad <input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/>	
18. Antecedentes de autoinmunidad en la familia 1. Si 2. No	
19. Diagnóstico de enfermedad autoinmune en el familiar (especificar): Caso 1: Caso 2:	

20. Familiar afectado por la enfermedad autoinmune:

Caso 1:

Caso 2:

**DATOS CLÍNICOS**

21. Edad de inicio:	22. Fecha de inicio: día/mes/año																																		
23. Fecha del diagnóstico: día/mes/año	24. Diagnóstico	<input type="text"/>																																	
25. Somatometría 1. Peso 2. Talla	<input type="text"/>																																		
26. Perinatales 1. Eutócico 2. Distócico	<input type="text"/>	27. Causa de Distocia :																																	
28. Complicaciones perinatales: 1. TORCH 2. Ictericia primeras 24hrs 3. Taquipnea transitoria del RN 4. Onfalitis 5. Sepsis neonatal 6. Meningoencefalitis 7. Enterocolitis 8. Gastroenteritis 9. Neumonía 10. Osteomielitis 11. Infecciones cutáneas 12. Otro..	<input type="text"/>	29. Malformaciones congénitas 1. SNC 2. Cardiovascular 3. Urinaria 4. Digestiva 5. Renal 6. Otro  Especifique:																																	
30. Infecciones del tracto respiratorio	31. Afectación gastrointestinal																																		
<table border="1"><thead><tr><th></th><th>Presencia</th><th>Numero de eventos</th></tr></thead><tbody><tr><td>1. Neumonía</td><td></td><td></td></tr><tr><td>2. Sinusitis</td><td></td><td></td></tr><tr><td>3. Faringoamigdalitis</td><td></td><td></td></tr><tr><td>4. Bronquiolitis</td><td></td><td></td></tr><tr><td>5. Bronquiectasias</td><td></td><td></td></tr><tr><td>6. Tuberculosis</td><td></td><td></td></tr></tbody></table>		Presencia	Numero de eventos	1. Neumonía			2. Sinusitis			3. Faringoamigdalitis			4. Bronquiolitis			5. Bronquiectasias			6. Tuberculosis			<table border="1"><thead><tr><th></th><th>Presencia</th><th>Numero de eventos</th></tr></thead><tbody><tr><td>1. Malabsorción</td><td></td><td></td></tr><tr><td>2. Diarrea</td><td></td><td></td></tr><tr><td>3. Colangitis</td><td></td><td></td></tr></tbody></table>			Presencia	Numero de eventos	1. Malabsorción			2. Diarrea			3. Colangitis		
	Presencia	Numero de eventos																																	
1. Neumonía																																			
2. Sinusitis																																			
3. Faringoamigdalitis																																			
4. Bronquiolitis																																			
5. Bronquiectasias																																			
6. Tuberculosis																																			
	Presencia	Numero de eventos																																	
1. Malabsorción																																			
2. Diarrea																																			
3. Colangitis																																			
32. Aislamiento de <i>P. jirovecii</i> 1. Si 2. No	<input type="text"/>	33. Aislamiento de <i>Cryptosporidium</i> 1. Si 2. No																																	

<p>Método:</p>	<p>Método:</p>																														
<p>34. Aislamiento de bacilo ácido-alcohol resistente</p> <p>1. Si <input type="checkbox"/></p> <p>2. No</p> <p>Método:</p>	<p>35. Otro tipo de infección</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 25%;">Presencia</th> <th style="width: 25%;">Método Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. CMV</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2. HZ</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3. Herpes simple</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4. Celulitis</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5. Erisipela</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6. IVU</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>7. Varicela</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>8. Rubeola</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>9. Escarlatina</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		Presencia	Método Dx	1. CMV			2. HZ			3. Herpes simple			4. Celulitis			5. Erisipela			6. IVU			7. Varicela			8. Rubeola			9. Escarlatina		
	Presencia	Método Dx																													
1. CMV																															
2. HZ																															
3. Herpes simple																															
4. Celulitis																															
5. Erisipela																															
6. IVU																															
7. Varicela																															
8. Rubeola																															
9. Escarlatina																															
<p>36. Especificar otro microorganismo aislado:</p> <p>1.</p> <p>2.</p> <p>3.</p>																															
<p>37. Especificar sitio de aislamiento</p> <p>1.</p> <p>2.</p> <p>3.</p>																															
<p>38. Estancia hospitalaria prolongada</p> <p>1. Si <input type="checkbox"/></p> <p>2. No</p>	<p>39. Procedimientos invasivos</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 15%;">Presencia</th> <th style="width: 15%;">Infección</th> <th style="width: 20%;">Agente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. SNG</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2. Via central</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3. Foley</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4. Canula orotraqueal</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		Presencia	Infección	Agente	1. SNG				2. Via central				3. Foley				4. Canula orotraqueal													
	Presencia	Infección	Agente																												
1. SNG																															
2. Via central																															
3. Foley																															
4. Canula orotraqueal																															
<p>40. Autoinmunidad</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 25%;">Presencia</th> <th style="width: 25%;">Fecha del Diagnóstico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. Neutropenia</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2. Anemia hemolítica</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3. Trombocitopenia autoinmune</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4. AR</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5. LES</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6. Glomerulonefritis</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>7. Esclerodermia</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>8. CUCI-CROHN</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>9. Hepatitis autoinm</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>Otra:</p>			Presencia	Fecha del Diagnóstico	1. Neutropenia			2. Anemia hemolítica			3. Trombocitopenia autoinmune			4. AR			5. LES			6. Glomerulonefritis			7. Esclerodermia			8. CUCI-CROHN			9. Hepatitis autoinm		
	Presencia	Fecha del Diagnóstico																													
1. Neutropenia																															
2. Anemia hemolítica																															
3. Trombocitopenia autoinmune																															
4. AR																															
5. LES																															
6. Glomerulonefritis																															
7. Esclerodermia																															
8. CUCI-CROHN																															
9. Hepatitis autoinm																															

EXPLORACIÓN FÍSICA	
41. Hepatomegalia 1. Si 2. No	<input type="checkbox"/>
43. Linfadenopatía 1. Si 2. No	<input type="checkbox"/>
45. Datos de malignidad: 1. Linfoma 2. Tumor hepático 3. Colangitis esclerosante	<input type="checkbox"/>
42. Esplenomegalia 1. Si 2. No	<input type="checkbox"/>
44. Sitio de la linfadenopatía: 1. Cervical 2. Axilar 3. Inguinal 4. Generalizada	<input type="checkbox"/>

**ESTUDIOS DE LABORATORIO**

46. IgG sérica al diagnóstico mg/dL	47. IgG 2 sd por debajo del valor de referencia para la edad 1. Si 2. No
48. IgM sérica al diagnóstico mg/dL	49. IgM 2 sd por debajo del valor de referencia para la edad 1. Si 2. No
50. IgA sérica al diagnóstico mg/dL	51. IgA 2 sd por debajo del valor de referencia para la edad 1. Si 2. No
52. IgE sérica al dx UI/L	
53. Presencia de isohemaglutininas 0. No se determinaron 1. Si 2. No	<input type="checkbox"/>
54. Antecedente de neutropenia 0. Ausente 1. Crónica 2. Intermitente	<input type="checkbox"/>
55. Antecedente de Anemia 0. No 1. Hemolítica 2. Anemia no hemolítica	<input type="checkbox"/>
56. Antecedente de plaquetopenia 1. Si 2. No	<input type="checkbox"/>
57. Citometría de flujo Leucocitos células/ $\mu$ L	

Linfocitos células/ $\mu$ L	
CD3+ células/ $\mu$ L	% de CD3+ del número de linfocitos
CD4+ células/ $\mu$ L	% de CD4+ del número de linfocitos
CD8+ células/ $\mu$ L	% de CD8+ del número de linfocitos
CD19+ células/ $\mu$ L	% de CD19+ del número de linfocitos
CD20+ células/ $\mu$ L	% de CD20+ del número de linfocitos
CD16/56+ células/ $\mu$ L	% de CD16/56 del número de linfocitos
CD14+ células/ $\mu$ L	% de CD14+ del número de leucocitos
CD45+ células/ $\mu$ L	% de CD45+ del número de leucocitos
Relación de linfocitos CD4/CD8%	
58. Presencia de linfocitos B de memoria	
1. Si	<input type="checkbox"/>
2. No	
59. Expresión de CD154	
1. Si	<input type="checkbox"/>
2. No	
60. Expresión de CD40	
1. Si	<input type="checkbox"/>
2. No	
61. Mutación en CD154	
1. Si	<input type="checkbox"/>
2. No	
62. En caso de defecto en la expresión de CD154 ó CD40 especificar mutación encontrada	
63. Biopsia	
1. Si	<input type="checkbox"/>
2. No	
64. Resultado de la biopsia	

**TRATAMIENTO**

65. GGIV de reemplazo	
1. Si	<input type="checkbox"/>
2. No	
66. Dosis de GGIV mg/kg	
67. Fecha de inicio del tratamiento con GGIV	
día/mes/año	
68. Tratamiento con esteroide	
1. Si	<input type="checkbox"/>
2. No	
69. Tratamiento con inmunosupresor	
1. Si	<input type="checkbox"/>
2. No	
70. Profilaxis con TMP/Sulfametoxazol	
1. Si	<input type="checkbox"/>
2. No	

71. Ha recibido factor estimulante de colonias de granulocitos para la neutropenia		
1. Si <input type="checkbox"/>		
2. No <input type="checkbox"/>		
72. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)	<input type="checkbox"/>	73. En caso afirmativo especificar el resultado
1. Si		
2. No		
74. Tipo de donador		
1. Compatible relacionado		
2. Compatible no relacionado		
3. Cordón umbilical <input type="checkbox"/>		
<b>INMUNIZACIONES</b>		
75. Vacuna BCG	76. Edad de inmunización con BCG	77. Complicaciones con vacuna BCG
0. No <input type="checkbox"/>		0. No <input type="checkbox"/>
1. Si		1. Si
78. En caso afirmativo especificar complicaciones presentadas con la vacuna BCG		
79. Vacuna Toxoide tetánico	80. Edad de última dosis de toxoide tetánico	81. Complicaciones con toxoide tetánico
0. No <input type="checkbox"/>		0. No <input type="checkbox"/>
1. Dosis		1. Si
2. Dosis		
3. Dosis		
4. Dosis		
82. En caso afirmativo especificar complicaciones presentadas con toxoide tetánico		
83. Vacuna polisacárida de neumococo	84. Edad de última dosis de vacuna polisacárida de neumococo	85. Complicaciones con vacuna polisacárida de neumococo
0. No <input type="checkbox"/>		0. No <input type="checkbox"/>
1. Dosis		1. Si
2. Dosis		
3. Dosis		
4. Dosis		
86. En caso afirmativo especificar complicaciones presentadas con vacuna polisacárida de neumococo		
87. Vacuna Triple viral	88. Edad de última dosis de triple viral	89. Complicaciones con vacuna triple viral
0. No <input type="checkbox"/>		0. No <input type="checkbox"/>
1. Dosis		1. Si
2. Dosis		
90. En caso afirmativo especificar complicaciones presentadas con triple viral		
91. Vacuna contra rotavirus	92. Edad de aplicación de vacuna contra rotavirus	93. Complicaciones con vacuna contra rotavirus
0. No <input type="checkbox"/>		0. No <input type="checkbox"/>
1. Dosis		
2. Dosis		

3. Dosis		1. Si
94. En caso afirmativo especificar complicaciones presentadas con vacuna contra rotavirus		
95. Vacuna contra varicela 0. No <input data-bbox="477 346 586 415" type="checkbox"/> 1. Dosis 2. Dosis	96. Edad de última dosis de vacuna contra varicela	97. Complicaciones con vacuna contra varicela <input data-bbox="1260 346 1369 415" type="checkbox"/> 0. No 1. Si
98. En caso afirmativo especificar complicaciones presentadas con vacuna contra varicela		

