



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Características clínicas e
inmunológicas de pacientes con
diagnóstico clínico y molecular de
error innato de la inmunidad.

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. Xareni Berriozabal Villarruel

TUTOR:

Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez
Dr. Jesus Aguirre Hernández



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



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

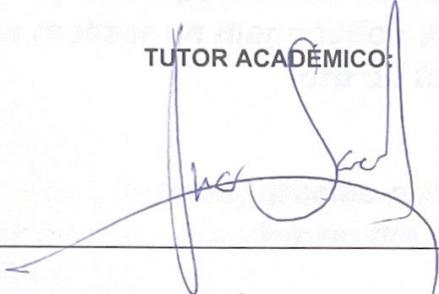
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA

TUTOR ACADÉMICO:



DR. OMAR JOSUÉ SAUCEDO RÁMIREZ

MÉDICO ADSCRITO

TUTOR METODOLÓGICO:



DR. JESÚS AGUIRRE HERNÁNDEZ

A todos los médicos generales y pediatras, que esta tesis pueda ayudarlos a ampliar el panorama sobre los errores innatos de la inmunidad, para realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno, en pro de todos los niños de México.

A mis padres, amigos y tutores, gracias por ser un pilar fundamental en mi vida, por ayudarme a vivir un día a la vez y motivarme a ser mejor persona y médico.

A Patricio, gracias por recorrer el camino a mi lado, por todas las experiencias que nos ha tocado vivir juntos y que hoy nos ponen en este camino, por tu paciencia y apoyo durante la realización de este trabajo y sobre todo por ayudarme a construir esta familia.

1. ANTECEDENTES	3
2. MARCO TEÓRICO.	5
Grupo I y II: Inmunodeficiencias combinadas.....	5
Grupo III: Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos.	7
Grupo IV: Inmunodeficiencias asociadas a desregulación inmune.	9
Grupo V: Defectos congénitos de los fagocitos en el número, función o ambos.	11
Enfermedad granulomatosa crónica.....	16
Grupo VI: Inmunodeficiencias con defectos en la inmunidad innata.....	21
Grupo VII: Inmunodeficiencias con trastornos autoinflamatorios.	21
Grupo VIII: Deficiencias de complemento.	21
Grupo IX: Inmunodeficiencias asociadas a falla de médula ósea.	22
Grupo X: Inmunodeficiencias primarias por fenocopias o no clasificadas.	22
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
5. JUSTIFICACIÓN	22
6. OBJETIVOS	23
Principal.....	23
Secundario	23
7. DISEÑO DEL ESTUDIO	23
Tipo de estudio	23
Determinación de la muestra.....	23
Metodología	23
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
8. VARIABLES	24
9. RESULTADOS.....	25
10. DISCUSIÓN	27
11. CONCLUSIONES	29
12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
13. ANEXOS	30
14. CONFLICTO DE INTERÉS.....	49
15. BIBLIOGRAFÍA:	49

ANTECEDENTES

Los errores innatos de la inmunidad antes denominados inmunodeficiencias primarias, son un grupo heterogéneo de defectos genéticos que conllevaban a la alteración del adecuado desarrollo y/o función del sistema inmune innato o y/o adaptativo, estas son enfermedades raras, generalmente inician en la infancia y que de no recibir diagnóstico y tratamiento oportuno suelen tener un desarrollo fatal para el paciente. La inmunidad se divide en innata y adaptativa, la primera que es considerada como la primera línea de defensa se comprende por la barrera física, fagocitos como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, células natural Killer entre otros, sustancias solubles como el complemento y los mediadores de inflamación, actúa en horas y es poco específica, la inmunidad adaptativa se conforma por los linfocitos B y T, es muy específica y diversa y esta se puede dividir en inmunidad humoral y celular, siendo los anticuerpos la principal representación de la inmunidad humoral y los linfocitos T de la inmunidad celular. (1)

El retraso en el diagnóstico se asocia a manifestaciones clínicas variables que dificultan el reconocimiento y tratamiento oportuno por el médico de primer contacto. En 1990 el Comité de Expertos para Inmunodeficiencias primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) inicio la clasificación de estas enfermedades, realizando la última actualización en octubre 2022 donde se reportan 485 errores innatos de la inmunidad agrupados en 10 categorías. (2)

Se estima que la incidencia global de los errores innatos de la inmunidad es de 1:10 000, sin embargo algunas inmunodeficiencias como la deficiencia selectiva de IgA la cual se considera la inmunodeficiencia más prevalente tiene una incidencia de 1:3000 hasta 1:150 dependiendo de la población estudiada, siendo más frecuente en población caucásica, (3) sin embargo debemos considerar que en algunos lugares del mundo este padecimiento aún esta infradiagnosticado y probablemente no se tiene un adecuado registro. En 1981 Japón inicio un registro nacional basado en encuestas como intervención inicial para el estudio de la incidencia y prevalencia de estas enfermedades, en 1992 la red de inmunodeficiencias en Estados Unidos (USIDNET) inicio su registro, en 1994 la Sociedad Europea de inmunodeficiencias (ESID), fue la primera sociedad

médica en registrar y proponer criterios diagnósticos para los errores innatos de la inmunidad, por último en 2009 la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) se sumó a esta importante tarea. (4)

Desde 1953 se inicio la descripción de algunas inmunodeficiencias como la agammaglobulinemia de Bruton, actualmente se conocen más de 485 mutaciones genéticas que originan estas enfermedades. (5)

El diagnóstico de estas enfermedades es motivo de investigación continua, en 2009 se iniciaron estudios de tamizaje como método diagnóstico en recién nacidos siendo los círculos de escisión del receptor de células T (TREC) los primeros en utilizarse para descartar inmunodeficiencia combinada grave, el cuál consta de DNA episomal que se forma durante el reordenamiento del receptor de linfocitos T (TCR), lo que se considera un marcador de linfocitos T vírgenes. (6) En 2014 posterior a 3 millones de recién nacidos tamizados se reportó una incidencia de inmunodeficiencia combinada grave de 1 en 58 000. (7) En 2011 se inició el tamizaje con los círculos de escisión recombinantes kappa (KREC) para identificar inmunodeficiencias asociadas a la producción de anticuerpos. (8)

La secuenciación del exoma completo se ha utilizado para determinar la base genética de estas enfermedades ya que la mayoría de estas tienen una causa monogénica lo que podría facilitar el diagnóstico, así como contribuir a dirigir el tratamiento óptimo y el pronóstico de los pacientes, sin embargo, algunas enfermedades como la inmunodeficiencia común variable se asocia a defectos poligénicos lo que dificulta el diagnóstico. La eficiencia diagnóstica de la secuenciación de próxima generación (NSG) es del 50%, lo cual podría ser asociado a errores en la sospecha clínica diagnóstica, siendo de suma importancia la concordancia del fenotipo - genotipo para el correcto diagnóstico y a que muchas variables aún no están identificadas y al no contar con pruebas de función en la proteína se consideran de significado incierto. Más de un genotipo produce fenotipos clínicos similares responsables de los diagnósticos diferenciales pero algunos genotipos idénticos no producen un fenotipo similar entre los pacientes ya que esto también depende de la penetrancia clínica y la variabilidad de

expresión generando alta diversidad en los fenotipos lo que conlleva un verdadero reto diagnóstico. (9)

1. MARCO TEÓRICO.

Grupo I y II: Inmunodeficiencias combinadas.

El primer grupo de la IUIS comprende al grupo de inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad celular y humoral dividiéndolas por el grado de gravedad en subgrupos Ia, Ib y Ic. En total se encuentran 69 genes asociados. El segundo grupo de la IUIS engloba a inmunodeficiencias combinadas al igual que el primero pero que se encuentran asociadas a características sindrómicas, donde hasta el momento se han asociado 67 genes.

La Sociedad Europea de inmunodeficiencias propone como criterios diagnósticos de la inmunodeficiencia combinada grave la presencia de al menos uno de los siguientes.

- Infección bacteriana, viral o fúngica invasiva y/o oportunista.
- Persistencia de diarrea y falla de medro.
- Miembro de la familia afectado.

Y la manifestación de estos durante el primer año de vida.

Y la exclusión de VIH.

Y dos de cuatro de los siguientes criterios.

- Niveles de CD3+ o CD4+ o CD8+ disminuidos o ausentes para la edad.
- Niveles disminuidos de CD4+ o CD8+ vírgenes.
- Niveles de linfocitos T g/d aumentados.
- Reducción en la proliferación a mitógenos o a la estimulación de TCR.

La Sociedad Europea de inmunodeficiencias propone como criterios diagnósticos de la inmunodeficiencia combinada al menos uno de los siguientes.

- Al menos una infección grave (que requiriera hospitalización).

- Una manifestación de desregulación inmune (autoinmunidad, eczema grave linfoproliferación, granuloma).
- Malignidad.
- Miembro de la familia afectado.

Y dos de cuatro de los siguientes criterios.

- Niveles de CD3+ o CD4+ o CD8+ disminuidos para la edad.
- Niveles disminuidos de CD4+ o CD8+ vírgenes.
- Niveles de linfocitos T g/d aumentados.
- Reducción en la proliferación a mitógenos o a la estimulación de TCR.

Y la exclusión de VIH.

Y la exclusión de causas sindrómicas. (10)

Las inmunodeficiencias combinadas tienen como característica la inadecuada función o desarrollo de los linfocitos T, esto puede incluir el defecto en la señalización del TCR, en las vías coestimuladoras, en la organización del citoesqueleto, en la reparación del DNA, entre otros. (11)

La inmunodeficiencia combinada grave es la forma más grave de este grupo de enfermedades, caracterizándose por una edad temprana de presentación e infecciones de repetición que suelen ser graves y no responden adecuadamente al manejo antibiótico. (12)

Actualmente la identificación de TREC como tamizaje al nacimiento, ha permitido un diagnóstico oportuno en estos pacientes, sin embargo, no es suficiente para confirmar el diagnóstico ya que algunos pacientes con síndromes como el síndrome de DiGeorge o recién nacidos pretérmino podrían tener niveles anormales de estos sin tener inmunodeficiencia combinada grave. La incidencia posterior a este estudio se ha estimado en 1 en 58 000. (13) Es importante la confirmación del diagnóstico genético ya que algunos genes confieren predisposición a la radiación o mayor toxicidad a agentes quimioterapéuticos, así como para el futuro asesoramiento genético. (14)

El tratamiento debe incluir inmunoglobulina de remplazo, profilaxis antibiótica y antifúngica y evitar la aplicación de vacunas de microorganismos vivos, así como lactancia materna cuando la madre es portadora de Citomegalovirus. En pacientes con antecedente de recibir vacuna de Bacillus Calmette-Guérin se debe considerar el inicio de tratamiento. En caso de recibir transfusiones sanguíneas los productos deben estar irradiados. (15)

El pronóstico de estos pacientes es malo, hasta el 80% fallecen dentro del primer año de vida si no reciben el tratamiento adecuado, siendo este de manera general el trasplante de células madre hematopoyéticas, sin embargo, el resultado de este depende de variables como el diagnóstico primario, el tipo de donante, la fuente de células madre, el régimen de acondicionamiento y el desarrollo y tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped. (16)

Grupo III: Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos.

El tercer grupo de la IUIS comprende a las inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos, subdividiéndolo en subgrupo IIIa que comprende inmunodeficiencias con hipogammaglobulinemia y al subgrupo IIIb que engloba otros tipos de deficiencias de anticuerpos. En el primer grupo se han asociado 40 genes y en el segundo únicamente se han asociado 7 genes ya que la mayoría aún se considera de causa desconocida.

Existen muchas inmunodeficiencias que cuentan con criterios de clasificación bien establecidos ante la ESID, como la agammaglobulinemia, la inmunodeficiencia común variable y las deficiencias selectivas de anticuerpos.

La ESID propone como criterios diagnósticos para la agammaglobulinemia los siguientes:

- Menos del 2% de células B circulantes (CD19 o CD20) en al menos dos determinaciones y un recuento normal de células T (CD3, CD4 y CD8).

Y niveles de IgG por debajo de:

- 200 mg/dl en menores de 12 meses

-500 mg/dl en mayores de 12 meses

O niveles normales de IgG con niveles disminuidos de IgA e IgM <2DS.

Y el inicio de infecciones de repetición antes de los primeros 5 años de vida.

O el antecedente materno familiar de agammaglobulinemia. (10)

Generalmente este tipo de inmunodeficiencias no presentan síntomas durante los primeros 6 meses de vida, debido a la transferencia transplacentaria de IgG durante el embarazo, lo cual les ayuda a mantener niveles óptimos durante los primeros 4 – 6 meses de vida, estos pacientes suelen presentar infecciones sinopulmonares de repetición, comúnmente relacionados a bacterias. Al examen físico suele llamar la atención la ausencia de amígdalas en pacientes con agammaglobulinemia. (17)

Hasta el 85% de las variantes causantes de agammaglobulinemia se asocian al gen BTK en una herencia ligada a X siendo las variantes sin sentido las más frecuentes seguidas de deleciones, sin embargo, se han descrito otras asociadas principalmente a herencia autosómica recesiva. (18)

Este grupo de inmunodeficiencias es el más prevalente a nivel global. La deficiencia selectiva de IgA alcanza una prevalencia de 1:143 personas, el paso primordial para diagnosticar este grupo de enfermedades es contar con la sospecha clínica ya que en la mayoría de los pacientes como los que tienen inmunodeficiencia común variable no se logra identificar la causa genética, o incluso debemos esperar a que el paciente cumpla cuatro años para descartar otros diagnósticos como hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia lo que aumenta la dificultad diagnóstica. (19)

La inmunodeficiencia común variable es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente, generalmente se presenta en la adolescencia o edad adulta y no es posible realizar su diagnóstico antes de los 4 años, por lo que muchos niños que debutan en etapas iniciales de la vida suelen tener diagnósticos incorrectos. Suelen iniciar con infecciones recurrentes principalmente sinopulmonares, autoinmunidad o autoinflamación. (20)

Las manifestaciones autoinmunes son las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con CVID solo por debajo de las infecciones recurrentes, hasta un 50% de los pacientes las presentan, siendo la más prevalente la trombocitopenia autoinmune y la anemia hemolítica, por lo que cualquier paciente con citopenia en estudio debe llamar la atención del médico de primer contacto.

El reto del diagnóstico molecular se debe a que la mayoría tiene una causa poligénica, se ha reportado hasta el 35% de causas monogénicas en estos pacientes. (21)

La mayoría de las infecciones pueden prevenirse con la administración de inmunoglobulina a dosis de reemplazo, pero las manifestaciones asociadas a la desregulación inmune suelen ser difíciles de tratar y controlar, la manifestación pulmonar más asociada es la enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa (GLILD) la cuál se presenta hasta en el 20% de los pacientes con CVID y se ha visto implicada en la mortalidad hasta en el 50% de ellos. (22)

Desde este punto el realizar el diagnóstico en estos pacientes implica mayor grado de sospecha clínica ya que fuera de los grupos I, II, III y V donde generalmente las manifestaciones iniciales son infecciones graves o recurrentes, el resto de los grupos presenta manifestaciones iniciales que generalmente los dirigen a la consulta con el endocrinólogo, reumatólogo, hematólogo entre otros. (23)

Grupo IV: Inmunodeficiencias asociadas a desregulación inmune.

El grupo IV de la IUIS corresponde a los errores innatos de la inmunidad asociados a desregulación inmune subdividiéndolos en subgrupo IVa, asociado a linfocitosis hemofágocita y susceptibilidad a infección por virus Epstein Barr y al subgrupo IVb asociados a síndrome con Autoinmunidad. Se han asociado aproximadamente 24 genes al primer subgrupo y 30 genes al segundo, como los responsables de estas enfermedades. (2)

La linfocitosis hemofágocita es un trastorno caracterizado por hiperinflamación que requiere inmunosupresión agresiva, actualmente se puede

clasificar en primario cuando se encuentra una causa genética, secundario cuando se asocia a otro padecimiento y el síndrome de activación macrofágica cuando se asocia a enfermedad autoinmune. (24)

Como ya hemos mencionado algunas entidades como el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) tiene criterios específicos acordados por la ESID los cuáles son:

Al menos uno de los siguientes:

- Esplenomegalia.
- Linfadenopatía (>ganglios, >3 meses sin causa infecciosa o maligna).
- Citopenia autoinmune (> o = 2 líneas).
- Antecedente de linfoma.
- Un miembro de la familia afectado.

Y al menos uno de los siguientes:

- TCRab + CD3+, CD4- CD8- o CD3 + células T > 6%.
- Al menos dos de los siguientes biomarcadores elevados:
 - FasL > 200pg/ml
 - Vitamina B12 >1500ng/L
 - IL-10 > 20 pg/ml
 - Alteración de la apoptosis mediada por FasL (8)

El diagnóstico de una entidad como estas implica un mayor reto, ya que primero en algunos centros hospitalarios como el nuestro no se cuentan con todos los biomarcadores previamente comentados y segundo ninguno de estos es patognomónico de esta enfermedad. (25)

Grupo V: Defectos congénitos de los fagocitos en el número, función o ambos.

El quinto grupo de la IUIS comprende los defectos en los fagocitos, encontrando en el primer subgrupo o grupo Va las neutropenias dividiéndolas en asociadas y no asociadas a síndromes, se han reportado 25 genes involucrados a esta enfermedad, en el segundo subgrupo o grupo Vb se encuentran los defectos en la función de los fagocitos los cuales se dividen en asociados y no asociados a síndromes donde se han reportado 18 genes involucrados.

Se define como neutropenia a la disminución del recuento absoluto de polimorfonucleares en sangre periférica, este valor depende de la edad del paciente considerándose en los recién nacidos un valor $<6000 \text{ cel/mm}^3$ y $<1000 \text{ cel/mm}^3$ posterior a la primera semana de vida y hasta el primer año, siendo $<1500 \text{ cel/mm}^3$ el límite inferior aceptado para el resto de los pacientes, se puede dividir en leve cuando es $<1500 \text{ cel/mm}^3$, moderada cuando es $<1000 \text{ cel/mm}^3$ y grave cuando es $<500 \text{ cel/mm}^3$. Es un hallazgo relativamente frecuente en la población pediátrica cuando se encuentran cursando un proceso infeccioso principalmente viral. (24) En algunos casos se pueden identificar formas aloinmunes, isoimunes o autoinmunes, los dos primeros mecanismos suelen encontrarse en el periodo neonatal por paso transplacentario de anticuerpos IgG contra el antígeno de neutrófilo. La forma autoinmune se produce en la mayoría de los casos durante los primeros dos años y se diferencia de la neutropenia aloinmune e isoimmune por la ausencia de anticuerpos anti-neutrófilo en sangre materna, la causa es desconocida, pero se asocia a infecciones virales, estos pacientes suelen tener una adecuada respuesta generando la remisión hasta en el 90% de los casos. (26)

La neutropenia congénita y la neutropenia cíclica son enfermedades hereditarias raras su incidencia es aproximadamente de 1:10000, son producidas por la detención en la maduración de los granulocitos, la neutropenia congénita no tiene periodos de remisión, la neutropenia cíclica tiene recuentos absolutos de polimorfonucleares normales y periodos cíclicos generalmente cada 21 días donde presentan neutropenia grave. Se estima que la prevalencia de la neutropenia congénita es de 3.5 – 8 casos por millón.

Las primeras descripciones de esta enfermedad se dieron en 1902 por Brown cuando describió un cuadro de faringitis fatal asociada a leucopenia severa. En 1950 Kostmann describió 14 casos de neutropenia congénita en niños denominándola agranulocitosis hereditaria e identificando un patrón de herencia autosómico recesivo. (28)

Los pacientes con neutropenia congénita pueden asociarse a síndromes o pueden presentar neutropenia aislada como única característica lo que involucra un amplio rango de fenotipos, hasta ahora se han descrito 25 genes involucrados, el tipo de herencia puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada a X. La mutación en el gen *ELANE* (autosómica dominante) se encuentra en más del 50% de los pacientes con neutropenia congénita siendo conocida como neutropenia congénita grave tipo 1 y hasta en el 80% de los pacientes con neutropenia cíclica, este gen codifica una serin proteinasa secretada por neutrófilos y macrófagos que se almacena en los gránulos azurófilos y al ser secretada es útil en la degradación de matriz extracelular, elastina, bacterias e incluso proteínas solubles actuando como regulador negativo inflamatorio al degradar IL-1 β , TNF- α . El mal funcionamiento de la elastasa de neutrófilos produce apoptosis prematura observada como la detención en la maduración de los promielocitos en el aspirado de médula ósea. Otros genes asociados a neutropenia congénita no sindrómica son *HAX1*, *GFI1*, *WAS*, *CSF3R*, *MKL1* y *CXCR2*. (29)

En comunidades con alto grado de consanguinidad, las mutaciones en el gen *HAX1* han sido la principal causa de neutropenia congénita grave, también denominada enfermedad de Kostmann o neutropenia congénita severa tipo 3. (30) Este gen codifica una proteína denominada X1 asociada a HS1 mitocondrial, que tiene como función estabilizar el potencial de la membrana mitocondrial y al sufrir alteraciones produce apoptosis prematura, esta proteína presenta dos isoformas A y B, cuando se afecta la isoforma A el fenotipo de los pacientes solo presentan neutropenia severa, cuando se afectan las isoformas A y B el fenotipo incluye síntomas neurológicos como epilepsia y retraso en el neurodesarrollo que se asocia al daño mitocondrial de las células del sistema nervioso central. (31) El ARNm de *HAX1* se expresa abundantemente en

testículos y ovarios y se han reportado casos de insuficiencia gonadal en pacientes en la segunda y tercera década de vida. (32)

Boztug y colaboradores reportaron en 2009 una serie de casos de pacientes con neutropenia congénita severa, defectos cardiovasculares, alteraciones urogenitales y mutaciones en el gen *G6PC3* que codifica la subunidad catalítica 3 de la glucosa 6 fosfatasa, esta se expresa de forma ubicua en el retículo endoplásmico y es necesaria para la viabilidad de los neutrófilos, también se ha denominado neutropenia congénita severa tipo 4, las manifestaciones más comunes son comunicación interauricular, valvulopatía, conducto arterioso permeable, venas superficiales prominentes, criptorquidia, hernia inguinal, hidronefrosis, displasias genitales y micropene. En 2009 Durson y colaboradores reportaron el caso de 2 hermanos con una mutación en el mismo gen con manifestaciones severas que incluían hipertensión arterial pulmonar, defectos cardiacos y alteraciones hematológicas que incluían neutropenia, linfopenia, monocitosis y anemia, actualmente se consideran tres fenotipos producidos por este gen, los pacientes con neutropenia sin características sindrómicas, los pacientes con características sindrómicas clásicas y los pacientes con síndrome de Durson, los que incluso pueden presentar disgamaglobulinemia y requerir inmunoglobulina de remplazo. (33,34)

Las manifestaciones clínicas incluyen principalmente procesos infecciosos, ya que los neutrófilos son la primera célula del sistema inmune en responder ante la respuesta inflamatoria, los pacientes con neutropenia cíclica presentan fiebre, úlceras orales, dolor abdominal o infecciones oportunistas durante la fase neutropénica la cual se presenta cada dos o tres semanas. La amigdalitis, faringitis, linfadenitis, celulitis, infecciones sinopulmonares suelen ser causados por microorganismos comunes y se presentan durante el primer año de vida, estos pacientes suelen tener una adecuada evolución, los síntomas sistémicos suelen disminuir durante la adolescencia, por otro lado los pacientes con neutropenia congénita severa pueden presentar onfalitis como manifestación clínica inicial así como celulitis, neumonía, otitis media aguda y abscesos de repetición que suelen ser graves e incluso se pueden aislar microorganismos atípicos. (35)

Los sitios de infección más comunes son la piel, mucosas, oído, pulmones, las lesiones en la mucosa del tracto digestivo pueden producir dolor abdominal y diarrea que puede producir un cuadro similar a enfermedad inflamatoria intestinal, esta manifestación es muy frecuente en los pacientes con defectos de glucosa 6 fosfatasa asociados a neutropenia por *G6PC3*.

La enfermedad periodontal se puede presentar durante los primeros años de vida, se origina como consecuencia de la falta de producción de LL-37, un péptido antimicrobiano contra bacterias gram negativas y positivas secretada por los neutrófilos y células epiteliales, la ausencia de este en la saliva los predispone a infecciones orales graves y recurrentes, así como enfermedad periodontal. (36)

La ESID propone como criterios diagnósticos de neutropenia cíclica la fluctuación de recuento absoluto de neutrofilos cada 16 a 28 días, corroborando durante el episodio de neutropenia la presencia de al menos uno de los siguientes:

- Aumento en la susceptibilidad de infecciones
- Aftas orales
- Episodios de dolor abdominal

La ESID propone como criterios diagnósticos de neutropenia congénita el recuento absoluto de neutrófilos $<500 \text{ cel/mm}^3$ en mínimo 3 ocasiones o el recuento absoluto de neutrófilos $<1000 \text{ cel/mm}^3$ en mínimo 3 ocasiones más al menos uno de los siguientes.

- Infecciones de tejidos profundos por bacterias y/o hongos.
- Neumonías recurrentes.
- Aftas bucales o úlceras genitales.
- Onfalitis.
- Un miembro de la familia afectado.

Y la ausencia de neutropenia secundaria. (10)

Como parte del abordaje diagnóstico es importante realizar biometrias hemáticas dos veces a la semana por mínimo 4 a 6 semanas para diferenciar estos diagnósticos,

encontrando en la neutropenia ciclica recuentos absolutos de neutrófilos normales entre cada episodio de neutropenia y en la neutropenia congénita severa la falta de remisión.

Como parte del abordaje se debe descartar neutropenia autoinmune por lo que es de gran utilidad solicitar anticuerpos antineutrófilos, la mayoría de los pacientes no presentan alteraciones inmunológicas en la citometria de flujo ni en el recuento de inmunoglobulinas las que incluso podrían estar elevadas así como la presencia de monocitosis y eosinofilia como mecanismo compensatorio. (27)

El aspirado de médula ósea es útil para descartar leucemia o anemia aplásica, los pacientes con neutropenia congénita suelen reportar detención en la maduración de la granulopoyesis.

Algunas características típicas encontradas en el aspirado de médula osea son:

- Mielocatexis, aumento en la reserva de granulocitos con neutrófilos distróficos hipermaduros, característica de Síndrome de WHIM.
- Cromatina condensada y neutrófilos hiposegmentados representativa del síndrome de Shwachman-Diamond.
- Hemofagocitosis de neutrófilos como signo característico de neutropenia autoinmune, con una maduración mieloide normal.
- Granulociones citoplásmicas anormales sugerentes de enfermedad de Chediak Higashi.

Actualmente el uso de secuenciación de exoma de proxima generación puede identificar variantes patogénicas o clase 5, probablemente patógenicas o clase 4, de significado incierto o clase 3, probablemente benignas o clase 2 y benignas o clase 1. Hasta el 40% de los pacientes con neutropenia congénita no tienen diagnóstico molecular asociado a variantes nuevas no identificadas con ausencia de pruebas funcionales que se clasifican como de significado incierto. (37)

La correlación genotipo-fenotipo no esta clara, ya que incluso muchos genes pueden presentar diferentes espectros de gravedad, las mutaciones en la linea germinal o somáticas pueden estar asociadas con leucemogénesis. Desde 1990 posterior al uso

de G - CSF la supervivencia general de los pacientes con neutropenia ha aumentado, sin embargo presentan una incidencia acumulada de leucemia de más del 20%, principalmente leucemina mieloide aguda, donde el tratamiento se considera un factor de riesgo, este riesgo de leucemogénesis se estima de aproximadamente 2.3% por año durante los primeros 10 años y de más del 22% posterior a 15 años de uso de G – CSF , por lo que se sugiere utilizar dosis menores de (3 µg/kg/día), los pacientes que requieren dosis altas > 15 µg/kg/día, o >50 µg/kg/día y continúan presentando infecciones de repetición se consideran candidatos a recibir trasplante de células madre hematopoyéticas como tratamiento. (38)

Enfermedad granulomatosa crónica.

La enfermedad granulomatosa crónica fue descrita por primera vez en 1950, como reporte de caso de un niño en Minnesota por Bridges et al, la que al inicio se denominó enfermedad granulomatosa fatal de la infancia, se considera un trastorno innato, hereditario y heterogéneo, donde la inadecuada función de los neutrófilos trae como consecuencia infecciones bacterianas y/o fúngicas severas y recurrentes.(39) Desde 1980 se eliminó el término fatal ya que la sobrevida actual de estos pacientes ha aumentado gracias al tratamiento con antibióticos y antifúngicos utilizados como profilaxis. (40)

El espectro de fenotipos se debe principalmente al defecto genético que origina la enfermedad, se han reportado hasta el momento dos patrones de herencia, ligada a X y autosómica recesiva, se conocen 6 defectos que surgen de las cinco subunidades que comprenden la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, (NADPH) y una proteína necesaria para su expresión (EROS). La NADPH, es una enzima encargada de la producción de especies reactivas de oxígeno presente en fagocitos como neutrófilos y macrófagos, la cuál es encargada del estallido respiratorio, la producción de anión superóxido es un proceso celular crítico que se requiere para la generación de otras especies reactivas de oxígeno como peroxinitrito, peróxido de hidrógeno, hipoclorito entre otros, la NOX2 también participa en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa.

La incidencia de esta enfermedad se estima desde 1 en 200 000 hasta 1.49 en 100 000 nacidos vivos, la mayor incidencia ha sido reportado por una cohorte de población árabe israelí donde hasta el 64% tenían consanguinidad y donde predominaron variables en genes con herencia autosómicas recesivas, a diferencia de otras cohortes, donde hasta el 70% de los pacientes presentan variables con herencia ligada a X. (41)

En estado de reposo la NADPH oxidasa se compone de un heterodímero unido a la membrana células o de los lisosomas compuesto por una subunidad alfa gp91^{phox} y una subunidad beta gp22^{phox} también conocido como (NOX2) los cuales son codificados por los genes (*CYBB*, herencia ligada a X) y (*CYBA*, herencia autosómico recesivo), siendo *CYBB* el principal gen asociado a enfermedad granulomatosa crónica reportada a nivel mundial. Este flavocitocromo b₅₅₈ actúa como transferasa de electrones. (42)

El gen *CYBB* se ubica en el cromosoma X, mientras que el gen *CYBA* está ubicado en el cromosoma 16, p22^{phox} no tiene actividad catalítica por sí misma, pero es necesaria para la estabilización de gp91^{phox} por lo que la ausencia de la primera produce como efecto directo la ausencia del flavocitocromo b₅₅₈.

Los componentes citosólicos comprenden a p47^{phox} proteína activadora, p67^{phox} proteína reguladora y p40^{phox} proteína organizadora, codificadas por (*NCF1*, herencia autosómico recesivo), (*NCF2*, herencia autosómico recesivo) y (*NCF4*, herencia autosómico recesivo) los cuales posterior a su estimulación se trasladan a la membrana donde se asocian con el heterodímero activando a NADPH. (41) En 2017 se describió a una proteína denominada EROS codificada por el gen (*CYBC1*, herencia autosómico recesivo) la cuál es necesaria para la expresión del flavocitocromo b₅₅₈ en la membrana celular. (44)

El anión superóxido O₂⁻ es el producto inmediato de la NADPH oxidasa, este tiene acción antimicrobiana, pero sirve principalmente de precursor del H₂O₂ generado principalmente por la superóxido dismutasa. La mieloperoxidasa utiliza H₂O₂ y cataliza la oxidación de dos electrones de cloruro para producir HOCL, no solo el anión superóxido tiene relevancia en la destrucción directa de los patógenos, se ha descrito su función en la regulación del procesamiento y presentación de antígenos y en la regulación de

interferón tipo I, lo que se asocia a las manifestaciones autoinmunes e inflamatorias en estos pacientes.

La edad media del diagnóstico reportada a nivel mundial es de 2.7 a 3 años de edad, sin embargo se han reportado casos donde el diagnóstico se hizo en la adolescencia o durante la adultez temprana.(45) La mayoría de los pacientes debutan con infecciones piógenas, neumonías o abscesos causados por microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Candida*, *Burkholderia cepacia* y *Serratia marcescens*, motivo por el cuál el tratamiento profiláctico con antibióticos y antifúngicos aumentan la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

Las micobacterias como *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium tuberculosis* son microorganismos comunes en estos pacientes, probablemente a que requieren niveles muy elevados de especies reactivas de oxígeno para producir la muerte bacteriana así como a la enzima KatG catalasa - peroxidasa de las micobacterias que cataboliza las ROS, sin olvidar la función directa de estas especies reactivas de oxígeno en la regulación de la secreción de citocinas proinflamatorias Th1, produciendo un incremento en estas lo que aumenta la susceptibilidad a estos agentes lo que se asocia a el incremento en la producción de granulomas. (46)

En nuestro país se utiliza la vacuna BCG (*Bacillus Calmette Guérin*) la cual se produce con una cepa atenuada de *M. bovis* contra la tuberculosis miliar y meníngea, esta forma parte del programa nacional de inmunizaciones desde 1973, en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica a los que se les ha administrado esta vacuna se han reportado complicaciones como BCGosis y BCGitis en múltiples cohortes hasta en el 62%. La BCGitis es más común, siendo la linfadenitis y abscesos en el sitio de vacunación las complicaciones más reportadas. La BCGosis puede llegar a ser mortal en estos pacientes, los sitios más comunes de diseminación son pulmonar, abdominal y linfático. Las complicaciones previamente mencionadas asociadas a la vacunación con BCG, se han reportado como la primera manifestación clínica en estos pacientes hasta en el 74% de los pacientes. (47)

En una cohorte de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en México publicada en 2020 por Blancas – Galicia y colaboradores, se encontro que el 58% de los pacientes vacunados con BCG presento complicaciones, también se reporto que la mutación más prevalente fue en el gen *CYBB*, seguida de *NCF1*, *NCF2* y *CYBA*. (48).

Otra característica clínica importante en estos pacientes es la presencia de enfermedad inflamatoria y autoinmunidad, siendo las manifestaciones inflamatorias el cuadro inicial de algunos pacientes, la manifestación más característica es la formación de granulomas, siendo el tracto gastrointestinal el organo más afectado originando síntomas como diarrea crónica, abscesos perianales u obstrucción, seguido del pulmón estos pacientes pueden presentar granulomas, linfadenopatias, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar. (49)

Los síntomas gastrointestinales pueden tener un amplio espectro desde dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, sangrado rectal, abscesos perianales, y obstrucción intestinal que pueden incluso confundirse con enfermedad inflamatoria intestinal. Cuando esta es la manifestación inicial y no se acompaña de infecciones de repetición como clásicamente esperaríamos, se dificulta el diagnóstico.

Las manifestaciones pulmonares estan presentes hasta en el 50% de los pacientes con EGC en la edad adulta presentando enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o incluso presencia de granulomas lo que deterioran la función pulmonar (50). La infección por *Aspergillus* en los pacientes con esta enfermedad se asocia principalmente a *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus nidulans*, siendo el último el principal asociado en la EGC ligada a X. Este padecimiento produce la hiperinflamación crónica secundaria a una producción exagerada de IL-1 consecuencia de la activación crónica del inflamosoma que concluye en la formación de múltiples granulomas y deterioro pulmonar. (51)

La ESID propone como criterios diagnósticos la presencia de al menos uno de los siguientes:

- Infecciones de tejidos profundos por bacterias y/o hongos (abscesos, osteomielitis, linfadenitis).
- Episodio de linfohistiocitosis o hemofagocitosis.
- Neumonía recurrente.
- Linfadenopatía y/o hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- Granulomas u obstrucción (gastrointestinal o genitourinario).
- Manifestaciones de inflamación crónica (colitis, abscesos hepáticos, formación de fistulas).
- Falta de crecimiento.
- Un miembro de la familia afectado.

Y la ausencia o disminución significativa de estallido respiratorio:

- NBT o DHR confirmado en mínimo dos mediciones. (10)

La prueba nitroazul de tetrazolio (NBT) evalúa la generación de superóxido, los neutrófilos se estimulan con acetato de mirstato de forbol (PMA) en presencia de colorante NBT, la reducción del colorante amarillo por la NADPH oxidasa produce formazán lo que se aprecia como un color azul purpura dentro de las células, los neutrófilos que no tienen adecuada función en esta enzima no cambiarán de color, las deficiencias de esta prueba es que su evaluación es semicuantitativa y depende de la experiencia del técnico que la realiza. Desde 1990 la citometría de flujo con dihidrorodamina se considera el gold estándar, los neutrófilos se estimulan con PMA, posteriormente se incuban con dihidrorodamina 123 el cual se oxida por la presencia de NADPH obteniendo como producto final rodamina 123 el cual emite fluorescencia. (52)

Este estudio no solo nos permite confirmar el diagnóstico, también nos brinda la oportunidad de detectar a mujeres portadoras de esta mutación mostrándonos dos poblaciones de neutrófilos con una adecuada e inadecuada respuesta. Se han reportado incluso mujeres con características clínicas de la enfermedad, lo cuál se origina por la inactivación del cromosoma X sin esta mutación, en caso de ser identificadas es importante brindarles asesoramiento genético.

Las variantes más frecuentes en estos pacientes son deleciones, inserciones, sin sentido o cambio en el marco de lectura, sin embargo cuando las deleciones abarcan todo el gen *CYBB* pueden involucrar a genes contiguos como *XK*, *DMD* y *RPGR* los cuales se asocian a síndrome de McLeod, distrofia muscular de Duchenne y retinitis pigmentosa ligada a X, denominandose síndrome de deleción de genes contiguos. (53,54)

La expectativa de vida en estos pacientes ha aumentado con el paso del tiempo gracias a la profilaxis antibiótica y antifúngica, el uso de interferon gamma se ha descrito desde 1991 el cuál mejora la función de los neutrófilos al mejorar la expresión génica de MHC I y MHC II, *FcγR1A* , *FcγR1B* , *TLR4* , *LY96*, lo que produce mecanismos compensatorios para combatir infecciones. (55)

El trasplante de células hematopoyéticas se considera hasta hora el único tratamiento curativo, sin embargo Yanagimachi y colaboradores reportaron una supervivencia general a tres años del 73.7% en un estudio realizado en 91 pacientes quienes comentan sus resultados son similares a otras cohortes realizadas. (56)

Grupo VI: Inmunodeficiencias con defectos en la inmunidad innata.

El grupo VI de la IUIS comprende a las inmunodeficiencias con defectos en la inmunidad innata, se divide en dos subgrupos, el subgrupo VIa con predisposición a infecciones virales y el subgrupo VIb con predisposición a infecciones bacterianas, fúngicas y parasitosis. Se han descrito 40 genes asociados al primer subgrupo y 41 al segundo.

Grupo VII: Inmunodeficiencias con trastornos autoinflamatorios.

El grupo VII de la IUIS comprende a las inmunodeficiencias con trastornos autoinflamatorios, dividiendo a estas en subgrupo VIIa y VIIb reportándose 31 genes asociados en el primer subgrupo y 28 en el segundo.

Grupo VIII: Deficiencias de complemento.

El grupo VIII de la IUIS comprende a las inmunodeficiencias asociadas a deficiencias en la función del complemento, se han descrito 26 genes asociados a este grupo.

Grupo IX: Inmunodeficiencias asociadas a falla de médula ósea.

El grupo IX de la IUIS comprende a las inmunodeficiencias asociadas a la falla medular y se han descrito 52 genes asociados a estas entidades.

Grupo X: Inmunodeficiencias primarias por fenocopias o no clasificadas.

Finalmente, el grupo X de la IUIS comprende a las inmunodeficiencias asociadas a fenocopias subdividiéndolas en las asociadas a mutaciones somáticas y asociadas a auto anticuerpos, se han descrito 14 genes asociados a estas entidades.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país se han notificado 2092 casos de errores innatos de la inmunidad hasta mayo 2023 ante la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID), de los cuales 76 casos han sido reportados por el Hospital Infantil de México Federico Gómez. (2) Sin embargo se desconoce la relación genotipo – fenotipo de estos pacientes comparado con lo reportado en la literatura. Actualmente en países desarrollados se realiza diagnóstico prenatal o tamizaje en las primeras semanas de vida lo que aumenta el diagnóstico de estos pacientes, hasta el 50-65% de estos pacientes cuentan con diagnóstico molecular para guiar el tratamiento definitivo como lo es el trasplante de células madre hematopoyéticas en caso de ser candidatos y para brindar mayor seguimiento de posibles complicaciones asociadas al genotipo.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes pediátricos de 0 a 18 años con algún error innato de la inmunidad en el Hospital Infantil de México Federico Gómez ¿Cuáles serán las características clínicas e inmunológicas en pacientes con diagnóstico de error innato de la inmunidad clínico y molecular ?

4. JUSTIFICACIÓN

La relación genotipo – fenotipo nos ayuda a identificar factores de riesgo predisponentes asociados a su genotipo y brindar mayor seguimiento que podría verse reflejado en mayor apego al tratamiento, sobrevida y comprensión de su padecimiento.

En nuestra institución no se realiza diagnóstico molecular en todos los pacientes con errores innatos de la inmunidad, este se realiza por el servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica y en casos necesarios se

Esta investigación nos servirá como sustento para futuras intervenciones médicas y protocolos para mejorar el diagnóstico oportuno y seguimiento de pacientes con errores innatos de la inmunidad que pueda impactar en la supervivencia, así como implementar asesoramiento genético.

5. OBJETIVOS

Principal

Identificar las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con errores innatos de la inmunidad con un diagnóstico molecular.

Secundario

Comparar las características en nuestros pacientes con lo descrito en la literatura.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, transversal, retrolectivo, analítico, en pacientes con diagnóstico molecular de error innato de la inmunidad, utilizando el expediente clínico y secuenciación de exoma completo.

Determinación de la muestra

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años con algún error innato de la inmunidad diagnosticado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Metodología

La extracción de DNA genómico se realizó a partir de una muestra de sangre periférica o epitelio bucal. El exoma completo se secuenció con NextSeq 500 (Illumina). El análisis bioinformático se llevó a cabo por programas estrictos por el laboratorio de genómica.

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos de 0 a 18 años con algún error innato de la inmunidad en el HIMFG que cuenten con expediente clínico completo y diagnóstico molecular por secuenciación de exoma.
2. Pacientes pediátricos de 0 a 18 años con algún error innato de la inmunidad en el HIMFG que otorguen su consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Pacientes mayores de 18 años sin diagnóstico molecular de algún error innato de la inmunidad o datos incompletos en expediente clínico.

7. VARIABLES

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Categoría / Unidad de medición.
Sexo del paciente.	Condición orgánica que distingue a los individuos masculinos de los femeninos	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Dicotómica	Masculino o femenino.
Edad de inicio de síntomas	Edad en años al inicio de síntomas.	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Cuantitativa	Años.
Edad al diagnóstico.	Edad en años al momento del diagnóstico.	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Cuantitativa	Años
Lugar de residencia	Lugar en el que la persona ha vivido de forma ininterrumpida durante la mayor parte del tiempo	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Entidad federativa
Síntoma inicial	Referencia subjetiva u objetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad.	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Infecciones, disregulación inmune, linfoproliferación, alergias o malignidad.
Alteración inmunológica al diagnóstico.	Alteración en el correcto funcionamiento del sistema inmune.	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Subpoblaciones de linfocitos, niveles de inmunoglobulinas, NBT, DHR, Biometría hemática.
Antecedentes de reacción a vacunación.	Antecedentes graves asociados o producidos	Se obtendrá revisando el	Dicotómica	Si o No.

	como consecuencia directa de la vacunación	expediente clínico.		
Antecedentes familiares.	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Dicotómica	Si o No
Aislamientos microbiológicos.	Es la separación de un determinado microorganismo del resto de microorganismos que le acompañan.	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Microorganismos aislados.
Gen	Partícula de material genético que, junto con otras, se halla dispuesta en un orden fijo a lo largo de un cromosoma, y que determina la aparición de los caracteres hereditarios en los seres vivos.	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Gen asociado
Formas de herencia	Manera en que un rasgo o trastorno genético, o el riesgo de presentar un trastorno, pasan de una generación a la siguiente.	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Dictómica	Homocigotos o heterocigotos
Variante	Alteración en la secuencia más común de nucleótidos del ADN.	Se obtendrá revisando el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Delección, sentido equivocado.

Tabla 1: Descripción de variables a estudiar.

8. RESULTADOS

Para el presente trabajo se incluyeron a 28 pacientes que contaban con un diagnóstico molecular sólido de error innato de la inmunidad, sin embargo se excluyeron a tres pacientes que no contaban con expediente clínico completo o este se encontraba extraviado. Contando los criterios de exclusión se contó con una n=25. El principal sitio de residencia de los pacientes incluidos en este estudio fue el Estado de México abarcando el 56% de la población, seguido de la Ciudad de México 20%, Oaxaca 8 %, Hidalgo, Micoacan, Morelos y San Luis Potosi con un 4%. (Gráfico 1 y 2).

El 76% eran hombres (n=19) y 6% mujeres (n=6). La media de la edad al inicio de los síntomas fue de 25 meses de edad, la media de la edad al diagnóstico fue de 52.7 meses de edad. (Gráfico 3, 4)

El 68% (n=17) presento como manifestación inicial infecciones graves o de repetición, seguido de manifestaciones clínicas de alergia 20% (n=5), linfoproliferación y

autoinmunidad 4% (n=1). De el 100% de nuestra población únicamente un paciente presento alergia e infecciones de repetición como manifestación inicial. (Gráfico 5)

Como antecedentes de importancia el 12% (n=3) contaban con antecedente de reacción grave asociada a vacunación y el 16% (n=4) tenían antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento. Durante el abordaje clínico de estos pacientes, el 52 % (n =13) presento alteraciones en las subpoblaciones de linfocitos, el 80% (n=20) presento alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas, el 72% (n=18), presento alteraciones en la biometria hemática y el 12% (n=3) presento alteraciones en la respuesta de NBT o DHR. El 80% de la población total (n=20) contaban con dos o más estudios alterados. (Gráfico 6)

Durante los procesos infecciosos en estos pacientes el microorganismos más frecuentemente aislado fue *P. aeruginosa* 24% (n =6), seguido de *E. coli* y *K. pneumoniae* 20% (n =5), *E. faecium* 16% (n=4), *S. aureus* 12% (n=3), *M. bovis* 8% (n=2), *S. pneumoniae* 8% (n=2) y el resto 4% cada uno que incluía a los siguientes microorganismos (*A baumannii*, *A. fumigatus*, *C jejunii*, *E. fecalis*, *K.oxytoca*, *S homonis*, *S marcenks*). (Gráfico 7)

Del 100% de los pacientes con microorganismos aislados (n=16), el 63% (n=10) presentaron hasta dos microorganismos aislados, el 25% (n=4) presentaron hasta tres microorganismos aislados, el 19% (n=3) presentaba cuatro microorganismos aislados y el 6% (n=1) se encontraron más de cinco microorganismos aislados.

Al realizar el diagnóstico molecular por secuenciación de exoma, el gen más frecuentemente encontrado fue *ELANE* 20%(n=5), seguido de *CYBB* 12% (n=3), *ADA*, *BTK* Y *STAT3* cada uno con el 8% (n=2) y el resto con el 4% (n=1) que comprendía a los siguientes genes (*ATM*, *IZKF1*, *IL2RG*, *KMT2D*, *NBAS*, *NCKAP1L*, *PEPD*, *PIK3CD*, *PTEN*, *RFXANK* y *WAS*). El tipo de variante más asociada fue variante en sentido equivocado 56% (n=14), seguido de codón de paro y delección cada una con un 4% (n=4) y corrimiento en el marco de lectura, indel y splicing 4% cada una (n=1). (Gráfico 8 y 9)

El tipo de herencia más frecuente fue autosómica recesiva que incluye al 44% de los pacientes (n=11), seguido de autosómica recesiva y ligada a X cada una con 28% (n=7).

Al clasificar a estos pacientes según los grupos propuestos por la IUIS el 32% pertenecía al quinto grupo (n=8), el 20%, el 20% pertenecían al primer grupo (n=5), el 16% al segundo grupo (n=5), el 12% al tercer y cuarto grupo respectivamente (n=3) y el 4% al sexto y séptimo grupo respectivamente (n=4). (Gráfico 10 y 11).

9. DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo muestran que la mayoría de la población procede de la Ciudad de México y del área metropolitana, probablemente por la cercanía de la institución al domicilio de residencia de los pacientes.

El mayor porcentaje eran hombres en casi un 80 % de la población y la edad media de inicio de los síntomas fue de 25 meses y al diagnóstico de 52.6 meses de edad. En la mayoría de estos pacientes el diagnóstico con un tamizaje oportuno como el que en la actualidad se realiza en países como Estados Unidos de América, disminuiría la edad media del diagnóstico. Como lo reportado por Routes JM y colaboradores al igual que Kwan A y colaboradores la incidencia de los errores innatos de la inmunidad al usar tamizajes se ha reportado en hasta 1:57 000, siendo la edad media al diagnóstico en estos pacientes de 59 días. (6 y 7)

Existen múltiples estudios que concuerdan que la presencia de infecciones graves y recurrentes es la manifestación clínica inicial más prevalente en estos pacientes, como lo encontrado en nuestra población, donde hasta 68% de nuestros pacientes la presentaron como manifestación inicial. Sin embargo, no demos perder de vista manifestaciones menos usuales como la presencia de desregulación inmunitaria incluso en ausencia de infecciones frecuentes es la segunda manifestación más común seguida de malignidad, manifestaciones sindrómicas y ausencia de síntomas clínicos, lo que significa que los diez criterios propuestos por Jeffrey Modell Foundation en 1993 no lograrían identificar a muchos de estos pacientes de continuar utilizándolos de manera

inicial ante la sospecha clínica de estas entidades. Hasta en el 32% de nuestros pacientes estos criterios no lograban identificarlos, ya que el 20% presentaron manifestaciones alergia, el 4% de linfoproliferación y hasta el 12% manifestaciones inusuales como síndrome nefrótico o fiebre de origen desconocido.

De acuerdo a la literatura se lograron aislar agentes atípicos característicos de estos pacientes, como fueron *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *M. bovis*, *A. baumannii*, *A. fumigatus*, *C. jejunii*, *E. fecalis*, *K. oxytoca*, *S. marcescens*, por lo que es importante siempre intentar identificar a los microorganismos ya que esto nos podría brindar mayor sospecha diagnóstica, la literatura refiere la importancia de sospechar de estos diagnósticos ante antes inusuales que se asocian a compromiso del sistema inmune. (19,26,27)

La mayoría de la literatura concuerda con que las inmunodeficiencias por deficiencias de anticuerpos que pertenecen al grupo III de la IUIS son las más prevalentes hasta en el 35-58% de los casos dependiendo de la literatura, sin embargo en nuestro estudio las inmunodeficiencias pertenecientes al grupo V de la IUIS que abarca defectos en el número y/o función de los fagocitos fue la más prevalente. (4-17%)

Hasta el 80 % de nuestra población presento alteración en algún parámetro inmunológico (subpoblaciones de linfocitos, biometría hemática, niveles de inmunoglobulinas o NBT y DHR), esto concuerda con lo reportado por la literatura y que demuestra que estudios básicos como estos podrían aumentar la sospecha clínica para realizar estudios de extensión e incluso solicitar secuenciación de exoma completa en casos donde encontremos manifestaciones atípicas o no concuerde con la sospecha clínica diagnóstica.

Por último, la mayoría de los genes causantes de los errores innatos de la inmunidad reportados en nuestros pacientes, tienen una herencia autosómica dominante lo que podría explicar la mayor prevalencia comparada con la autosómica recesiva y la ligada a X en nuestra población.

10. CONCLUSIONES

En México no se cuenta con un tamizaje de errores innatos de la inmunidad por lo que los pacientes se diagnóstica posterior al inicio de síntomas. El diagnóstico de los errores innatos de la inmunidad es complejo, debido a que no siempre contamos con todos los estudios complementarios que en algunos casos son necesarios para lograr el diagnóstico inmunológico. De igual forma no todos los errores innatos de la inmunidad tienen criterios diagnósticos establecidos lo que aumenta la complejidad de este.

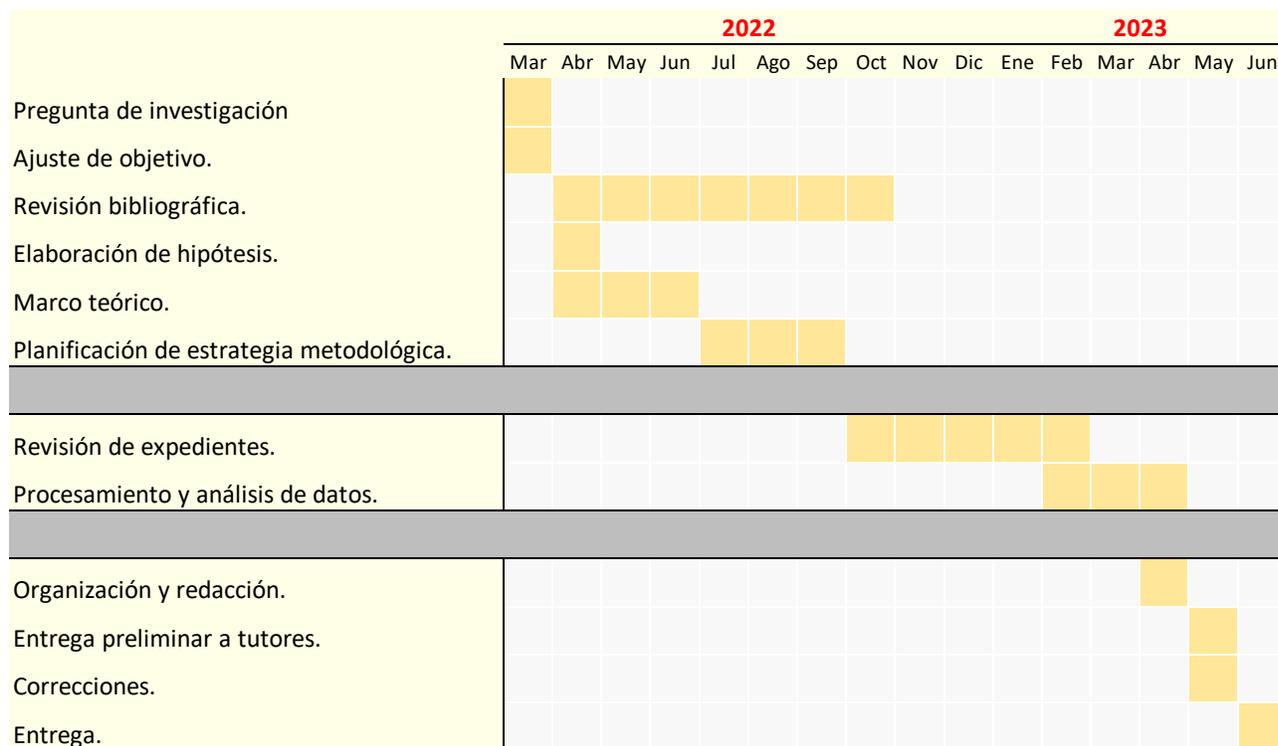
El contar con estudios básicos inmunológicos es nuestra institución es una herramienta valiosa diagnóstica que nos puede ayudar al aumentar la sospecha clínica de estos pacientes, por lo que ante la duda diagnóstica es importante pedir siempre subpoblaciones de linfocitos, biometría hemática, niveles de inmunoglobulinas, especialmente en pacientes con antecedentes de infecciones graves o atípicas ya que como se discutió anteriormente en lo manifestación clínica inicial más prevalente.

Consideramos que al realizar el diagnóstico inmunológico debemos solicitar realizar diagnóstico molecular ya que esto nos ayudara a brindar un tratamiento dirigido a vigilar posibles complicaciones asociadas al defecto genético y a brindar asesoría genética al paciente y familiares de primer grado, así como referir a estos pacientes a los subespecialistas correspondientes según las complicaciones asociadas para ofrecer un manejo multidisciplinario. La mayoría de los pacientes presentados en este estudio perdieron seguimiento lo que corrobora la importancia de brindar adecuado asesoramiento posterior a realizar diagnóstico.

Por último, consideramos que se necesitan programas de educación dirigidos a médicos de primer contacto y pediatras donde se concientice sobre la importancia de realizar un diagnóstico oportuno y referir a hospitales de segundo y tercer nivel ante la sospecha de un error innato de la inmunidad, ya que esto no solo impactara en la supervivencia sino en las complicaciones asociadas, si bien los criterios por Jeffrey Modell propuestos desde 1993 podrían realizar sospecha diagnóstica en más del 60% de la población, no debemos perder las manifestaciones atípicas de vista. Como pediatras debemos siempre cuestionar el número de infecciones por año, la gravedad de estas, el

antecedente de hospitalizaciones previas o síntomas de desregulación o autoinmunidad en los pacientes, ya que estas enfermedades tienen una clínica heterogénea pero son más frecuente de lo que actualmente se reporta en nuestro país.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



12. ANEXOS

Grupo I de la IUIS.

Pacientes n=5	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Gen	<i>IL2RG</i>	<i>IKZF1</i>	<i>RFXANK</i>	<i>ADA</i>	<i>ADA</i>
Tipo de variante	Sentido equivocado	Sentido equivocado.	Codón de paro	Sentido equivocado.	Delección
Herencia	XL	AD	AR	AR	AR
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino

Entidad de origen	Estado de México.	Estado de México.	Oaxaca.	San Luis Potosi	Estado de México.
Edad de inicio de síntomas	1 mes	11 meses	5 meses	7 días	3 meses
Edad al diagnóstico.	5 meses	13 meses	8 meses	3 meses	5 meses
Antecedentes familiares	Negados	Negados	Negados	Hermana finada por SCID	Negados
Procesos infecciosos reportados como síntoma inicial	Neumonía y candidiasis oral de repetición	Neumonía y candidiasis oral de repetición	Neumonía y candidiasis oral de repetición	Neumonía adquirida en la comunidad grave	Neumonía adquirida en la comunidad grave
Manifestaciones clínicas a su ingreso	Neumonía adquirida en la comunidad de focos múltiples	Neumonía adquirida en la comunidad complicada con empiema y absceso lumbosacro	Neumonía adquirida en la comunidad de focos múltiples	Neumonía adquirida en la comunidad	Neumonía de focos múltiples
Edad actual	Finado	5 años	Finado	Se desconoce	Finado
Inmunoglobulinas al ingreso	Disminuidas para la edad	Normales para la edad	IgA disminuida para la edad	Disminuidas para la edad	Disminuidas para la edad
Biometría hemática al ingreso	Anemia	Anemia, leucocitosis	Sin alteraciones	Anemia	Anemia y Trombocitopenia
Citometría de flujo al ingreso	Inmunofenotipo LT, LB y NK negativo.	Normal para la edad	CD3 + disminuidos para la edad	Inmunofenotipo LT, LB y NK negativo.	Inmunofenotipo LT, LB y NK negativo.

Abordaje infectológico	VIH negativo, CMV negativo.	VIH negativo	VIH negativo, CMV negativo, EB negativo.	VIH negativo, CMV negativo,	VIH negativo, CMV negativo,
NBT	No realizado	Adecuada respuesta	Adecuada respuesta	No realizado	No realizado
Dihidrorodamina	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
Reacciones a BCG	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones
Tratamiento	Inmunoglobulina a dosis de reemplazo	Antibiótico por 42 días	Inmunoglobulina a dosis de reemplazo	Inmunoglobulina a dosis de reemplazo	Inmunoglobulina a dosis de reemplazo
Aislamientos	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa	Klebsiella pneumoniae

AD: autosómico dominante, AR: recesivo, XL: ligado al X, Indel: inserción y delección.

Tabla 2: Características de los pacientes del grupo I de la IUIS.

Grupo II de la IUIS.

Pacientes n=4	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Gen	<i>ATM</i>	<i>WAS</i>	<i>KMT2D</i>	<i>STAT3</i>
Tipo de variante	Indel	Sentido equivocado	Sentido equivocado	Sentido equivocado
Herencia	AR	XL	AD	AD
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino

Entidad de origen	Estado de México	Michoacan	Estado de México	Estado de México
Edad de inicio de síntomas	5 años	3 meses	1 año	7 años
Edad al diagnóstico	12 años	3 años	6 años	9 años
Antecedentes familiares	Negados	Negados	Negados	Negados
Procesos infecciosos reportados	Negados	Negados	Negados	Negados
Manifestaciones clínicas a su ingreso	Ataxia y presencia de telangiectasias esclerales	Dermatitis atópica	Deficit intelectual, hipoacusia bilateral profunda	Rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica
Edad actual	12 años	11 años	Se desconoce	Se desconoce
Inmunoglobulinas al ingreso	Normales para la edad	IgE elevada e IgM disminuida	Normales para la edad	IgE elevada para la edad.
Biometría hemática al ingreso	Normal para la edad	Trombocitopenia con volumen plaquetario disminuido	Normal para la edad	Normal para la edad
Citometría de flujo al ingreso	CD3+, CD4+ CD8+ y CD19+ disminuidos para la edad.	Normal para la edad	CD3+, CD4+ CD8+ y CD19+ disminuidos para la edad.	CD3+, CD4+ CD8+ y CD19+ disminuidos para la edad.
Abordaje infectológico	CMV IgG positivo, IgM negativo. IgG	No realizado	No realizado	No realizado

	rubeola positivo, IgM negativo			
NBT	No realizado	No realizado	No realizado	Adecuada respuesta
Dihidrorodamina	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
Reacciones a BCG	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones
Tratamiento	Inmunoglobulina a dosis de reemplazo	Inmunoglobulina a dosis de reemplazo	Sin tratamiento	TMP SMX
Aislamientos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno

AD: autosómico dominante, AR: recesivo, XL: ligado al X, Indel: inserción y delección.

Tabla 3: Características de los pacientes del grupo II de la IUIS.

Grupo III de la IUIS

Pacientes n=3	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Gen	BTK	BTK	PIK3CD
Tipo de variante	Codón de paro	Codón de paro	Sentido equivocado
Formas de herencia	XL	XL	AD
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino
Entidad de origen	Estado de México	Estado de México	Ciudad de México

Edad de inicio de síntomas	2 años 4 meses	9 meses	5 meses
Edad al diagnóstico	2 años 7 meses	3 años	11 años
Antecedentes familiares	Negados	Hermano con agammaglobulinemia y tío materno finado a corta edad	Negados
Procesos infecciosos reportados	Absceso glúteo	Neumonía, otitis media y diarrea de repetición.	Neumonía adquirida en la comunidad y sangrado de tubo digestivo bajo de repetición y alergia alimentaria.
Manifestaciones clínicas a su ingreso	Choque séptico	Neumonía adquirida en la comunidad	Sangrado de tubo digestivo bajo de repetición
Edad actual	Finado	9 años	11 años
Inmunoglobulinas al ingreso	Disminuidas para la edad	Disminuidas para la edad	Dentro de rangos para la edad
Biometría hemática al ingreso	Pancitopenia	Anemia y leucopenia.	Anemia y leucopenia
Citometría de flujo al ingreso	Inmunofenotipo LT, LB y NK negativo.	Inmunofenotipo LT, LB y NK negativo.	Sin alteraciones
Abordaje infectológico	VIH negativo, CMV negativo,	VIH negativo, CMV negativo,	VIH negativo, CMV negativo
NBT	No realizado	Adecuada respuesta	Adecuada respuesta

Dihidrorodamina	No realizado	No realizado	No realizado
Reacciones a BCG	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones
Tratamiento	Inmunoglobulina a dosis de reemplazo	Inmunoglobulina a dosis de reemplazo	Sin tratamiento
Aislamientos	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Enterococcus faecium</i>	<i>Campylobacter jejunii</i> y <i>Staphylococcus hominis</i> .	Sin aislamientos

AD: autosómico dominante, AR: recesivo, XL: ligado al X, Indel: inserción y delección.

Tabla 4: Características de los pacientes del grupo III de la IUIS.

Grupo V de la IUIS:

Pacientes n=5	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Gen	ELANE	ELANE	ELANE	ELANE	ELANE
Tipo de variante	Codón de paro	Delección	Sentido equivocado	Delección	Sentido equivocado
Herencia	AD	AD	AD	AD	AD
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Entidad de origen	Estado de México	Estado de México	Ciudad de México	Ciudad de México	Estado de México
Edad de inicio de síntomas	9 meses	4 meses	4 meses	10 días	1 mes
Edad al diagnóstico	1 año 2 meses	7 meses	1 año 10 meses	4 meses	3 meses
Antecedentes familiares	Negados	Negados	Negados	Negados	Negados

Procesos infecciosos reportados	Negadas	Otitis media aguda y neumonías de repetición	Otitis media aguda de repetición, osteomastoiditis, neumonías de repetición, furunculosis	Otitis media aguda supurativa, neumonías de repetición, absceso odóntogeno, varicela, infección por SARS COV 2.	Onfalitis, Otitis media aguda y neumonía de repetición.
Manifestaciones clínicas a su ingreso	Absceso hepático	Otitis media crónica con destrucción de celdillas mastoideas.	Otitis media aguda y celulitis submandibular	Sepsis neonatal tardía	Otitis media crónica con destrucción de celdillas mastoideas.
Edad actual	6 años	Finado	Se desconoce	3 años	Finada
Inmunoglobulinas al ingreso	IgE e IgG elevados.	IgG, IgE elevadas.	IgG elevada	IgA, IgG e IgM elevadas.	IgG e IgE elevadas.
Biometría hemática al ingreso	Anemia, neutrófilos totales <500 cel/mm ³	Anemia, neutrófilos totales <500 cel/mm ³	Neutrófilos totales <500 cel/mm ³	Anemia, neutrófilos totales <500 cel/mm ³	Anemia, neutrófilos totales <500 cel/mm ³
Citometría de flujo al ingreso	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Abordaje infectológico	VIH negativo, CMV negativo, EB IgG positivo.	CMV, EB y PVB19 negativo.	CMV y EB negativos.	Toxoplasma CMV, EB Varicela Zoster negativo. Herpes tipo I IgG e IgM positivo,	VIH, Virus de Hepatitis B y C no reactivos.

				Herpes tipo II IgG negativo, IgM positivo. Hepatitis B, VIH y Hepatitis C no reactivo.	
NBT	Adecuada respuesta	Adecuada respuesta	Adecuada respuesta	Adecuada respuesta	Adecuada respuesta
Dihidrorodamina	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
Anticuerpos anti neutrofilo.	Negativos	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
Reacciones a BCG	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones	No cuenta con vacuna	No cuenta con vacuna
Tratamiento	G-CSF y TMP SMX	Finado	Se desconoce	G-CSF y TMP SMX	Finada
Aislamientos	E. coli	Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Enterococcus faecalis.	Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus,	E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium y Enterococcus faecalis	Acinetobacter Baumannii, , Klebsiella Pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecium

AD: autosómico dominante, AR: recesivo, XL: ligado al X, Indel: inserción y delección.

Tabla 5: Características de los pacientes del grupo Va de la IUIS.

Pacientes n=3	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Gen	<i>CYBB</i>	<i>CYBB</i>	<i>CYBB</i>
Tipo de variante	Sentido equivocado	Delección	Sentido equivocado
Herencia	XL	XL	XL
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino
Entidad de origen	Ciudad de México	Estado de México	Hidalgo
Edad de inicio de síntomas	1 mes	2 meses	8 días de vida
Edad al diagnóstico	9 meses	11 meses	5 meses
Antecedentes familiares	Negados	Antecedente de tios abuelos maternos finados a edad temprana.	Muerte de hermano al año de vida aparentemente por masa cervical.
Infecciones recurrentes	Presencia de neumonías de repetición, infecciones sinopulmonares, osteomielitis, abscesos perianales y adenitis.	Presencia de neumonías de repetición, abscesos perianales, adenitis.	BCGosis, neumonías de repetición.
Manifestaciones clínicas iniciales.	Diarrea crónica, sospecha de APLV, neumonías de repetición, BCGitis.	BCGitis	BCGitis
Edad actual	4 años	8 años	3 años 5 meses
Biometría hemática al ingreso	Anemia, neutrófilos totales 5600.	Normal, neutrófilos totales 7560.	Anemia, neutrofilos totales 5820.

Inmunoglobulinas al ingreso	IgG elevada, resto normal	IgG elevado, resto normal	IgG e IgE elevada.
Citometria de flujo al ingreso	Normal	Normal	Normal
Abordaje infectológico	CMV IgG e IgM positivo	CMV IgG y Epstein Barr IgG positivo	Negativo
NBT	Sin adecuada respuesta	Sin adecuada respuesta	Sin adecuada respuesta
Dihidrorodamina	Indice de oxidación de 0.9	Indice de oxidación menor a 1.	Indice de oxidación 1.29
Reacciones a BCG	BCGitis	BCGitis y BCGosis	BCGitis y BCGosis
Agentes aislados	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> Blee +	<i>Mycobacterium bovis</i> . <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Serratia marcescens</i> .	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycobacterium bovis</i> .
Tratamiento	Antibiótico + antifúngico	Interferón gamma + antibiótico + antifúngico	Se desconoce actualmente

AD: autosómico dominante, AR: recesivo, XL: ligado al X, Indel: inserción y delección.

Tabla 6: Características de los pacientes del grupo Vb de la IUIS.

Grupo 4, 6 y 7 de la IUIS

Pacientes n=5	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Gen	STAT3	PEPD	PTEN	NCKAP1L	NBAS

Tipo de variante	Sentido equivocado	Corrimiento en el marco de lectura	Sentido equivocado	Sentido equivocado	Sitio de splicing
Herencia	AD	AR	AD	AR	AR
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino
Entidad de origen	CDMX	Estado de México	Estado de México	Morelos	Oaxaca
Edad de inicio de síntomas	12 años	4 años	1 año	14 años	1 año
Edad al diagnóstico	13 años	17 años	8 años	14 años 2 meses.	2 años
Antecedentes familiares	Negados	Negados	Negados	Negados	Negados
Procesos infecciosos reportados previos al diagnóstico.	Negadas	Negados	Negados	Negados	Neumonías adquiridas en la comunidad
Manifestaciones clínicas a su ingreso	Bicitopenia, esplenomegalia, adenopatía y fiebre de origen desconocido.	Dermatitis atópica,	Dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma.	Síndrome nefrótico, artritis y eritema malar.	Neumonía adquirida en la comunidad
Edad actual	Se desconoce	Se desconoce	13 años	Se desconoce	Se desconoce
Inmunoglobulinas al ingreso	Normales para la edad	IgG, IgE, IgA elevadas.	IgE elevada	IgA, IgM e IgG disminuidas	IgA disminuida

				para la edad	
Biometría hemática al ingreso	Anemia	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Anemia hemolítica	Anemia
Citometría de flujo al ingreso	CD3+, CD16+ / CD56+ disminuidos para la edad	CD3+, CD16+ / CD56+ disminuidos para la edad	Sin alteraciones	CD3+, CD16+ / CD56+, CD19+, disminuidos para la edad	Sin alteraciones
Abordaje infectológico	VIH negativo, CMV negativo, EB negativo, hepatotropos negativos.	No realizado	No realizado	VIH negativo, CMV negativo, EB negativo, hepatotropos negativos.	Negativo
NBT	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
Dihidrorodamina	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
Reacciones a BCG	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones	Sin reacciones
Tratamiento	Micofenolato y prednisona	Se desconoce	No realizado	Inmunomoduladores y gammaglobulina	

				dosis de reemplazo.	Ninguno
Aislamientos	Sin aislamientos	Sin aislamientos	Sin aislamientos	E. Coli, Pseudomonas Aeruginosa s.	Sin aislamientos.

AD: autosómico dominante, AR: recesivo, XL: ligado al X, Indel: inserción y delección.

Tabla 6: Características de los pacientes del grupo IV, VI y VII de la IUIS.

Gráfica 1. Estado de residencia de los pacientes



Gráfica 2. Distribución en México

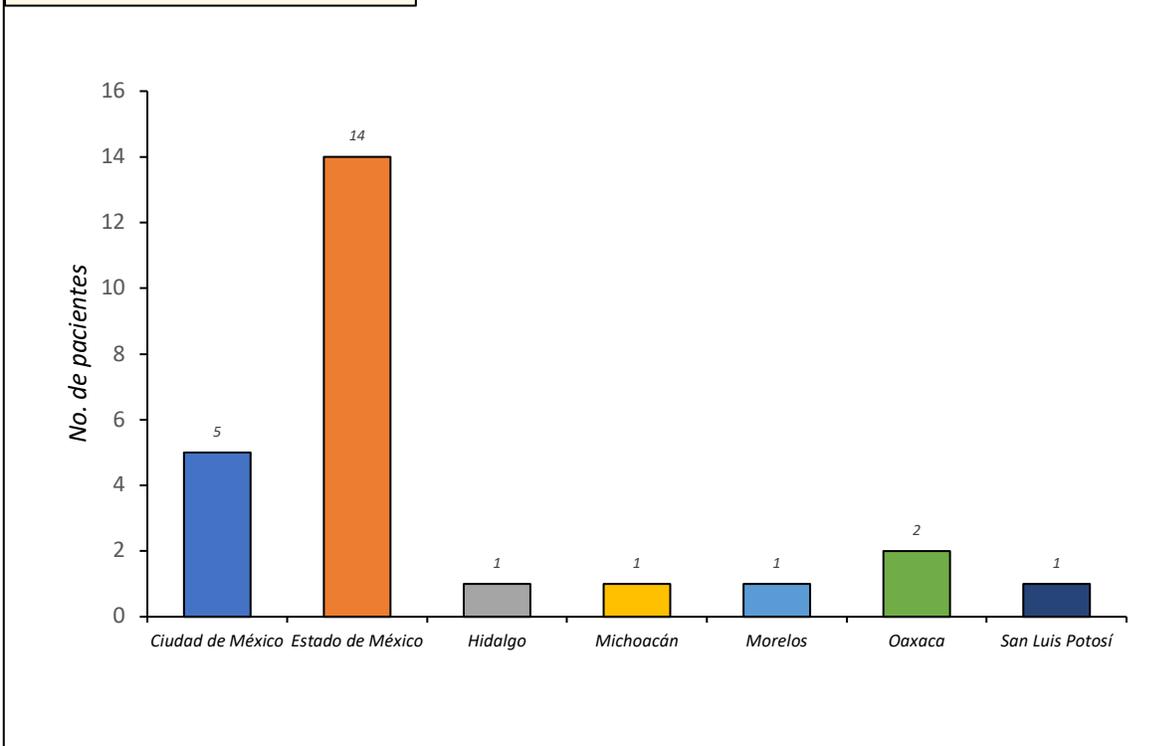


Gráfico 3. Distribución de género

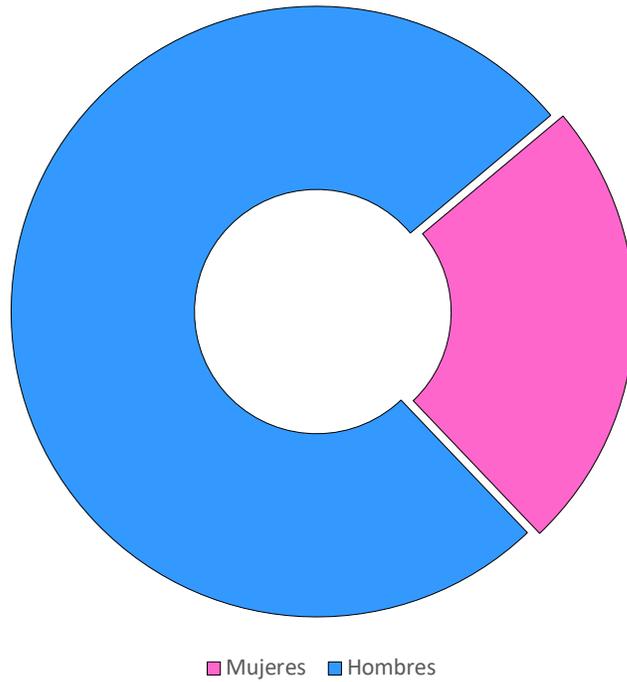


Gráfico 4. Edad en meses entre el inicio de síntomas y el diagnóstico

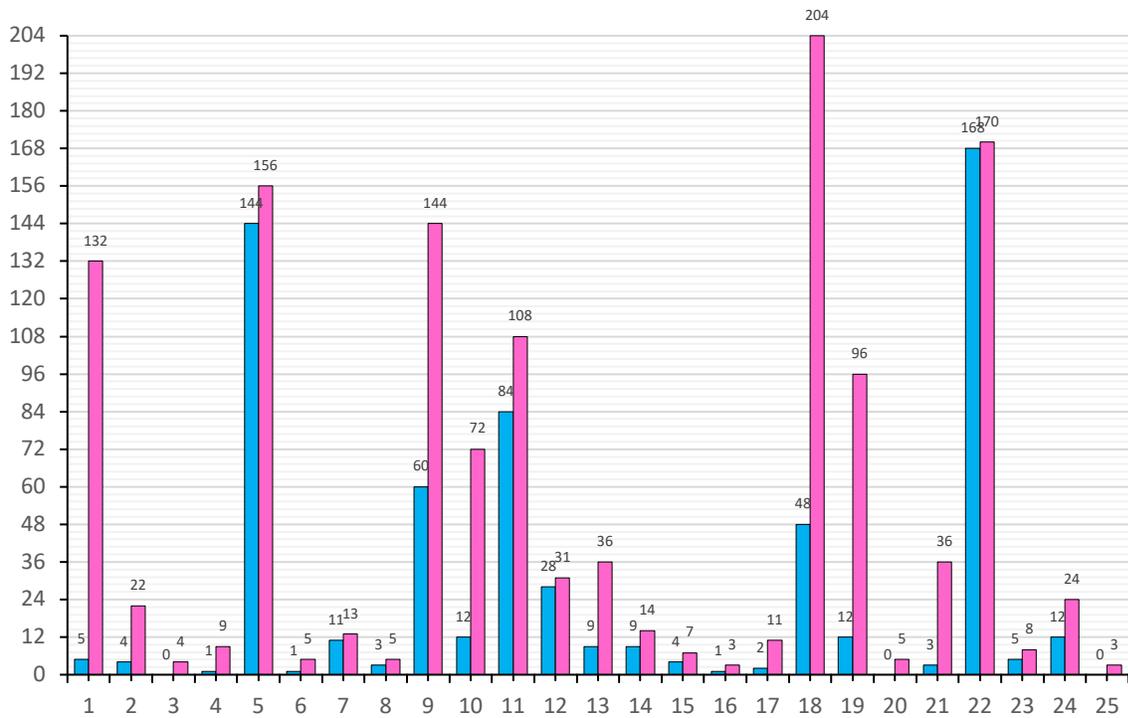


Gráfico 5. Distribución por síntomas iniciales

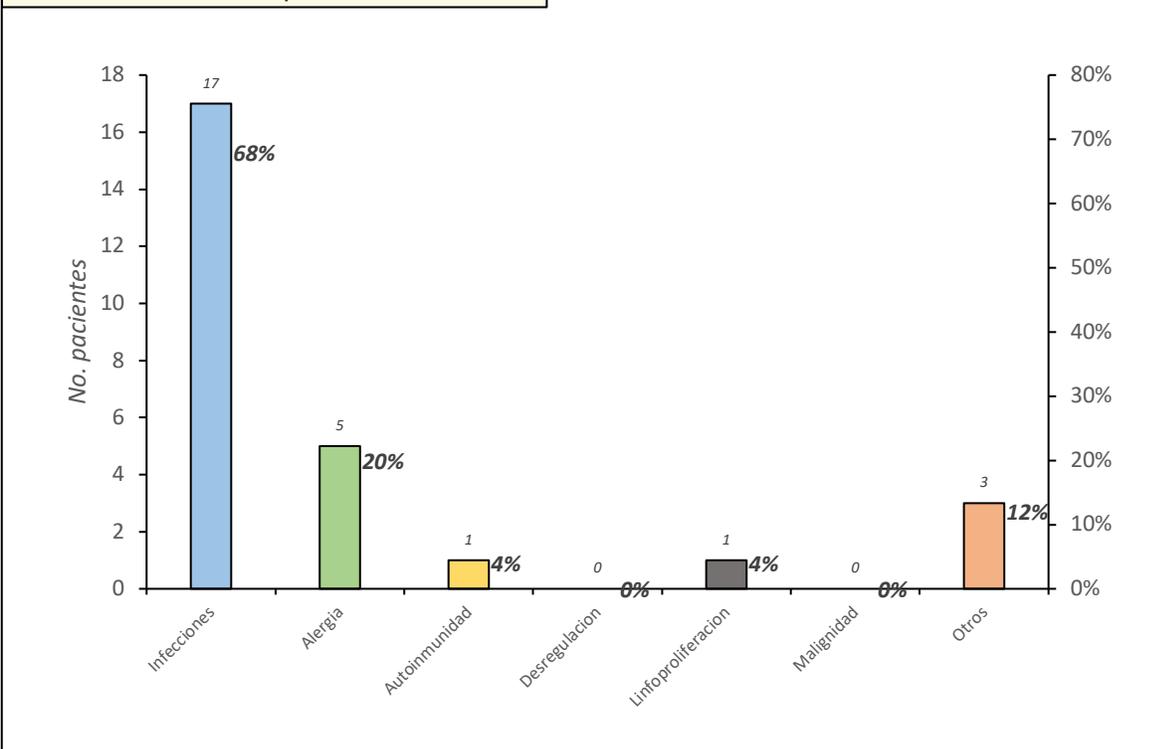


Gráfico 6. Distribución por alteraciones laboratorio

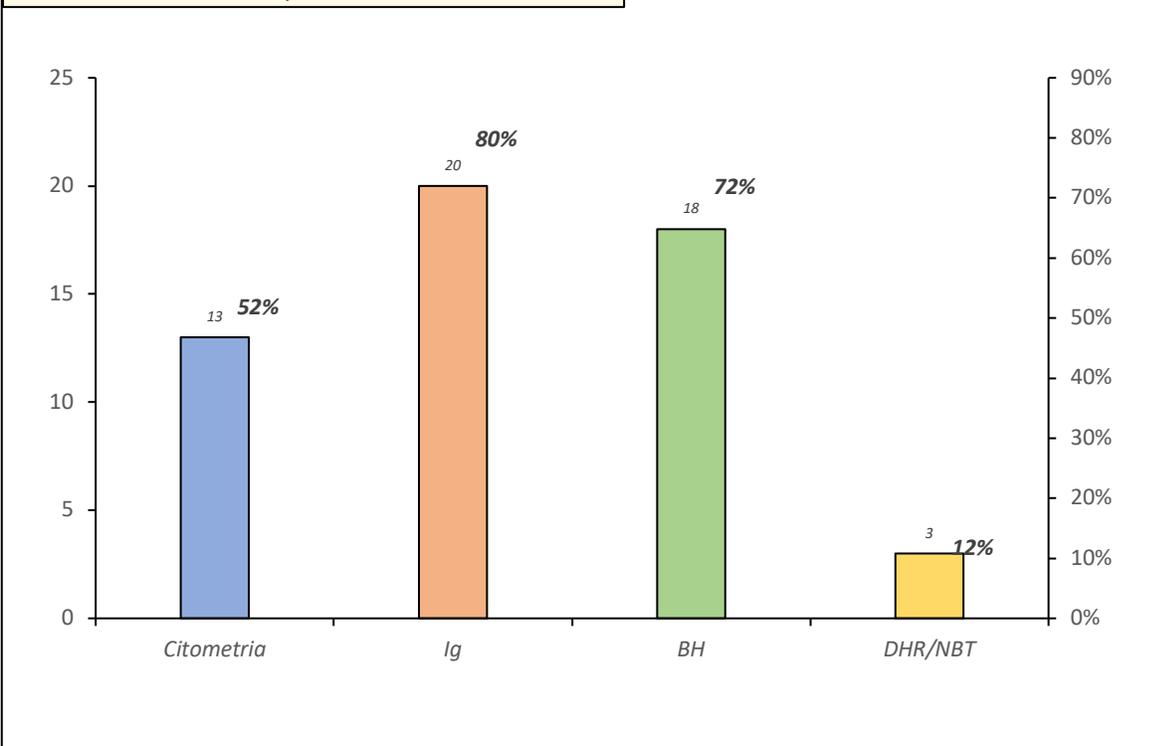
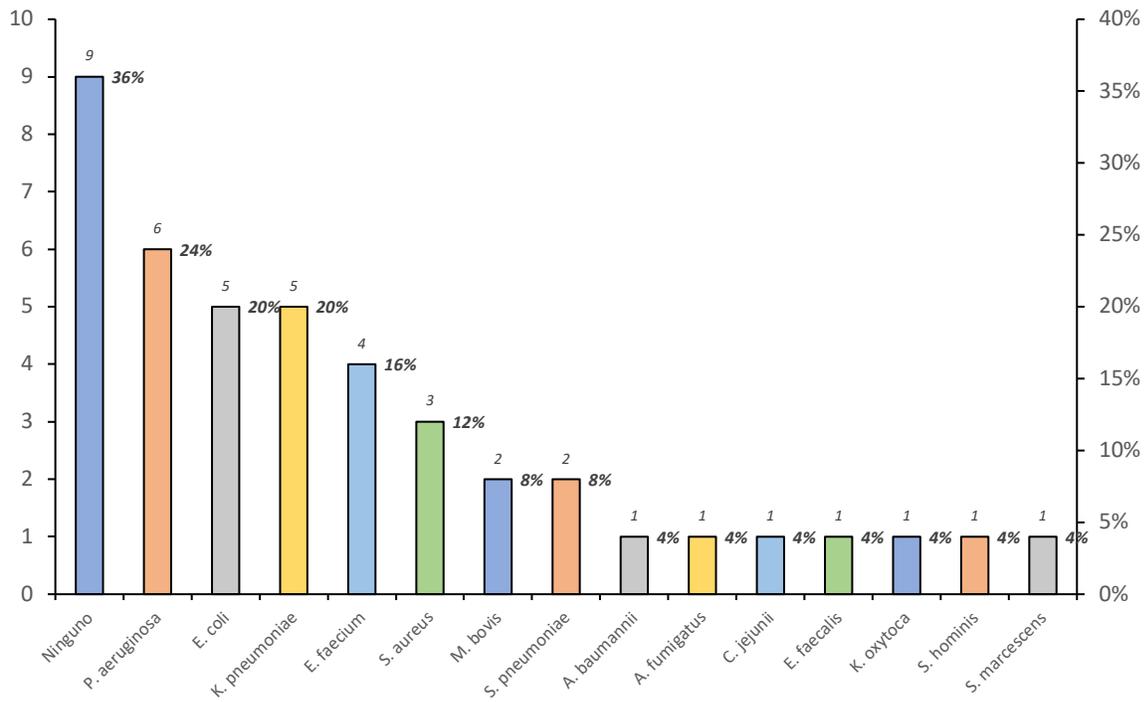


Gráfico 7. Asilamientos microbiológicos



Gráfica 8. Distribución por genes.

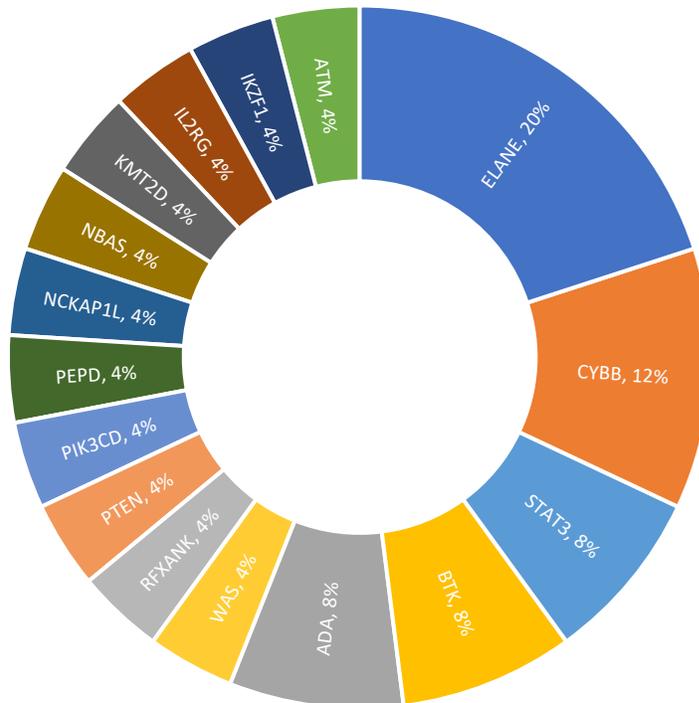


Gráfico 9. Tipos de variantes

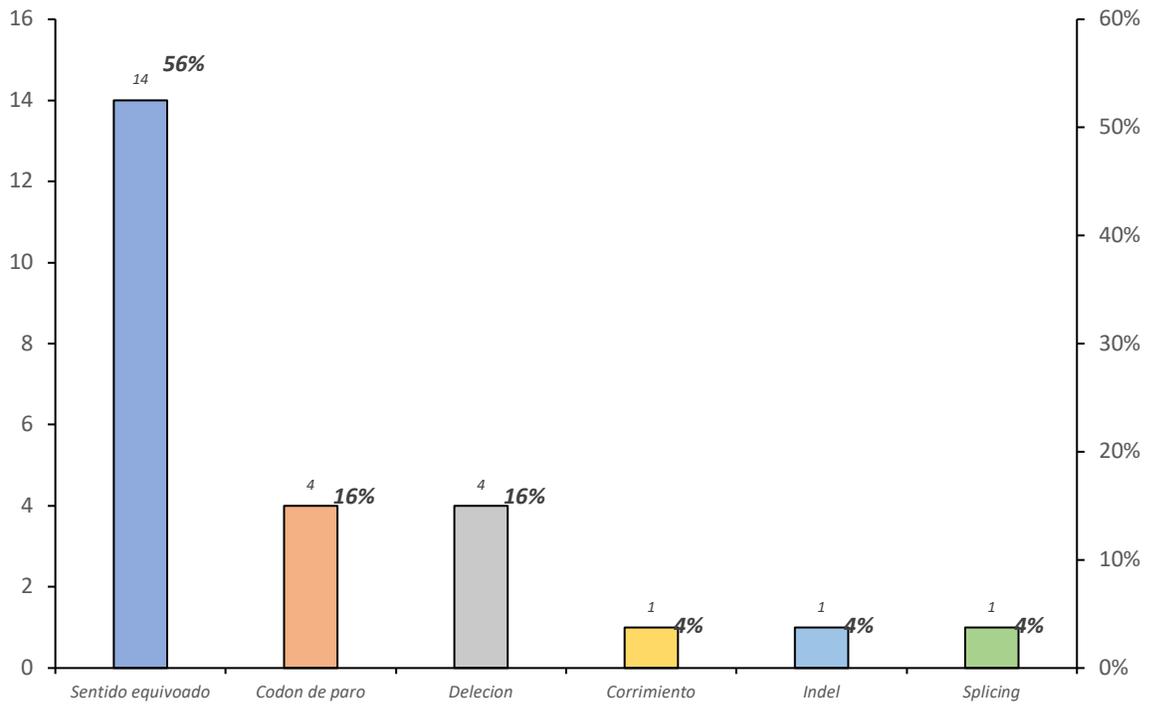


Gráfico 10. Tipos de herencia

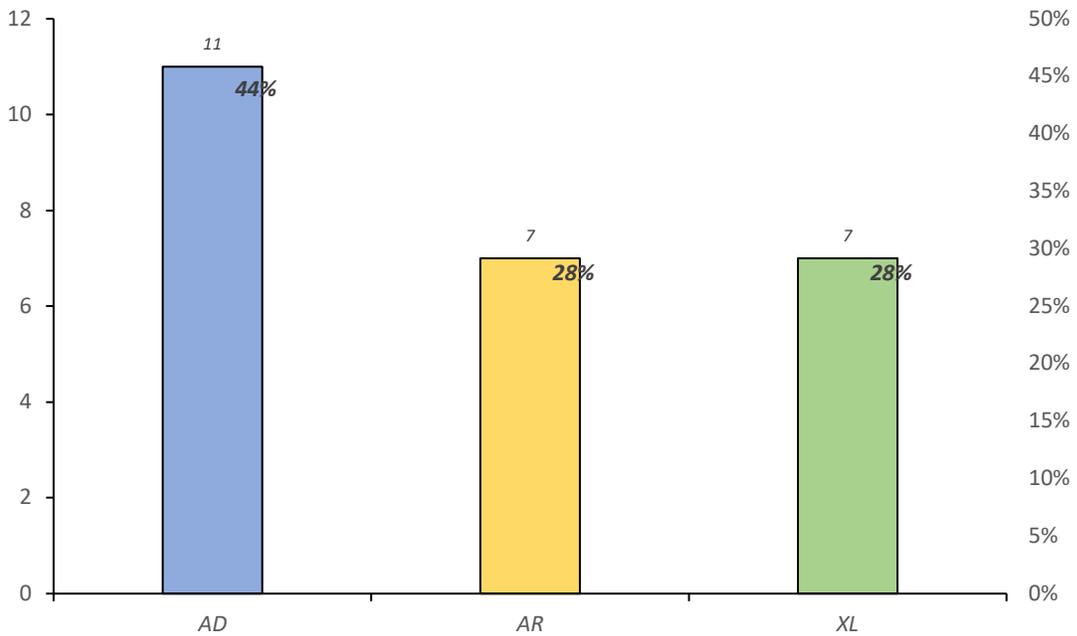
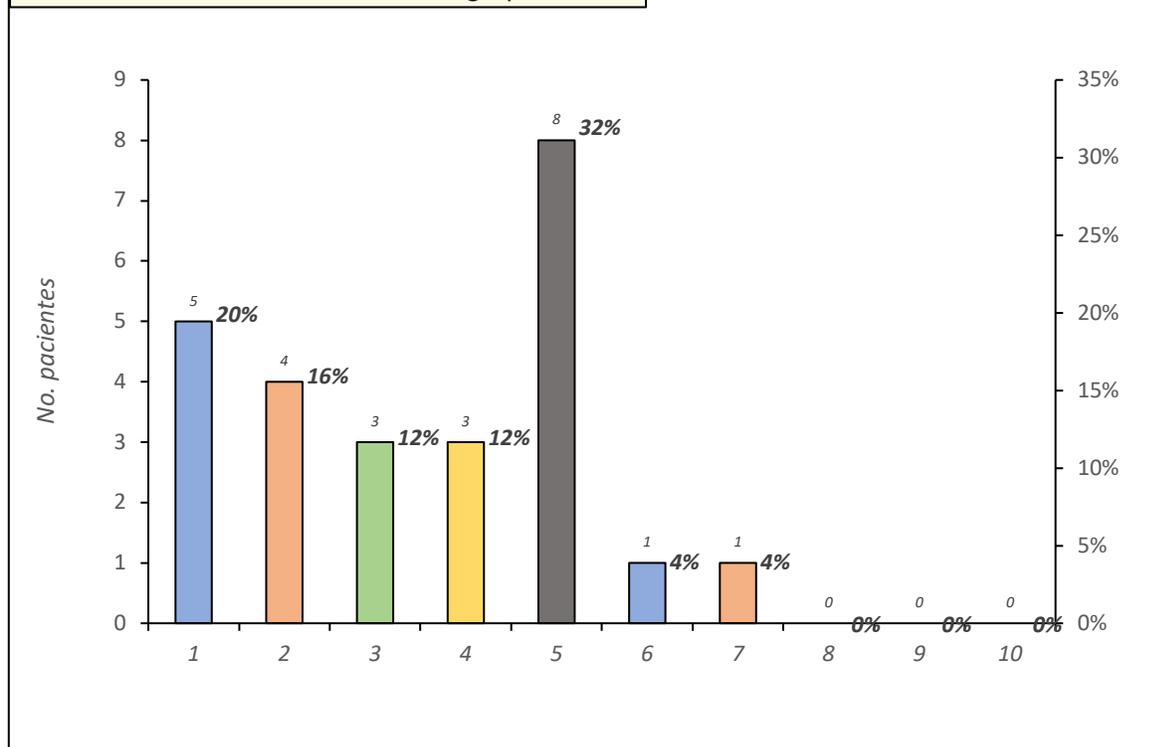


Gráfico 11. Distribución de acuerdo a grupos de IUIS



13. CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno declarado por los autores.

14. BIBLIOGRAFÍA:

1. Kaur, B. P., & Secord, E. (2021). Innate Immunity. *Immunology and allergy clinics of North America*, 41(4), 535–541.
2. Bousfiha, A., Moundir, A., Tangye, S. G., Picard, C., Jeddane, L., Al-Herz, W., Rundles, C. C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E., Puel, A., Puck, J., Seppänen, M., Somech, R., Su, H. C., Sullivan, K. E., Torgerson, T. R., & Meyts, I. (2022). The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *Journal of clinical immunology*, 10.1007/s10875-022-01352-z.

3. Advance online publication. Cinicola BL, Pulvirenti F, Capponi M, Bonetti M, Brindisi G, Gori A, De Castro G, Anania C, Duse M, Zicari AM. Selective IgA Deficiency and Allergy: A Fresh Look to an Old Story. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jan 15;58(1):129.
4. Latin American Society of Immunodeficiencies PID Registry homepage. Available at: <https://lasidregistryorg/view/statistics>. Accessed September 18 2022.
5. Bruton OC. Agammaglobulinemia (Congenital Absence of Gamma Globulin); Report of a Case. In: *The Medical Annals of the District of Columbia*, vol. 22. (1953). p. 648–50.
6. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA*. 2009;302(22):2465–2470. doi: 10.1001/jama.2009.1806.
7. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729–738. doi: 10.1001/jama.2014.9132.
8. King, J. R., & Hammarström, L. (2018). Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *Journal of clinical immunology*, 38(1), 56–66.
9. Cifaldi C, Brigida I, Barzaghi F, et al. Targeted NGS Platforms for Genetic Screening and Gene Discovery in Primary Immunodeficiencies [published correction appears in *Front Immunol*. 2019 May 31;10:1184]. *Front Immunol*. 2019;10:316. Published 2019 Apr 11.

10. European Society for Immunodeficiencies. ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID. Available at: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>.
11. Aranda, C. S., Guimarães, R. R., & de Gouveia-Pereira Pimentel, M. (2021). Combined immunodeficiencies. *Jornal de pediatria*, 97 Suppl 1(Suppl 1), S39–S48.
12. Aluri, J., Gupta, M. R., Dalvi, A., Mhatre, S., Kulkarni, M., Desai, M., Shah, N. K., & Madkaikar, M. R. (2019). Lymphopenia and Severe Combined Immunodeficiency (SCID) - Think Before You Ink. *Indian journal of pediatrics*, 86(7), 584–589.
13. van der Burg, M., Mahlaoui, N., Gaspar, H. B., & Pai, S. Y. (2019). Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Frontiers in pediatrics*, 7, 373.
14. Kumrah, R., Vignesh, P., Patra, P., Singh, A., Anjani, G., Saini, P., Sharma, M., Kaur, A., & Rawat, A. (2019). Genetics of severe combined immunodeficiency. *Genes & diseases*, 7(1), 52–61.
15. Slatter, M. A., & Gennery, A. R. (2022). Advances in the treatment of severe combined immunodeficiency. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 242, 109084.
16. Bhatt, S. T., & Bednarski, J. J. (2020). Immune Reconstitution in Pediatric Patients Following Hematopoietic Cell Transplant for Non-malignant Disorders. *Frontiers in immunology*, 11, 1988.
17. El-Bohy, M., Poowuttikul, P., & Secord, E. (2019). Humoral Immune Deficiencies of Childhood. *Pediatric clinics of North America*, 66(5), 897–903.

18. Cardenas-Morales, M., & Hernandez-Trujillo, V. P. (2022). Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 63(1), 22–35.
19. Vilela M. M. D. S. (2021). Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspect it, you can detect it. *Jornal de pediatria*, 97 Suppl 1(Suppl 1), S67–S74.
20. Ameratunga, R., Allan, C., & Woon, S. T. (2020). Defining Common Variable Immunodeficiency Disorders in 2020. *Immunology and allergy clinics of North America*, 40(3), 403–420.
21. Costagliola, G., Cappelli, S., & Consolini, R. (2021). Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disorders: An Updated Review on Pathogenic and Clinical Implications. *Journal of clinical medicine*, 10(20), 4729.
22. Lamers, O. A. C., Smits, B. M., Leavis, H. L., de Bree, G. J., Cunningham-Rundles, C., Dalm, V. A. S. H., Ho, H. E., Hurst, J. R., IJspeert, H., Prevaes, S. M. P. J., Robinson, A., van Stigt, A. C., Terheggen-Lagro, S., van de Ven, A. A. J. M., Warnatz, K., van de Wijgert, J. H. H. M., & van Montfrans, J. (2021). Treatment Strategies for GLILD in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review. *Frontiers in immunology*, 12, 606099.
23. Costagliola, G., Peroni, D. G., & Consolini, R. (2022). Beyond Infections: New Warning Signs for Inborn Errors of Immunity in Children. *Frontiers in pediatrics*, 10, 855445.
24. Delmonte, O. M., Castagnoli, R., Calzoni, E., & Notarangelo, L. D. (2019). Inborn Errors of Immunity With Immune Dysregulation: From Bench to Bedside. *Frontiers in pediatrics*, 7, 353.

25. López-Nevado, M., González-Granado, L. I., Ruiz-García, R., Pleguezuelo, D., Cabrera-Marante, O., Salmón, N., Blanco-Lobo, P., Domínguez-Pinilla, N., Rodríguez-Pena, R., Sebastián, E., Cruz-Rojo, J., Olbrich, P., Ruiz-Contreras, J., Paz-Artal, E., Neth, O., & Allende, L. M. (2021). Primary Immune Regulatory Disorders With an Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype: Immunologic Evaluation, Early Diagnosis and Management. *Frontiers in immunology*, 12, 671755.
26. Tsai M. H. (2021). Acute neutropenia in young children with immunocompetency: Is it a sign of benign viral infection or a risk of severe bacterial infection?. *Pediatrics and neonatology*, 62(1), 1–2.
27. Dale D. C. (2017). How I manage children with neutropenia. *British journal of haematology*, 178(3), 351–363.
28. Skokowa, J., Dale, D. C., Touw, I. P., Zeidler, C., & Welte, K. (2017). Severe congenital neutropenias. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17032.
29. Rydzynska, Z., Pawlik, B., Krzyzanowski, D., Mlynarski, W., & Madzio, J. (2021). Neutrophil Elastase Defects in Congenital Neutropenia. *Frontiers in immunology*, 12, 653932.
30. Yılmaz Karapınar, D., Patiroğlu, T., Metin, A., Çalışkan, Ü., Celkan, T., Yılmaz, B., Karakaş, Z., Karapınar, T. H., Akıncı, B., Özkınay, F., Onay, H., Yeşilipek, M. A., Akar, H. H., Tüysüz, G., Tokgöz, H., Özdemir, G. N., Aslan Kıyıkım, A., Karaman, S., Kılınç, Y., Oymak, Y., ... Yılmaz, Ş. (2019). Homozygous c.130-131 ins A (pW44X) mutation in the HAX1 gene as the most common cause of congenital neutropenia in Turkey: Report from the Turkish Severe Congenital Neutropenia Registry. *Pediatric blood & cancer*, 66(10), e27923.

31. B., Lyu, W., & Zhang, X. (2020). Kostmann Syndrome With Neurological Abnormalities: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in pediatrics*, 8, 586859.
32. Cekic, S., Saglam, H., Gorukmez, O., Yakut, T., Tarim, O., & Kilic, S. S. (2017). Delayed Puberty and Gonadal Failure in Patients with HAX1 Mutation. *Journal of clinical immunology*, 37(6), 524–528.
33. Velez-Tirado, N., Yamazaki-Nakashimada, M. A., Lopez Valentín, E., Partida-Gaytan, A., Scheffler-Mendoza, S. C., Chaia Semerena, G. M., Alvarez-Cardona, A., Suárez Gutiérrez, M. A., Medina Torres, E. A., Baeza Capetillo, P., Hirschmugl, T., Garncarz, W., Espinosa-Padilla, S. E., Aguirre Hernández, J., Klein, C., Boztug, K., & Lugo Reyes, S. O. (2022). Severe congenital neutropenia due to G6PC3 deficiency: Case series of five patients and literature review. *Scandinavian journal of immunology*, 95(4), e13136.
34. Dursun, A., Ozgul, R. K., Soydas, A., Tugrul, T., Gurgey, A., Celiker, A., Barst, R. J., Knowles, J. A., Mahesh, M., & Morse, J. H. (2009). Familial pulmonary arterial hypertension, leucopenia, and atrial septal defect: a probable new familial syndrome with multisystem involvement. *Clinical dysmorphology*, 18(1), 19–23.
35. Lazzareschi, I., Rossi, E., Curatola, A., Capozio, G., Benacquista, L., Iezzi, L., & Rigante, D. (2022). Assessment of Congenital Neutropenia in Children: Common Clinical Sceneries and Clues for Management. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 14(1), e2022008.

36. Nilsson B. O. (2020). What can we learn about functional importance of human antimicrobial peptide LL-37 in the oral environment from severe congenital neutropenia (Kostmann disease)?. *Peptides*, 128, 170311.
37. Donadieu, J., Beaupain, B., Fenneteau, O., & Bellanné-Chantelot, C. (2017). Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *British journal of haematology*, 179(4), 557–574.
38. Zhang, J., Wu, X. Y., & Jin, R. M. (2022). Neutropenia: diagnosis and management. *World journal of pediatrics : WJP*, 18(11), 771–777
39. Bridges, R. A., Berendes, H., & Good, R. A. (1959). A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *A.M.A. journal of diseases of children*, 97(4), 387–408.
40. Gennery AR. Progress in treating chronic granulomatous disease. *Br J Haematol*. 2021;192(2):251-264.
41. Wolach B, Gavrieli R, De Boer M, van Leeuwen K, Berger-Achituv S, Stauber T, et al. Chronic granulomatous disease: clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol*. 2017;92(1):28-36. DOI: 10.1002/ajh.24573
42. Mortimer PM, Mc Intyre SA, Thomas DC. Beyond the Extra Respiration of Phagocytosis: NADPH Oxidase 2 in Adaptive Immunity and Inflammation. *Front Immunol*. 2021;12:733918. Published 2021 Sep 1.
43. Thomas DC, Charbonnier LM, Schejtman A, et al. EROS/CYBC1 mutations: Decreased NADPH oxidase function and chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):782-785.e1.

44. Barkai T, Somech R, Broides A, et al. Late diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol*. 2020;201(3):297-305.
45. Thomas DC. How the phagocyte NADPH oxidase regulates innate immunity. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:44-52.
46. Li T, Zhou X, Ling Y, Jiang N, Ai J, Wu J, et al. Genetic and clinical profiles of disseminated bacillus calmette-guerin disease and chronic granulomatous disease in China. *Front Immunol*. 2019;10:73
47. Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarte C, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of the First Mexican Cohort of Patients with Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol*. 2020;40(3):475-493.
48. León-Lara X, Rodríguez-D'cid R, Rioja-Valencia R, Ayala-Alvirde A, Aliaga-Taípe IL, Espinosa-Padilla S, Blancas-Galicia L. Alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en enfermedad granulomatosa crónica. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(4):370-380
49. Henrickson SE, Jongco AM, Thomsen KF, Garabedian EK, Thomsen IP. Noninfectious Manifestations and Complications of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(suppl_1):S18-S24
50. Warris A. Immunopathology of Aspergillus Infections in Children With Chronic Granulomatous Disease and Cystic Fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 May;38(5):e96-e98.
51. Yu JE, Azar AE, Chong HJ, Jongco AM 3rd, Prince BT. Considerations in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(suppl_1):S6-S11.

52. Chiriaco, M., Salfa, I., Di Matteo, G., Rossi, P., & Finocchi, A. (2016). Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 27(3), 242–253.
53. Lhomme, F., Peyrard, T., Babinet, J., Abou-Chahla, W., Durieu, I., Moshous, D., Neven, B., Rohrlach, P. S., Albinni, S., Amiranoff, D., Dumont, M. D., Lortholary, O., Héritier, S., Marguet, C., Suarez, F., Fischer, A., Blanche, S., Hermine, O., & Mahlaoui, N. (2020). Chronic Granulomatous Disease with the McLeod Phenotype: a French National Retrospective Case Series. *Journal of clinical immunology*, 40(5), 752–762.
54. Ambruso, D. R., Briones, N. J., Baroffio, A. F., Murphy, J. R., Tran, A. D., Gowan, K., Sanford, B., Ellison, M., & Jones, K. L. (2022). In vivo interferon-gamma induced changes in gene expression dramatically alter neutrophil phenotype. *PloS one*, 17(2), e0263370.
55. Yanagimachi, M., Kato, K., Iguchi, A., Sasaki, K., Kiyotani, C., Koh, K., Koike, T., Sano, H., Shigemura, T., Muramatsu, H., Okada, K., Inoue, M., Tabuchi, K., Nishimura, T., Mizukami, T., Nuno, H., Imai, K., Kobayashi, M., & Morio, T. (2020). Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan. *Frontiers in immunology*, 11, 1617.