

11250

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

2

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"FEDERICO GOMEZ"**

**INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES Y REPERCUSIONES  
NEUMOLOGICAS E INFECTOLOGICAS  
REVISIÓN DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"FEDERICO GOMEZ"**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
NEUMOLOGIA PEDIATRICA  
PRESENTA EL:  
DR. OSCAR JOSE BERRIOS AGUILAR**

Dirigida por:

Dr. José Karam Bechara.-

Dr. José Juan Morales Aguirre.-

**Asesores:**

Dra. Ruth sarai Aldana Vergara.- Médico Adscrito del depto de Neumología.  
Dr. José Luis Lezana Fernández.- Médico Adscrito del depto de Neumología.  
Dra Alison Portugal Rivera.- Médico Especialista en Informática Médica.

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE, 2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES Y REPERCUSIONES  
NEUMOLOGICAS E INFECTOLOGICAS  
REVISIÓN DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GOMEZ**

**HOJA DE APROBACIÓN**



**DR. JOSE KARAM BECHARA**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA Y  
FISILOGÍA PULMONAR DEL HOSPITAL INFANTIL  
MÉXICO FEDERICO GOMEZ.



**DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE**  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA  
Y EPIDEMIOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL  
MÉXICO FEDERICO GOMEZ.



SUBDIRECCION DE  
INSERCIÓN

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2002

## AGRADECIMIENTOS

A mis maestros principalmente al Dr. JOSE KARAM BECHARA quien me ha concedido su sabiduría, su comprensión y su apoyo en los momentos difíciles de la especialidad y por la guía que me ha dado para formarme tanto a nivel científico como humano.

Al Dr. JOSE JUAN MORALES AGURRE por su el apoyo que me brindó para la realización del presente trabajo y la comprensión en cada momento que solicité su colaboración.

**" ESTA TESIS CORRESPONDE A LOS ESTUDIOS REALIZADOS CON UNA BECA OTORGADA POR EL GOBIERNO DE MEXICO DE LA SECRETARIA DE RELACIONES EXTERIORES"** y agradezco por toda la ayuda económica y humana que me otorgaron y que sin ella no hubiera podido concluir mi especialización.

A la DRA RUTH SARAI ALDANA VERGARA y al DR JOSE LUIS LEZANA FERNANDEZ quienes me han dirigido en cada momento de mi estudio y por la comprensión que han mantenido hacia mi persona y mis compañeros.

A mi esposa Maritza del Socorro Carrillo Martínez y a mi madre Alba Gloria Aguilar Garcia por todo el apoyo que han brindado durante mi estancia en México.

A mi amigo Dr Enrique Rios Sifuentes quién ha mantenido la identificación a cada momento y en todo el camino difícil que nos ha tocado que recorrer.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES Y REPERCUSIONES  
NEUMOLOGICAS E INFECTOLOGICAS  
REVISIÓN DE 12 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"FEDERICO GOMEZ"

**INDICE**

	Páginas
Antecedentes.....	1 - 16
Planteamiento del problema, Justificación y Objetivos.....	17
Hipótesis, Material y método.....	18 - 19
Resultados y Discusión.....	20 - 34
Referencias.....	35 - 36
Anexos .....	37 - 38

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **ANTECEDENTES**

### ***Epidemiología***

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades poco frecuentes, las más reportadas son las deficiencias en la producción de anticuerpos <sup>1</sup>. Las primeras descripciones a inicios del siglo XX fueron síndromes fenotípicos sin evidenciar la susceptibilidad a las infecciones; así en París 1920s, fue descrita ataxia-telangiectasia por Syllaba y Henner, siendo nuevamente descrita en París 1941 por Madame Louis - Bar y en los Angeles 1957 por Boder y Sedgwick. En 1950 Glanzmann y Riniker's describieron un caso fatal de inmunodeficiencia combinada severa <sup>2</sup>. La primera descripción de agammaglobulinemia fue hecha por Bruton en 1952 en un niño de 8 años con ausencia completa de gammaglobulina y proteínas totales normales <sup>3</sup>. La incidencia de inmunodeficiencias primarias en general no ha variado en las últimas dos décadas, reportándose en 1:10,000 – 50,000 nacidos vivos (excluyendo la deficiencia de IgA <sup>2</sup>. La deficiencia selectiva de IgA es reportada con mas frecuencia y se presenta con una prevalencia de 1:400 a 1:700 individuos. Otros desórdenes menos comunes ocurren con una incidencia de 1:10,000 a 1:100,000 <sup>4</sup>. Baumgart y cols reportaron en Australia una prevalencia general de inmunodeficiencias primarias de 2.8/100,000 individuos, agammaglobulinemia ligada a X de 0.23/100,000 y para inmunodeficiencia variable común de 0.77/100,000 <sup>5</sup>. Actualmente se han descrito mas de 100 síndromes de inmunodeficiencias primarias y los avance en biología molecular y genéticos han dirigido a la identificación de diversos defectos y las mejores posibilidades de clasificación <sup>4,5,6</sup>.

### ***Aspectos del desarrollo del sistema inmune***

Las células precursoras pluripotenciales surgen del tubo digestivo del embrión a las 2.5 - 3 semanas de gestación; a la 5<sup>ta</sup> semana migran hacia el hígado de donde parten a los órganos linfáticos primarios (timo, médula ósea) y entre la 11<sup>va</sup> y 14<sup>va</sup> semana hacia los órganos linfáticos secundarios (bazo, ganglios linfáticos,

amígdalas, placas de peyer), estos órganos son el lugar de diferenciación de las células B, T cuyas células poseen reconocimiento de antígenos y NK natural Killer que defienden al huésped contra virus y tumores; poseen moléculas de superficie (mencionados como grupos de diferenciación o cluster of differentiation: CD).

Las células T invaden el mesénquima peritímico a la 8va semana de gestación, expresan proteínas de superficie CD7, CD4, (en células T colaboradoras), CD8 (en células citotóxicas y en natural killer NK). En las semanas 9 a 10 de gestación el 95% de las células T son CD7+, CD2+, CD4+, CD8+, CD3, CD1. Para el desarrollo de células pro-T hacia células T precursoras es necesario el reordenamiento de los genes del receptor de células T (RCT) lo cual ocurre en el timo. Se establece el acoplamiento de bloques de ADN denominados como V (variable), D (diversidad), y J (Joining o unión). El gen  $\alpha$  se une a los bloques VDJ y el gen  $\beta$  a los bloques VJ, por lo que dichas combinaciones posibilita que las células T reconozcan una amplia diversidad de antígenos. Para completar el reordenamiento se requiere la presencia de genes activadores de recombinasa RAG1 y RAG2. El linfocito T maduro posee RCT constituidos por cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  o bien  $\gamma$  y  $\delta$ . El 95% de los timocitos de la vida postnatal son células  $\alpha\beta$  + 7.

Se identifican dos fases de desarrollo y diferenciación de las células B: una fase inicial independiente de antígenos (célula pre-B a linfocito maduro) y una fase dependiente de antígenos (linfocitos B a células plasmáticas que secretan anticuerpos). Existen defectos inherentes o adquiridos que pueden bloquear el normal desarrollo de las células B y expresarse por deficiencias de anticuerpos y enfermedades malignas de las células B. La fase pre-B aparece en la 8<sup>va</sup> - 9<sup>na</sup> semana de gestación por migración de las células madres multipotenciales del saco vitelino hacia el hígado y posteriormente a la médula ósea; dicha fase concluye con el desarrollo de linfocitos B que expresan anticuerpos IgM de superficie, para lo cual se requiere de dos procesos: la primera fase es el reordenamiento de regiones variables de genes que codifican anticuerpos específicos y la segunda fase es identificada como proliferación policlonal.

Los genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos están localizados en el cromosoma 14 (genes de cadena pesada), cromosoma 2 (genes de cadena ligera Kappa) y en el cromosoma 22 (genes de cadena ligera lambda). Cada familia de genes consiste en múltiples secuencias codificadoras (exones) separados por estrechas regiones intermedias no codificadoras (intrones) de ADN. Se establece una cascada de reordenamientos por translocaciones de los genes de diversidad (D), genes de unión (J) y genes de diversidad (D) en la célula pre-B, para lograr realizarse la transcripción de genes para cadenas pesadas y ligeras de IgM de superficie. La diversidad de combinaciones de genes D, J y V establecen hasta un millón de clones de células B vírgenes con especificidad antigénica. Posteriormente migran de la médula ósea a ubicarse en el bazo, ganglios linfáticos. La célula B madura expresa grupos de diferenciación: CD19, CD40, CD73, CD22, CD21, CD23.

La segunda fase está expresada por la unión de antígenos o mitógenos no específicos con los receptores de inmunoglobulinas de superficie y células T colaboradoras, llevando una serie de cambios que culminan en células B de memoria y la diferenciación en células plasmáticas que secretan anticuerpos<sup>8</sup>. Para establecer la producción de anticuerpos se requiere de señales involucrando a citocinas (Ej. IL4), células CD4 activadas a través del ligando CD40 (CD40L) expresado en las células T el cual se une a su respectiva molécula de superficie CD40 en las células B<sup>9</sup>

Los mecanismos de resistencia a las infecciones clásicamente se han separado en cuatro sistemas: barreras psico - anatómicas fagocitosis, factores humorales y la inmunidad celular<sup>10</sup>. Existen 9 diferentes isotipos de inmunoglobulinas (IgM, IgD, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub> y IgE)<sup>8</sup>.

IgM es la primera inmunoglobulina que se desarrolla y se produce como una respuesta primaria a nuevos antígenos, es la que domina la respuesta de anticuerpos en la vida temprana. Las infecciones intrauterinas producen estimulación suficiente para producir IgM que alcanzará niveles considerables al nacimiento, aunque en el cordón normalmente pueden detectarse una pequeña cantidad de IgM (10% del nivel del adulto), no cruza la placenta y en vista de ser



de gran tamaño se mantiene en el espacio intravascular. IgM participa en la activación de la cascada del complemento, promueve la fagocitosis y muerte de microorganismos. Alcanza los niveles del adulto al año de edad <sup>1,7,8</sup>.

A la 12<sup>va</sup> semana de vida fetal pueden hallarse células productoras de IgG, entre la 22<sup>va</sup> y 28<sup>va</sup> semanas aumenta el paso activo de IgG materna al feto <sup>11</sup>. La síntesis de IgG por los lactantes, supera el catabolismo de las inmunoglobulinas maternas hasta los 3 meses de edad con incremento en la producción y efectividad contra antígenos polisacáridos a los 2 - 3 años de edad y niveles del adulto a los 5 - 6 años de edad. Establece la memoria inmunológica y de protección a largo plazo contra los procesos infecciosos bacterianos y vírales, se une a receptores de fagocitos permitiendo la destrucción de microorganismos. Se han identificado 4 subclases de IgG, con proporciones para IgG1: 60%-65%, IgG2: 20%-25%, IgG3: 5%-10% y IgG4: 3%-6% del total <sup>1,8,9</sup>.

IgA se encuentra en las secreciones externas (respiratorias, digestivas y urogenital) pero también en el torrente circulatorio; no es sintetizada en cantidades apreciables por el feto y alcanza los niveles del adulto durante la pubertad. IgA es transportada en forma de dímero hacia el epitelio respiratorio y digestivo donde se une a una glicoproteína (componente secretor) constituyéndose como IgA secretora cuya función es la protección para antígenos extraños y microorganismos; a la vez despeja antígenos de la circulación cuyo complejo IgA - antígeno es eliminado por la bilis. La producción de IgA sérica y secretoria están relacionadas por lo que deficiencias aisladas de IgA secretora con IgA normal son raras. IgE actúa a través de la estimulación de basófilos y mastocitos los cuales liberan histamina y enzimas que intervienen en la defensa del huésped contra parásitos y es mediador de las reacciones alérgicas <sup>1,8</sup>.

## **CLASIFICACION DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIA**

### Deficiencia de anticuerpos:

- Agammaglobulinemia
- Síndrome de hiper IgM
- Inmunodeficiencia variable común
- Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

- Deficiencia de IgA
- Deficiencia de IgM
- Deficiencia selectiva de subclases de IgG: deficiencia selectiva de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- Deficiencia de anticuerpos con niveles de inmunoglobulinas normales

#### Inmunodeficiencias combinadas de células B y T:

- Inmunodeficiencias combinadas severas:
  - T-B-NK- :Disgenesia reticular, deficiencia de adenosina desaminasa.
  - T-B-NK+ : Deficiencia del gen activando recombinasa (RAG1 y RAG2), síndrome de Omenn.
  - T-B+NK- : Inmunodeficiencia combinada severa ligada a X, deficiencia de enzima Janus Kinasa 3 (jak3).
  - T-B+NK+ : Deficiencia de cadena  $\alpha$  del receptor de IL7, deficiencia de CD3+ $\gamma$ .
- Deficiencia del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y clase II
- Deficiencia de CD3+.
- Defectos selectivos de células T:
  - Síndrome de DiGeorge.
- Defectos combinados de células T y B.
  - Deficiencia de fosforilasa nucleósido de purina.
  - Ataxia telangiectasia.
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich.

#### Defectos en el número y/o función de las células fagocíticas:

- Enfermedad granulomatosa crónica.
- Deficiencia de adhesión de leucocitos; (LAD1 y LAD2)
- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Neutropenias congénitas.
- Neutropenias cíclicas.
- Síndrome de Chédiak-Higashi.

#### Deficiencia del complemento:

- Deficiencia de cada uno de los componentes del sistema del complemento

#### Inmunodeficiencia asociada a interferón gamma ( IFN $\gamma$ ):

- Deficiencia de receptor de IFN $\gamma$ .
- Deficiencia de IL-12 p40.
- Deficiencia del receptor  $\beta$ 1 de IL-12

#### OTRAS:

- Síndrome de hiper IgE

## ***Cuadro clínico e infecciones asociadas***

Citaremos los indicadores clínicos generales a considerar en el diagnóstico de inmunodeficiencias congénitas:

**De importante sospecha:** Infecciones persistentes y recurrentes con falla al tratamiento habitual, con microorganismos oportunistas y no usuales. Miembros de la familia portadores de inmunodeficiencias primarias.

**Sospecha moderada:** Infecciones sinusales, otitis, neumonías recurrentes y complicaciones como neumopatía crónica dado por bronquiectasias, síndrome de supuración pulmonar etc. Diarrea crónica por déficit de IgA secretora, falla en el crecimiento, lesiones cutáneas: eczema, candidiasis cutánea, ictiosis, hepatoesplenomegalia, separación tardía del cordón umbilical, abscesos cutáneos recurrentes, evidencia de autoinmunidad <sup>4</sup>.

Actualmente se han establecido criterios clínicos para identificar posibles casos de inmunodeficiencia por anticuerpos, en vista que muchos casos pueden pasar inadvertidos tanto en niños como en adultos. No siempre los casos son diagnosticados en la niñez y el diagnóstico tardío lleva a múltiples complicaciones, siendo el rango muy amplio desde leve, moderado y severo en cuanto a las infecciones tanto sistémicas como respiratorias.

**Indicadores de deficiencia de anticuerpos:** Fracaso inexplicable en el desarrollo físico normal, Infecciones recurrentes inusuales y severas, en sitios diferentes o en un único sitio donde se necesite el uso de antibióticos frecuentes, necesidad de intervenciones quirúrgicas en caso de tonsilitis, otitis media recurrente, furunculosis recurrente, necesidad de utilizar exámenes de segunda línea para infecciones crónicas: prueba del sudor para fibrosis quística, medición del movimiento ciliar, tejidos linfoides anormales: ausencia congénita de tonsilas, signos inexplicables como artropatía o hepatoesplenomegalia <sup>12</sup>. Uso de tubos de miringotomía después de 5 años de edad, otorrea recurrente o crónica con o sin tubos de miringotomía, mas de 4 infecciones bacterianas por año ( otitis,

sinusitis, neumonía) después de la edad de 3 años, Infecciones complicadas: Mastoiditis, absceso cerebral, empiema)<sup>13</sup>.

Los individuos afectados con deficiencia primaria de anticuerpos están protegidos de infecciones en los primeros meses de vida por las inmunoglobulinas transmitidas por la madre. Adquieren infecciones por microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*) y con gram negativos (*Pseudomonas*, *Neisseria meningitidis*) y generalmente se desarrollan después de los 6 meses de edad, momento en que existe disminución de las inmunoglobulinas maternas. Se reportan microorganismos con menos frecuencia: *Pneumocystis carinii*, virus (enterovirus causantes de meningoencefalitis persistente), parálisis post vacunal por virus atenuados de polio, Echovirus, Coxsackievirus, Adenovirus, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma* y *Giardiasis*<sup>14,15</sup>.

### ***Enfermedad pulmonar e inmunodeficiencias humorales***

La enfermedad pulmonar crónica es la complicación más común a largo plazo en pacientes en pacientes con déficit de anticuerpos. Las infecciones recurrentes pulmonares pueden llevar a bronquiectasias, sinusitis recurrentes atelectasias crónicas, fibrosis pulmonar, cor pulmonar, insuficiencia respiratoria. La enfermedad pulmonar crónica puede explicar el 38% de las muertes de pacientes por hipogammaglobulinemia.

Sweinberg y cols analizaron la incidencia de enfermedad pulmonar en 22 pacientes con Agammaglobulinemia ligada a X (XLA) e inmunodeficiencia variable común (IVC); se reportó una baja incidencia de neumonía durante el período de tratamiento sustitutivo de gammaglobulina correspondiendo a 0.10 episodios de neumonía por año de tratamiento en caso de XLA y 0.18 respecto a IVC; en los pacientes con IVC se reportó mayor incidencia de enfermedad pulmonar. Los pacientes con XLA tuvieron un período de  $1.4 \pm 2$  años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, mientras que en IVC la media fue de  $4.1 \pm 4.2$  años p 0.08; la edad media de diagnóstico: XLA ( $3.2 \pm 2.9$  años) y IVC ( $8.5 \pm 9.8$  años)  $p < 0.01$ . La edad media de comienzo de los síntomas en XLA fue de  $1.8 \pm 1.4$

años, mientras que para IVC fue de  $8.5 \pm 9.8$  años  $p < 0.05$ . Se ha considerado que los pacientes portadores de IVC pueden tener defectos de células T con mayor frecuencia y padecer comúnmente de desórdenes autoinmunes<sup>16</sup>. Duckes y cols reportaron 55 pacientes portadores de hipogammaglobulinemia cuyos síntomas iniciaron promedio a los 7 años y lo mas tarde a los 67 años, la edad media de los pacientes fue de 30 años, la edad media de diagnóstico definitivo fue a los 41.9 años, 75% de los pacientes refirieron tos al momento del diagnóstico, neumonía recurrente en 75% de los pacientes. Se presentaron mas de 5 episodios de neumonías por año en 16 pacientes antes del tratamiento; posteriormente sólo en un paciente se reportó mas de 5 neumonías durante el período posterior a la administración de gammaglobulina. En el 87% de los pacientes se describió anomalía en la radiografía de tórax describiéndose bronquiectasias en lóbulos inferiores (38%), enfermedad pulmonar intersticial (5%)<sup>17</sup>. Lederman y cols identificaron el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica en 41% del grupo estudiado<sup>18</sup>.

Se han descrito otras complicaciones menos frecuentes como infecciones fúngicas, agregados linfoides policlonaes, granulomas, linfomas. En intestino se reportan infecciones frecuentes dadas por giardias, cryptosporidium así como síndrome de mala absorción, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria; en articulaciones: artropatía séptica; otras: anemia hemolítica autoinmune, esplenomegalia inexplicable (30%), meningoencefalitis enteroviral aguda, granuloma cerebral crónico<sup>1</sup>.

### ***Diagnóstico***

El diagnóstico de deficiencia de anticuerpos debe realizarse tempranamente en vista que la demora está asociada a una considerable morbilidad y fundamentalmente a enfermedad pulmonar crónica progresiva. Blore describió a 31 pacientes (16 niños y 15 adultos) con deficiencia de anticuerpos en donde hubo demora en el diagnóstico en 14 de 15 adultos (media de 5.5 años) y en 8 de 16 niños (media de 2.5 años). Las causas frecuentes de admisión hospitalaria en orden de frecuencia fueron neumonía, meningitis, septicemia y artritis séptica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Actualmente se dispone de técnicas de diagnóstico inmunológico y a pesar de ello se continúa realizando la identificación tardía del padecimiento, lo cual lleva empeoramiento de la función pulmonar y a inadecuado crecimiento del cuerpo <sup>19</sup>.

#### Cuantificación isotípica de inmunoglobulinas:

En necesario considerar las amplias variaciones de la concentración de inmunoglobulinas que ocurren entre la infancia y la adolescencia, además tener en cuenta que la concentración de inmunoglobulinas refleja la carga antigénica a la que está expuesto el individuo; así en aquellos que experimentan infecciones frecuentes es probable que tengan altas concentraciones de inmunoglobulinas y en caso de concentraciones menor que el límite inferior y con infecciones frecuentes, es probable que existan defectos en la producción de anticuerpos <sup>13</sup>.

#### Niveles séricos de IgG, IgM, IgA

Edad	IgG (mg /100ml)		IgM (mg x 100ml)		IgA (mg x 100ml)	
	Promedio	IC95%	Promedio	IC95%	Promedio	IC95%
1 mes	(503)	251 - 906	(45)	20 - 87	(13)	1.3 - 53
2 meses	(365)	206 - 601	(46)	17 - 105	(15)	2.8 - 47
3 meses	(334)	176 - 581	(49)	24 - 89	(17)	4.6 - 46
4 meses	(343)	196 - 558	(55)	27 - 101	(23)	4.4 - 73
5 meses	(403)	172 - 814	(62)	33 - 108	(31)	8.1 - 84
6 meses	(407)	215 - 704	(62)	35 - 102	(25)	8.1 - 68
7 - 9 m	(475)	217 - 904	(80)	34 - 126	(36)	11 - 90
10 -12 m	(594)	294 -1069	(82)	41 - 149	(40)	16 - 84
1 año	(679)	345 - 1213	(93)	43 - 173	(44)	14 - 106
2 años	(685)	424 - 1051	(95)	48 - 168	(47)	14 - 123
3 años	(728)	441 - 1135	(104)	47 - 200	(66)	22 - 159
4 - 5 años	(780)	463 - 1236	(99)	43 - 196	(68)	25 -154
6 - 8 años	(915)	633 - 1280	(107)	48 - 207	(90)	33 - 202
9 -10 años	(1007)	608 - 1572	(121)	52 - 242	(113)	45 - 236
Adultos	(994)	639 - 1349	(156)	56 - 352	(171)	70 - 312

Adaptado de Jolliff y cols <sup>20</sup>.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

### Niveles séricos de referencia de IgE según edad:

Edad	IgE UI/ml
< 6 semanas	0.69
3 meses	0.82
6 meses	2.68
9 meses	2.36
1 año	3.49
2 años	3.03
3 años	1.80
4 años	8.58
7 años	12.89
10 años	23.66
14 años	20.07

Adaptado de Kjellman y cols<sup>21</sup>.

### Subpoblación de linfocitos:

El tamaño relativo de la subpoblación de linfocitos CD19<sup>+</sup> se incrementa el doble durante los primeros 5 meses de vida de un valor medio de 12% hasta 24%, permaneciendo estable hasta aproximadamente los 5 años, seguido por una reducción gradual de aproximadamente el 13% en la edad adulta. El número absoluto de linfocitos CD19<sup>+</sup> se incrementa 1.3 veces inmediatamente después de nacer, permanece relativamente estable hasta los 2 años de edad y posteriormente existe una reducción gradual hasta la edad adulta. Respecto a la cuantificación de subpoblación de Linfocitos T se realiza la identificación de CD3<sup>+</sup>T, CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>, CD4/CD8, células NK.<sup>4,22</sup>

### Subpoblación de linfocitos CD19<sup>+</sup>

Grupos de edad	% del total (mediana)	Percentil 5 al 95%.
Neonato	12	5 - 2
1 semana a 2 meses	15	4 - 26
2 a 5 meses	24	14 - 39
5 a 9 meses	21	13 - 35
9 a 15 meses	25	15 - 39
15 a 24 meses	28	17 - 41
2 a 5 años	24	4 - 44
5 - 10 años	18	10 - 31
10 a 16 años	16	8 - 24
Adultos	12	6 - 19

Tomado de Comans - Bitter y cols<sup>21</sup>.

**TESTIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### ***Biopsia rectal***

El exámen de tejido rectal para células plasmáticas por histología ordinaria y por inmunofluorescencia es útil en pacientes con marcada disminución de inmunoglobulinas séricas debido a falla en la producción de células plasmáticas<sup>23</sup>.

### ***Evaluación de la respuesta inmune a inmunización post neumocócica:***

La evaluación de la respuesta específica de anticuerpos se utiliza para definir las anomalías funcionales de la inmunidad mediada por anticuerpos como en hipogammaglobulinemia leve y en déficit de subclase principalmente IgG<sub>2</sub><sup>13,24,25</sup>. Ha tomado importancia cuando existe deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales. Los niños menores de 2 años tienen habilidad inmunológica a responder ante vacunas proteínicas pero no existe buena respuesta ante vacunas polisacáridas (*S. Pneumoniae*). Se establece anomalía en la producción de anticuerpos, en caso de deficiencia de la respuesta de anticuerpos específica a polisacáridos después de los 2 años de edad. Se reportan prevalencias del 5 al 10% en niños con infecciones recurrentes. La vacuna polisacárido de neumococo 23- valente es la utilizada para evaluar la respuesta inmune a antígenos polisacáridos en humanos<sup>13</sup>.

### ***Subclases de IgG:***

Se han identificado 4 clases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, cada una de las cuales son producto de un gen específico que codifica para la región constante de cadena pesada de inmunoglobulina<sup>23</sup>.

### ***Biometría hemática completa y diferencial:***

Se debe realizar en todo individuo con infecciones recurrentes; un niño normalmente tiene una cuenta absoluta de Neutrófilos de 1,200 a 1,500 células x





mm<sup>3</sup>. Las deficiencias de anticuerpos pueden acompañarse de neutropenias<sup>10</sup>. En inmunodeficiencia combinada severa la cuenta de linfocitos de la sangre puede en algunos casos estar marcadamente menor<sup>22</sup>.

### ***Estudios radiológicos***

Se indican Radiografía de tórax, senos paranasales (velamiento de los senos por sinusitis recurrentes), radiografía lateral de cuello para identificar atrofia de adenoides (signo de Neuhausser)<sup>4</sup>.

### ***Electroforesis de proteínas***

El proteinograma electroforético es de poca exactitud pero tiene la ventaja de valorar no sólo la globulina gamma sino también la albúmina y las restantes fracciones globulínicas. Son importantes las determinaciones de albúmina, gammaglobulinas y proteínas totales. En un individuo inmunocompetente la respuesta a la infección es expresa con proteinemia normal pero con descenso en la concentración sérica de albúmina y aumento moderado de la fracción gamma en un promedio del 60%. En las inmunodeficiencias primarias humorales existe un déficit absoluto de gammaglobulina<sup>11</sup>.

### ***Agammaglobulinemia ligada a X (XLA)***

Es un padecimiento propio de los varones. Durante los primeros 4 a 6 meses de vida están protegidos por IgG transferidas por la madre a través de la placenta, posteriormente van adquiriendo infecciones piógenas recurrentes como otitis media, sinusitis, conjuntivitis, neumonía y piodermias. Se caracteriza por infecciones debidas a bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y en menor frecuencia: *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*). Otros microorganismos menos comunes como enterovirus, *Mycoplasma* y parásitos como *Giardia lamblia*). Se han descrito

formas fatales de meningoencefalitis por echovirus y un síndrome semejante a dermatomiositis. Aproximadamente el 35% de los afectados tienen historia de artritis séptica de las grandes articulaciones <sup>1,15,26</sup>. Los pacientes afectados tienen niveles de IgG, IgM, IgA al menos dos desviaciones estándar bajo del nivel normal para su edad; tienen niveles de células B (CD19) < del 2% en sangre periférica, ausencia de isohemaglutininas y pobre respuesta a vacunas <sup>4,15</sup>.

XLA es causada por mutaciones de Quinasa tirosina de Bruton's ( Btk) la cual es una señal de transducción molecular que regula la proliferación, diferenciación y sobrevivencia de las células B. El gen Btk consiste en 19 exones localizados sobre 37 Kilobases (Kb) de ADN. Aproximadamente el 90% de los pacientes masculinos presumiblemente afectados por XLA expresan alteración en Btk. Existe una amplia variabilidad en el fenotipo clínico y hallazgos de laboratorio; en el 10% de los pacientes con XLA puede haber niveles de IgG > de 200 mg x dl al momento del diagnóstico, y se han reportado casos portadores de XLA no diagnosticados hasta por mas de 5 décadas <sup>15</sup>. El diagnóstico definitivo de XLA causada por mutación de Btk puede ser establecido en pacientes masculinos con < del 2% de células CD19+ y la detección de la mutación <sup>2</sup>.

En algunos niños con presunción de XLA no se detecta la mutación en Btk. Se han identificado que el 10% de los pacientes son mujeres y expresan profunda agammaglobulinemia y ausencia de células B con infecciones recurrente a edad temprana; se ha sugerido estos pacientes poseen desórdenes autosómicos recesivos clínicamente indistinguibles de XLA. Se han identificado mutaciones en el gen de cadena pesada  $\mu$  en dos familias consanguíneas. Los hallazgos clínicos en pacientes con defectos en el gen de cadena pesada tienden a comenzar en la vida temprana y desarrollar síntomas severos, sepsis y infecciones del sistema nervioso central por enterovirus <sup>27,28</sup>.

#### ***Deficiencia selectiva de IgA***

Es la deficiencia mas común de anticuerpo, muchos individuos pueden tener bajos niveles de IgA o ausentes sin mostrar síntomas. Presentan alta frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior cuya sintomatología puede permanecer constante en el tiempo. Pueden desarrollar alergias, enteropatía

celiaca y desórdenes autoinmunes. La deficiencia de IgA afecta a hombres y mujeres, puede ser diagnosticada únicamente después de los 4 años de edad en vista que en niños menores las bajas o ausentes concentraciones de IgA pueden presentarse en individuos sanos. Se recomienda la medición de IgA a intervalos de 6 meses a un año hasta que se logre descartar la deficiencia de dicha inmunoglobulina <sup>1,4</sup>.

### ***Inmunodeficiencia variable común***

Afecta por igual a hombres y mujeres. La edad de presentación es entre la segunda y tercera etapa de la vida debiéndose sospechar otros diagnósticos cuando se trate de un niño menor de 2 años. El cuadro clínico predominante se basa en infecciones piógenas recurrentes en pulmón y senos paranasales que llevan a enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias; con menos frecuencia están involucrados *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterias*, hongos, herpes simple, herpes zoster, meningoencefalitis por enterovirus. Se puede presentar hepatomegalia y linfadenopatías por hiperplasia folicular reactiva, síndrome de mala absorción por enfermedad inflamatoria intestinal. Los niños afectados tiene disminución de al menos dos de los isotipos mayores de IgA, IgM, IgG. En la mayoría de los afectados el número de células B pueden ser normal o estar ausentes.

El diagnóstico es basado por la exclusión de otras causas conocidas de defectos en la inmunidad humoral <sup>4</sup>. Se debe sospechar otros diagnósticos cuando de piense en inmunidad variable común en un niño menor de 2 años <sup>25</sup>.

Hausser y cols documentaron 30 casos de hipogammaglobulinemia variable común correspondiendo a 17 varones y 13 mujeres en rango de edades entre 0.5 y 15 años; 6 niños tuvieron infecciones respiratorias recurrentes o diarrea crónica antes del año de edad. El período de observación entre el tiempo en que se realizó el diagnóstico por laboratorio hasta el diagnóstico final fue de 7.2 años (rango de 1 a 16 años). Las manifestaciones infecciosas mas frecuentes fueron neumonías desarrolladas en 26 pacientes (87%), sinusitis en 18 pacientes (60%), diarrea (57%), bronquiectasias (53%), otitis media (47%). Se realizó lobectomía en 3 pacientes. Los gérmenes aislados fueron *staphylococcus aureus*,

streptococcus beta hemolitico y streptococcus pneumoniae. 7 pacientes tuvieron dolor articular y en dos de ellos con una total apariencia de artritis reumatoide juvenil <sup>29</sup>.

### ***Síndrome de hiper IgM***

Se caracteriza por niveles normales o aumentados de IgM con deficiencia de IgA, IgE y concentraciones bajas de IgG (< 150 mg/dl). El fenotipo es más frecuente en varones pero también se ha reportado en mujeres <sup>1</sup>. Un tercio a la mitad de los pacientes no se les documenta historia familiar de inmunodeficiencia ya que ello puede representar la primera manifestación en la familia de una nueva mutación. Se han descrito formas autosómicas recesivas, autosómicas dominantes y adquiridas. Las formas ligadas a X de síndrome de hiper IgM son causadas por mutación en el gen para el ligando CD40 (CD40L), el cual es expresado sobre la superficie de los linfocitos T activados cuya función es ser un factor de diferenciación y crecimiento de las células B. La estimulación del CD40L sobre el antígeno CD40 sobre la célula B, resulta en activación de marcadores, protección para apoptosis y cambios de isotipos de inmunoglobulinas ( en el caso del síndrome de hiper IgM no se establece el cambio en la producción de IgM a IgG).

Conley y cols evaluaron a 17 masculinos no relacionados sospechosos de padecer síndrome de hiper IgM. 13 pacientes fueron negativos para el CD40L siendo 4 pacientes positivos para CD40L. Se identificó la respuesta de las células B a expresar CD40 después de la estimulación con factores como ionomicina, observándose que los 4 pacientes con positividad para CD40L disminuyeron dramáticamente la expresión de CD40 sobre sus células B, lo cual puede significar que el síndrome de hiper IgM puede resultar de defectos en la expresión del CD40L en las células T activadas o por defectos en señales de transducción mediadas por CD40 en las células B <sup>30</sup>. Oliva A y cols estudiaron a dos pacientes femeninos con hiperinmunoglobulinemia M; describieron que el defecto de cambio de isotipos de inmunoglobulinas ( IgM para IgE e IgG) no está relacionado al defecto en la expresión del sistema de receptores CD40/CD40L. En vista que los dos pacientes tuvieron producción específica de IgM para virus

de hepatitis C, se ha considerado su posible asociación en la patogénesis de la enfermedad <sup>31</sup>.

Los pacientes afectados tienen predisposición a infecciones piógenas del aparato respiratorio inferior, diarrea crónica e involucramiento hepático. Infecciones oportunistas causantes de neumonía particularmente por *Pneumocystis carinii*, enfermedad gastrointestinal por *Cryptosporidium*, neutropenia crónica puede dirigir a úlceras orales y rectales. Se asocia también a enfermedades autoinmunes como anemia hemolítica autoinmune púrpura trombocitopénica. Se recomienda la administración de globulina inmune intravenosa a la misma dosis recomendada en agammaglobulinemia ligada a X <sup>4, 26</sup>.

### **Síndrome de hiper IgE**

Se caracteriza por elevadas concentraciones de IgE séricas, dermatitis crónicas, e infecciones recurrentes. Actualmente el defecto es poco entendido, pero se cree que existe defecto en la inmunoregulación de los linfocitos T, con deficiencia de las células supresoras / citotóxicas y una pobre respuesta de las células mononucleares a los antígenos solubles tales como toxoide tetánico y diftérico. Son susceptibles de desarrollar infecciones por hongos y el tracto respiratorio. Entre los gémenes involucrados se mencionan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus* del grupo A <sup>32</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuáles son los procesos infecciosos, características clínicas y epidemiológicas de un grupo de pacientes con inmunodeficiencias humorales antes y después de la administración de inmunoglobulinas intravenosa, evaluando la respuesta clínica con relación a incidencias de eventos infecciosos, en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período de 1990 al 2002?

## **JUSTIFICACION**

Debido a que en el Hospital Infantil de México en el término de los últimos 12 años se han detectado 25 pacientes con padecimientos de inmunodeficiencias humorales, se considera de interés su revisión para analizar métodos diagnósticos llevados a cabo, así como tratamientos recibidos y pronóstico de estas enfermedades. Se pretende reafirmar la detección oportuna de los síntomas y orientar el diagnóstico con los medios de laboratorio necesarios de acuerdo a la experiencia encontrada en nuestra comunidad.

## **OBJETIVOS GENERALES**

- 1- Conocer que porcentaje de las inmunodeficiencias humorales que ocasionan daño pulmonar severo como complicaciones inmediatas o tardías.
- 2- Valorar la respuesta del huésped con padecimientos pulmonares asociados y las complicaciones que le ocasionan.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Ver si los pacientes con inmunodeficiencias humorales evolucionan hacia la mejoría con tratamientos con gammaglobulina humana.
2. Observar si evolucionan hacia la mejoría sin gammaglobulina humana.

## HIPOTESIS

Conocer si las infecciones que se presentan mejoran o disminuyen con la administración de gammaglobulina.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Infantil de México " Federico Gómez" cuya información fue documentada en el archivo clínico y bioestadística de todos los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia humoral. Se les tomo en cuenta el sexo, edad, cuadro clínico, estudios de laboratorio, métodos diagnósticos, tratamiento y evolución. Se estudiaron las complicaciones respiratorias que se presentaron, se revisó el tipo de tratamiento administrado así como la evolución antes y después del tratamiento. Fueron excluidos los pacientes con otros tipos de inmunodeficiencias

UNIVERSO Se estudiarán todos los expedientes correspondientes a las inmunodeficiencias humorales desde Enero de 1990 a Agosto del 2002.

MUESTRA 35 pacientes atendidos con diagnostico de inmunodeficiencia congénita de los cuales se excluyeron 10 por no satisfacer los criterios de inclusión.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se comparan los grupos antes y después con medidas no paramétricas, así mismo se realizaran medidas de tendencia central, proporciones y análisis descriptivo de las variables, descritas en el grupo de pacientes antes y después del tratamiento con inmunoglobulina.

## VARIABLES

1. Sexo.
2. Tipo de inmunodeficiencia humoral.
3. Edad y periodos de diagnóstico.
4. Parámetros antropométricos: centiles para peso – edad, talla – edad, peso – talla.

5. Manifestaciones clínicas al primer ingreso.
6. Dosis de gammaglobulinas recibidas.
7. Cultivos.
8. Gérmenes aislados por cultivos.
9. Complicaciones.
10. Patologías infecciosas antes y después de tratamientos.
11. Biopsias rectales.
12. Valores de biometría hemática completa.
13. Valores de inmunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgE.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## RESULTADOS Y DISCUSION

El presente estudio es una casuística de 12 años en cuyo periodo se atendieron a 35 pacientes con probable inmunodeficiencia por anticuerpos, de los cuales se excluyeron a 10 pacientes por no satisfacer los criterios de inclusión.

**CUADRO 1**  
Frecuencia de inmunodeficiencias humorales según sexo  
n:25

DIAGNOSTICOS	MASCULINOS		FEMENINOS	
	#	%	#	%
Agammaglobulinemia	12	48	3	12
Síndrome de hiper IgE	3	12	3	12
Déficit de IgA	2	8	0	0
IVC*	1	4	0	0
Síndrome de hiper IgM	0	0	1	4
Totales	18	72	7	28

Fuente: Archivo del Hospital Infantil de México.

\* Inmunodeficiencia variable común.

En el cuadro 1 y gráfica 1 se describen las frecuencias de las inmunodeficiencias humorales. Los diagnósticos que prevalecieron fueron agammaglobulinemia con distribución para el sexo masculino de 12 pacientes (48%), femeninos 3 (12%); síndrome de Hiper IgE 6 (24%).

Las inmunodeficiencias por anticuerpos son un grupo de enfermedades poco comunes; el diagnóstico es un reto para el clínico ya que la prevalencia en general se reporta de 1:10,000 a 2.8:100,000 individuos<sup>2,5</sup>. De los 15 pacientes con agammaglobulinemia 12 son del sexo masculino ya que es un padecimiento ligado al cromosoma X<sup>1,15,26</sup>. Se identificaron a 3 pacientes femeninos, lo cual constituye un hallazgo poco frecuente. Con respecto a pacientes del sexo femenino con agammaglobulinemia, nuestros hallazgos podrían explicarse con lo referido en la literatura, en donde el 10% de individuos afectados por agammaglobulinemia pueden no expresar la mutación en Btk (Quinasa de tirosina

de Bruton), y generalmente pertenecen al sexo femenino y pueden presentar disminución de células B con profunda agammaglobulinemia <sup>27,28</sup>.

### CUADRO 2

Edades relacionadas con diagnóstico, ingreso y síntomas iniciales  
n: 25\*

Edades evaluadas	Promedios meses	Rangos meses
Edad al 1 <sup>er</sup> ingreso	57.8	1 - 154
Edad de inicio de síntomas	23.2	1 - 113
Edad del diagnóstico	62.7	2 - 155
<b>Periodos</b>		
Entre el 1 <sup>er</sup> ingreso y el Diagnóstico	4.8	1 - 60
Entre el inicio de síntomas y el Diagnóstico	39.4	3 - 121

Fuente: Archivos del Hospital Infantil de México

\* Se incluyeron todos los pacientes.

### CUADRO 3

Relación de pacientes que recibieron gammaglobulina  
n:17 \*

Edades evaluadas	Promedios meses	Rangos Meses
Edad al del 1 <sup>er</sup> ingreso	55	5 - 154
Edad de inicio de síntomas	23	1 - 113
Edad del diagnóstico	60.2	6 - 155
<b>Periodos</b>		
Entre el 1 <sup>er</sup> ingreso y el Diagnóstico	1.8	3 - 60
Entre el Inicio de síntomas y el Diagnóstico	36.8	3 - 121

Fuente: Archivos del Hospital Infantil de México

\* Se incluyeron agammaglobulinemia, síndrome de hiper IgM, IVC.

La edad de inicio de los síntomas de los 25 pacientes con inmunodeficiencias humorales fue en promedio de 23.3 meses, el periodo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico fue en promedio de 39.4 meses, la edad de diagnóstico con un promedio de 62.7. Actualmente existen 13 pacientes activos y 12 sin seguimiento.  
(CUADRO 2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se analizaron a 17 pacientes que recibieron gammaglobulina de manera regular o irregular, cuyos diagnósticos incluyeron agammaglobulinemia, IVC y síndrome de hiper IgM. Se identificaron en ese grupo de pacientes valores de promedios semejantes a los datos anteriores. (CUADRO 3)

Llama la atención que el período entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de 39 meses, esto podría atribuirse a que no se piensa con frecuencia en esta entidad. También llama la atención que el rango de inicio de síntomas sea de 1 mes a 113 meses, considerando que dicho inicio de los síntomas generalmente ocurre después de los 18 meses<sup>16,17,19</sup>.

#### CUADRO 4

Evaluación antropométrica en pacientes portadores de inmunodeficiencias humorales en el primer ingreso\*  
n: 25

RELACIONES	P E R C E N T I L E S						PROMEDIO	RANGO
	0 - 15		16 - 50		51 >			
	#	%	#	%	#	%		
Peso/edad	15	60	5	20	5	20	25.3	1 - 93
Talla/edad	13	52	5	20	7	28	27.4	1 - 95
Peso/talla	14	56	6	24	5	20	24.8	1 - 90

Fuente: Archivos del Hospital Infantil de México

\* Se incluyeron todos los pacientes

#### CUADRO 5

Evaluación antropométrica al final del estudio en pacientes portadores de Inmunodeficiencias humorales  
n: 22

RELACIONES	P E R C E N T I L E S						PROMEDIO	RANGO
	0 - 15		16 - 50		51 >			
	#	%	#	%	#	%		
Peso/edad	12	54	5	23	5	23	22.8	1 - 95
Talla/edad	13	59	6	27	3	14	20	1 - 90
Peso/talla	13	59	7	32	2	9	20.44	1 - 88

Fuente: Archivos del Hospital Infantil de México

### CUADRO 6

Evaluación antropométrica en pacientes con agammaglobulinemia en el primer ingreso\*  
n:12

RELACIONES	P E R C E N T I L E S						PROMEDIO	RANGO
	0 - 15	16 - 50	51 >	#	%	#		
Peso/edad	7	58	5	42	0	0	13.7	1 - 50
Talla/edad	6	50	4	33	2	17	23.7	1 - 75
Peso/talla	6	50	5	42	1	8	17.7	1 - 75

Fuente: Archivos del Hospital Infantil de México

\* Se refiere a los pacientes que recibieron gammaglobulina regularmente.

### CUADRO 7

Evaluación antropométrica al final del estudio en pacientes con agammaglobulinemia\*  
n: 11

RELACIONES	P E R C E N T I L E S						PROMEDIO	RANGO
	0 - 15	18 - 50	51 >	#	%	#		
Peso/edad	5	45	5	45	1	10	19.3	1 - 78
Talla/edad	6	54	4	36	1	10	16.4	1 - 65
Peso/talla	6	54.5	5	45.5	0	17.25	17.2	1 - 48

Fuente: Archivos del Hospital Infantil de México

\* Se refiere a los pacientes que recibieron gammaglobulina regularmente

En cuanto a la evaluación antropométrica de los 25 pacientes portadores de inmunodeficiencias humorales, en el primer ingreso a nuestro hospital para peso / edad se identificó que el 60% de los afectados se ubican entre el 0 - 15 percentiles, para talla / edad el 52% se ubican entre el 0 - 15 percentiles y en peso / talla el 56% entre 0 - 15 percentiles (CUADRO 4).

Respecto a los parámetros antropométricos identificados en la última revisión de los 25 pacientes, para peso / edad el 54%, talla / edad 59% y peso / talla 59% se ubican entre el 0 - 15 percentiles respectivamente (CUADRO 5).

Se agrupó a los pacientes portadores de agammaglobulinemia y que recibieron gammaglobulina de manera regular cada mes (12 pacientes), en cuyos casos se observa que al primer ingreso a nuestro hospital el 58% y 50 % de los pacientes se ubicaban entre el 0 – 15 percentiles para peso /edad y talla / edad respectivamente (CUADRO 6).

En la última revisión, para los parámetros de peso / edad y talla / edad se identificaron el 45% de los pacientes entre el 0 –15 percentiles y para peso / talla el 54% de los pacientes se agruparon entre el 0 – 15 percentil. (CUADRO 7).

Es notorio que más del 50% de los pacientes se encuentran clasificados entre el 0 – 15 percentil para los parámetros antropométricos, esto implica que la mayoría de los individuos portadores de inmunodeficiencias por anticuerpos están afectados con relación al estado nutricional, con disminución de la talla como expresión de desnutrición crónica. Una de las razones para tal afectación obedece a los períodos de infecciones a que están expuestos, con las consecuencias metabólicas que ello implica, afectación del estado general, ingesta alimenticia y retraso en el diagnóstico <sup>4,19</sup>.

### CUADRO 8

Manifestaciones clínicas en el primer ingreso de pacientes con  
inmunodeficiencias congénitas  
n: 25

Manifestaciones clínicas	#	%
Tos crónica	12	48
Fiebre	12	48
Diarrea	6	24
Polipnea	6	24
Pérdida de peso	6	24
Lesiones dérmicas infectadas	5	20
Otorrea	4	16
Signos meníngeos	3	12
Inflamación articular	2	8
Cianosis	1	4
Rinorrea mucopurulenta	1	4
Disnea de reposo	1	4

Fuente: Archivos del Hospital Infantil de México

Respecto a las manifestaciones clínicas de los 25 pacientes al primer ingreso, tos crónica y fiebre 48% respectivamente fueron los síntomas reportados con mayor frecuencia. Se identificó diarrea, polipnea y pérdida de peso 24% respectivamente (CUADRO 8 - GRAFICA 2)

Tos crónica y fiebre fueron los síntomas reportados con mayor frecuencia reflejando que la afectación respiratoria es el mayor motivo de consulta de los pacientes con déficit de anticuerpos. Así los hallazgos se relacionan con lo reportado por Duckes y cols. <sup>17</sup>, donde la tos fue el síntoma reportado con mas frecuencia (75% de los pacientes). Llama la atención la que pérdida de peso se manifiesta como un síntoma en sólo 24% de los pacientes, considerando que la mayoría de los pacientes analizados se encuentran realmente por debajo del 15 percentil.

### CUADRO 9

Cumplimiento del tratamiento sustitutivo con gammaglobulina intravenosa

n:14

Diagnósticos	D o s i s		
	promedio	rangos	seguimiento en meses
Agammaglobulinemia	25.7	4 - 57	31.8
IVC*	10	-	21
Síndrome de hiper IgM	9	-	9

Fuente: Archivos del Hospital Infantil de México

\* Inmunodeficiencia variable común

Los niños con agammaglobulinemia que recibieron cada mes tratamiento sustitutivo de manera regular, la dosis promedio de gammaglobulina fue de 25.7 dosis, con un período promedio de tratamiento de 31.8 meses; el único paciente con IVC recibió 10 dosis en 21 mes, la paciente con síndrome de hiper IgM recibió 9 dosis de gammaglobulina en un período de 9 meses (CUADRO 9)

El promedio de dosis de gammaglobulina en pacientes con agammaglobulinemia fue de 25.7 dosis siendo mayor el periodo de seguimiento 31.8 meses. Cada paciente debería recibir su dosis respectiva cada mes por lo que las causas de la falta de correspondencia entre las dosis recibidas y el periodo de tratamiento no se lograron identificar. El tratamiento sustitutivo logra disminuir la incidencia de infecciones y por tanto de las complicaciones pulmonares y sistémicas en los pacientes con agammaglobulinemia, inmunodeficiencia variable común y síndrome de hiper IgM <sup>4,26</sup>.

**CUADRO 10**  
Frecuencia de gérmenes aislados por cultivo  
n:21

Cultivos	Kleb pneu	Ps. aer	St. Pneu	E colli	Enterob cloacae	otras	total
Hemocultivos	1	2	1	0	2	2	8
Urocultivos	2	3	0	1	1	4	11
Secreciones externas	1	2	0	0	0	1	4
LCR	1	0	1	0	0	1	4
Coprocultivos	3	1	0	4	1	2	11
Cultivo faringeo	2	0	0	0	0	0	2
Aspirado bronquial	0	0	1	0	0	0	1
Colecciones internas	0	0	2	0	0	0	2
Totales	10	8	5	5	4	11	-

Fuente: Archivo del Hospital Infantil de México

**CUADRO 11**  
Gérmenes aislados por cultivo con menor frecuencia  
n : 8

CULTIVOS	Salmonellas	Staph. aureus	Enter. aerogenes	H. Inf.	Kleb sp.	proteus	totales
Hemocultivos	0	1	1	1	0	0	3
Urocultivos	0	1	0	0	2	1	4
Secreciones externas	0	1	0	0	0	0	1
LCR	0	0	0	1	0	0	1
Coprocultivos	2	0	0	0	0	0	2

Fuente: Archivo del Hospital Infantil de México

*Klebsiella pneumoniae* se aisló en 10 ocasiones tanto en hemocultivo, Urocultivo, secreciones corporales internas, LCR, coprocultivo y cultivo faríngeo. Se hace notar que se identificaron 8 bacteriemias en 21 pacientes, siendo las más frecuentes las enterobacterias (CUADRO 11)

*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae* fueron las bacterias aisladas con más frecuencia por diversos cultivos. En la literatura existe diversidad de reportes respecto a los gérmenes involucrados en deficiencias de anticuerpos. En general los individuos afectados adquieren infecciones por microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*) y por gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*); otros gérmenes involucrados con menos frecuencia son *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterias* y hongos los cuales implican mayor dificultad en la identificación y en nuestra casuística no se lograron identificar <sup>4,14,15,29</sup>

#### CUADRO 12

Frecuencia de complicaciones  
n:25

Complicaciones	#	%
Neumopatía crónica	5	20
Bronquiectasias	4	16
Fibrosis pulmonar	3	12
Síndrome de supuración pulmonar	1	4
Anorectoplastia	1	4
Atelectasia recurrente	1	4
Mastoidectomía	1	4
Lobectomía	1	4
Colostomía	1	4
Pleurostomía	1	4

Fuente: Archivo del Hospital Infantil de México  
\*cada porcentaje respecto al total de 25 pacientes



El pulmón es el principal blanco de las complicaciones muchas de estas graves como lo demuestran nuestros resultados. Por su importancia llama la atención neumopatía crónica, bronquiectasia y fibrosis pulmonar (CUADRO 12, GRAFICA 3).

Los hallazgos descritos anteriormente se relacionan con lo descrito en la literatura, en donde se considera a la enfermedad pulmonar crónica como la complicación mas común a largo plazo en pacientes con déficit de anticuerpos y puede explicar el 38% de las muertes. Las infecciones recurrentes en vías respiratorias pueden llevar a bronquiectasias, sinusitis recurrente, atelectasias crónicas, fibrosis pulmonar, cor pulmonar e insuficiencia respiratoria<sup>16,17,18</sup>.

**CUADRO 13**  
Relación de eventos infecciosos antes y después de tratamientos\*  
n:25

Infecciones	F R E C U E N C I A S					
	Pre-Tx			Post-Tx		
	#	Incidencia**	#	Incidencia**	valor p	Riesgo relativo
Neumonías	41	47	9	10	0.15	1.78
Otitis media	31	35	13	38		
Diarrea crónica	21	24	1	2.9	0.014	8.19
Infecciones cutáneas	15	17	1	2.9		
Rinusinusitis	13	15	1	2.9		
Artritis séptica	9	10	0	0	0.06	--
Diarrea aguda	8	9.2	3	3.4		
Meningitis	5	6	0	0		
Faringitis	5	6	3	3.4		
Infección urinaria	5	6	0	0		
Conjuntivitis	4	5	2	5.8		
Bronquitis	3	3.5	2	5.8		
Derrame / empiema	2	2.3	1	2.9		
Fiebre prolongada	2	2.3	0	0		
Absceso rectal	2	2.3	0	0		
Absceso hepático	1	1.15	0	0		
Sepsis	1	1.15	0	0		
Totales	168	--	36	--		

\*Frecuencia de eventos infecciosos antes y después de administrar terapéutica establecida (gamma globulina o antimicrobianos)

\*\* Número de eventos infecciosos por 100 personas x año.

\*\*\* El riesgo relativo en general: 1.82 (1.27, 2.61)  $p < 0.0007$  (Intervalo de confianza 95%)

Número de meses pre - tratamientos: 1043 meses (promedio 41.7meses)

Número de meses post - tratamientos: 407 meses (promedio:16.28 meses)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### CUADRO 14

Frecuencia de infecciones en pacientes con agammaglobulinemia antes y después de administración de gammaglobulina

n:12

Infecciones	F R E C U E N C I A S *					Riesgo relativo
	Pre - Tx		Post- Tx		valor p	
	Fc	incidencia**	Fc	incidencia**		
Neumonías	28	43	6	19	0.06	2.23
Otitis media	16	24	12	38		
Diarrea crónica	19	21.8	1	3.2	0.007	9.09
Infecciones cutáneas	5	7.6	1	3.2		
Rinusinusitis	8	12.3	3	9.6		
Artritis séptica	8	12.3	0	0	0.06	--
Diarrea aguda	2	3	2	6.4		
Meningitis	2	3	0	0		
Faringitis	5	7.6	3	9.6		
Infección urinaria	2	3	0	0		
Conjuntivitis	4	6.1	2	6.4		
Bronquitis	1	1.5	3	9.6		
Derrame/empiema	0	0	1	3.2		
Fiebre prolongada	0	0	0	0		
Absceso rectal	2	3	0	0		
Absceso hepático	1	1.5	0	0		
Sepsis	1	1.15	0	0		
Totales	104	--	36	--		

\*Frecuencia de eventos infecciosos antes y después administrar esquemas con gammaglobulina

\*\* Número de eventos infecciosos por 100 personas x año.

\*\*\* El riesgo relativo en general: 2.07 (1.33, 3.23)  $p < 0.0008$  (Intervalo de confianza 95%)

Número de meses pre - tratamientos: 780 meses (promedio 65 meses)

Número de meses post - tratamientos: 373 meses (promedio:31 meses)

Al cuantificar los eventos infecciosos en los 25 pacientes con inmunodeficiencias humorales se identificó que los episodios de neumonías se presentaron con mayor frecuencia en el periodo pre - tratamiento (41 episodios) con una incidencia de 47 episodios por 100 habitantes por año, seguidos en frecuencias por episodios de otitis media (31) con incidencia de 35 episodios x 100 hab. X año. Durante el seguimiento con algún tipo de terapia (post - tratamiento) otitis

media afectó con mas frecuencia (13 episodios) e incidencia de 38 episodios, seguido por neumonías (9) e incidencia de 10.

Evaluando los eventos infecciosos que afectaron a los 25 pacientes antes y después de la terapéutica en general, se identificó que los pacientes antes de recibir alguna terapia especifica tiene 1.82 veces mas riesgo de desarrollar infecciones que los pacientes que reciben tratamientos acordes a su enfermedad de base ( $p$  0.0007) **(CUADRO 13)**.

Al evaluar a los 12 pacientes portadores de agammaglobulinemia cuyo seguimiento fue regular en cuanto a la administración de gammaglobulina, se identificó que padecieron con mas frecuencia episodios de neumonía en el período pre – tratamiento (28 episodios) con incidencia de 43 x 100 hab x año y un riesgo relativo de 2.23 veces mas riesgo de padecer dicha infección pulmonar que los pacientes con administración regular de gammaglobulina. Respecto a exacerbaciones de diarrea crónica se identificó una frecuencia de 19 episodios en el período pre - tratamiento, con incidencia de 21.8 episodio x 100 hab x año, cuyo riesgo relativo de 9.09 veces de padecer dichos eventos que aquellos que recibieron gammaglobulina. En cuanto a otitis media se identificaron 16 episodios con incidencia de 24 x 100 hab x año. Artritis séptica se presentó en 8 episodios con incidencia de 12.3.

En general durante el período de seguimiento con gammaglobulina hubo reducción de la frecuencia de neumonías  $p$ 0.06, exacerbaciones de diarrea crónica  $p$ 0.007, artritis séptica  $p$ 0.06. Al realizar el análisis general de los 12 pacientes se demostró que aquellos que no reciben gammaglobulina tienen 2.07 veces mas riesgo de adquirir infecciones que aquellos que la reciben regularmente ( $p$  0.0008) **(CUADRO 14)**.

En nuestro estudio se demostró que los pacientes con inmunodeficiencias por anticuerpos desarrollan eventos frecuentes de infecciones y fundamentalmente pulmonar. Los datos presentados se relacionan lo descrito por Duckes y cols quienes reportaron a 55 pacientes portadores de agammaglobulinemia que desarrollaron neumonia recurrente en el 75%; presentaron mas de 5 episodios de neumonia por año antes del tratamiento y durante el seguimiento con

gammaglobulina sólo un paciente desarrolló mas de 5 neumonías <sup>17</sup>. Biore describió a 31 pacientes cuyas admisiones hospitalarias principales fueron neumonías<sup>19</sup>. En nuestro estudio se demostró la importancia de la terapia sustitutiva y su repercusión sobre la disminución de la frecuencia de infecciones a nivel pulmonar y en los demás órganos.

### CUADRO 15

Biopsias rectales y compatibilidad con el diagnóstico de inmunodeficiencias humorales  
n:17 \*

BIOPSIAS	#	%	COMPATIBLES
Realizadas	5	20	5
No realizadas	12	80	-
Totales	17	100	5

\* Incluyen agammaglobulinemia, IVC, Sd de hiper IgM

La biopsia rectal se realizó en 5 pacientes (20%) siendo compatibles con agammaglobulinemia (CUADRO 15). El tejido rectal es abundante en células plasmáticas identificándose por histología ordinaria y por inmunofluorescencia. El procedimiento es útil como diagnóstico auxiliar en la confirmación de deficiencia de anticuerpos producidos por las células B o plasmáticas <sup>23</sup>

**CUADRO 16**  
Valores de Biometría hemática y linfocitos CD19 al primer ingreso

n:25

Valores sanguíneos	Agammaglob.	Déficit de IgA	CIV*	Sd de Hiper IgM	Sd de hiper IgE
Leucocitos					
Promedio	15,400	9,800	6,500	7,600	11,000
Rangos	6 – 30 mil	7.6 – 12 mil			6.7 – 18,400
Linfocitos					
Promedio	3,500	4,600	1,600	3,400	2,900
Rangos	0.1 – 6.3 mil	3.9 – 5.4 mil			2 – 3.6 mil
PMN					
Promedio	10,000	6,200	4,400	3,500	4,400
Rango	1.3 - 30 mil	6 – 6.4mil			3 – 9.8 mil
Hemoglobina					
Promedio	10.7	13	12.5	10.5	13.6
Rango	9 – 13.5%	12 – 14.1%			12 – 15 %
Hematocrito					
Promedio	32	40	37	32	40
Rangos	27 – 40 %	37 – 40 %			32 – 46 %
Eosinófilos					
Promedio	--	--	--	--	2,700
Rango					0.2 – 11 mil
Linfocitos CD19**					
Promedio	4.6				
Rango	0.22 - 11				

Fuente: Archivo del Hospital Infantil de México

\*Inmunodeficiencia variable común

\*\* 9 pacientes con reporte de CD19

No hubo alteraciones importantes en valores de hematocrito y hemoglobina en los 25 incluidos en el estudio. Respecto a los pacientes con agammaglobulinemia tuvieron valores de biometría hemática con leucocitosis (promedio 15,400 x mm<sup>3</sup>) (rango 6 – 30 mil) y además desarrollaron neutrofilia (promedio 10,000 x mm<sup>3</sup>) (rango de 1 – 30 mil).

En el síndrome de hiper IgE lo significativo fue la presencia de eosinofilia cuyo valor promedio fue de 2,700 x mm<sup>3</sup>. En los 25 pacientes no hubo alteraciones en el número absoluto de linfocitos (promedio 3,500 x mm<sup>3</sup>). La cuantificación de sub población de linfocitos CD19 fue realizada en 9 pacientes portadores de agammaglobulinemia cuyo valor promedio fue de 4.6% y rango de 0.22 – 11%,

observándose que tienen una disminución importante en los valores normales. Un paciente con 11% cuyo valor se ubica en el 5to percentil para la edad. **(CUADRO 16).**

En general los pacientes en estudio fueron ingresados por primera vez con procesos infecciosos, en cuya ocasión les fue tomada la muestra de biometría hemática en la mayoría de ellos. Los portadores de inmunodeficiencia por anticuerpos pueden desarrollar respuesta inflamatoria sistémica expresada por leucocitosis y neutrofilia ante las infecciones.

Se demostró disminución importante de linfocitos CD19 en 9 pacientes con agammaglobulinemia cuyos valores están por debajo del 5to percentil según las determinaciones hechas por Comans y cols.<sup>21</sup>. La determinación de la sub población de linfocitos es importante para el estudio del paciente con deficiencia en la producción de anticuerpos, en vista que las células B con grupo determinante CD19, constituyen la memoria inmunológica e intervienen en la producción de anticuerpos.

Respecto a los valores de inmunoglobulinas de los pacientes portadores de agammaglobulinemia (17 pacientes) se identificó IgA al primer ingreso con promedio de 12 mg x dl (rango de 3 – 18.7 mg x dl), la última cuantificación con promedio de 17.5mg x dl (rango 6.6 – 89 mg x dl). **(GRAFICA 4 ver anexos)**

Respecto a IgG el promedio al primer ingreso de 189 mg x dl (rango de 33 – 929); en última cuantificación el promedio de 202 mg x dl (rango 6.6 – 916 mg x dl). **(GRAFICA 5)**

IgM en el primer ingreso el promedio de 29.87 mg x dl (rango 6.2 – 70.4 mg x dl), en la última cuantificación promedio de 29.1 mg x dl (rango 6 – 50.5 mg x dl). **(GRAFICA 6)**

En cuanto a IgE el promedio al primer ingreso fue de 8,418 mg x dl (rango 650 – 28,980), en la última cuantificación el promedio de 551 mg x dl (rango 380 – 1574 mg x dl). **(GRAFICA 7)**

Se ha observado que los niveles de IgA en el primer ingreso se encuentran en el percentil 5 para la edad promedio de los pacientes con agammaglobulinemia. Respecto a los valores de IgG e IgM se ubican en menos del 5<sup>to</sup> percentil para la edad promedio según los valores descritos por Jolliff y cols<sup>20</sup>. La cuantificación de inmunoglobulinas forma parte de la evaluación de todo paciente en quién se sospecha inmunodeficiencia de tipo humoral<sup>13</sup>.

## REFERENCIAS

1. Sorensen RU, Moore C: Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(6): 1225 – 1252.
2. Stiehm ER. New and Old immunodeficiencies. *Pediatr Res* 1993; 33 (Suppl): S2-S8.
3. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9 (6): 722-728.
4. Peake J, Robertson D: Advances in the diagnosis of primary immunodeficiency disorders in childhood. *Current Paediatrics* 2001; 11:149-157.
5. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, et al. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 1997;100 (3): 415-423.
6. Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2002; 109 (5):747 - 757.
7. Buckley RH. Sistemas celulares T, B y citolíticos. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson Tratado de pediatría*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000 .p.648-651.
8. Cooper MD. Current concepts. B lymphocytes. Normal development and function. *N Engl J Med* 1987;317(23): 1452- 1456.
9. Fleisher TA, Bleesing JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6): 1197-1209.
10. Johnston RB, Janeway CA. The child with frequent infections: Diagnostic considerations. *Pediatrics* 1969; 43 (4) part 1: 596-599.
11. Lellis RH. Etapas de maduración inmunológica. En: Cedrato AE, Lellis RH, Greiding LG, Grinstein M, ed. *Progresos en alergia e inmunología pediátrica*. Buenos Aires: Celsius 1984:345-355.
12. Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody. *BMJ* 1994; 308: 581-585.
13. Wasserman RL, Sorensen RU. Evaluating children with respiratory tract infections: the role of immunization with bacterial polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:157-63.
14. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343(18): 1313-1324.
15. Minegishi Y, Rohrer J, Conley ME. Recent progress in the diagnosis and treatment of patients with defects in early B-cell development. *Curr Opin Pediatr* 1999;11: 528-532.
16. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, et al. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 1991; 88:96-104.
17. Dukes RJ, Rosenow EC, Hermans PE. Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinemia. *Thorax* 1978;33: 603-607.
18. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia. *Medicine* 1985;64:590-594.
19. Blore J, Haeney MR. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *Br Med J* 1989;298:516-517.
20. Jolliff CR, Cost KM, Stivins PC, et al. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3 and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem* 1982; 28:126 –128.
21. Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. Serum IgE level in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy* 1976;6:51-59.



22. Comans-Bitter WM, Groot R, Beemd RV, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1997;130(3):388-93.
23. Fudenberg H, Good RA, Goodman HC et al. Primary immunodeficiencies. Report of a world Health Organization Committee. *Pediatrics* 1971;47(5): 927- 44.
24. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, et al. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG – subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985; 313(20): 1247 – 51.
25. Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, et al. Correlation between serum IgG – 2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *N Engl J Med* 1980;303(4): 178 – 82.
26. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood JP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995;333(7):131 – 138.
27. Yel L, Minegishi Y, Coustan- Smith E, Buckley RH et al. Mutations in the mu heavy – chain gene in patient with agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1996; 335:1486 – 1493.
28. Conley ME, Sweinberg SK. Females with a disorder phenotypical identical to X – linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 1992; 12 (2): 139 – 143.
29. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, et al. Common variable Hypogammaglobulinemia in children. *Am J Dis Child* 1983;137: 833 – 837.
30. Conley ME, Larché M, Bonagura VR, et al. Hiper IgM Syndrome Associated with Defective CD40 – mediated B cell Activation. *J Clin Invest* 1994;94:1404 – 1409.
31. Oliva A, Quinti I, Scala E, et al. Immunodeficiency with hyperimmunoglobulinemia M in two female patients is not associated with abnormalities of CD40 or CD40 ligand expression. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 1995;96: 403 – 410.
32. Leung DY, Ambrosino DM, Arbeit RD, et al. Impaired antibody responses in the hiperimmunoglobulin E syndrome. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 1988;81:1082 – 7.

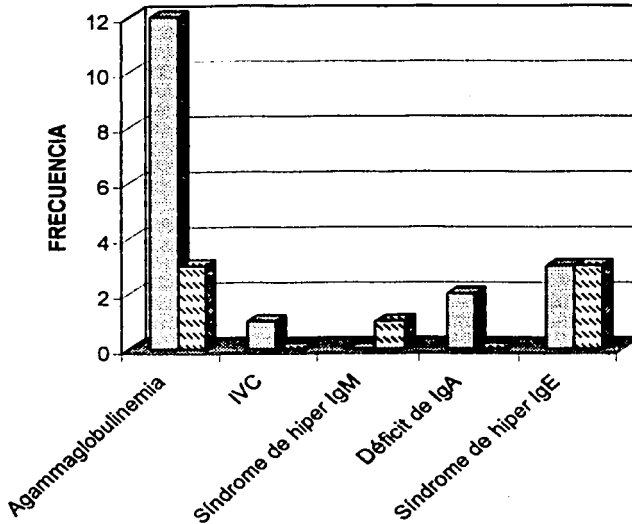
## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

- 1- Número de registro: \_\_\_\_\_
- 2- Sexo: \_\_\_\_\_
- 3- Diagnóstico: 2.1- Agammaglobulinemia \_\_\_\_\_ 2.2- Inmunodeficiencia variable común \_\_\_\_\_ 2.3- Síndrome de hiper IgM \_\_\_\_\_ 2.4- Síndrome de Job (hiper IgE) \_\_\_\_\_ 2.5- Déficit de IgA \_\_\_\_\_ 2.6- Déficit de anticuerpos no clasificado hasta la fecha \_\_\_\_\_
- 4- Estado actual de seguimiento: 3.1- Activo \_\_\_\_\_ 3.2- Abandono \_\_\_\_\_ 3.3- Fallecido \_\_\_\_\_
- 5- Edad al momento del diagnóstico: año(s) \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_
- 6- Duración entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico: año(s) \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_
- 7- Estado nutricional al ingreso: 5.1- peso / edad: \_\_\_\_\_ Centiles. Talla/edad: \_\_\_\_\_ Centiles. Peso / talla: \_\_\_\_\_ Centiles.
- 8- Estado nutricional de la última cita: 6.1- peso / edad: \_\_\_\_\_ Centiles. Talla / edad \_\_\_\_\_ Centiles. Peso / talla: \_\_\_\_\_ Centiles.
- 9- Signos y síntomas en el primer ingreso: 9.1- Tos \_\_\_\_\_ 9.2- disnea de reposo \_\_\_\_\_ 9.3- disnea de esfuerzo \_\_\_\_\_ 9.3- expectoración \_\_\_\_\_ 9.4- hemoptisis \_\_\_\_\_ 9.5- polipnea \_\_\_\_\_ 9.6- cianosis \_\_\_\_\_ 9.7- fiebre- \_\_\_\_\_ 9.8- diarrea \_\_\_\_\_ 9.9- lesiones dérmicas de tipo infeccioso \_\_\_\_\_ 9.10- lesiones dérmicas de tipo no infeccioso \_\_\_\_\_ 9.11- estomatitis \_\_\_\_\_ 9.12- otorrea \_\_\_\_\_ 9-13- rinorrea mucopurulenta \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_
- 10- Estudio de radiografía de tórax en cualquier momento del seguimiento: 10.1- sí \_\_\_\_\_ 10.2- no \_\_\_\_\_
- 11- Hallazgos de radiografía de tórax en cualquier momento del seguimiento: 11.1- Normal \_\_\_\_\_ 11.2- infiltrado intersticial \_\_\_\_\_ 11.3- ocupación alveolar \_\_\_\_\_ 11.4- patrón radiológico mixto \_\_\_\_\_ 11.5- bronquiectasias \_\_\_\_\_
- 12- Estudio de TAC de tórax: 12.1- sí \_\_\_\_\_ 12.2- no \_\_\_\_\_
- 13- Hallazgos de TAC de tórax: 13.1- normal \_\_\_\_\_ 13.2- fibrosis \_\_\_\_\_ 13.3- bronquiectasias \_\_\_\_\_ 13.4- Ocupación alveolar \_\_\_\_\_ 13.5- inflamación peribronquial \_\_\_\_\_ 13.6- Otros hallazgos \_\_\_\_\_
- 14- Cuantificación de inmunoglobulinas al primer ingreso: 14.1- IgA \_\_\_\_\_ mg x dl 14.2- IgG \_\_\_\_\_ mg x dl IgM \_\_\_\_\_ mg x dl
- 15- Última cuantificación de inmunoglobulinas: 15.1- IgA \_\_\_\_\_ mg x dl 15.2- IgG \_\_\_\_\_ mg x dl 15.3- IgM \_\_\_\_\_ mg x dl
- 16- Frecuencia de patologías infecciosas antes del diagnóstico: 16.1- celulitis \_\_\_\_\_ 16.2- abscesos de tejidos blandos \_\_\_\_\_ 16.3- furunculosis \_\_\_\_\_ 16.4- artritis séptica \_\_\_\_\_ 16.5- gastroenteritis aguda \_\_\_\_\_ 16.6- gastroenteritis crónica \_\_\_\_\_ 16.7- meningoencefalitis \_\_\_\_\_ 16.8- absceso rectal \_\_\_\_\_ 16.9- absceso intraabdominal \_\_\_\_\_ 16.10- conjuntivitis purulenta \_\_\_\_\_ 16.11- otras infecciones \_\_\_\_\_

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 1

FRECUENCIA DE INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES SEGUN EL SEXO.



INMUNODEFICIENCIAS

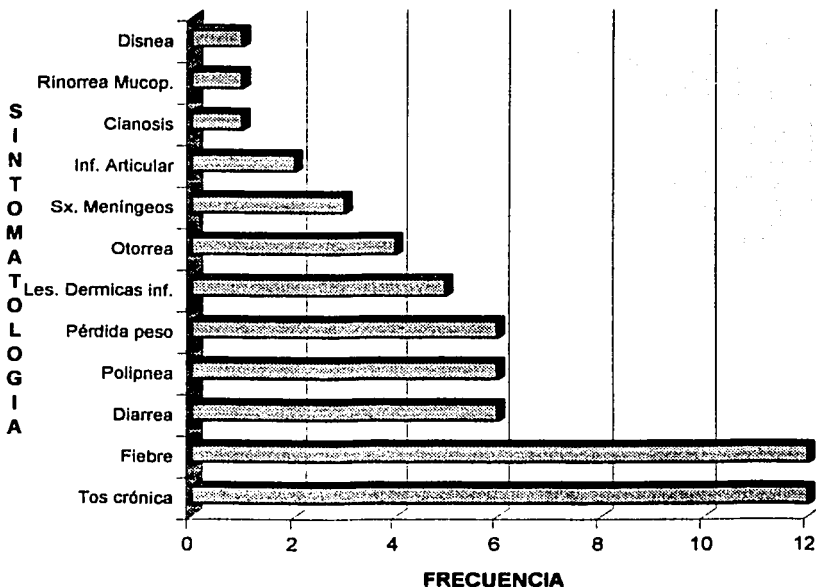
□ M ▨ F

FUENTE: PACIENTES DE LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIA Y DE NEUMOLOGIA DEL HIMFG DEL PERIODO DE 1990-2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 2

**MANIFESTACIONES CLINICAS DEL 1er INGRESO EN  
PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES**

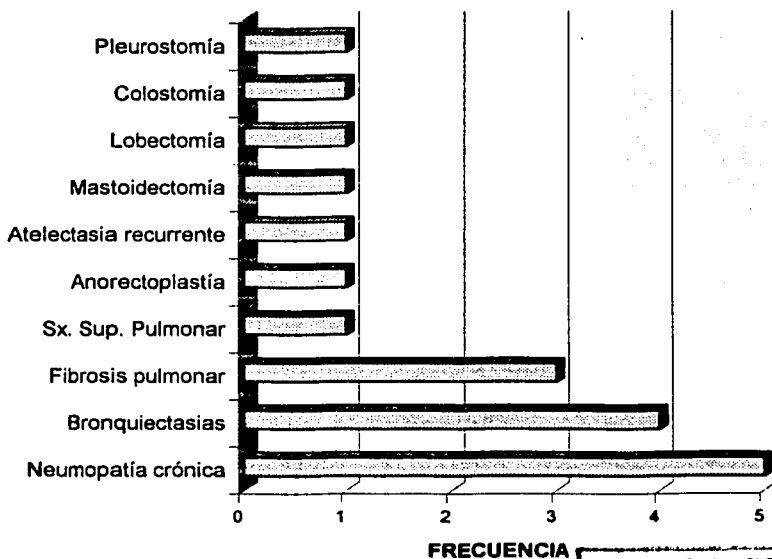


FUENTE: PACIENTES DE LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIA Y DE  
NEUMOLOGIA DEL HIMFG DEL PERIODO DE 1990-2002  
CUADRO 8

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICA 3**

**DISTRIBUCION DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON  
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES**

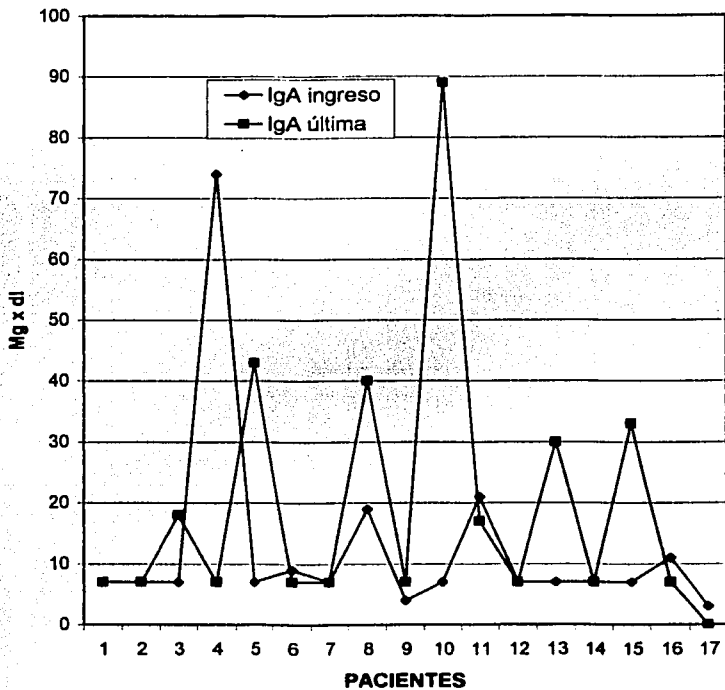


**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**FUENTE: PACIENTES DE LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIA Y DE NEUMOLOGIA  
DEL HIMFG DEL PERIODO DE 1990-2002**

## GRAFICA 4

### RELACION DE IgA AL INGRESO CON LA ULTIMA CUANTIFICACION

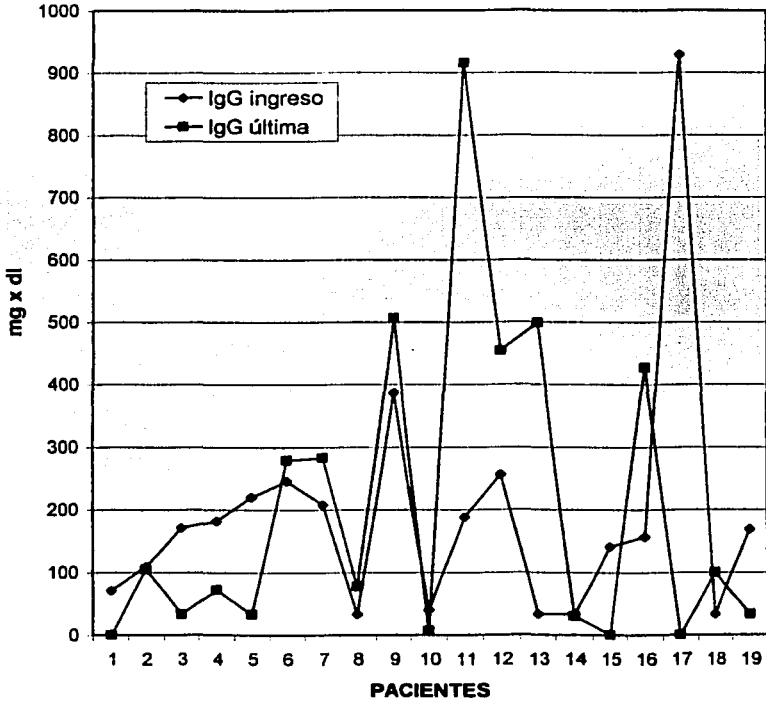


FUENTE: PACIENTES DE LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIA Y NEUMOLOGIA DEL HIMFG 1990 - 2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# GRAFICA 5

## RELACION DE IgG AL INGRESO CON LA ULTIMA CUANTIFICACION

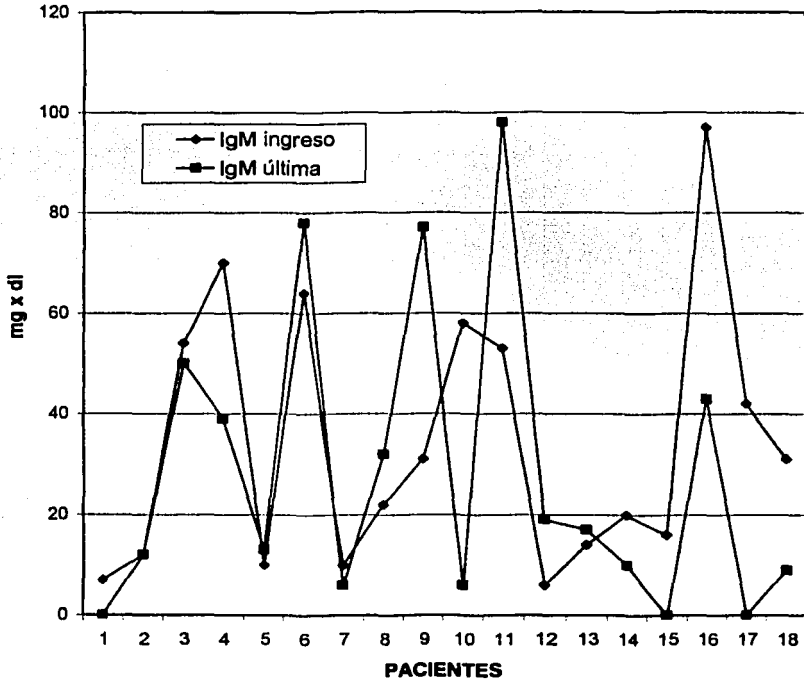


FUENTE: PACIENTES DE LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIA Y DE NEUMOLOGIA DEL HIMFG. 1990 - 2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

# GRAFICA 6

## RELACION DE IgM AL INGRESO CON LA ULTIMA CUANTIFICACION



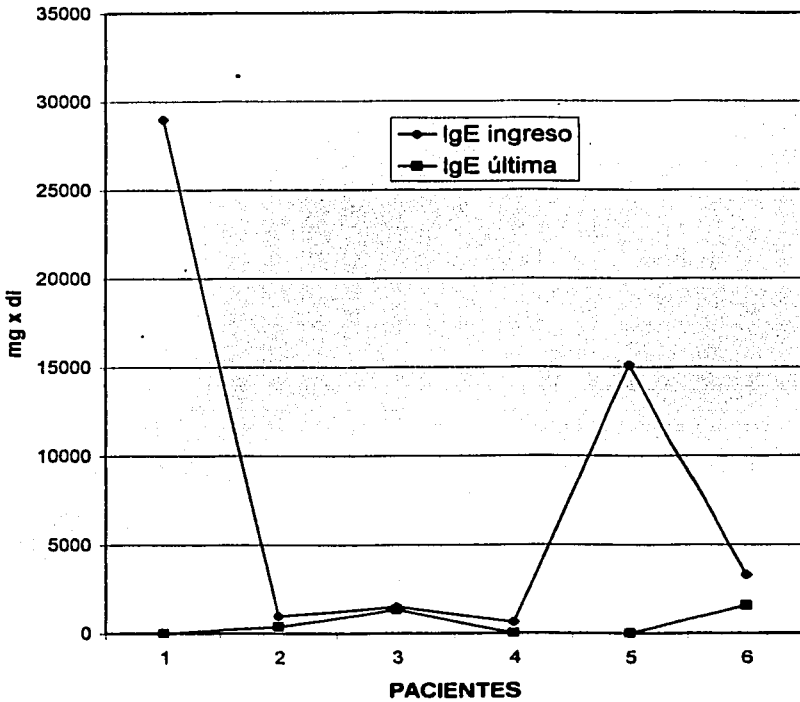
FUENTE: PACIENTES DE LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIA Y NEUMOLOGIA DEL HIMFG. 1990 - 2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### GRAFICA 7

#### RELACION DE IgE AL INGRESO CON LA ULTIMA CUANTIFICACION



FUENTE: PACIENTES DE LA CLINICA DE INMUNODEFICIENCIA Y NEUMOLOGIA DEL HIMFG. 1990 - 2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN