



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***“Incidencia de disgammaglobulinemias
congénitas y adquiridas, en el Hospital Infantil
del Estado de Sonora en los últimos 10 años”***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. DANIEL ELISEO ARZAMENDI GUTIÉRREZ

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2010



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

OSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***“Incidencia de disgammaglobulinemias
congénitas y adquiridas, en el Hospital Infantil
del Estado de Sonora en los últimos 10 años”***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. DANIEL ELISEO ARZAMENDI GUTIÉRREZ

**DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
VELAZQUEZ**

DR. VICTOR MANUEL CERVANTEZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN HIES

DIRECTOR GENERAL DEL HIES E HIMES

DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

ASESOR:

DR. NORBERTO SOTELO CRUZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

AGOSTO 2010

DEDICATORIA

A

Ian D. Arzamendi Q.

Y

A los niños de México

aunque suene trillado, continúan siendo futuro y esperanza.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme hacer mejor las cosas cada nuevo día.

A mis Padres y Hermano, por su apoyo y fe incondicional en mí.

A mi esposa e hijo, por siempre creer en mí y esperarme.

A Dr. Norberto Sotelo Cruz, por creer en mi proyecto, por estar siempre en disposición de guía y por sus aportes a la ciencia médica pediátrica mundial.

Al Hospital Infantil del Estado de Sonora, por el invaluable conocimiento que me aportaron sus usuarios.

A toda la plantilla medica del Hospital Infantil del Estado de Sonora, por el conocimiento y disciplina inculcada.

INDICE

PAG

INTRODUCCION

RESUMEN

ABSTRACT

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

MARCO TEORICO

OBJETIVOS

PREGUNTA DE INVESTIGACION

JUSTIFICACION

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

BIBLIOGRAFIA

ANEXO

INTRODUCCIÓN

Las Inmunopatías son padecimientos complejos con una amplia gama de implicaciones, tanto bioquímicas, somáticas e inclusive genéticas, sin embargo muy seguramente existen casos de inmunopatías que por falta de seguimiento quedan sin confirmación medica.

Las disgammaglobulinemias se caracterizan por presentar alteraciones de las proteínas en la zona de las globulinas⁴, encontrándose comprometido un solo isotipo o varios. La incidencia varia de padecimiento en padecimiento; se ha visto mayor asociación al sexo masculino, además que el diagnostico generalmente se realiza a edades mas tempranas. La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado el CIE (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)³ la cual en su 10ª revisión existe un apartado acerca de *Enfermedades que comprometen el mecanismo del sistema inmune*. En donde en general se busca condensar a este grupo de patologías sin embargo en la literatura internacional hay variantes de hasta solo 2 casos reportados por lo tanto esta tarea es casi imposible.

En general el diagnostico se hace por exclusión de patologías mas frecuentes, y una vez hecho el diagnostico el tratamiento en general a base de terapia sustitutiva e incluso trasplantes medulares según sea el caso teniendo buenos resultados.

RESUMEN

Introducción Las disgammaglobulinemias son alteraciones de las proteínas en la zona de las globulinas, comprometiéndose un solo isotipo o varios. El diagnóstico es un reto pues en pocas ocasiones se buscan de primera intención; el diagnóstico y tratamiento oportuno es buen pronóstico.

Objetivo Identificar el número de pacientes egresados del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de estudio, con diagnósticos de alguna disgammaglobulinemia.

Material y métodos Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de 12 expedientes seleccionados de pacientes egresados del HIES en el periodo de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2008, buscando diagnósticos de alguna disgammaglobulinemia. Las variables fueron: edad, sexo, lugar de origen, diagnóstico de egreso, infecciones recurrentes, biometría hemática, proteínas totales, albúmina, isotipos de gammaglobulinas y método de cuantificación, prueba de VIH, Pruebas agregadas y tratamiento.

Resultados La prevalencia del grupo de disgammaglobulinemias fue de 1:5000 casos en el periodo de estudio. encontrando 12 expedientes, 9 masculinos y 3 femeninos(3:1), la Hipogammaglobulinemia, No Familiar(D80.1) con 0.58 de los casos fue la mas encontrado; generalmente como diagnostico secundario(0.41), la mayor parte de los casos pertenecen a Hermosillo, Sonora(0.5), las infecciones recurrentes en el 0.58 de los casos, más frecuentes las infecciones de vías respiratorias (superiores e inferiores, 0.75), el VIH por ELISA en 0.75 de los pacientes, Leucopenia y Plaquetopenia(0.4 y 0.5), hipoproteinemia e hipoalbuminemia(0.58), en promedio las

inmunoglobulinas séricas: IgG e IgA bajas(0.66), IgM normal(0.75), IgE baja(0.66). La terapia es sustitutiva con Inmunoglobulinas intravenosas, se utilizo en 0.58 de los casos revisados.

Conclusiones Al sospechar alguna disgammaglobulinemia en el paciente hospitalizado, no se utilizo metodología especifica para integrar el diagnostico, no determinaron proteinogramas electroforéticos. Se deben estudiar los pacientes masculinos, con hipoproteinemia e infecciones recurrentes, especialmente vías respiratorias, descartar infección por VIH. Dar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Palabra clave Disgammaglobulinemias, hipogammaglobulinemias, inmunodeficiencias primarias, agammaglobulinemia.

ABSTRACT

Introduction The term Dysgammaglobulinemia refer to some variances in the globin zone of proteins, with changes in one or more isotypes. The diagnosis is a challenge because is never a first place diagnosis, it have a good prognosis if it is detected on time and if the patient have the acute treatment.

Objective To know how many patients had been discharge from Hospital Infantil del Estado de Sonora in the period that we are studying with some kind of dysgammaglobulinemia.

Materials and Methods It is a retrospective, observational and descriptive study, from 12 preselected files from patients discharged from Hospital Infantil del Estado de Sonora, in the period of January 1 of 1998 to December 31 of 2008. Overview for dysgammaglobulinemia diagnosis, looking to this variable points: age, sex, hometown, discharge diagnosis, blood leucocytes, total serum proteins, albumin, isotypes of gammaglobulins, HIV blood test, other test and treatment.

Results The occurrences of dysgammaglobulinemia group was 1:5000 in the time of study, finding 12 files from 9 male patients and 3 female patients, Hypogammaglobulinemia, Nonfamilial Hypogammaglobulinemia(D80.1) with 0.58 was the most viewed most of time like secondary diagnosis(0.41), most of time came from Hermosillo(0.5), with recurrent infections in 0.58 of cases, upper and low airway in most of cases(0.75), HIV blood test only in 0.75, low leucocyte and plaquets count (0.4 and 0.5) hypoproteinemia and hipoalbuminemia(0.58), the serum immunoglobins: IgG and IgA low(0.66), IgM

normal values(0.75), IgE low (0.66). The substitutive therapy used only in 0.58 of the reviewed cases.

Conclusion When occurs the suspect of any dysgammaglobulinemia in the hospitalized patient, was not used the most specific methodology which is Electroforetic Proteingram. There will be a more special attention to male patients, with hypoproteinemia and recurrent infections, special attention from airways, looking for HIV, treatment with intravenous immunoglobins

Key words Dysgammaglobulinemias, hypogammaglobulinemia, primary immunodeficiency, agammaglobulinemia.

PROBLEMA

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, hoy en día no existe una ruta crítica la cual pueda ser utilizada ante la sospecha clínica de alguna disgammaglobulinemia, además cuando existe sospecha la mayor parte del tiempo no son debidamente integradas, justificadas y escasamente reportadas al tiempo de egreso, además los casos que si son reportados generalmente tienen deficiencias o brechas clínicas comparadas con los casos reportados en hospitales de niveles mas altos de organización.

Lo anterior puede derivarse en parte a que al ser patologías relativamente infrecuentes, no se consideran dentro de los primeros diagnósticos diferenciales; sin embargo es muy probable que sean la causa de fondo de otras patologías mas frecuentes, como las infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores de repetición, así mismo sucede una amplia gama de manifestaciones gastrointestinales y cutáneas.

El método de determinación de isotípos de inmunoglobulinas que se ha utilizado en este hospital hasta el momento ha sido el calculo espectrofotométrico que no es lo mas adecuado, presentando gran sesgo en la cuantificación exacta de las inmunoglobulinas y subclases, lo que no es así cuando se determinan por proteinograma por electroforesis ⁴.

MARCO TEORICO

Las disgammaglobulinemias se caracterizan por alteración que presenta en las proteínas en la zona de las globulinas⁴, encontrando comprometido un solo isotipo o varios. Cuando el compromiso se encuentra en solo una gammaglobulina se denomina de diversas maneras en la literatura internacional, aunque no son exactos sinónimos pero hacen referencia a ellas como: componente monoclonal, Proteína M, Componente M, Gammapatía monoclonal, Banda homogénea o paraproteínas, cuando es en varias se denomina policlonal. Estas constituyen un grupo de patologías que presentan proliferación benigna o maligna de un clon de células plasmáticas que producen una proteína homogénea llamada componente monoclonal.

Las células plasmáticas producen una sola clase y sub-clase de cadena pesada un solo tipo de cadena liviana por molécula. Se sintetiza aproximadamente un 40% de cadenas livianas con el fin de producir una buena molécula de inmunoglobulina intacta, es importante mencionar que las células plasmáticas producen el doble de cadenas kappa que son normalmente monoméricas en comparación con las cadenas lambda que son diméricas unidas por sitios disulfídicos⁴.

Las cadenas libres de las inmunoglobulinas, representan una región constante o epítipo intacto, en las disgammaglobulinemias se tienden a producir en exceso, teniendo una vida media en sangre muy corta por su aclaramiento renal.

Las cadenas moleculares se filtran por riñón con velocidad variable, esto dependiente de su peso molecular, es decir el 40% de los monómeros de cadena kappa libre se filtran entre 2 y 4 horas, por otro lado el 20% de los dímeros en las cadenas lambda libres tardan 3 a 6 horas por consecuencia lógica los polímeros con mas alto peso molecular se aclaran mas lentamente⁴.

Es también posible que la afectación de los varios isotípos a la cual se le denomina gammaglobulinemia policlonal, la cual puede ser desencadenada por múltiples causas, desde infecciones agudas llegando a ser asociada a la infección por VIH, la presentación policlonal se asocia también a procesos malignos como mieloma múltiple⁵.

Los pacientes que padecen algún tipo de disgammaglobulinemia presentan un desorden inmunológico como se menciona anteriormente con una reducción, aumento o falla en la síntesis de las inmunoglobulinas. Por lo tanto tienen consecuente elevada susceptibilidad a los procesos infecciosos, ya sea bacterianos, micóticos además de virales. La disgammaglobulinemia puede ser de carácter congénito o adquirido.

Los exámenes de laboratorio que se deben hacer de manera inicial además de los rutinarios deben incluir los que orienten acerca de la respuesta inmunitaria humoral como lo son: la determinación de los niveles de IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

Tan amplia es esta gama de padecimiento como tan complejo es el sistema inmunológico, sobretodo en los últimos 15 años con los adelantos presentados en la investigación genética tanto en procesos como en calidad y

especificidad de los estudios se han podido encontrar variantes genotípicas las cuales antes eran insospechables, dichos casos se presentan en la literatura internacional como casos únicos o variantes de las patologías hasta el momento ya establecidas.

La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado un sistema de categorización de enfermedades conocido como CIE (en inglés ICD o *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, queda en solo 3 letras como una forma más efectiva de mnemotecnia) en su 10ma revisión³, las patologías de nuestro campo de estudio quedan confinadas a el apartado D, específicamente desde D.80 hasta D.89, en lo referente a *Enfermedades que comprometen el mecanismo del sistema inmune*.

Las cuales son:

- **D80. Inmunodeficiencias con defectos predominantemente en los anticuerpos.**
- **D81. Inmunodeficiencias combinadas.**
- **D82. Inmunodeficiencias combinadas con defectos mayores.**
- **D83. Inmunodeficiencia común variable.**
- **D84. Otras inmuno deficiencias.**
- **D86. Sarcoidosis**
- **D89. Otras enfermedades que comprometen el mecanismo del sistema inmunológico, no clasificadas en otras partes.**

A continuación se describen específicamente los apartados de los anteriormente mencionados, con el fin de delimitar de manera más específica nuestra área de investigación.

D80 Inmunodeficiencias con defectos predominantemente en los anticuerpos.

D80.0 Hipogammaglobulinemia hereditaria

Agammaglobulinemia autosómica recesiva (tipo suizo)

Agammaglobulinemia ligada al X (con deficiencia de hormona del crecimiento)

D80.1 Hipogammaglobulinemia no familiar

Agammaglobulinemia con linfocitos B no productores de gammaglobulinas

Agammaglobulinemia común variable (CVAgamma)

Hipogammaglobulinemia NOS

D80.2 Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A

D80.3 Deficiencia selectiva de inmunoglobulina G y sub-clases

D80.4 Deficiencia selectiva de inmunoglobulina M

D80.5 Inmunodeficiencia con producción aumentada de inmunoglobulina M

D80.6 Deficiencia de anticuerpos con niveles normales de inmunoglobulinas o con hiperinmunoglobulinemia

D80.7 Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

D80.8 Otras inmunodeficiencias con defectos predominantemente en los anticuerpos (cadenas kappa)

D80.9 Inmunodeficiencias con defectos predominantemente en los anticuerpos, no especificadas

D81 Inmunodeficiencias combinadas

D81.0 Inmunodeficiencia combinada severa con disgenesia reticular

D81.1 Inmunodeficiencia combinada severa con bajo conteo de células B y T

D81.2 Inmunodeficiencia combinada severa con conteo normal o bajo de células B

D81.3 Deficiencia de adenosin desaminasa (ADA)

D81.4 Síndrome de Nezelof

D81.5 Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa

D81.6 Deficiencia de complejo mayor de histocompatibilidad tipo I

D81.7 Deficiencia de complejo mayor de histocompatibilidad tipo II

D81.8 Otras inmunodeficiencias combinadas (deficiencia de carboxilasa dependiente de biotina)

D81.9 Inmunodeficiencia combinada, no especificada

D82 Inmunodeficiencias asociadas con defectos mayores

D82.0 Síndrome de Wiskott-Aldrich (inmunodeficiencia con eccema y trombocitopenia)

D82.1 Síndrome de Di George (alinfoplasia o hipolinfoplasia con inmunodeficiencia)

D82.2 Inmunodeficiencia con talla baja

D82.3 Inmunodeficiencia secundaria a defectos congénitos relacionados con virus de Epstein-Barr (enfermedad linfoproliferativa ligada a X)

D82.4 Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E

D82.8 Inmunodeficiencia ligada a otros defectos mayores

D82.9 Inmunodeficiencia ligada a defectos mayores, no especificados

D83 Inmunodeficiencia común variable

D83.0 Inmunodeficiencia común variable con anomalías predominantemente en el recuento y función de las células B

D83.1 Inmunodeficiencia común variable con defectos predominantemente la función inmunoreguladora de las células T

D83.2 Inmunodeficiencia común variable con autoanticuerpos contra células B y T

D83.8 Otras inmunodeficiencias comunes variables

D83.9 Inmunodeficiencia común variable, no especificada

D84 Otras Inmunodeficiencias

D84.0 Defecto del antígeno-1 de función linfocitario (LFA-1)

D84.1 Defectos en el sistema de complemento (deficiencia de esterasa inhibitoria de C1)

D84.8 Otras inmunodeficiencias específicas

D84.9 Inmunodeficiencia, no especificada

D86 Sarcoidosis

D86.0 Sarcoidosis del pulmón

D86.1 Sarcoidosis ganglionar

D86.2 Sarcoidosis pulmonar y ganglionar

D86.3 Sarcoidosis cutánea

D86.8 Sarcoidosis de otros sitios combinados

D86.9 Sarcoidosis, no especifica

D89 **Otros desordenes del mecanismo inmunológico, no clasificados en otra parte** (excluyendo hiperglobulinemia (R77.1), gammapatía monoclonal (D47.2), falla y rechazo de trasplante (T86))

D89.0 Hipergammaglobulinemia monoclonal (purpura hipergammaglobulinemica benigna, gammapatía policlonal)

D89.1 Crioglobulinemia (esencial, idiopática, mixta, primaria, secundaria, purpura crioglobulinemica, vasculitis crioglobulinemica)

D89.2 Hipergammaglobulinemia, no especifica

D89.8 Otros desordenes específicos que comprometen el mecanismo inmunológico, no clasificados en otras partes

D89.9 Desordenes del mecanismo inmunológico, no especificados

Por lo anterior podríamos clasificar a nuestro universo de estudio en tres grupos generales, aunque es prudente mencionar que las disgammaglobulinemias están íntimamente ligadas a procesos de inmunocompromiso y eso no solo por la hipoproducción de la inmunidad humoral o su sobreproducción e inhibición selectiva de las mismas, sino que también se compromete la inmunidad celular, sin embargo esto no será tema

de discusión en la presente tesis, para simplificar y hacer mas especifica nuestra búsqueda de patologías las podríamos reducir en 3 grandes grupos tomando como base la presentación inmunológica.

1.- El grupo de hiperproducción de gammaglobulinas:

1.1. Inmunodeficiencia con producción aumentada de inmunoglobulina M

(D80.5)

1.2. Deficiencia de anticuerpos con niveles normales de inmunoglobulinas

o con hiperinmunoglobulinemia (D80.6)

1.3. Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (D82.4)

1.4. Hipergammaglobulinemia Policlonal

(Púrpura hipergammaglobulinemica benigna, gammapatía policlonal)

(89.0)

1.5. Hipergammaglobulinemia, no especifica (D89.2)

2. Grupo de Hipoproducción de gammaglobulinas:

2.1. Hipogammaglobulinemia hereditaria (D80.0)

2.2. Hipogammaglobulinemia no familiar (D80.1)

2.2.1. Hipogammaglobulinemia NOS

2.3. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (D80.7)

3. Grupo de ausencia selectiva o total de inmunoglobulinas:

3.1. Agammaglobulinemia común variable (CVAgamma) (D80.0)

3.2. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (D80.2)

3.3. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina G y sub-clases (D80.3)

3.4. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina M (D80.4)

A continuación desarrollaremos los tópicos mencionados como nuestro campo de estudio, basados en la literatura internacional actualizada a la fecha, tomando en cuenta que el campo de la inmunología clínica esta en el límite del desarrollo de la ciencia por lo tanto se añaden los conocimientos reportados de la fecha de la realización de esta tesis.

Es primordial hacer referencia de la metodología diagnóstica que se debe seguir al estar ante la sospecha de alguna disgammaglobulinemia. En primer lugar es necesario tener en cuenta que los métodos de estudio de las gammaglobulinas en los últimos años han sufrido enormes avances, en las *Jornadas de actualización en Electroforesis*⁴, Organizadas por *GB Analizadores*, en Buenos Aires Argentina en 2006. La Dra. Raquel Osatinsky Profesora asociada en bioquímica, Jefa del area de proteínas de MANLAB⁴. Menciona que el método de elección para el estudio de proteínas es el Proteinograma Electroforético el cual se puede realizar de manera manual o automatizada.

El comité internacional de expertos no recomienda a la densitometría como método cuantitativo, ya que comentan que la inspección visual de un Proteinograma que es realizado por personal entrenado, permite efectuar una evaluación semi-cuantitativa de las diversas fracciones proteicas y esto da una información clínica que no es posible obtener de otra manera⁴.

Al realizar una densitometría a un proteinograma electroforético, nos permite obtener entre 6 a 7 fracciones proteicas diferentes: 1.- Transtieritina (TTR y pre-albúmina); 2.- Albumina; 3.- Globulinas α 1; 4.- Globulinas α 2; 5.- Globulinas β 1; 6.- Globulinas β 2. Además de vemos tomar en cuenta que cada fracción tiene más de una proteína ej. La Globulina α 2 a su vez contiene a la α 2-haptoglobina, α 2-macroglobulina, α 2-ceruloplasmina entre otras y esto solo por mencionar un ejemplo. Por lo anterior la densitometría por si sola solo nos refiere solo valores relativos de proteínas, sin embargo para el medico solo se reportan valores absolutos, ya que la mayor parte de los médicos a excepción de los que trabajan en campos especializados como la inmunología, no estamos habituados a este tipo de información, entonces solo se manejan valores absolutos que son tomados como monitoreo del paciente.

Para hacer una valoración precisa se debe solicitar un proteinograma electroforético de cada una de las globulinas, además de complementar el estudio con Uroproteinograma, como complemento de los estudios de integración básicos como Biometría hemática, glucosa sérica, urea, creatinina sérica, proteínas séricas totales, albumina, transaminasas hepáticas. La frecuencia con la cual se realizaran los estudios será determinada por el medico⁴.

A continuación se definirán de manera objetiva cada una de las patologías incluidas en nuestra investigación:

Inmunodeficiencia con producción aumentada de inmunoglobulina M (D80.5)^{2, 6}

Esta patología también conocida como Síndrome de Híper IgM (HIM), se caracteriza por la incapacidad del paciente para cambiar la producción de IgG a IgG, IgA e IgE. Recordando que los linfocitos B por su cuenta son capaces de producir IgM sin embargo requieren la interacción de los linfocitos T. Esto se debe a un defecto o deficiencia de la una proteína que es producido en el cromosoma X, la cual se llama “Ligando del CD40” que se encuentra en la membrana del linfocito T activado, por lo tanto los paciente presentan valores séricos disminuidos de IgG, IgA e IGE y niveles de normal a elevados de IgM, existen varias sub clases de este padecimiento pero el mas común es el asociado al cromosoma X, por lo tanto afecta en predominio a varones, sin embargo también es heredado como rasgo autosómico recesivo y en esta presentación se ha detectado ambos sexos, en este caso también existe deficiencia en la función del ligando CD40, sin embargo también se describen defectos en los genes AID y UNG los cuales también son necesarios para el cambio de producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B sin embargo en muchas ocasiones el paciente conserva alguna inmunidad cuando hay linfocitos T no afectados. También se ha encontrado que en el gen X se encuentra un error de codificación que compromete la función de la molécula señalizadora llamada NF-kB que también es activada por la CD40.

El cuadro clínico en estos pacientes es muy comúnmente detectado dentro de los 2 primeros años de vida cuando se presentan con gran recurrencia infecciones de predominio bacteriano sobre todo por agentes oportunistas

como el pneumocistis jirovenci, sin dejar a un lado las infecciones virales y micóticas, así como síndrome de mala absorción intestinal⁶. En la exploración física se encuentran asociadas a este padecimiento aftas bucales, proctitis y lesiones cutáneas en general, así como adenomegalia generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia, esto en mayor parte en pacientes con asociación autosómica recesiva, también podemos encontrar signos asociados a padecimiento autoinmunológicos como artritis crónica, además que se asocia a patologías como hipotiroidismo autoinmune, nefropatías autoinmunes En los estudios paraclínicos encontramos aproximadamente en el 50% de los pacientes neutropenia que puede ser transitoria o persistente, que responde bien al tratamiento con factor estimulante de colonias, también trombocitopenia, anemia⁶.

El diagnostico debe siempre ser diferencial ante cualquier recuento bajo de otras gammaglobulinas, recordando que los niveles de IgM pueden ser normales o ligeramente elevados, en caso de pacientes femeninos es obligado realizar cariotipo y función específica del ligando CD40. El tratamiento es a base de terapia sustitutiva con las inmunoglobulinas afectadas cada 3 o 4 semanas, con lo cual en caso de encontrarse elevados los valores de IgM vuelven normalidad, se describe la opción de utilizar medicamentos profilácticos como el TMP/SMX por la alta propensión a los organismos oportunistas, el paciente diagnosticado al igual que otros inmunodeprimidos no debe recibir vacunas con virus vivos⁶. En los últimos años se han reportado casos de remisión con trasplante de medula ósea esto posiblemente por la

completa reestructuración del sistema inmunológico, el pronóstico de estos pacientes es bueno en general si es diagnosticado y tratado a tiempo.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (D82.4)^{1, 7, 8, 9}

La primera vez que se menciona al síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E en la literatura fue en un reporte de 2 casos de Davis SD, Schaller J y Wedgwood RJ, esto en 1966⁷. En estos casos se describen abscesos fríos, neumonía recurrente y dermatitis severa crónica, esta enfermedad también ha sido denominada Síndrome de Job. Ya en 1972 Buckley RH, Wray BB y Elmaker EZ⁸ publican otros 2 casos similares pero añadido a esto niveles extremadamente altos de inmunoglobulina E, esto al igual que la mayor parte de las disgammaglobulinemias es dado por un defecto genético que afecta directamente la producción de inmunoglobulinas. Es una enfermedad sumamente rara ya que hasta el año pasado había reportados en la literatura solo 250 casos confirmados en los cuales la mayor parte se heredan de manera autosómica dominante con un defecto en el brazo largo del cromosoma 4 esto secundario a la mutación del gen STAT3, gen que interviene directamente en la respuesta de los monocitos a al IL-6 por lo que hay una marcada disminución en la proteína 1-quimioadyacente de monocitos, además también tiene que ver en el desarrollo y diferenciación de los linfocitos B, clínicamente a anteriormente mencionado se asocian malformaciones dentales como retención primaria de dientes, no erupción de dientes permanentes, así como presencia de dientes primarios y secundarios al mismo tiempo y paladar alto además de otras alteraciones óseas. Por otro lado hay casos en los que se

han encontrado heredad autosómica recesiva, en donde hay mutación del gen Tyk2 a este tipo de pacientes se asocian mayor numero de infecciones fúngicas, virales y en algunas ocasiones manifestaciones en sistema nervioso central con infarto isquémico, hemorragia subaracnoidea y hemiplejia secundaria.

La elevación de inmunoglobulina E en suero se asocia específicamente a la formación de anticuerpos contra *S. aureus*, en común encontrar niveles de mayores de 2000 UI/mL (mas de 20 veces su valor normal) con una cuenta aumentada de eosinófilos en sangre, esto asociado a un incremento en la producción de GM-CSF y disminución de TGF- β . Además también hay disminución de interferón γ (gamma) y factor de necrosis tumoral, con una pobre respuesta a la Interleucina-12, disminución de los linfocitos B de memoria y de respuesta de hipersensibilidad tardía, con un aumento de producción en intermediarios reactivos d oxigeno lo que puede explicar el daño tisular⁹.

En general esta disgammaglobulinemia constituye una inmunodeficiencia rara con una incidencia calculada entre 1:500,000 nacimientos vivos, no existe aparente predominio de género, clínicamente con una triada clásica de: niveles altos de inmunoglobulina E, eccema e infecciones recurrentes. También hay asociados otros datos generales como facies tosca, con cejas prominentes, apariencia de ojos hundidos, puente y punta nasal anchos, labio inferior grueso, asimetría facial, frente prominente, hipertelorismo, prognatismo y piel áspera⁹.

Se han tratado de encontrar directrices para su detección temprana, con sospecha en pacientes menores de 2 años que presente prurito inexplicable, eccema flexural y exantema del recién nacido dentro del primer mes de vida.

La terapéutica se basa en general a las manifestaciones clínicas, en primer lugar los antimicrobianos sistémicos de uso profiláctico con cobertura a *S. aureus*. Se ha encontrado mejoría inmunológica además de clínica con uso de trimetropim/sulfametoxazol. El uso de inmunoglobulina intravenosa se encuentra en discusión ya que Kimata H¹⁰ menciona buena respuesta al eccema cuando se utiliza a altas dosis (400mg/kg/día) durante 5 días, pero hay quien asegura no haber respuesta adecuada con su uso. También se ha utilizado Interferón gamma con que se ha logrado mejorar el índice quimiotáctico basal. El pronóstico de estos pacientes no es fatal a corto o mediano plazo solo se comenta en la literatura cierta asociación a neoplasias hematológicas.

Hipergammaglobulinemia Policlonal (89.0)⁵

En las gammopatías policlonales se encuentran de manera característica valores séricos aumentados de todos los isotipos de las gammaglobulinas, estos valores pueden ser elevados por procesos tanto agudos como alguna infección específica o de manera crónica como sucede en la cirrosis hepática, sin embargo también se presentan en entidades malignas como en el mieloma múltiple, plasmocitomas localizados, macroglobulinemias de Waldenström

entre otras. Un dato característico de este grupo de padecimientos es la hiperviscosidad de la sangre.

Hipogammaglobulinemia hereditaria (D80.0)⁶

La Agammaglobulinemia autosómica recesiva que es conocida como agammaglobulinemia ligada a X, descrito por primera vez en 1952 por Bruton con una incidencia realmente baja se estima 1:2, 000,000 de recién nacidos vivos. Este padecimiento causado por la mutación del gen que codifica a la tirosina quinasa de Bruton (Btk)⁶ el gen ha sido identificado en el *locus* Xq22. La proteína Btk es esencial para la supervivencia del linfocito B, la progresión de su ciclo celular y la proliferación en respuesta a estímulos antigénicos a través de receptores específicos. Esta enfermedad se caracteriza por una falta total de linfocitos B maduros esto a nivel de los receptores de membrana de las células pre-b asociado a defectos en la señalización de la proteína Igα la cual esta asociada al receptor IgM de las células pre-b y linfocitos B maduros dando como resultado de un arresto de la maduración del linaje de células B en la medula ósea.

La ausencia total de inmunoglobulinas en torrente sanguíneo es por la falta de linfocitos B, en algunos pacientes pueden ser detectados ciertos niveles de IgM pero esto solo de manera residual, en algunos artículos cubanos también se reportan niveles muy bajos de IgG, el diagnóstico antes de los primeros 6 meses de edad el diagnóstico es más difícil debido a las inmunoglobulinas maternas circulantes en el paciente, en este caso lo ideal es buscar por

biopsia intestinal ausencia de linfocitos b, este tipo de paciente comúnmente tiene linfocitos T y sus sub-poblaciones sin alteración aparente, por otro lado un diagnóstico diferencial comúnmente asociado es inmunodeficiencia común variable, sin embargo la característica que diferencia a estas 2 patologías es la ausencia completa de linfocitos B circulantes.

Las características clínicas del paciente comienzan a partir de los 6 meses de edad cuando la IgG materna ha sido totalmente catabolizada, estos pacientes presentan infecciones principalmente por bacterias gram positivas, sobre todo en las vías aéreas superiores, así como infecciones por enterovirus o virus de la hepatitis, no hay infecciones por agentes oportunistas lo que indica inmunidad celular intacta. En algunos casos también se ha asociado a artritis séptica, síndrome de malabsorción intestinal, así como algunas manifestaciones autoinmunes⁶. En la exploración física es característico encontrar peso y talla bajas así como la ausencia de adenomegalias pese a procesos infecciosos activos.

Cuando existe la sospecha clínica el primer paso es la determinación de inmunoglobulinas séricas, además de buscar determinación de linfocitos T por medio de linfocultivo además de células NK los cuales estarán sin alteración.

El tratamiento consiste en la administración de gammaglobulina intravenosa a razón desde 200-600 mg/kg cada 21 días esto hasta alcanzar niveles de IgG residual mayor de 8 g/l⁶. Este tratamiento está enfocado a reducir la severidad y frecuencia de infecciones pulmonares bacterianas, sin embargo no protege contra la infección por enterovirus o meningo-encefalitis, en este caso está indicada la administración de inmunoglobulina intratecal

Debido a las graves complicaciones de la meningo-encefalitis por enterovirus se han desarrollado métodos de diagnóstico prenatal, en el feto buscando ausencia de linfocitos B en sangre y en las mujeres heterocigóticas portadoras pueden ser detectadas por inactivación al azar del cromosoma X, así mismo las células B de estas mujeres muestran una disminución del crecimiento selectivo en aquellas células que contienen el alelo anormal.

Hipogammaglobulinemia no familiar (D80.1) (Agammaglobulinemia común Variable)^{6, 11}

También conocida como Inmunodeficiencia común variable, en la cual se desconoce de manera exacta la causa de niveles bajos de gammaglobulinas séricas, este padecimiento es relativamente “común” y sus características son sumamente “variables” de ahí su nombre. En algunos pacientes se detectan hipogammaglobulinemias en uno o más isotipos, solo el 20 % de los pacientes es diagnosticado antes de los 16 años de vida⁶, el resto son diagnosticados en la tercera o cuarta década de la vida, es muy frecuente que como los síntomas no se detectan de manera temprana, también se conozca como agammaglobulinemia adquirida o de aparición tardía.

La causa de esta patología es en general desconocida, sin embargo se ha encontrado íntima asociación a la expresión de algunos genes como lo son el ICOS (coestimulador inducible) esto en una familia, en otras familias se ha encontrado asociación de una proteína de los linfocitos b (CD19) esto cuando se encuentra de manera autosómica recesiva. También es importante

mencionar mutaciones asociadas en un receptor celular llamado TACI que tiene que ver con los factores BAFF y APRIL que son necesarios para el crecimiento normal y regulación de linfocitos B, sin embargo estas mutaciones también se han encontrado en pacientes aparentemente sanos. Es importante mencionar que en la mayor parte de pacientes existen cuentas de linfocitos B normales sin embargo estos no alcanzan generalmente su estado de madurez y por consecuencia no hay producción normal de Inmunoglobulinas, algunos otros pacientes además de esto presenta una respuesta pobre o exagerada de linfocitos.

Clínicamente es casi imposible de diagnosticar como primer diagnóstico, generalmente se hace por descarte, en los primeros años de vida son pacientes con otitis media, sinusitis, bronquitis, neumonía u otras infecciones de vías respiratorias de gran recurrencia. A la exploración física en común encontrar adenomegalias, esplenomegalia, así como hipertrofia en las placas de peyer. Los síntomas gastrointestinales son relativamente frecuentes, como dolor abdominal difuso, náuseas, vómito, evacuaciones diarreicas por mala absorción de grasas y disacaridos. También es común encontrar compromiso autoinmunológico por lo que se pueden encontrar poliartritis aséptica, también en las pruebas de laboratorio se puede encontrar anemia (por hemólisis autoinmune), plaquetopenia autoinmune, así como marcadores de reacción inflamatoria sistémica en niveles elevados o pruebas de función tiroideas alteradas.

El tratamiento es básicamente sustitutivo con inmunoglobulina intravenosa, además en casos de infección localizada esta justificado el uso de

antimicrobianos de amplio espectro, incluso la poliartritis autoinmune mejora con la sola aplicación de inmunoglobulina intravenosa. El pronóstico de sobrevida en los últimos años es muy bueno siempre y cuando se estén en constante alerta sobre procesos infecciosos sobretodo en los de las vías respiratorias inferiores.

Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (D80.2)⁶

La presencia de la IgA es fundamental como primera línea de defensa ya que se encuentra en muy buena cantidad en las mucosas del organismo que si la pudiéramos colocar de manera física cubriría la mitad de una cancha de tenis. Químicamente dos moléculas de IgA están ligadas con componente J (Joint chain) que a su vez están unida a una pieza secretora. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA generalmente no presentan anormalidades en la inmunidad celular, así como tampoco en la formación de otras inmunoglobulinas ni en cantidad ni en calidad. No hay un desencadénate preciso de este padecimiento, varia de paciente en paciente, las cantidades nulas o sumamente bajas de IgA se dan por igual en esta patología, que es comúnmente confundida con Inmunodeficiencia común variable. Es relativamente común teniendo una prevalencia aproximada hasta de 1:500, los pacientes son aparentemente sanos, sin embargo y en menor cantidad existen pacientes con infecciones de repetición. Se ha observado que entre el 20 y 25% de los pacientes pueden presentar complicaciones por la degeneración asociada de fracciones de IgG, para ser exactos IgG2 e IgG4.

Clínicamente como en el resto de las inmunodeficiencias el paciente presenta infecciones de vías aéreas superiores e inferiores de repetición, así como infecciones gastrointestinales y diarrea de manera crónica esto lógicamente por la principal área de acción de esta inmunoglobulina que es la mucosa del organismo.

Otro grave problema ligado a esta disgammaglobulinemia son los problemas autoinmunes, visto entre un 22 y 23% de los pacientes. Las afecciones principales asociadas son: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y purpura trombocitopénica autoinmune. También procesos alérgicos son comunes en un 10 a 15% en estos pacientes, con mucha frecuencia presentándose como asma, la cual se presenta de manera más severa y responde mucho menos al tratamiento convencional, también se ven asociadas entidades como rinitis alérgica, eccema y alergias alimenticias. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA son mucho más susceptibles a reacciones anafilácticas aun a la infusión de inmunoglobulina intravenosa, esto debido a una posible creación IgG-anti-IgA encontrados ya en algunos pacientes.

El iniciar la sospecha de este diagnóstico se hace cuando un paciente presenta infecciones de manera recurrente, manifestaciones alérgicas y/o trastornos autoinmunes o combinaciones de todos estos padecimientos. Se debe realizar proteinograma con electroforesis de las gammaglobulinas en el cual se encontrara deficiencia de IgA con el resto de isotipos en cantidad normal, aunque es conveniente buscar la deficiencia también de las subclases de la IgG, esto aunado a exámenes de laboratorio de rutina como biometría

hemática, examen general de orina y pruebas de funcionamiento tiroideo y renal⁶.

Actualmente es imposible reponer de manera selectiva la IgA, sin embargo la industria farmacéutica esta caminando en ese rumbo. Por el momento el tratamiento se limita a resolver las complicaciones locales secundarias a esta afección por ejemplo en el caso de la afecciones del tracto respiratorio considerar incluso la antibiótico terapia profiláctica. En pacientes que tiene asociada la deficiencia de IgA y sub-clases de IgG esta indicado el uso de inmunoglobulinas intravenosas siempre y cuando la antibioterapia convencional y avanzadas no resuelvan el problema agudo. En general el pronóstico de estos pacientes depende del abordaje y curso de las complicaciones asociadas.

Deficiencia selectiva de inmunoglobulina G y sub-clases (D80.3)⁶

La inmunoglobulina G esta compuesta a su vez de 4 sub clases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La deficiencia de IgG se presenta cuando por lo menos 2 de las sub clases están afectadas. Cada una de las sub clases sirven a diversos propósitos por ejemplo la IgG1 e IgG3 se caracterizan por protegernos contra toxinas del *C. difteriae* así como *C. tetanie*, así como contra ciertas proteínas de algunos virus. En contraste la IgG2 ataca principalmente el polisacárido de membrana bacteriano presente organismos como los pneumococcus y *H. influenzae*. Algunas sub clases de la IgG son capaces de cruzar la barrera hematoplacentaria. La distribución hematógica de la IgG varia según la edad

del paciente en general es de la siguiente manera: IgG1 60-70%, IgG2 20-30%, IgG3 5-8% e IgG4 1-3%. Los niveles normales de IgG1 e IgG3 se alcanzan hasta los 5 a 7 años de vida, mientras la IgG2 e IgG4 se alcanza hasta los 10 años de vida. Recientes estudios han demostrado que algunos pacientes que tuvieron deficiencia de algunas subclases después de los 5 años de edad alcanzan niveles normales. No hay asociación hereditaria clara ya que en los miembros de una misma familia se pueden encontrar deficiencias de diferentes clases entre uno y otro.

La presentación clínica de esta entidad al igual que en el resto de hipogammaglobulinémias es la presencia de infecciones de repetición del oído así como de las vías respiratorias tanto superiores como inferiores. La afectación es a hombres y mujeres por igual, generalmente desde el segundo año de vida, sin embargo los cuadros de repetición no son tan severos como los encontrados en otras disgammaglobulinemias como la agammaglobulinemia ligada a X o la inmunodeficiencia común variable. La deficiencia de IgG1 es muy rara, mientras la más común en el infante es la deficiencia de IgG2, por otro lado la deficiencia de IgG3 se encuentra con mayor frecuencia en el adulto. La deficiencia de la IgG4 no esta bien definida ya es casi indetectable en pacientes antes de los 10 años, por lo que no es un diagnostico aceptado antes de esta de edad.

El diagnostico se hace cuando existe la sospecha clínica además de niveles bajos de IgG, sin embargo es obligado que se determinen los niveles de cada una de las subclases de IgG ya que en muchas ocasiones el cuadro clínico es sugerente pero la IgG total así como el resto de las inmunoglobulinas están en

niveles normales. Ya que los valores de las subclases de IgG pueden variar según la edad y la determinación específica de cada laboratorio, se acepta como "valor normal" al valor que está a 2 desviaciones por encima o por debajo del promedio para la edad. La deficiencia de las subclases IgG2 e IgG4 se asocian frecuentemente a deficiencia de IgA, en la Ataxia-telangectasia se añade la deficiencia de IgE.

Es importante mencionar que en pacientes con compromiso de la subclase IgG2 cuando son vacunados con polisacáridos no conjugados de neumococo o H. influenzae no son capaces de producir niveles protectores, por otro lado si son capaces de producir buena inmunidad a las proteínas de la DPT. Estos pacientes también tienen cantidades y funciones normales de linfocitos B y T.

El tratamiento como en otras deficiencias selectivas se encamina al uso de antibióticos dependiendo del órgano o sistema afectado así como a prevenir los daños secundarios a las infecciones recurrentes, el uso de inmunoglobulinas intravenosas se reserva cuando hay deficiencia de otras inmunoglobulinas o cuando las infecciones son de difícil control. La terapia con inmunoglobulinas intravenosas debe ser evaluada cada 4 a 6 meses por el hecho que dependiendo de la edad algunos pacientes de manera espontánea comienzan la producción de las subclases deficientes. Su pronóstico es generalmente bueno, ya que un buen número de pacientes remiten su deficiencia con la edad.

Deficiencia selectiva de inmunoglobulina M (D80.4)²

La inmunodeficiencia selectiva de IgM es de las más raras ya que en la literatura hasta junio de 2008 se habían reportado solo 51 casos en edad pediátrica (menor de 18 años) a nivel mundial. Se trata de una deficiencia de más de dos desviaciones estándar de los niveles normales ajustados a la edad. La deficiencia selectiva y pura de IgM se aproxima en 0.03% de todas las disgammaglobulinemias, con un predominio en el sexo masculino. En la comunidad pediátrica se han asociado las infecciones por *peumocystis carinii*, *giardia*, *staphylococco*, *salmonella*, *listeria monocitogenes*, *meningococo*, *molusco contagioso* y *pseudomona*, infecciones las cuales se presentan de manera recurrente causando dermatitis, diarrea crónica, infecciones de las vías respiratorias, sepsis y muerte. De manera aislada se han asociado a enfermedad celiaca y a anemia hemolítica autoinmune. El gen ICOS al igual que en la agammaglobulinemia común variable se ha visto inmiscuido en la aparición de esta patología.

El común de la presentación clínica que orienta a la sospecha diagnóstica al igual que en otras hipogammaglobulinemias es encontrar infecciones recurrentes de vías respiratorias (78.4%), enfermedades gastrointestinales (13.7%), lesiones cutáneas (9.8%), asma (7.8), Meningitis (7.8%), rinitis vasomotora (3.9%)². Se ha encontrado asociación con problemas autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, entre otras; también se ha encontrado gran asociación con enfermedad celiaca en donde la biopsia de yeyuno no presenta cambios en comparación con pacientes sin compromisos de la IgM, esto

podría deberse a que se ha sugerido una relación entre la deficiencia de IgM y la disfunción linfocitaria secundaria a la exposición al antígeno del gluten. En la edad pediátrica no hay asociaciones con padecimientos malignos, esto se reserva solamente a la edad adulta. Las defunciones de estos pacientes se presentan como complicación o no remisión de patologías agudas. Si el resto del sistema inmunológico está conservado es mejor el pronóstico con tratamiento para las infecciones específicas. Además antes de pensar en tratamiento es sumamente importante buscar la correcta inmunización (*contra H. influenzae, Pneumococco, B. pertussis*) y al buena higiene. Está permitido el tratamiento agresivo con antimicrobianos y el apoyo con terapia sustitutiva con inmunoglobulina intravenosa en caso de no presentar remisión del cuadro infeccioso sobre todo en paciente con compromiso agregado de IgG². El pronóstico de estos pacientes es bueno a mediano y largo plazo siempre y cuando se prevengan o traten infecciones recurrentes evitando así sus complicaciones.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (D82.0) (Inmunodeficiencia, plaquetopenia y eccema)^{6, 12}

El Dr. Wiskott en 1937 publica el caso de 3 hermanos que presentan trombocitopenia, síndrome disentérico, eccema y otitis media de repetición. Después en 1954 el Dr. Aldrich¹² demostró la relación entre estos síntomas y defectos en cromosoma X. El síndrome de Wiskott-Aldrich compromete las funciones de los linfocitos B y T, así como la función plaquetaria. El error se encuentra en brazo corto del cromosoma X en el gen SWAP (Síndrome de

Wiskott-Aldrich), cada familia a su vez presenta mutaciones propias del gen, por lo que la presentación del cuadro clínico varía de familia en familia dependiendo del grado de mutación. En algunos casos no existen antecedentes heredofamiliares y la mutación sucede espontáneamente en el momento de la concepción.

Como se menciona anteriormente el cuadro varía de paciente en paciente, sin embargo 3 manifestaciones se presentan de manera predominante: 1. Plaquetopenia, con consecuentes hemorragias; 2.- infecciones de repetición tanto virales, bacterianas o virales y 3.- Eccema. En algunos casos aislados se presenta solo trombocitopenia por lo que hace algunos años se llamaba *Síndrome de trombocitopenia ligada a X*. Característicamente las plaquetas presentes son de tamaño mucho menor al habitual. El cuadro comienza un poco después del nacimiento (a diferencia de la mayor parte de las disgamaglobulinemias)⁶.

La sospecha comienza con aparición de manera súbita petequias, sangrados de tubo digestivo, las infecciones son de toda clase de microorganismos a cualquier nivel con especial predominio de las vías respiratorias, sobretodo por agentes oportunistas. El eccema en el neonato y lactante menor se presenta como "costra láctea", eccema en zona de pañal o de forma generalizada, en lactantes mayores y preescolares se limita a pliegues o también de forma generalizada. El eccema causa gran prurito, lo que a su vez puede provocar hemorragias en zonas de rascado. Las manifestaciones autoinmunes también están asociadas, como lo son la vasculitis, artritis autoinmune, anemia autoinmune y por si fuera poco la

afectación a las plaquetas se puede encontrar anticuerpos antiplaquetarios. También se ha visto asociación a la aparición de leucemia y linfomas.

El diagnóstico se debe realizar tan pronto aparezcan hemorragias inexplicable, cambios morfológicos en las plaquetas sobretodo cuando estas son pequeñas, también buscar depleción en las isohemaglutininas. Pruebas de función de Linfocitos T. El diagnóstico se confirma si existe clínica compatible y disminución de proteína SWAP en sangre⁶.

El tratamiento se basa principalmente en resolver las infecciones y cuestiones agudas como la anemia por pérdidas sanguíneas, sin embargo la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas intravenosas, sobre todo en pacientes con infecciones bacterianas recurrentes o si el paciente se ha sometido a esplenectomía profiláctica. En recuentos plaquetarios muy bajos (menos de 20 mil plaquetas por mm) se ha utilizado la trasfusión de plaquetas. Cuando el cuadro se acompaña de manifestaciones autoinmunes se recomienda el uso de esteroides en periodos cortos. El trasplante de médula ósea ha mejorado la calidad y esperanza de vida de los pacientes, algunos lo creen como la cura absoluta cuando no se presenta rechazo al mismo.

La esperanza de vida hace 30 años era no mayor de 3 años a cualquier edad del diagnóstico, por lo que se consideraba una de las inmunodeficiencias más graves, sin embargo con la terapia con inmunoglobulinas hoy en día hasta que se realice el trasplante se ha logrado elevar la esperanza de vida 2 y hasta 3 décadas.

Síndrome de Chediak-Higashi (E70.3)^{13, 14, 15}

El síndrome de Chediak-Higashi se caracteriza por ser una inmunodeficiencia con un fenotipo muy característico: 1.- albinismo (piel hipopigmentada, cabello plateado, ojos claros) y 2.- infecciones de manera recurrente¹³. Descrito en parte por Moisés Chediak (1943) y Ototaka Higashi (1954)¹⁵ quien reporta gránulos de peroxidasa en la serie mieloide en linfocitos. Histológicamente representa leucocitos disfuncionales así como algunas afectaciones sistémicas.

Esto se debe a un defecto directo en las proteínas de transporte de los organelos afectando directamente la síntesis y función de gránulos secretorios de algunas células, por ejemplo en los leucocitos polimorfonucleares, esta disminuida la quimiotaxis y retardada la fagocitosis bacteriana. Se hereda en de manera autosómica recesiva, encontrándose por una mutación del gen CHS1 (LYST) ubicado en el gen 1q42-43¹³. En resumen en el aspecto histológico se está afectado el transporte lisosomal por lo que se crea una fusión aberrante de organelos creando gránulos gigantes dentro de varias vesículas como lisosomas, melanosomas, gránulos citosólicos y cuerpos densos plaquetarios.

Se han distinguido 3 fenotipos, siendo la mas frecuente la forma infantil severa con fase acelerada, con una presentación de entre 80 y 90%, el resto (entre 10 y 15%) sobreviven a la edad adulta con una forma clínica leve, en la cual es frecuente encontrar compromisos neurológicos de manera progresiva, con baja incidencia de infecciones recurrentes.

Clínicamente el paciente se presenta con hipopigmentación de piel, cabello e iris. Esto acompañado de estrabismo, nistagmus y fotofobia. Las infecciones recurrentes al igual que en otras inmunodeficiencias se presentan con gran frecuencia en las vías respiratorias, superiores e inferiores. El diagnóstico directamente en un frotis de sangre periférica y de medula ósea, buscando los característicos gránulos intracitoplasmáticos gigantes en las estirpes mieloides y linfoides. Su tratamiento el manejo de infecciones recurrentes con antimicrobianos, se ha descrito el apoyo de ácido ascórbico intravenoso con lo que mejora el funcionamiento del neutrófilo y la lisis intracelular. El apoyo con Vincristina, ciclofosfamida y prednisona ha mostrado remisión del cuadro de manera temporal¹³. En la fase acelerada se ha descrito el uso de inmunoglobulinas intravenosas a razón de 100 a 600mg/kg cada 24 hrs por 4 días, también interferón α 1 y α 2 a 9 μ g por vía subcutánea por 24 semanas. Sin embargo el trasplante de medula ósea es lo único que puede curar las manifestaciones hematopoyéticas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Identificar el número de pacientes hospitalizados que se egresaron por año el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de estudio, con el diagnóstico de disgammaglobulinemia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Encontrar factores asociados a la presentación de esta enfermedad.
- 2.- Identificar signos y síntomas predominantes, así como los parámetros de laboratorio y método de laboratorio de elección para fundamentar el diagnóstico.
- 3.- Al finalizar el trabajo, se pretende proporcionar una guía de estudio útil para el medico que tiene un diagnóstico presuncional de disgammaglobulinemias en cualquier servicio del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

“¿Los pacientes diagnosticados con disgammaglobulinemias, tendrán consistentemente fundamentado el diagnóstico?”

JUSTIFICACION

No existe en el hospital un estudio precedente encaminado a identificar esta patología y es pertinente identificar la metodología utilizada para llegar al diagnóstico y diseñar una guía practica para el estudio de los pacientes.

Lo anterior se desprende del hecho de que se cree que este tipo de padecimientos se presentan de manera muy aislada y aunque no compiten contra la incidencia de padecimiento más comunes en pediatría como las infecciones de las vías respiratorias o del tracto digestivo, existe una mayor prevalencia e incidencia que la reportada hasta el momento.

METODOLOGIA

TIPO DE INVESTIGACION

La investigación realizada es de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo, obtenida de expedientes médicos que se encuentran en el archivo clínico del HIES de los pacientes egresados en el periodo de estudio con los diagnósticos tanto primarios o secundarios de las disgammaglobulinemias.

GRUPO DE ESTUDIO

Población pediátrica (entre 0 meses y 18 años con 11 meses) que hayan acudido al Hospital Infantil del Estado de Sonora y que tengan como diagnóstico primario o secundario u otros al egreso alguna disgammaglobulinemia desde el año 1998 hasta el año 2008.

GRUPO PROBLEMA

Pacientes hospitalizados, diagnosticados y egresados con algún tipo de disgammaglobulinemias en cualquier servicio de Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

De 65,876 egresos desde 1ro de enero de 1998 hasta 31 de diciembre 2008 se encontraron 19 egresos (incluyendo primarios, secundarios, terciarios, etc.) relacionados disgamaglobulinemias según el CIE-10³ de la Organización Mundial de la Salud.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnósticos primario o secundario al egreso de:

- 1.1. Inmunodeficiencia con producción aumentada de inmunoglobulina M (D80.5)
- 1.2. Deficiencia de anticuerpos con niveles normales de inmunoglobulinas o con hiperinmunoglobulinemia (D80.6)
- 1.3. Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (D82.4)
- 1.4. Hipergammaglobulinemia Policlonal
(Púrpura hipergammaglobulinemica benigna, gammapatía policlonal)
(89.0)
- 1.5. Hipergammaglobulinemia, no especifica (D89.2)
- 1.6. Hipogammaglobulinemia hereditaria (D80.0)
- 1.7. Hipogammaglobulinemia no familiar (D80.1)
 - 1.7.1. Hipogammaglobulinemia NOS
- 1.8. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (D80.7)
- 1.9. Agammaglobulinemia común variable (CVAgamma) (D80.0)
- 1.10. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (D80.2)

- 1.11. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina G y sub-clases (D80.3)
- 1.12. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina M (D80.4)

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes sin diagnóstico primario, secundario o subsecuente de las mencionadas disgammaglobulinemias.
- Pacientes diagnosticados fuera del periodo de estudio.
- Pacientes en los que no se estableció el diagnóstico consistentemente.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

DOCUMENTO ADJUNTO EN ANEXO 1

VARIABLES DE ESTUDIO

- Edad (0 meses a 18 años con 11 meses).
- Sexo (masculino y femenino).
- Tipo de infecciones:
 - Respiratorias, digestivas, urinarias, dermatológicas u otras con carácter repetitivo.

- Antecedentes heredofamiliares relacionados con disgamaglobulinemias.
- Lugar de origen.
- Estudios de laboratorios:
 - Leucocitos en sangre
 - Recuento plaquetario en sangre
 - Proteínas totales
 - Albumina sérica
 - Proteinograma electroforético o densitometría
 - Niveles específicos de Ig's: G,A,M,D,E. (y sub-clases)
 - ELISA para VIH
 - Otros auxiliares de diagnóstico
 - Tratamiento: recibió o no inmunoglobulinas intravenosas

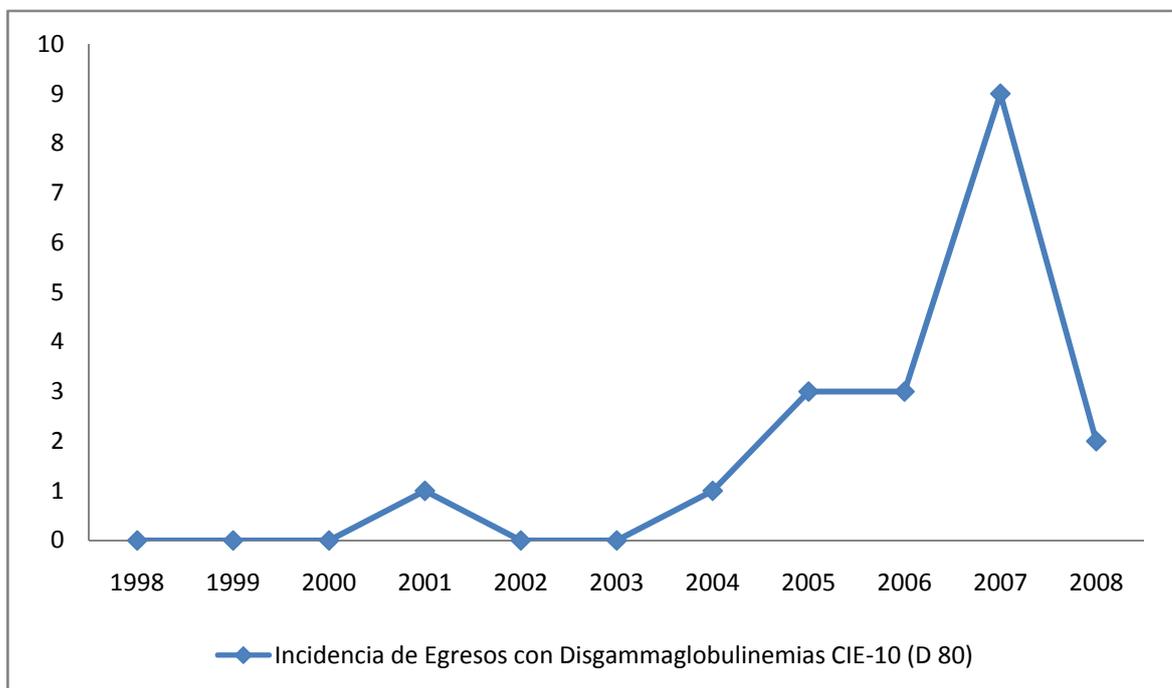
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

La información utilizada en este estudio se extrajo de fuente secundaria ya que fue tomada de los expedientes clínicos. Escudriñando las notas y recursos paraclínicos que se realizaron durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2008. Después se transcribió la información en hoja de Excel para ser analizado por paquete estadístico. Se trata de estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

RESULTADOS

Durante los 10 años comprendidos entre el 1ro de Enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2008, estadística reporta un total de 65,876 egresos, durante este periodo se han detectado un total de 12 expedientes que tienen como diagnósticos de egreso alguna disgammaglobulinemia de acuerdo al CIE-10, de los cuales 9 son masculinos y 3 femeninos (3 : 1)(figura 1).

En 2007 Se encuentra un mayor número de casos reportados (grafica 1), muy probablemente porque con anterioridad no se buscaban de manera intencionada, suponemos que debe haber muchos otros casos no reportado, no integrados o simplemente omitidos, pero determinar con exactitud esto es imposible.



Grafica 1

La relación por género es muy parecida a la descrita en los artículos consultados, 3:1 por predominio masculino (figura 1).

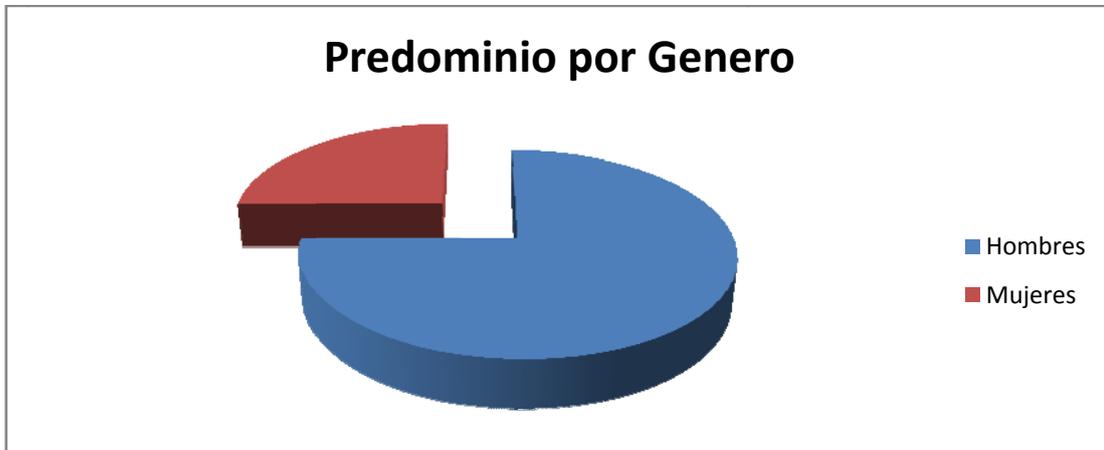
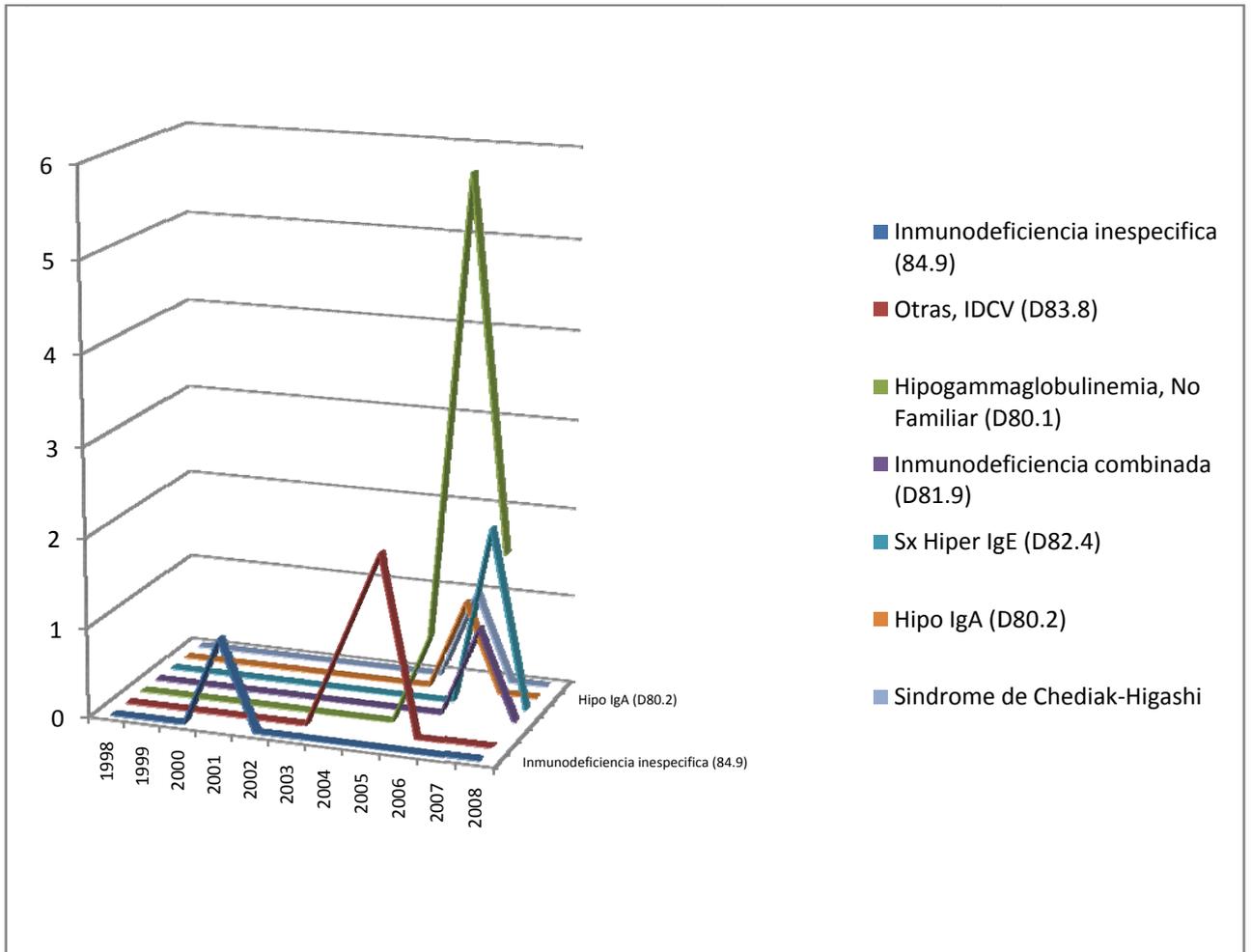


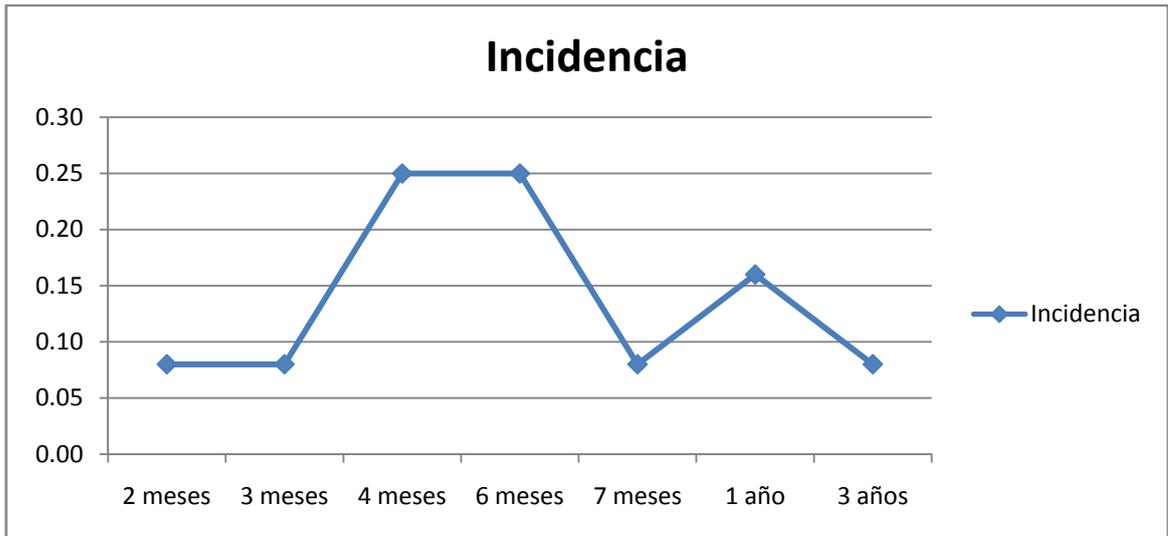
Figura 1

Los diagnósticos al egreso reportados por estadística se distribuyeron de la siguiente manera: Hipogammaglobulinemia, No Familiar (D80.1) con 0.58 de los casos seguida por Síndrome de HiperIgE (D82.4) 0.16, seguido por Inmunodeficiencia inespecífica(D84.9), Otras Inmunodeficiencias variables (D83.8) y Síndrome de Chediak-Higashi todas con 0.08 (grafica 2).



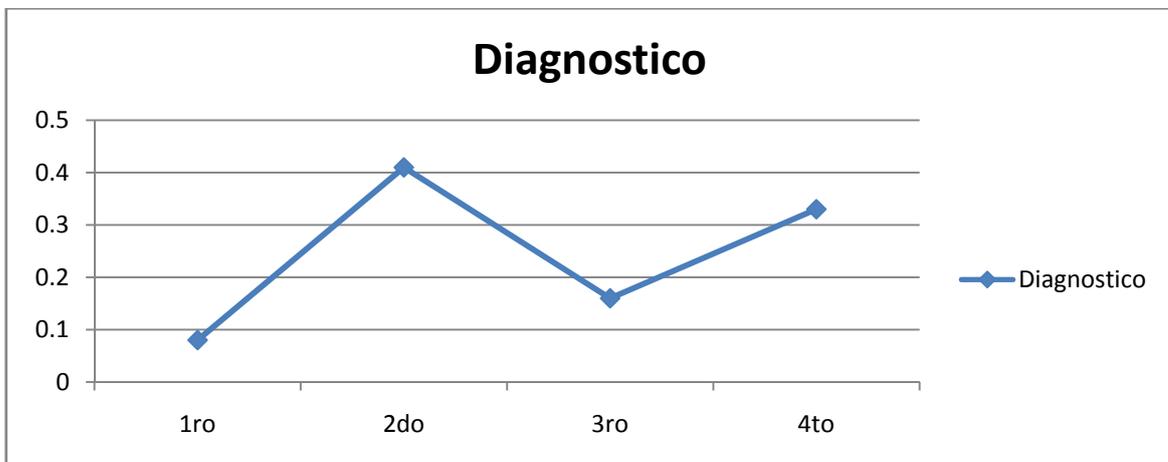
Grafica 2

Con respecto a la edad de diagnostico se encuentra un predominio entre los 4 y 6 meses (0.25) (grafica 3).



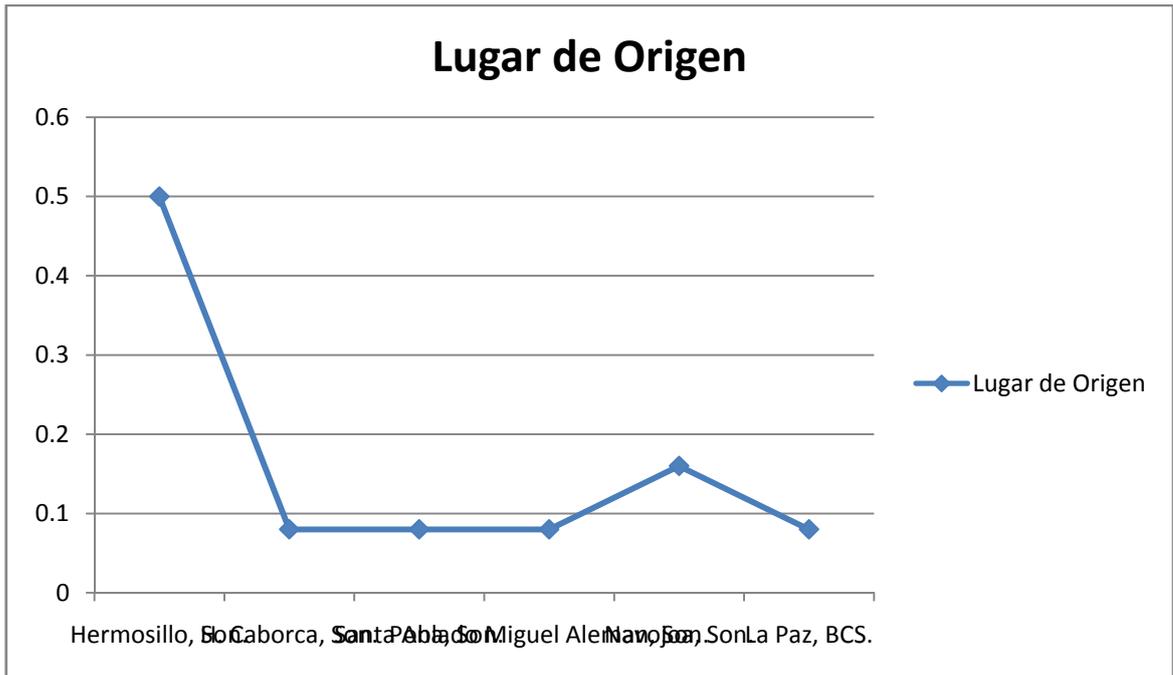
Grafica 3

En cuanto al reporte epidemiológico lo más común fue encontrar las disgamaglobulinemias como diagnostico secundario (0.41)(grafica 4).



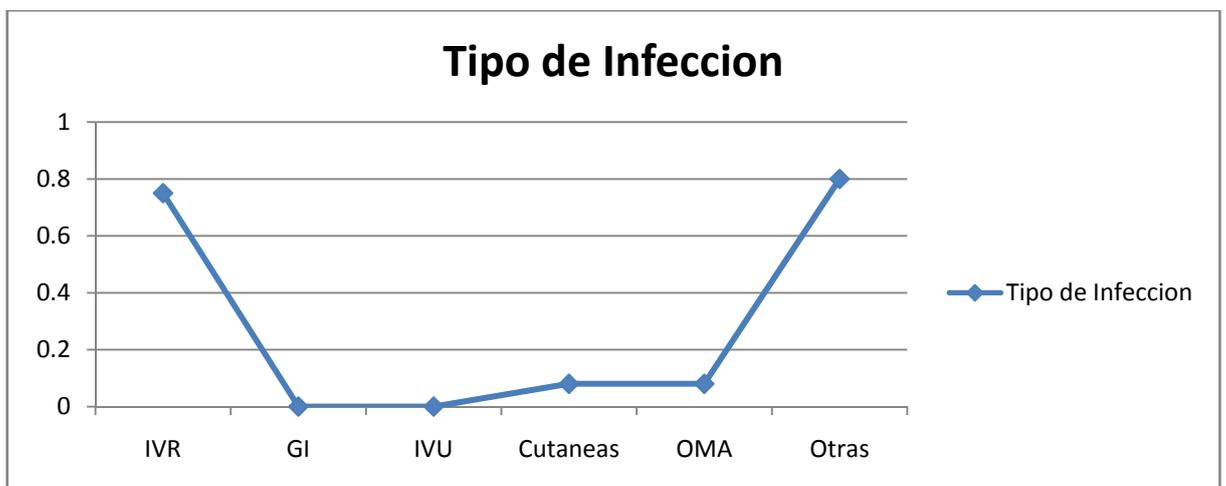
Grafica 4

Los lugares de procedencia fueron variables incluyendo a una paciente de fuera de nuestro estado, en general la mayor parte de los pacientes radican en Hermosillo, Sonora (0.5) (grafica 5).



Grafica 5

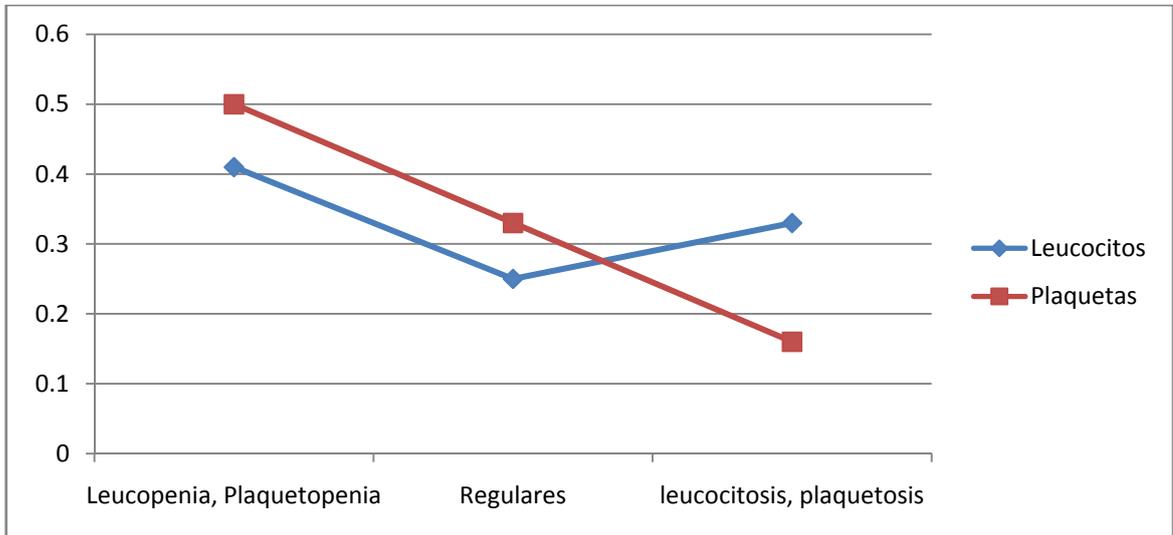
Según los expedientes, los casos reportados con infecciones recurrentes son 0.58 contra 0.41 de infecciones de primera aparición. Las más comunes son las infecciones de vías respiratorias incluyendo superiores e inferiores con 0.75, en ningún paciente se reporto con antecedentes heredofamiliares relacionados con disgamaglobulinemias. (grafica 6)



Grafica 6

En los reportes de laboratorio predominan recuentos celulares bajos tanto en leucocitos (0.41) como en plaquetas (0.5) (grafica 7).

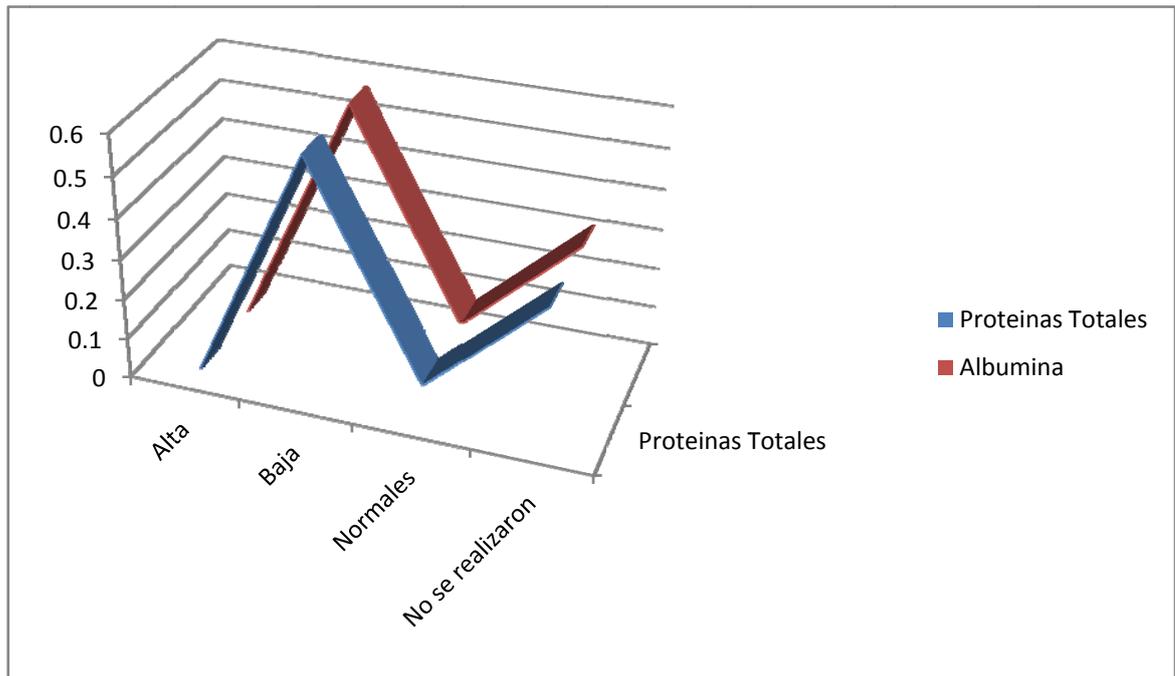
VALORES HEMATOLÓGICOS



Grafica 7

En cuanto a los valores séricos de proteínas totales y albúmina, las tendencias son de acuerdo a lo esperado con hipoproteinemia (0.58) e hipoalbuminemia (0.58) (grafica 8).

VALORES PROTEICOS EN SUERO



Grafica 8

El método de determinación de las inmunoglobulinas más utilizado fue la espectrometría (0.83) en contra del Proteinograma Electroforético (0.16), esto muy probablemente por la facilidad de contar solamente con espectrometría, sin embargo ya anteriormente hemos aclarado que el método más sensible es el Proteinograma Electroforético. (figura 2)

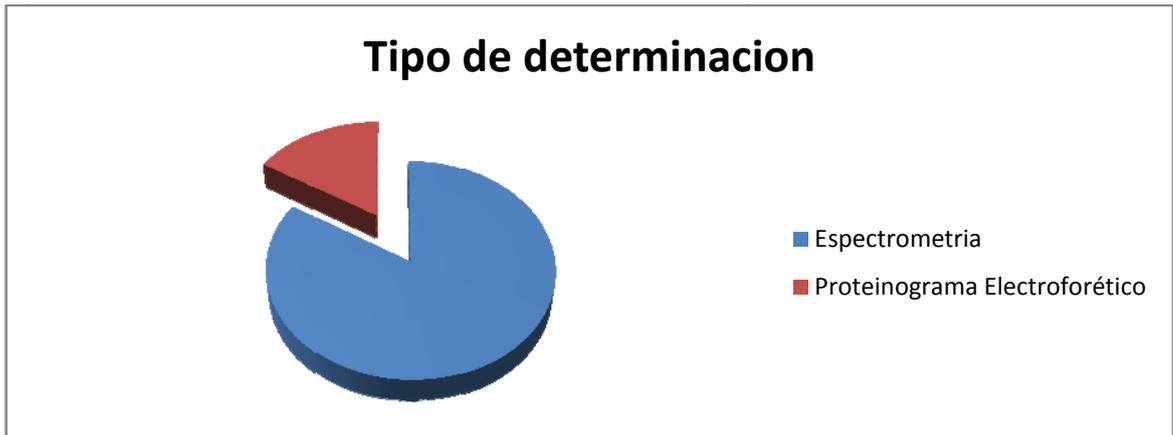
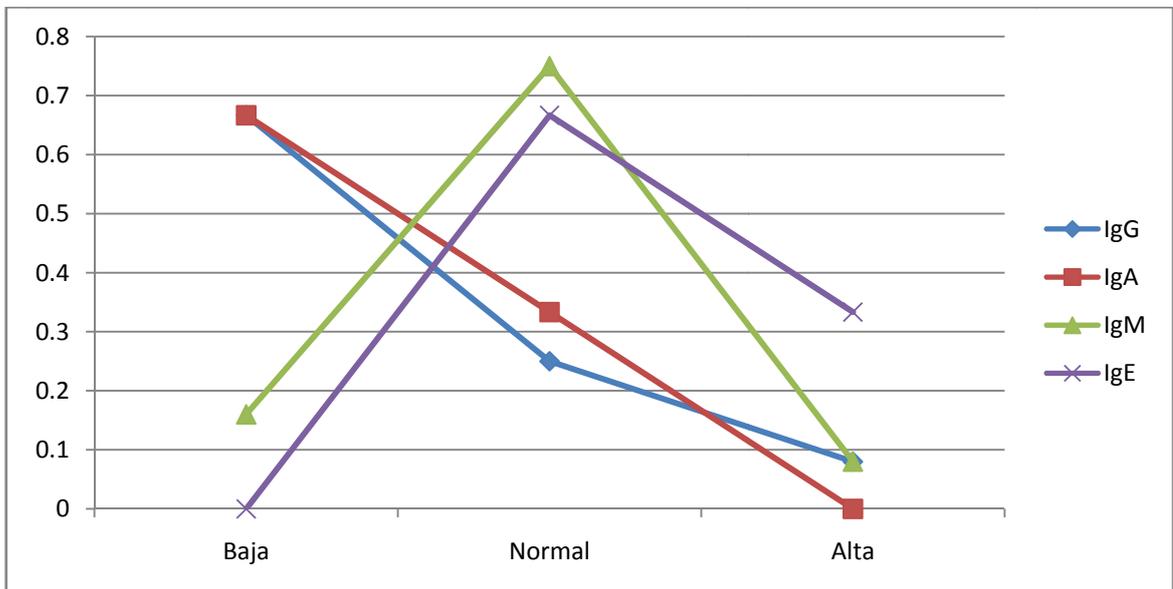


Figura 2

La determinación de inmunoglobulinas en los expedientes revisado, nos arrojan algunas tendencias interesantes, los diagnósticos reportados por parte de epidemiología son ambiguos, sin embargo podemos reportar que las IgG, IgA se encontraron bajas en 0.66, la IgM en valores normales a la edad con 0.75 y la IgE baja con 0.66. (grafica 9)



Grafica 9

Es muy común que como causa subyacente de las inmunodeficiencias se piense de primera intención en infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, sin embargo la determinación de este virus por ELISA sorprendentemente solo se realizo al 0.75 y en algunas ocasiones ni siquiera se realizo 0.25. Ningún paciente resulto con REACTIVO ante la prueba con ELISA. (figura 3)



Figura 3

En la literatura revisada, después de resolver infecciones agudizadas o compromisos sistémicos, el tratamiento es la terapia sustitutiva con Inmunoglobulinas intravenosas, antes de pensar en procedimientos más complejos como el trasplante de medula ósea, sin embargo en nuestra revisión solo se utilizo en 0.58 de todos los revisados (figura 4).

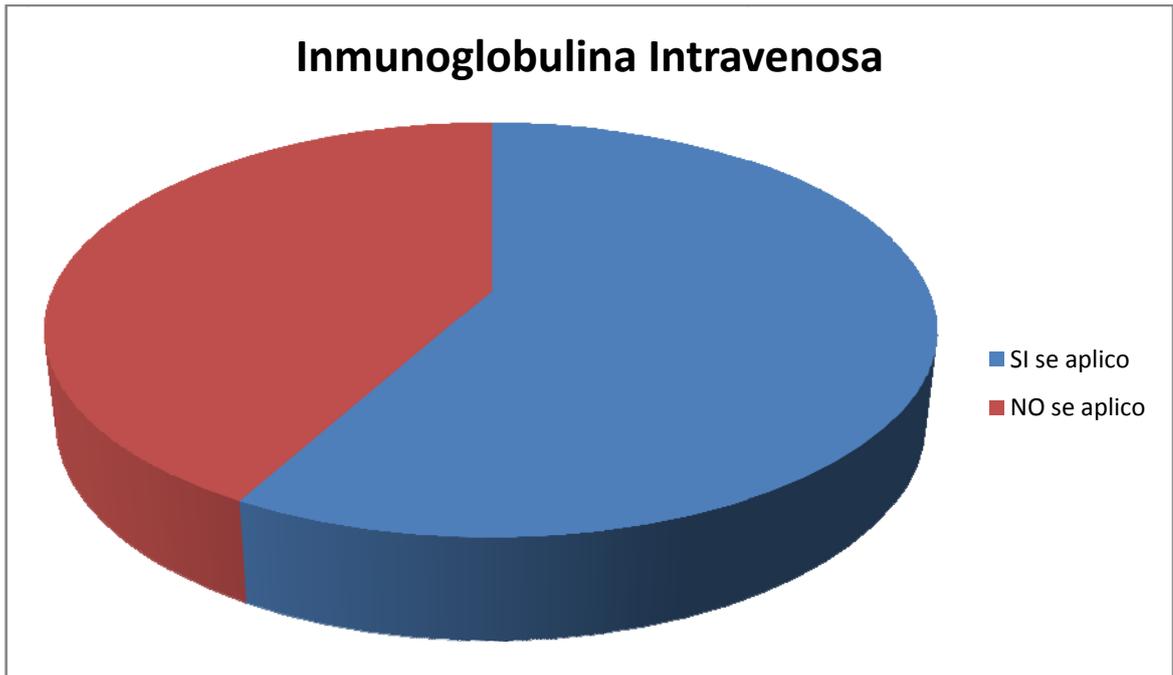


Figura 4

METODOS MATEMATICOS PARA ANALISIS DE DATOS

El tipo de estadística utilizada en esta tesis por la naturaleza del reporte y el número de casos es de tipo Descriptiva con apoyo de graficas y figuras.

ANALISIS DE RESULTADOS

Al analizar los resultados, lo encontrado cumple las expectativas que teníamos al principio de la investigación, lo escudriñado en los expedientes revisados es muy compatible con la bibliografía referencias ya publicadas, con la ventaja que se abre un nuevo horizonte para realizar pesquisas clínicas y posibilidades para la investigación en nuestro hospital.

No existe una prevalencia específica para el grupo de enfermedades que componen las enfermedades estudiadas, es decir cada una de ellas se presenta con diferente prevalencia, sin embargo si ponemos en perspectiva la prevalencia del grupo de disgammaglobulinemias (D80 en el CIE-10) que se presenta en nuestro hospital que es de 1 : 5000 egresos en el periodo de estudio, es definitivamente más alto que los reportes de la literatura en cada una de las patologías las cuales se presentan entre 1 : 50,000 a 100, 00 recién nacidos, volviendo a recordad que nosotros integramos un solo bloque de enfermedades pero por ejemplo hablando específicamente de la Hiperinmunoglobulinemia IgE, se reporta con prevalencia de 1 : 500,000 ⁹ en nuestro hospital se presento una prevalencia de esta enfermedad en específico de 1: 100,000. De de un total de 12 expedientes encontrados 9 son masculinos y 3 femeninos (relación 3 : 1). En los últimos años (después del 2007) encontramos auge en número de casos. En los diagnósticos al egreso la Hipogammaglobulinemia, No Familiar (D80.1) con 0.58 de los casos fue la más alta seguida por el Síndrome de HiperIgE (D82.4) y así sucesivamente, la edad de diagnóstico es entre los 4 y 6 meses (0.25).

Con mayor frecuencia las disgammaglobulinemias en general se encuentran como diagnóstico secundario (0.41), teniendo a nuestra ciudad, Hermosillo, Sonora (0.5) con un mayor número de casos.

Las reportan infecciones recurrentes se presentan con un 0.58, las más comunes son las infecciones de vías respiratorias (superiores e inferiores, 0.75) en ningún paciente con antecedentes heredofamiliares. En los reportes de laboratorio recuentos celulares con Leucopenia y Plaquetopenia, 0.4 y 0.5 respectivamente, también los valores séricos de proteínas totales y albumina, con hipoproteinemia (0.58) e hipoalbuminemia (0.58),

Se encontró que el método de determinación de inmunoglobulinas más frecuente fue la espectrometría 0.83 con solamente 0.16 de Proteinograma Electroforético, las tendencias de las inmunoglobulinas son ambiguas, reportando IgG e IgA bajas con 0.66, así como la IgM en valores normales con 0.75 con el hallazgo de IgE baja con 0.66. Solo en 0.75 de las ocasiones se busco intencionadamente el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, por la determinación de ELISA. Ningún paciente resulto con REACTIVO ante esta prueba. La terapia sustitutiva con Inmunoglobulinas intravenosas, es la primera elección de tratamiento sin embargo en caso de poder realizarse trasplante de medula ósea, debe ser considerado como la cura definitiva.

DISCUSIÓN

La integración diagnóstica de disgammaglobulinemias (*D80 en CIE-10*) en nuestro hospital en general ha sido de manera deficiente, ya que en un principio solo en 0.08 se realizó la determinación de inmunoglobulinas por electroforesis lo que ha demostrado una mayor especificidad, sobre todo porque el costo y el tiempo de espera para recibir resultados del laboratorio subrogado es muy accesible, cuestión que muy seguramente es desconocido por la mayor parte del plantel médico.

El seguimiento a estos pacientes ha sido deficiente, solo encontramos 0.18 en defunciones y solo 0.18 en control hasta la fecha, la evolución del resto de los pacientes se desconoce.

Cuando encontramos a un paciente aparentemente sano con infecciones de repetición o es aislado algún germen atípico es fundamental iniciar investigación del estado inmunológico del mismo, sobre todo si es de sexo masculino. Como principio estado nutricional del paciente así como desarrollo fisiológico y neurológico. En la integración de gabinete hematometría con cuenta diferencial manual, frotis de sangre periférica, niveles séricos de proteínas totales, albumina, proteinograma por electroforesis de inmunoglobulinas, así como ELISA para VIH. Pendiente de los resultados de estas pruebas iniciales considerar búsqueda de funciones de linfocitos T, pruebas de estimulación de linfocitos B e incluso el frotis de medula ósea.

El tratamiento utilizado en nuestro hospital en los pacientes estudiados ha sido apegado a lo descrito en la literatura internacional, que es tratar el padecimiento agudo, con sintomáticos, antimicrobianos de amplio espectro, etc. Propiamente el tratamiento cuando se presentan hipogammaglobulinémias en 0.81 de los pacientes, se ha utilizado inmunoglobulina intravenosa a 400mg/kg/do, esto en el padecimiento agudo así como a largo plazo en pacientes que están en control externo (0.18). En ninguno de nuestros pacientes se ha realizado trasplante de medula ósea, tratamiento que esta descrito como resolutivo en la literatura disponible al día. Hasta el momento no ha habido asociaciones de malignidad en las disgammaglobulinemias encontradas.

Por ultimo la mayor parte los diagnósticos de egreso quedan en ambigüedad muy probablemente porque el personal medico que integra así como quienes se encargan de compilar los expedientes desconocen de manera precisa el CIE-10 desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, por consecuencia hay un gran sesgo en integración epidemiológica, lo que por consecuencia lógica limita el presupuesto otorgado para la integración, tratamiento y seguimiento de este grupo de enfermedades.

CONCLUSIONES

Al final de esta tesis concluimos que hasta la fecha no han sido bien integrados, fundamentados o justificados la mayor parte de los diagnósticos de las diferentes disgammaglobulinemias estudiadas en el periodo de tiempo propuesto, en parte por la falta de recursos con los que se cuenta en este hospital o la falta de información acerca de los recursos a los que si se tiene acceso. Sin dejar de mencionar el papel fundamental que juega el medico a cargo del paciente, incluyendo a los residentes de la especialidad de pediatría y médicos adscritos a los diferentes servicios.

Una falla común en muchas instituciones durante la formación medica básica y de nivel superior es que los temas inmunológicos son revisados de manera limitada y pocas veces incluidos en los programas de educación continua; creemos que es fundamental fomentar la consideración de estos tópicos dentro de las sesiones generales y planes académicos de la institución para que de manera intencionada se busquen de manera razonablemente orientada las inmunopatías ante la sospecha clínica, para tal efecto se proponen algunas recomendaciones.

RECOMENDACIONES

Cuando exista la sospecha de alguna disgammaglobulinemia, es conveniente tomar en cuenta las siguientes recomendaciones que pueden facilitar el estudio del niño:

1.- Ante la sospecha de una disgammaglobulinemia es importante además de realizar los exámenes de laboratorio de rutina, procurar la determinación de las inmunoglobulinas por electroforesis (*proteinograma electroforético*) por mejor especificidad, aunque en el laboratorio del hospital no se realiza esta prueba, hoy en día se puede subrogar a laboratorios con tecnología mas específica en procesar las muestras tanto en México como en Estados Unidos de Norteamérica. El costo de realizar estos estudios es sorprendentemente económico, gracias a precios especiales que se hacen por acuerdo con la secretaria de salud. El tiempo de espera para resultados es generalmente corto, menor a 72 horas, creo que vale la pena la espera por el gran valor que la especificidad contribuye al diagnóstico.

2.- Es importante alentar al personal medico, incluyendo, jefes de servicio, médicos de base, residentes y demás, utilicen el catalogo en enfermedades que la OMS clasifica en el CIE-10 o en su defecto el disponible a la fecha. En esta investigación solo en 2 ocasiones los diagnósticos al egreso fueron compatibles con los datos encontrados en el expediente. Al utilizarse como guía el CIE-10 de la OMS, ponemos identificar lo más certeramente posible a

las patologías descritas al egreso y esto creo no se debe aplicar solo a nuestro grupo de enfermedades de estudio, sino a todos los diagnósticos al egreso ya que una buena parte de los diagnósticos quedan en ambigüedad u esto estadísticamente es fatídico.

3.- Es fundamental la divulgación de las patologías comprendidas en nuestro estudio, ya que al presentarse aparentemente de manera aislada, algunos médicos las dan por conocidas y esa puede ser una de las causas por las cuales existen tantas brechas de integración y seguimiento, se propone:

3.1 Sesiones clínicas para sensibilizar al personal medico acerca de las disgammaglobulinemias.

3.2 Crear una ruta crítica aplicando los aspectos diagnósticos mencionados en este trabajo: como iniciar la búsqueda ante infecciones de repetición o de bacterias oportunistas, ante pacientes con niveles de proteínas y albúmina séricas bajas, estados de aparente inmunocompromiso.

Anexo 1



SECRETARÍA
DE SALUD PÚBLICA

HOSPITAL INFANTIL ESTADO DE SONORA INSTITUCION DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E INVESTIGACION



CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Mi opinión: _____

Numero de Expediente: _____

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Diagnostico de Egreso: _____

(1) 1ro (2) 2rio (3) 3rio (4) 4to (5) 5to (6) 6to

Lugar de Origen: _____ fecha de Diagnostico: _____

Tipo de Infección: IVRS e IVRB () GEAs () IVU () Inf. Cutáneas () OMA () Otras ()

Agente aislado: No () Si () → Agente: _____

Ocurrencia: Repetitiva () Primera vez ()

Antecedentes Heredofamiliares de disgammaglobulinemias: Si () No ()

Laboratorio: Leucocitosis () Leucopenia () Normal ()

Trombocitosis () Trombocitopenia ()

Normal ()

Proteínas: normales () bajas ()

Altas ()

Hipoalbuminemia () Hiperalbuminemia () Normal ()

Determinación de Inmunoglobulinas () espectrometría () electroforesis

IgG: Alta () Baja () Normal ()

IgG Sub Clases 1() 2 () 3 () 4 () NO SE REALIZARON

IgA: Alta () Baja () Normal ()

IgM: Alta () Baja () Normal ()

IgD: Alta () Baja () Normal ()

IgE: Alta () Baja () Normal ()

VIH por ELISA: _____

Estudios Adicionales: _____

Se Aplicaron Inmunoglobulinas Intravenosas: Si () No ()

BIBLIOGRAFIA

1. D'Alessandro V, Perez N. *Diagnostico temprano del síndrome de hiper IgE: un desafío*. Arch.argent.pediatr. 2004;102(4): 290-295
2. Goldstein M, Goldstein A, Dunsky E, Dvorin D, Belecanech G, Shamir K. (2008) Pediatric Selective IgM Immunodeficiency. *Clin Dev Immunol*, Vol.2008. 12 Noviembre 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2587688/>
3. Wells R, Bay-Nielsen H, Braun R, Israel R, Laurenti R, Maguin P, Taylor E. (2005) *10th International Classification of Diseases*, National Center for Health Statistics, WHO, Octubre 2005.
4. Osatinsky R. *Algoritmo para el estudio de las disgammaglobulinemias*. Revista Bioanálisis. Argentina. 2006; 10-12.
5. Jacobson D, Mc Cutchan J, Spechko P, Abramson I, Smith R, Bartok A, Boss G, Durand D, Bozzette S, Spector S. *The evolution of lymphadenopathy and hypergammaglobulinemia are evidence for early and sustained polyclonal B lymphocyte activation during human immunodeficiency virus infection*. J Infect Dis. 163 (2): 240-6, febrero 1991.
6. *The patient and Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases*. Immune Deficiency Foundation. UK No.1058005. Reprinted Fourth ed 2007.
7. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. *Job's syndrome : recurrent, « cold » staphylococcal abscesses*. Lancet 1966 ; 1 :1013-1015.

8. Buckley RH, Wray BB, Elmaker EZ. *Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection*. Pediatrics 1972 ; 49 :69-70.
9. Puebla M, Martínez E, Vega ME. *Síndrome de hiperglobulinemia E. Reporte de dos casos*. Boletín Médico del Hospital Infantil de México 2009 ;66 (6) 545-552.
10. Kimata H. *High-dose intravenous gammaglobulin treatment for hyperimmunoglobulin E syndrome*. J Allergy Clin Immunol 1995 ;95 :771-774.
11. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. *"Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease"*. Lancet 2008;372 (9637): 489–502.
12. Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC. *"Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea"*. Pediatrics 1954; 13(2): 133–9.
13. Sotelo N, Covarrubias G, Gómez R, García MJ. *Síndrome de Chediak-Higashi en fase acelerada, en un lactante*. Revista Mexicana de Pediatría 2007 ; 74(3) :113-118.
14. Zolezzi P, Chatre M, Bustos ME, Sigmund I, Norambuena L, Bilbao T, Zapata C. *Síndrome de Chediak-Higashi, lesiones ultraestructurales en el coágulo de médula ósea*. Revista Chilena de Pediatría. 54 (5) :325-328.
15. Grandez N, Ríos T, González A, Polo H, Meca C. *Síndrome de Chediak-Higashi : reporte de un caso*. Folia dermatol. Peru 2009; 20 (1): 19-22