



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN PACIENTES
TRATADOS COMO CASOS DE DERMATITIS ATÓPICA SEVERA EN
EL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS ISSSTE**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
OCTAVIO GUERRERO PONCE**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. JAVIER GÓMEZ VERA**

**COTUTORES:
DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA
DR. SAÚL OSWALDO LUGO REYES**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO
555.2016**



CIUDAD DE MÉXICO

2016



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUIDEBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
PROFESOR TITULAR

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes: La Dermatitis Atópica es una enfermedad en piel eccematosa, caracterizada por prurito intenso, pápulas eritematosas y liquenificación en estadios crónicos asociada con niveles elevados de IgE. La presencia de Inmunodeficiencias Primarias en pacientes con DA severa deberá de ser investigada, a partir de que la DA Severa puede ser la primera manifestación de estas.

Objetivos: Objetivo general: Determinar la prevalencia de IDP en base a datos clínicos y de laboratorio en pacientes tratados como casos de DA Severa. Objetivos específicos: 1) Encontrar evidencias sugestivas de IDP por pruebas de laboratorio clínico. 2) Determinar la proporción de pacientes tratados como DA Severa que presentan Inmunodeficiencias Primarias definidas por criterios clínicos. 3) Enumerar posibles señales de alarma clínica y de laboratorio sugestivas de IDP.

Metodología: Se incluyeron pacientes con DA Severa (SCORAD > 40), IgE sérica total >2000 UI/ml y score de Grimbacher (NIH) > 20 puntos. Se excluyeron pacientes con Inmunodeficiencias Secundarias. Se recolectó información sociodemográfica, buscándose hallazgos clínicos y de laboratorio inmunológicos básicos sugestivos de IDP. A los pacientes con índice de sospecha se les realizó subpoblación linfocitaria e intentamos realizar diagnóstico de IDP en base a los criterios diagnósticos internacionales de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias.

Resultados: Se reclutaron 22 pacientes con DA severa, 12 mujeres y 10 hombres de 2 a 64 años. Encontramos a 5 pacientes con sospecha de IDP, mediana de edad menor (16 vs 41 años). Menos mujeres (40% vs 59%), antecedente familiar de atopia (80% vs 35%), un paciente con antecedente de consanguinidad (20% vs 0%). El inicio de eccema fue más temprano (media de 4.96 años \pm 3.6, vs. 16.64 \pm 16.2). No hubo antecedentes familiares de infecciones graves o muertes tempranas, ni historia personal de infecciones graves o aislamientos de oportunistas. 2 con antecedente de sinusitis o de otitis media (uno y uno). 1 de los 5 (20%) tenía enfermedades autoinmune vs 2 (11.7%). Otras manifestaciones fueron: escarlatina, varicela, focos sépticos dentales, papulosis bowenoide, herpes genital, impétigo, otitis media y externa recurrentes. 3 tuvieron eritrodermia (60% vs 0%). El puntaje medio de SCORAD fue mayor (57 \pm 13.7 vs 49 \pm 7.56), el puntaje medio de Grimbacher (24.8 \pm 5.76 vs 14.65 \pm 5.71), la media de IgE sérica (21,721 vs 3,570 UI/ml) y de eosinófilos (3,548 vs 1,013 /mm³). 2 pacientes tenían IgM ligeramente baja para la edad .2 pacientes con IgG total elevada. Linfopenia en un paciente del grupo de sospecha (20%) vs 3 del resto (17.6%). Trombocitosis en 3 de los pacientes con sospecha (60%) y 2 en el resto (11.7%). Ninguno tuvo trombocitopenia. La subpoblación linfocitaria mostró que 3 tenían CD3+ elevadas; 2 tenían CD4+ elevados; 3 tenían CD8+ elevados, 1 paciente tenía células T CD8+ disminuidas; 2 de ellos CD16/56+ bajas y 3 tenían CD19+ elevadas.

Conclusiones: Los pacientes con IDP pueden manifestarse a una edad temprana con eccema (extenso, severo, recalcitrante), IgE elevada, y eosinofilia periférica; igual que los pacientes alérgicos con DA severa. El pronóstico y tratamiento son distintos, por lo que es importante mantener un índice de sospecha alto para identificar a pacientes con manifestaciones asociadas y signos de alarma para IDP que pueden beneficiarse de un diagnóstico oportuno y un tratamiento específico. En conclusión, a pesar de que en el presente estudio no pudimos corroborar ningún diagnóstico definitivo de IDP, consideramos que los pacientes con DA severa constituyen un grupo de alto riesgo para sospechar IDP como Síndrome Hiper-IgE y Wiskott-Aldrich.

ABSTRACT

Background: Atopic dermatitis (AD) is an eczematous skin disorder, characterized by intense itching, erythematous papules, and lichenification in chronic stages associated with elevated IgE levels. The presence of primary immunodeficiency disorders (PID) in patients with severe atopic dermatitis should be investigated since AD may be the first manifestation of these.

Study Objectives: General objective: To determine the prevalence of PID based on clinical and laboratory tests in patients treated as cases of Severe. Specific objectives: 1) To find suggestive evidence of PID by laboratory tests. 2) To determine the proportion of patients treated as severe AD with PID defined by clinical criteria. 3) To list possible clinical alarm signs and laboratory tests suggestive of a PID.

Methods: We included patients with severe AD (SCORAD >40), IgE levels > 2000 IU/ml and Grimbacher score (NIH) > 20 points were included. We excluded patients with secondary immunodeficiencies. Sociodemographic information was collected, clinical findings and immunological laboratory tests suggestive of PID. Patients with suspicion index underwent lymphocyte subpopulation, and we tried to make diagnosis of PID based on the International diagnostic criteria of the European Society of Immunodeficiencies.

Results : 22 patients with severe AD were enrolled ,12 women and 10 men range from 2 and 64 years. We found 5 patients with suspected IDP with a median age lower (16 vs 41 years). Fewer women (40% vs. 59%), family history of atopy (80% vs 35%), and one patient had a history of consanguinity (20% vs 0%). The age of onset of eczema was also earlier (mean of 4.96 years \pm 3.6 vs. 16.64 \pm 16.2). No patient had family history of serious infections, early deaths or personal history of serious infections or opportunistic pathogens isolated. 2 had a history of sinusitis or otitis media (one vs one). 1 of 5 (20%) had an autoimmune disease vs. 2 (11.7%). Other findings were scarlet fever, chicken pox, dental septic focus, bowenoid papulosis, genital herpes, impetigo, recurrent acute otitis media and otitis externa. 3 patients had erythroderma (60% vs 0%). The mean SCORAD for patients in this group was higher (57 \pm 13.7 vs 49 \pm 7.56) as the mean score of the NIH (24.8 \pm 5.76 vs 14.65 \pm 5.71). Mean levels of serum total IgE (21,721 vs. 3,570 IU / ml) and absolute eosinophil (3.548 vs 1.013 /mm³). 2 patients had IgM levels slightly lower. 2 patients had high total serum IgG. There was lymphopenia in one patient (20%) vs. 3 of the remaining (17.6%). Thrombocytosis was detected in 3 patients with suspicion (60%) and 2 in the remaining (11.7%). None of the patients had thrombocytopenia. Flow cytometry reveals that 3 patients had high levels of CD3+ cells; 2 had high CD4+ cells; 3 patients had high CD8+ cells, 1 patient had low CD8+ cells; 2 patients had low CD16/56+ cells and 3 had high CD19+ cells

Conclusions: Patients with PID can show an early age eczema (widespread, severe,recalcitrant), elevated IgE and peripheral eosinophila; as allergic patients with severe AD. The prognosis and treatment are different, so it is important to have a high index of suspicion to identify patients with associated clinical features and warning signs for PID who can benefit from an early diagnosis and specific treatment. In conclusion, although in the present study we could not prove any definitive diagnosis of PID, we believe that patients with severe AD are a high risk group to suspect IDP as hyper-IgE syndrome and Wiskott-Aldrich syndrome.

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada, a Dios por regalarme estos maravillosos 30 años de vida.

A mis maestros Dr. Javier Gómez Vera, Dr. José Jesús López Tiro y Dra. Elvia Angélica Contreras Contreras, por la oportunidad que me dieron de pertenecer a esta gran sede formadora de Alergólogos en el país; por brindarme sus conocimientos de gran valor en el desarrollo de mi formación profesional como médico Alergólogo e Inmunólogo Clínico.

A la Dra. Sara Elva Espinosa Padilla, Dr. Saúl Oswaldo Lugo Reyes y al Dr. Edgar Alejandro Medina Torres, investigadores de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría, por su amistad y sus aportes realizados en esta investigación.

A mis seres queridos más cercanos: mi madre Patricia, hermana Marcela, y mi novia Illian por su gran amor y apoyo incondicional en esta etapa de mi vida.

A mis amigos de la especialidad Mayra, Maricela y Lalo por su amistad y por permitir el intercambio de conocimiento a lo largo de la residencia.

A Luscly y Alma, por todas sus atenciones hacia mi persona como médico, y por ser piezas fundamentales en el funcionamiento adecuado del servicio.

Finalmente, al Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, por brindarme las herramientas necesarias para mi ejercicio profesional.

Octavio Guerrero Ponce
Residente de Segundo año.
Alergia e Inmunología Clínica

ÍNDICE

Introducción	-----	8
Antecedentes	-----	17
Planteamiento del problema	-----	18
Justificación	-----	19
Objetivos	-----	20
Material y métodos	-----	21
Análisis Estadístico	-----	21
Implicaciones éticas	-----	22
Resultados	-----	23
Gráficos	-----	25
Discusión	-----	29
Conclusiones	-----	30
Bibliografía	-----	31
Anexos	-----	32

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras son enfermedades que afectan a un número limitado de individuos, típicamente a poblaciones menores de 2000 personas en Estados Unidos. Dado que la población en Estados Unidos de América es aproximadamente de 314 millones en 2013, se habla de no más de un caso por cada 1570 personas. Pero el número de enfermedades que cumplen esta característica es muy grande (>5000 de acuerdo a la OMS), y en conjunto afectan alrededor del 10% de la población general.

El número de pacientes afectados por una enfermedad rara podría ser aproximadamente 30 millones en Europa y 25 millones en Norteamérica.

La mayoría de las enfermedades raras son enfermedades genéticas, usualmente incapacitantes, sustancialmente afectan la esperanza de vida e impedimento de capacidades físicas y mentales, con menor calidad de vida.^{1,2}

Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades que comprenden alteraciones en el desarrollo y/o función de uno o más componentes del sistema inmune. Las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas del sistema inmunitario resultan en las IDP, un grupo de más de 300 enfermedades congénitas de presentación clínica variable.

La mayoría son resultado de defectos hereditarios; sin embargo, también se han descrito formas adquiridas. Se trata de inmunodeficiencias distintas a las secundarias (infecciones virales o bacterianas, desnutrición o por tratamiento con fármacos inmunosupresores).

Las IDP son sub-diagnosticadas en todo el mundo, incluso en centros de tercer nivel. Su incidencia global se ha calculado en 1:10,000 recién nacido vivos, pero hay defectos aislados tan frecuentes como 1:20 (deficiencia de lectina de unión a manosa) o 1:500 (deficiencia selectiva de IgA).^{3,4,5}

En México no se cuenta con datos epidemiológicos globales que permitan evidenciar la magnitud de estas enfermedades. El primer reporte en nuestro país corresponde a los datos publicados en 1998 en el también primer reporte del Registro del Grupo Latinoamericano en Inmunodeficiencias Primarias (LAGID). Participaron 8 naciones con 1,428 pacientes. Brasil, Argentina y Costa Rica tuvieron las tasas de prevalencias más altas. Los datos que corresponden a México sólo fueron de un centro hospitalario, el Instituto Nacional de Pediatría. El segundo reporte publicado en 2007, participaron 12 países que tenían 3,321 pacientes. Todos los países que participaron en el primer reporte tuvieron un incremento de 10 al 80%.

Las IDP más comunes fueron la deficiencia de anticuerpos (58%) seguida de los síndromes bien definidos como ataxia telangiectasia y candidosis mucocutánea crónica (18%) y los trastornos de fagocitosis (9%).⁶

Notablemente, muchas de estas enfermedades no demuestran patrones clínicos claramente predecibles. Para muchas, el sello es un incremento en la susceptibilidad de infecciones, y diferentes patógenos se asocian con diferentes defectos del sistema inmune. La verdadera incidencia y prevalencia de las IDP se desconoce, pero se estima entre 1:10,000 a 1:2,000 de registros en más de 40 países.

Lo que cada vez se reconoce es que síntomas alérgicos comunes pueden también ser una manifestación de una inmunodeficiencia severa.

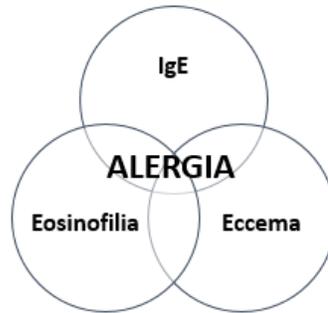


Fig 1. La triada alérgica. Las enfermedades alérgicas comparten características comunes con IDP incluyendo rash en piel como eccema, aumento de la IgE y eosinofilia. Tomado de Sanny K.Chan MD, PhD, Erwin W.Gelfand, MD. Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. Immunol Allergy Clin N Am 35 (2015) 767-778.

Ahora es claro, que algunas IDP no se manifiestan con susceptibilidad predominantemente a infecciones, sino más bien se presentan con lo que parecen ser síntomas alérgicos o autoinmunidad. La identificación de IDP es importante porque sus tratamientos y pronóstico son diferentes.⁷

La Dermatitis Atópica (DA) es una enfermedad eccematosa en piel que generalmente ocurre en la infancia y en la adolescencia, caracterizada por prurito intenso, pápulas eritematosas, edema en estadios tempranos y liquenificación en estadios crónicos. Está asociado con niveles elevados de IgE. En aquellos pacientes con DA severa que no responden convencionalmente a los tratamientos con antihistamínicos orales y esteroides tópicos, existe la necesidad de usar agentes inmunosupresores y es necesario investigar la causa de la severidad.

La DA severa se refiere a la dermatitis atópica con un índice de SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) mayor a 40. Este índice fue diseñado y aprobado por la European Task Force on Atopic Dermatitis en 1993 como una herramienta sencilla para la valoración de la gravedad de la enfermedad.⁸ Incluye:

- Valoración de 6 signos clínicos (eritema, edema, exudación, exudación, excoriación, liquenificación y xerosis) con una escala de valores de 0-3 según la intensidad, medidos cada síntoma en un parte representativa del cuerpo.
- Medición de la extensión de la enfermedad usando la "regla de los 9".
- Escala visual de los síntomas subjetivos (prurito y trastornos del sueño, valorados de 1 a 10).

Manifestaciones cutáneas de Inmunodeficiencias Primarias⁹

Las manifestaciones cutáneas pueden ser de los primeros signos de inmunodeficiencia primaria subyacente y son muy comunes en este tipo de población. La piel a menudo, puede servir como una ventana, dando al médico una visión de una enfermedad subyacente.

Podemos aprender mucho observando atentamente manifestaciones cutáneas en pacientes con sospecha de IDP, incluyendo susceptibilidad infecciosa, presencia de atopia y evidencia de deterioro o respuesta inflamatoria hiperactiva. El conocimiento de las asociaciones entre los hallazgos de la piel e inmunodeficiencias puede conducir a la detección oportuna y el tratamiento de defectos inmunológicos potencialmente mortales.

En una serie de casos de 130 pacientes con IDP, Berron-Ruiz reportó la presencia de alteraciones cutáneas en un 69% de todos los pacientes. Moin y cols. describieron anomalías dermatológicas en un 40.5% de una serie de 120 niños con IDP. Al-Herz y cols. las identificaron en 48% de 128 pacientes pediátricos con IDP.

De estas 3 series de casos las manifestaciones cutáneas fueron el primer signo de IDP, presentándose en un 32-55 % de los pacientes al tiempo inicial del diagnóstico de IDP.

Manifestaciones cutáneas

Infecciones en piel (bacterianas, por hongos, virales).

Eccema.

Eritrodermia.

Granulomas cutáneos.

Displasia de piel, cabello y uñas.

Vasculitis autoinmunes.

Otras (telangiectasias, albinismo).

Tabla 1. **Manifestaciones cutáneas de IDP.** Sanny K.Chan MD, PhD, Erwin W.Gelfand, MD. Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. Immunol Allergy Clin N Am 35 (2015) 767-778.

Rashes eczematosos en pacientes con Inmunodeficiencias Primarias

El eccema es un hallazgo clínico muy importante en la población pediátrica, con una prevalencia estimada alrededor del 11%. Parece incluso ser más frecuente in poblaciones pediátricas con IDP entre el 13 y 22% de los estudios de cohorte. El eccema no específico puede ser encontrado en muchos niños con inmunodeficiencias humorales, pero el eccema severo que a menudo se presenta poco después del nacimiento es característico de diversas enfermedades de disregulación inmune asociados con eosinofilia e IgE elevada.

El inicio temprano, de eccema severo se presenta tanto en formas autosómicas dominantes y recesivas de Síndrome de Hiper IgE. Esta usualmente coincide con alergia alimentaria en pacientes con mutación DOCK8, mientras que el eccema en Síndrome Hiper IgE - Autosómico Dominante (mutación en STAT3) no es común que desarrollen alergia alimentaria.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia ligada a X ocasionada por mutación en el gen WAS. El fenotipo clásico de WAS es descrito como la triada clásica de trombocitopenia con plaquetas pequeñas, eccema, e infecciones recurrentes, sin embargo muchos pacientes no tienen estas tres características. El rash eczematoso se presenta en un 80% de los pacientes con Síndrome de Wiskott-Aldrich. Petequias debido a trombocitopenia es otro hallazgo cutáneo frecuente.

Hombres afectados con inmunodisregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, y síndrome de herencia ligada al X, debido a mutaciones en FOXP3, típicamente presentan durante los primeros meses de vida eccema severo, diabetes mellitus y otros fenómenos autoinmunes, diarrea intratable y falla en el medro.

Mutaciones hipomórficas en varios genes relacionados con Inmunodeficiencia combinada severa (SCID) pueden conducir a expansión oligoclonal, poblaciones anormales de células T, dando un fenotipo clínico de Síndrome de Omenn. Mientras la presentación inicial es más común descrito como eritrodermia, el síndrome de Omenn tienen hallazgos clínicos anticipados en adición incluyendo linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, falla al medro, eosinofilia e infecciones severas oportunistas.

El síndrome de Còmel- Netherton es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por mutación de SPINK5 , caracterizado por ictiosis congénita, cabello de bambu, condiciones atópicas (incluyendo dermatitis atópica), con niveles elevados de IgE y eosinofilia, con infecciones recurrentes en piel, respiratorias y gastrointestinales. Los defectos inmunológicos en este síndrome incluyen disminución de células B de memoria, respuesta alterada específica de anticuerpos, citotoxicidad deficiente de células NK.

Inmunodeficiencias Primarias
Síndromes de Hiper IgE
-Autosómico dominante (mutación de STAT3)
-Autosómico recesivo (mutación de DOCK8)
Inmunodisregulación, poli endocrinopatía, enteropatía, Síndrome ligado al X.
Síndrome de Wiskott- Aldrich
Síndrome de Omenn.
Síndrome de Còmel –Netherton.

Tabla 2. **Inmunodeficiencias primarias con eccema en la infancia.** Sanny K.Chan MD,PhD, Erwin W.Gelfand, MD. Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. Immunol Allergy Clin N Am 35 (2015) 767-778.

Eritrodermia en Inmunodeficiencias Primarias.

Eritrodermia es definida como un involucro mayor al 90% de superficie corporal total con eritema y/o descamación. Un estudio de eritrodermia en la infancia encontró 48% de los casos debido a IDP. Eritrodermia se ha asociado con una relativa corta lista de IDP específicas.

La anomalías en piel en niños con Síndrome de Comel-Netherton ha sido descrito como eritrodermia exfoliativa eritodérmica. El diagnóstico generalmente se retrasa en estos pacientes hasta que las características de cabello corto de bambu aparece.

Inmunodeficiencias Primarias que presentan eosinofilia, incremento de IgE y eccema.

Los niveles incrementados de Inmunoglobulina E (IgE) sérica son característicos pero no específicos de enfermedades alérgicas. Los niveles elevados de IgE y lesiones eccematosas no solo están presentes en pacientes con dermatitis atópica, sino también en pacientes con inmunodeficiencias primarias como los síndromes de Hiper IgE (HIES). Estos síndromes presentan eccema, aumento de IgE sérica e infecciones recurrentes con un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo.

Otras inmunodeficiencias con defectos monogénicos asociados a eccema, niveles elevados de IgE sérica e infecciones recurrentes incluyen síndrome de Omenn (causado por mutaciones hipomórficas en genes como RAG1,RAG2, ARTEMIS, ADA y RMRP); síndrome de Wiskott Aldrich (causado por mutación en el gen WAS); disregulación inmune , poliendocrinopatía ,enteropatía, Síndrome ligado al X (IPEX: causado por mutaciones en el gen FOXP3) y Síndrome de Netherton(causado por mutación en SPINK5). Sin embargo la DA Severa, es la enfermedad más común que presenta eccema con elevación sérica de IgE.¹⁰

El diagnóstico de DA se basa en criterios clínicos, como eccema crónico pruriginoso con distribución heterogénea asociada a asma, rinitis alérgica, alergia alimentaria, dermatografismo blanco, y niveles altos de IgE. Los verdades abscesos son raros en pacientes con DA, sin embargo debido a su alteración en la inmunidad innata y disminución de la función de barrera de la piel, los

pacientes con DA están en riesgo de infecciones diseminadas virales, colonización bacteriana, resultando en infecciones estafilocócicas en piel.

La concentración sérica de IgE se puede elevar en enfermedades alérgicas, infecciones parasitarias, procesos inflamatorios, cáncer e inmunodeficiencias. La elevación extrema de la IgE sérica total arriba de 1000 IU/ml es típicamente asociada a solo pocas condiciones como: dermatitis atópica, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), infecciones parasitarias y raramente inmunodeficiencias primarias.¹⁰

Síndrome de Hiper IgE.

El síndrome de Hiper IgE fue descrito inicialmente en 1966 por Davis, Wedgwood y Schaller; los autores percibieron la similitud entre dermatitis severa asociada con abscesos fríos, atribuibles al profeta Job y entonces designado síndrome de Job. En 1972, Buckley y colegas reportaron complicaciones infecciosas en 2 niños quienes presentaron dermatitis crónica severa, fascias toscas, y un incremento en las concentraciones plasmáticas de IgE sérica, denominándolo Síndrome de Buckley. Investigaciones posteriores revelaron un incremento de concentraciones de IgE con quimiotaxis defectuosa de neutrófilos. Extensas revisiones del síndrome de Hiper IgE fueron presentadas en el año 2000 por Erlewyne-Lajeunesse y en 2005 por Grimbacher y colegas; además discusiones de la enfermedad recientemente han sido publicadas por Freeman y Holland.¹¹

Aunque los primeros datos en relación con la prevalencia de síndrome de Hiper IgE se refieren únicamente a la raza caucásica, otros informes indican su aparición en asiáticos y en poblaciones africanas. El síndrome se presenta en igual frecuencia en hombres y mujeres.

Recientes estudios han demostrado que las mutaciones hipomórficas en el gen transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) resulta en el clásico síndrome de Hiper IgE autosómico dominante. Mutaciones en STAT3 resultan en una transducción de señales defectuosa de múltiples citocinas incluyendo IL-6 e IL-22, causando deterioro de la función de linfocitos Th17, explicando la susceptibilidad a infecciones.

En 2004 Renner y cols, reportaron una forma autosómica recesiva de síndrome de Hiper IgE. Inicialmente en un solo paciente, una mutación nula en el gen de la tirosina quinasa 2 (TYK2) fue identificada. Esta deficiencia es responsable de alteración de la inmunidad innata y adaptativa debido a defectos en la transducción de señales de citocinas las cuales dependen de interferón alfa, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. En muchos, aunque no en todos los casos con patrón de herencia autosómica recesiva, existen mutaciones homocigóticas del gen del dedicador de la citocinesis (DOCK8), conduciendo a la producción alterada de una proteína implicada en la regulación del esqueleto de actina.

Autosómico Dominante.

El síndrome de Hiper IgE autosómico dominante resulta de una mutación heterocigota en el gen que codifica para el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3). La triada de síntomas encontrados en el 75% de todos los casos y en 85% de pacientes mayores a 8 años incluyen: 1) abscesos recurrentes estafilocócicos 2) infecciones recurrentes de vías respiratorias 3) incremento en las concentraciones de Inmunoglobulina E sérica.

Se ha resaltado en la literatura que el rash neonatal, es típicamente la primera manifestación de Síndrome de Hiper IgE. Interesantemente a pesar de la dermatitis crónica en el síndrome de Hiper IgE es tradicionalmente descrita como eccema, es dudoso que el rash realmente se presente como dermatitis atópica.

Los abscesos fríos, típicamente se observan en pacientes quienes no se encuentran en terapia antibiótica profiláctica, y son patognomónicos de síndrome de IgE, pero no son necesarios para el diagnóstico definitivo. Las infecciones respiratorias de repetición usualmente son causadas por *Staphylococcus aureus*, incluyendo SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), y menos frecuente por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Las Neumonías se

pueden complicar con abscesos pulmonares, bronquiectasias, fístulas broncopleurales y formación de neumatoceles. Estas lesiones predisponen a la colonización de microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Aspergillus fumigatus*. Las secuelas pulmonares invariablemente desarrollan insuficiencia respiratoria crónica y son la principal causa de mortalidad en pacientes con Síndrome de Hiper IgE.

Las infecciones de vías aéreas superiores se manifiestan como sinusitis y otitis media exudativa. Las infecciones por herpes simple son relativamente infrecuentes.

En la mayoría de los individuos afectados, las características constitucionales son notorias, como facies tosca, piel gruesa, ojos hundidos, frente prominente, prognatismo, labio inferior y pabellones auriculares gruesos, nariz ancha, distancia interalar aumentada. Las características orales y en dientes incluyen retraso en la dentición primaria, que ocurre en 71% de los pacientes después de los 8 años en el estudio de Grimbacher, además de desarrollo anormal de dentición permanente, caries dental severa con abscesos periapicales y periodontitis.

Las fracturas patológicas recurrentes, se observan en más del 50% de los pacientes. Típicamente se afectan los huesos largos, como costillas, y menos frecuentemente la columna vertebral. Más del 60% de los pacientes presentaban escoliosis.

Las complicaciones oculares reportadas fueron xantelasmas extensos, chalazión, estrabismo, desprendimiento de retina y cataratas.

Existe un incremento en la incidencia de trastornos linfoproliferativos, particularmente Linfoma No-Hodgkin y enfermedad de Hodgkin. Existen reportes de adenocarcinoma pulmonar.

Se han reportado aneurismas coronarias y ectasias identificados en pacientes con cateterismo cardiaco con Síndrome de Hiper IgE Autosómico Dominante.

Las mutaciones en STAT3 resultan en defectos en señalización de múltiples citocinas, incluyendo interleucina 6 e Interleucina 22, alterando la función de los linfocitos Th 17, explicando la susceptibilidad a infecciones.

La IgE es un monómero con peso molecular de 190,000 kDa, su concentración sérica es de 0.0003 mg/dl y tiene una vida media de 2.5 días, su producción en pacientes no atópicos es generada por linfocitos B hacia una respuesta Th1; citocinas como IFN- γ inhiben su producción, pero moléculas como IgG2 la inducen. En individuos atópicos la IgE es producida por el linfocito B, pero genera una respuesta tipo Th2 ante el estímulo de Interleucina 4.

En pacientes con Síndrome de Hiper IgE autosómico dominante se propuso recientemente que el origen puede ser una deficiencia en la producción de IFN- γ secundario a mutación en STAT3; por lo que no puede inhibirse la producción de IgE, lo que genera un incremento de la misma y altera la actividad de las células mononucleares; además, dado que el IFN- γ es el principal activador de los neutrófilos, la supervivencia y acción de éstos se ven alteradas.

Un score fue propuesto por Grimbacher aceptado por el Instituto Nacional de Salud (NIH) basado en la presencia y severidad de hallazgos clínicos y de laboratorio ha sido ampliamente usado para identificar pacientes con Síndrome de Hiper IgE. Los pacientes con una puntuación NIH mayor a 40 puntos tienen una probabilidad alta de mutaciones en STAT3.¹² Una puntuación entre 20 y 40 puntos es un diagnóstico dudoso y menor de 20 es poco probable.

Cuadro 3. Criterios de Grimbacher

Hallazgos	Puntaje									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE (nivel más alto)	< 200	299 a 500			501 a 1,000				1,001 a 2,000	> 2,000
Número de abscesos	No		1 a 2		3 a 4				> 4	
Número de neumonías	0		1		2		3		> 3	
Anomalías pulmonares	Ausentes						Bronquiectasias		Neumatocele	
Otras infecciones graves	Ausentes				Presentes					
Infección fetal	Ausente				Presente					
Eosinófilos (nivel más alto)	< 700			700/800			> 800			
Erupción neonatal	Ausente				Presente					
Eccema (peor momento)	Ausente	Leve	Moderado		Severo					
Sinusitis/otitis (peor año)	1 a 2	3	4 a 6		> 6					
Candidiasis	No	Oral, vaginal	Ungueal		Sistémica					
Dientes primarios retenidos	0	1	2		3				> 3	
Escoliosis (ángulo)	<10 años		10 a 14 años		15 a 20 años				> 20 años	
Fracturas patológicas	0				1 a 2				> 2	
Hiperextensibilidad	Ausente				Presente					
Facies	Ausente		Incompleta			Presente				
Ancho nasal interalar	< 1 DE	1-2 DE		> 2 DE						
Paladar alto	Ausente		Presente							
Anomalías línea media	Ausentes					Presentes				
Linfoma	Ausente				Presente					
Puntaje a agregar por edad	> 5 años			2 a 5 años		1 a 2 años		< 1 año		

Menos de 20 puntos: diagnóstico poco probable. Entre 20 y 40 puntos: dudoso. Más de 40 puntos: diagnóstico probable.

Hallazgos de laboratorio.

Una característica distintiva de este síndrome es un aumento de la concentración de IgE sérica superior a 2000 UI/ml, frecuentemente superior a 5000 UI/ml, y en casos individuales incluso exceder valor de 100,000 UI/ml.

El valor de 2000 UI/ml se considera el punto de corte en la escala de Grimbacher como parte del diagnóstico definitivo del síndrome; sin embargo, no en todos los pacientes, especialmente en lactantes se cumple este criterio aunque la concentración de IgE característica se puede esperar en la tercera década de la vida o incluso más tarde. Típicamente en la edad adulta, en un subgrupo de pacientes los niveles de IgE puede disminuir con la edad y puede caer dentro de un rango normal en aproximadamente 20% de los casos.

Síndrome de Hiper de IgE Autosómico Recesivo.

Los pacientes presentan mutaciones en DOCK8 (dedicador de la citocinesis 8), comparten algunas características clínicas con el síndrome autosómico dominante, como rash al nacimiento, eccema e infecciones de vías áreas superiores e inferiores recurrentes. La mayoría de los pacientes sufren otitis media, mastoiditis, sinusitis, neumonías o bronquitis con bronquiectasias. Sin embargo, las anormalidades en parénquima pulmonar incluyendo la formación de neumatoceles no se observa.

Presentan mayor predisposición a infecciones severas fúngicas infecciones virales cutáneas, infecciones por herpes simple y herpes zoster, molusco contagioso y papilomavirus.

A diferencia del autosómico dominante, no ocurren anomalías esqueléticas, fracturas patológicas, trastornos en la dentición, ni características faciales. Existe además aumento de predisposición a enfermedades alérgicas.

La mortalidad es más alta en pacientes jóvenes con sepsis, más frecuentemente que en la forma autosómica dominante.

Tabla 2. AD-HIES y AR-HIES			
Asociación genética	AD-HIES		AR-HIES
	STAT 3	DOCK8	TYK2
Mayoría mutaciones de novo	X		
Incremento de IgE	X	X	X
Eccema	X	X	X
Eosinofilia	X	X	X
Facies toscas	X		
Anormalidades esqueléticas	X		
Retención de dentición primaria	X		
Hiperlaxitud articular	X		
Neumatoceles	X		
Infecciones virales en piel		X	X
Asma		X	
Alergia a alimentos		X	
Disminución de IgM		X	
Susceptibilidad a Micobacterias			X
Susceptibilidad a Herpes Virus Simple y Molusco		X	X
Manifestaciones en SNC		X	X
Malformaciones vasculares cerebrales		X	X

AD-HIES, síndrome de Hiper IgE autosómico dominante, AR-HIES, síndrome de Hiper IgE autosómico recesivo, SNC, sistema nervioso central, Ig, inmunoglobulina. Sanny K.Chan MD, PhD, Erwin W.Gelfand, MD. Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. Immunol Allergy Clin N Am 35 (2015) 767-778

PGM 3

Las enfermedades congénitas de la glicosilación han sido descritas como causas de inmunodeficiencias primarias debido a que la glicosilación de la mayoría de receptores inmunes, inmunoglobulinas, proteínas del complemento, y citocinas son esenciales para la integridad del sistema inmune.

Mutaciones hipomórficas de PGM3 (fosfoglucomutasa 3) con patrón de herencia autosómica recesiva están asociadas con glicosilación alterada y se caracteriza por un nuevo grupo de inmunodeficiencias primarias con un síndrome de Hiper IgE. Las mutaciones en PGM3 conducen a un deterioro de la biosíntesis de UDP- GlcNAc y de estructuras tetraternarias de N-glicano alteradas. Los resultados de laboratorio en los pacientes mostraron eosinofilia, un defecto en la proliferación de células T, una relación CD4/CD8 invertida.¹³

Las anomalías inmunológicas más frecuentes son enfermedades atópicas (incluyendo dermatitis atópica, alergia a alimentos, medicamentos, asma), infecciones recurrentes en piel e infecciones pulmonares, IgE elevada y eosinofilia. Presentaron dermatitis atópica de moderada a severa, frecuentemente pliegues inguinales, en cara, cuero cabelludo, y aparece por lo general desde la lactancia hasta la etapa escolar. Existen infecciones, las más frecuentes infecciones en

piel, otitis, neumonías y abscesos subcutáneos. Pueden existir bronquiectasias. Se puede aislar *Staphylococcus aureus* en cuero cabelludo y sangre. *Enterococcus cloacae*, *Streptococcus* del grupo A, *dysgalactiae equisimilis*, y *Klebsiella pneumoniae* se aislaron de úlceras infectadas de piel, pero son menos frecuentes. Puede haber infección por Virus de Epstein Barr, Virus Sincitial Respiratorio, virus de herpes simple, virus de varicela zoster e infecciones por molusco contagioso.

La identificación de síndromes hiper IgE asociadas a mutaciones en PGM3 nos ofrecen las bases de futuros estudios en la fisiopatología y mecanismos moleculares de eccema, disregulación de IgE e incremento a la susceptibilidad de infecciones.¹⁴

Los criterios clínicos de diagnóstico probable de Síndrome de Hiper IgE según la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias, incluye IgE elevada más de 10 veces el valor normal para la edad incluyendo susceptibilidad para enfermedades infecciosas, sin evidencia de deficiencia de células T (bajo número de células T, bajo número de células T naive, reducción de proliferación) y sin evidencia de deficiencia de deficiencia de células B (bajo número de células B, hipogammaglobulinemia)¹⁵.

ANTECEDENTES

La Dermatitis Atópica Severa puede ser la primera manifestación de Inmunodeficiencias Primarias.

No hay datos específicos de la prevalencia de IDP en pacientes que presentan dermatitis atópica severa. Por otra parte, los cofactores que ayudan en la sospecha clínica de una inmunodeficiencia primaria en el fenotipo de la dermatitis atópica severa no están completamente identificados.

Aghammohammadi y cols ¹⁶ en Teherán, Irán en pacientes con Dermatitis Atópica Severa, investigaron la presencia de IDP en base a la evaluación inmunológica (humoral y celular) y de los hallazgos clínicos. De 75 pacientes, 5 (6.6%) tuvieron diagnóstico de Síndrome de Hiper IgE y 1 (1.3%) tuvo Síndrome de Wiskott Aldrich. Historia familiar de muerte familiar en la infancia temprana, historia positiva de infecciones recurrentes en piel e infecciones respiratorias, otitis media y sinusitis, fueron significativamente más altas en pacientes con diagnóstico de IDP.

La media de edad para todos los pacientes en el periodo de estudio fue de 2 años, desde los 4 meses hasta los 30 años. 71 pacientes (94.7%) fueron menores de 16 años de edad y 4 pacientes (5.3%) fueron mayores de 16 años. La consanguinidad fue documentada en 36 pacientes (48%) de los casos. 12 de 75 pacientes (16%) tuvieron historia de infecciones recurrentes en diferentes órganos.

Dado que varias IDP cursan como manifestación asociada con eccema extenso, severo, recalcitrante, acompañado de IgE elevada y eosinofilia periférica, consideramos que los pacientes con dermatitis atópica severa constituyen un grupo de riesgo para detectar IDP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Dermatitis Atópica es una enfermedad ecematososa en piel que generalmente ocurre en la infancia y en la adolescencia, caracterizada por prurito intenso, pápulas eritematosas, edema en estadios tempranos y liquenificación en estadios crónicos. Está asociado con niveles elevados de IgE. Los pacientes con Dermatitis Atópica Severa que no responden convencionalmente a los tratamientos con antihistamínicos orales y esteroides tópicos, requieren el uso de agentes inmunosupresores y terapia biológica.

La presencia de Inmunodeficiencias primarias en un paciente con dermatitis atópica severa debe de ser investigada, dado que la Dermatitis Atópica Severa puede ser la primera manifestación de estas. El diagnóstico oportuno y tratamiento de los pacientes con Inmunodeficiencias primarias son de gran importancia y el retraso en el diagnóstico está asociado con altas tasas de morbilidades y disminución en la calidad de vida, especialmente en casos con manifestaciones no infecciosas.

En el servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, tenemos un grupo de pacientes diagnosticados con Dermatitis Atópica Severa, en los cuales el diagnóstico se realiza principalmente en función de criterios clínicos, sin contar con estudios inmunológicos avanzados que sugieran la presencia de una posible Inmunodeficiencias Primaria.

Pregunta de investigación:

¿Qué proporción de pacientes diagnosticados con Dermatitis Atópica Severa presentan datos clínicos y por laboratorio sugestivos de Inmunodeficiencias Primarias?

JUSTIFICACIÓN

Actualmente en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE se atienden 22 pacientes tratados como dermatitis atópica severa.

Dado que el diagnóstico de Dermatitis Atópica se realiza en base a parámetros clínicos y estudios de laboratorio básicos que demuestren enfermedad alérgica, los estudios inmunológicos avanzados en sospecha de Inmunodeficiencias Primarias no se realizan de manera rutinaria para el diagnóstico.

Debido a que la Dermatitis Atópica Severa puede ser una manifestación de Inmunodeficiencias Primarias, cabe sospechar que habrá pacientes en nuestro servicio diagnosticados y tratados como Dermatitis Atópica Severa que en realidad sean Inmunodeficiencias Primarias. Si se realiza tal diferenciación en base a estudios inmunológicos avanzados de pacientes con sospecha clínica y por laboratorio de Inmunodeficiencias Primaria y en caso de requerirlo la aplicación de pruebas moleculares, permitiría adecuar el perfil de tratamiento, disminuir la morbilidad y complicaciones asociadas a un mal tratamiento, así como los costos de tratamiento a los que incurrimos.

Por lo anterior creemos conveniente realizar una evaluación clínica exhaustiva y complementar el diagnóstico con pruebas de laboratorio con la finalidad de identificar si estos pacientes tienen o no Inmunodeficiencias Primarias para mejorar el proceso diagnóstico dentro del servicio.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de Inmunodeficiencias Primarias en base a datos clínicos y de laboratorio en pacientes tratados como casos de Dermatitis Atópica Severa en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Encontrar evidencias sugestivas de Inmunodeficiencias Primarias por pruebas de laboratorio clínico en pacientes con Dermatitis Atópica Severa.
- 2) Determinar la proporción de pacientes tratados como Dermatitis Atópica Severa que presentan Inmunodeficiencias Primarias definidas por criterios clínicos.
- 3) Enumerar posibles señales de alarma clínica y de laboratorio sugestivas de Inmunodeficiencias Primarias en pacientes tratados como Dermatitis Atópica Severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal. Se incluyeron a 22 pacientes con diagnóstico de Dermatitis Atópica Severa. Muestra no probabilística, por conveniencia: todos los pacientes con dermatitis atópica severa activos (en seguimiento) hasta julio de 2016 en la consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores que cumplieron con los criterios de inclusión: Mujeres y hombres de 0 a 60 años, diagnosticados con Dermatitis Atópica Severa (SCORAD > 40), con concentración plasmática de Inmunoglobulina E >2000 UI/ml, score de Grimbacher (NIH) > 20 puntos y que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron pacientes con Inmunodeficiencias Secundarias.

Prevía autorización por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" se recolectó en una base de datos información sociodemográfica a partir de los pacientes (nombre, edad, género, antecedentes de consanguinidad, antecedentes heredofamiliares de atopia, antecedentes heredofamiliares de infecciones graves o fallecimientos). Se requirió el uso de expedientes clínicos de los pacientes en busca de características clínicas del padecimiento (edad de inicio de eccema, positividad a pruebas de alergia mediante pruebas cutáneas prick de alergia o IgE específica, coexistencia de otras enfermedades alérgicas (alimentarias, respiratorias (rinitis y asma), cutáneas (urticaria o eritrodermia), infecciones graves u oportunistas, aislamiento de gérmenes, historia de infecciones respiratorias y en piel, enfermedades autoinmunes, puntuación de severidad de dermatitis atópica SCORAD, puntuación de Grimbacher,

Se recolectó información de pruebas de laboratorio realizadas sobre su perfil inmunológico: Citometría Hemática en busca de eosinofilia, leucopenia y/o leucocitosis, linfopenia y/o linfocitosis, trombocitopenia y/o trombocitosis, concentraciones de Inmunoglobulinas séricas totales que incluyeron inmunoglobulina A, inmunoglobulina G, inmunoglobulina E, e inmunoglobulina M.

A los pacientes con hallazgos clínicos y por laboratorio sugestivos de inmunodeficiencias primarias se les realizó citometría de flujo de subpoblaciones linfocitarias que incluyó (células CD3+,CD4+,CD8+,CD19+,CD16+/CD56) y se trató de realizar diagnóstico de Inmunodeficiencias Primarias en base a los criterios diagnósticos internacionales de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID). (esid.org)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se archivaron en una base de datos en Microsoft Excel 2010 para Windows. Para describir las variables de la población de estudio se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS v.20 para Windows, estadística descriptiva (medidas de tendencia central y/o dispersión de acuerdo a la distribución). La información se detalló en tablas y gráficas.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecido en los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se refiere (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984), dando cumplimiento a los artículos 13 y 14 (fracción I, II, III, IV, V, VII, VIII) del TÍTULO SEGUNDO correspondiente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. De acuerdo al artículo 17 de este mismo título, el presente trabajo se considera una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO, por lo tanto, no se requiere consentimiento informado por escrito. El protocolo fue sometido al Comité Local de Investigación, para su evaluación y aprobación correspondiente.

RESULTADOS

Demografía y antecedentes

Durante el año del estudio se reclutaron 22 pacientes con dermatitis atópica severa, todos mexicanos (12 mujeres y 10 hombres, 54.5% femenino); todos vivos. Edades de 2 a 64 años (mediana de 28.5, Q1 12.5 años, Q3 50.5 años, media de 30.95 ± 20.6).

Uno de los pacientes tenía antecedente familiar de consanguinidad. No hubo antecedentes familiares de infecciones graves, fallecimientos tempranos o diagnóstico conocido de IDP. Quince pacientes (68.2%) tenían antecedente familiar de atopia.

Manifestaciones clínicas

La edad de inicio de síntomas (eccema) fue desde 1 mes hasta 43 años (mediana 7.5 años, Q1 2 años, Q3 30 años). Veintiuno de 22 pacientes (95.5%) tuvieron pruebas de alergia (IgE específica en suero y/o pruebas cutáneas) positivas. Además de la DA severa, presente en todos los sujetos, 21 pacientes (95.5%) tenían alergias respiratorias (rinitis y/o asma); tres pacientes tenían alergia respiratoria y urticaria; otros tres pacientes presentaron eritrodermia. Tres pacientes tenían alergia a alimentos.

En ninguno de los pacientes se registraron infecciones graves u oportunistas, ni se encontraron aislamientos de gérmenes. Sin embargo, 3 pacientes tenían historia de infecciones respiratorias y cutáneas. Tres pacientes tuvieron manifestaciones de autoinmunidad (fibromialgia, vitíligo y artritis reumatoide/uveítis).

Los puntajes de severidad SCORAD van de 40 a 78, con una mediana de 48 (Q1 44.75, Q3 52.75). La concentración sérica total de IgE (UI/ml) varió de 149 a 38,358 (mediana 2,334; Q1 1,065, Q3 8,780). En el puntaje del NIH para Síndrome Hiper-IgE autosómico dominante (de Grimbacher), la media y mediana fueron de 17 (± 7.08 , rango de 4 a 34).

Subgrupo de pacientes con sospecha de inmunodeficiencia

Encontramos a 5 pacientes con sospecha de inmunodeficiencias primarias (aquellos pacientes con un puntaje del NIH de 20 o más, y que tenían algún otro signo de alarma) tuvieron una mediana de edad menor (16 vs 41 años), **Ver gráfica 1**. Menos mujeres (40% vs. 59%), antecedente familiar de atopia (80% vs 35%), y uno de los pacientes tenía antecedente de consanguinidad (20% vs 0). La edad de inicio de dermatitis atópica también fue más temprana en el grupo de "sospecha de IDP" (media de 4.96 años ± 3.6 , vs. 16.64 ± 16.2). **Ver gráfica 2**

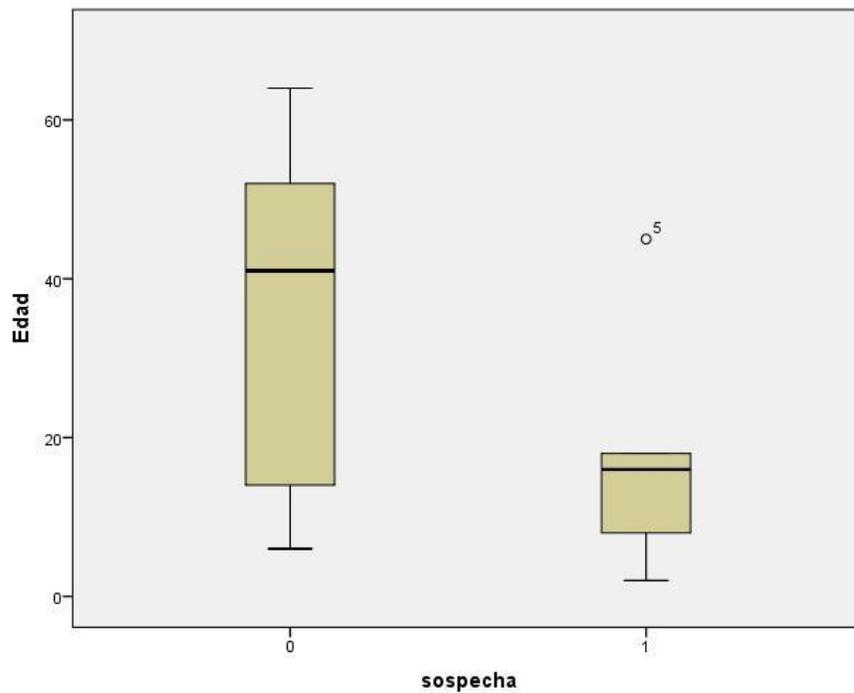
En ningún caso había antecedente familiar de infecciones graves o muertes tempranas, ni historia personal de infecciones graves o aislamientos de gérmenes oportunistas. Dos de los pacientes tuvieron antecedente de sinusitis o de otitis media (uno y uno). Uno de los 5 (20%) tuvieron antecedente de enfermedades autoinmunes (vitíligo), contra 2 de los otros 17 (11.7%). Otras manifestaciones en el grupo de pacientes con sospecha de IDP incluyeron: escarlatina, varicela, focos sépticos dentales, papulosis bowenoide, herpes genital, impétigo, otitis media y externa recurrentes.

Tres de los 5 pacientes con sospecha de IDP tuvieron eritrodermia (60% vs ninguno de los 17 restantes). El puntaje medio de SCORAD para los pacientes de este grupo fue mayor (57 ± 13.7 vs 49 ± 7.56), así como el puntaje medio del NIH (24.8 ± 5.76 vs 14.65 ± 5.71), los niveles medios séricos de IgE total (21,721 vs 3,570 UI/ml) y los conteos de eosinófilos periféricos absolutos (3,548 vs 1,013 /mm³). **Ver gráficas 3 a 6.**

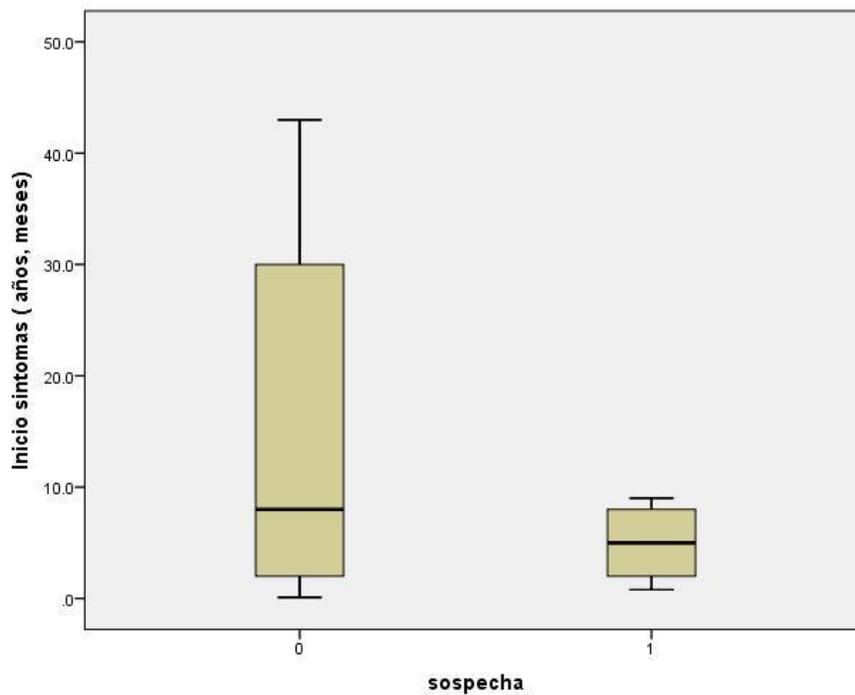
Dos pacientes con sospecha de IDP se encontraron con IgM ligeramente baja para la edad (52 mg/dl). Dos pacientes tenían IgG sérica total elevada (1,380-1,630 mg/dl). Del grupo sin sospecha de IDP, algunos pacientes tenían determinaciones séricas de IgG, IgA, e IgM normales o elevadas. Se midió linfopenia periférica absoluta de leve a moderada (de 500 a 1400/mm³) en un paciente del grupo de sospecha (20%) y 3 de los demás (17.6%). Se detectó trombocitosis (más de 450,000 plaquetas/mm³) en 3 de los pacientes con sospecha (60%) y 2 en el resto (11.7%). Ninguno tuvo trombocitopenia (menos de 150,000 plaquetas/mm³).

Se realizó Citometría de flujo para subpoblaciones linfocitarias a los 5 pacientes considerados con sospecha de IDP, y encontramos: 3 de ellos tenían CD3+ (células T) elevadas para la edad; 2 tenían CD4+ (células T helper) elevados; 3 tenían CD8+ (células T citotóxicas) elevados y sólo un paciente tenía células T CD8+ disminuidas para la edad; 2 de ellos CD16/56+ (células NK) bajas para la edad y 3 tenían CD19+ (células B) elevadas. (**Ver tabla 1**).

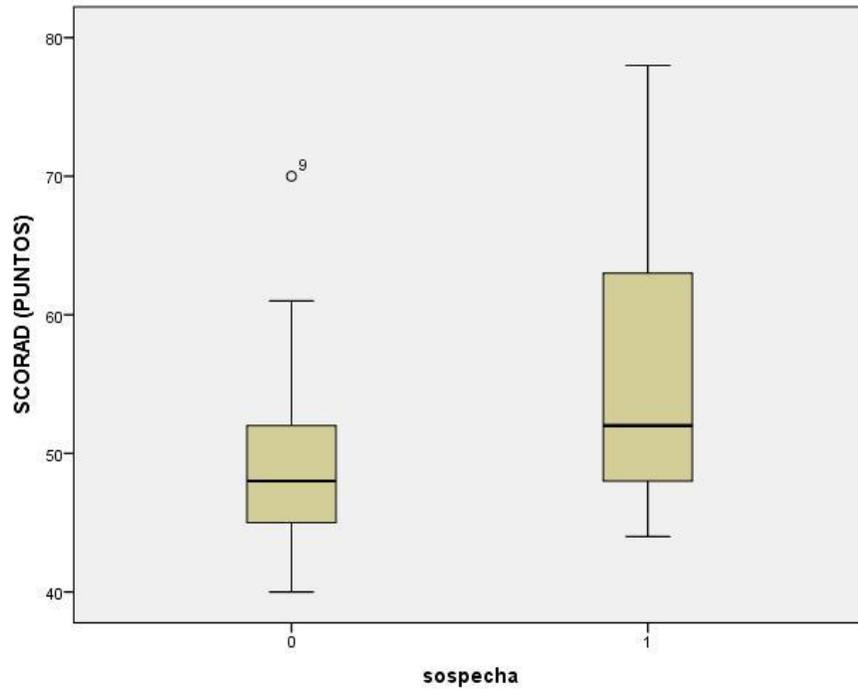
GRÁFICAS



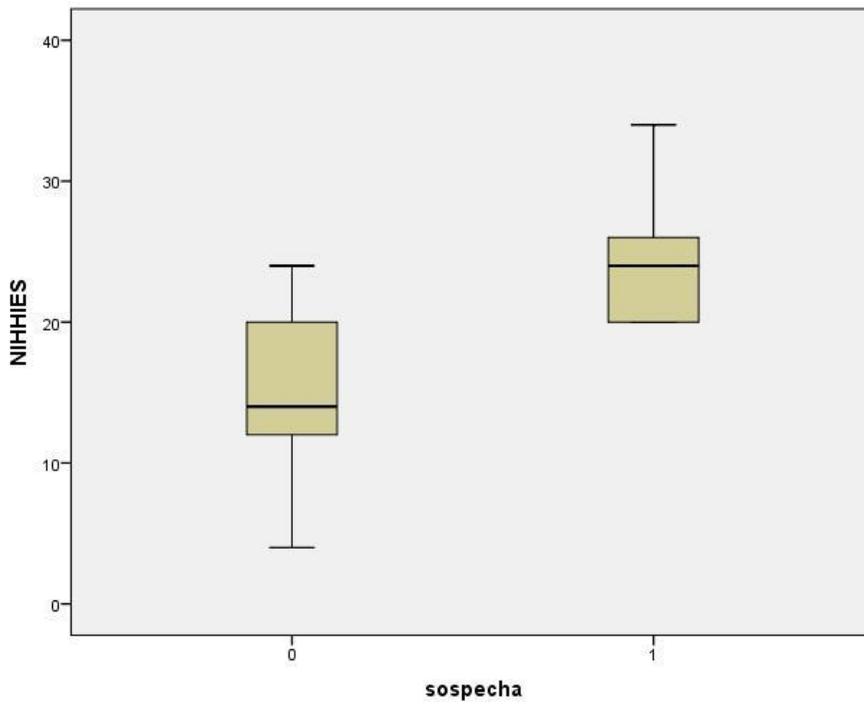
Gráfica 1. Gráfica de cajas y bigotes que muestra la dispersión de las edades entre el grupo de sospecha de IDP y el resto de pacientes.



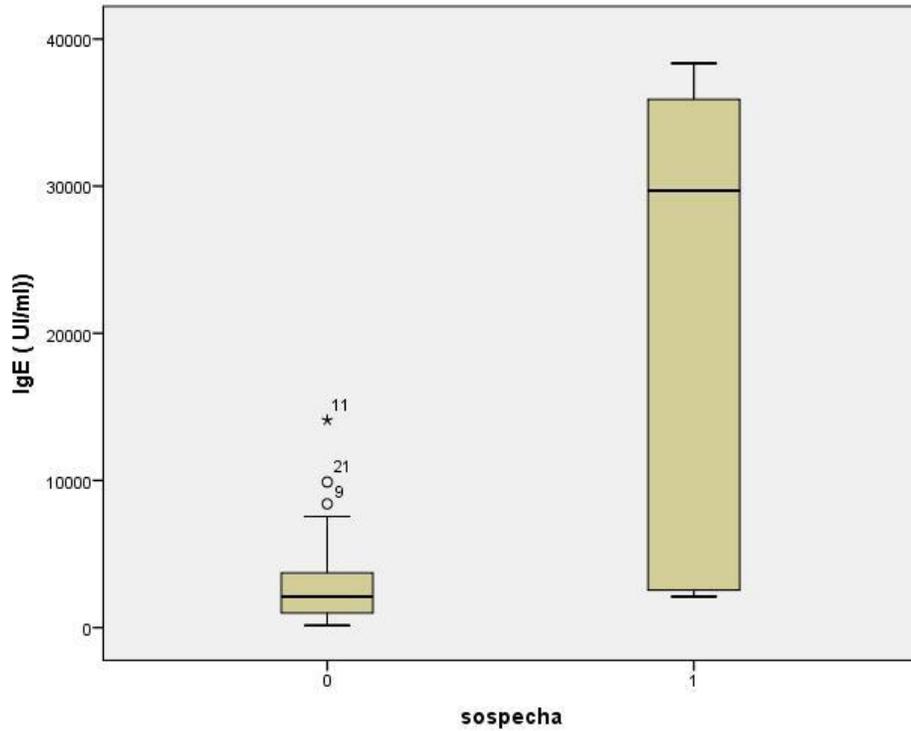
Gráfica 2. Gráfica de cajas y bigotes que muestra la dispersión de las edades de inicio de eccema entre el grupo de sospecha de IDP y el resto de pacientes.



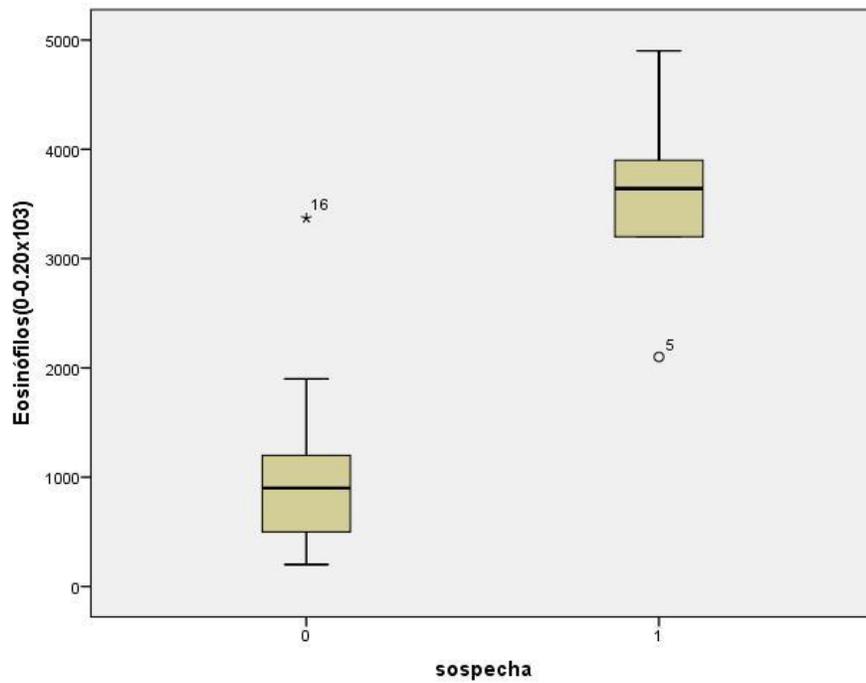
Gráfica 3. Gráfica de cajas y bigotes que muestra la dispersión del índice SCORAD entre el grupo de sospecha de IDP y el resto de pacientes.



Gráfica 4. Gráfica de cajas y bigotes que muestra la dispersión de puntos del score NIH para Síndrome de Hiper IgE AD entre el grupo de sospecha de IDP y el resto de pacientes.



Gráfica 5. Gráfica de cajas y bigotes que muestra la dispersión de niveles de IgE entre el grupo de sospecha de IDP y el resto de pacientes.



Gráfica 6. Gráfica de cajas bigotes que muestra la dispersión de niveles de eosinófilos entre el grupo de sospecha de IDP y el resto de pacientes.

Paciente	Edad	CD3+ (cel/μl)	% CD3 +	CD4 + (cel/μl)	% CD4	CD8 + (cel/μl)	% CD8	CD16+ CD56+ (cel/μl)	% CD16+ CD56+	CD19+ cel/μl)	% CD19 +
4	18 años	2640	60.7	1072	40.6	1489 ⁺	56.4	317	12	1710 ⁺	9.3
5	45 años	789	55.2	295	37.4	475 ⁺	60.3	81 ⁻	10.3	641 ⁺	9.7
6	2 meses	7695 ⁺	58.74	4132 ⁺	53.7	3109 ⁺	40.4	392	5.1	5405 ⁺	25
7	16 años	2252 ⁺	89.73	1608 ⁺	71.4	581	25.8	63 ⁻	2.8	258	14.4
8	8 años	2141 ⁺	79	1285	60	321 ⁻	15	569	9	193	11

Valores altos para la edad (⁺)
Ver referencia en ANEXOS

Valores bajos para la edad (⁻)

Tabla 1. Tabla que muestra las subpoblaciones linfocitarias del grupo de pacientes con sospecha de IDP.

DISCUSIÓN

En este estudio transversal identificamos signos sugestivos de IDP en 5 de 22 pacientes con DA severa. La citometría de flujo para subpoblaciones linfocitarias y la revisión de sus casos, incluyendo antecedentes familiares, historia personal de infecciones, otras manifestaciones asociadas, y pruebas de laboratorio rutinarias, no permitieron alcanzar un diagnóstico probable de IDP en ninguno de ellos.

Identificamos algunos atributos: demográficos, clínicos, y de laboratorio, que pudieran ser candidatos a banderas rojas para sospechar IDP en el estudio de pacientes con DA severa: edad joven, inicio temprano de síntomas, antecedente familiar, consanguinidad; eosinofilia por arriba de $3,000/\text{mm}^3$, IgE por arriba de 10,000 UI/ml, IgM baja, CD4+ o CD8+ bajas y trombocitosis. Dichos atributos deberán ponerse a prueba en estudios futuros.

Se trata del primer estudio de este tipo en nuestro país, realizado de una manera sistemática y con el apoyo de una Unidad de investigación en inmunodeficiencias con capacidad de diagnóstico molecular y genético, así como inmunólogos clínicos expertos en el campo de las IDP.

Las limitaciones de un estudio transversal son bien conocidas. La muestra relativamente pequeña, con pacientes de un solo servicio de Alergia e Inmunología Clínica, no nos permitió encontrar algún caso confirmado de IDP.

El grupo de Asghar Aghammohammadi en Teherán 2013, identificó alguna IDP (5 Síndromes Hiper-IgE y 1 Síndrome Wiskott-Aldrich) en 6 de 75 (8%) pacientes con DA estudiados en la clínica de Inmunología de 2 departamentos (Dermatología e Inmunología) de 2 hospitales de concentración.

Comparada con la población árabe en Medio Oriente, donde 25-30% de todos los matrimonios son consanguíneos, en México hay un menor coeficiente de consanguinidad. La consanguinidad en nuestro estudio fue solo presente en 1 (4%) vs 36 (48%) del estudio Iraní.

La edad media de los pacientes en nuestro estudio fue mayor comparada con su estudio (30.95 vs 2 años). En nuestro estudio solo existieron 6 pacientes menores de 16 años (27.2%) a diferencia del estudio Iraní en donde la mayoría fueron menores de 16 años (94.7%). Esto es relevante debido que el diagnóstico de IDP se realiza principalmente en población pediátrica.

Es importante considerar la posibilidad de IDP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con DA severa. Proponemos que todos los pacientes con más de 40 puntos en SCORAD y 20 en el puntaje de NIH, sean evaluados en busca de anomalías en la biometría hemática, niveles de inmunoglobulinas séricas, y citometría de flujo de subpoblaciones linfocitarias; en especial los pacientes de menor edad, con un inicio de edad temprano, antecedentes familiares o personales que sugieran inmunopatología (muertes tempranas, tendencia al sangrado, etc.), historia de infecciones recurrentes o con aislamiento de gérmenes inusuales.

Pretendemos continuar este estudio en nuestros pacientes del servicio, dando seguimiento a los 5 pacientes identificados actualmente, y evaluando los casos nuevos para incrementar la n y tener una mejor estimación de la prevalencia de IDP entre pacientes con DA severa.

En un segundo tiempo nos hemos propuesto secuenciar el DNA de los 5 pacientes el grupo de sospecha de IDP, por medio de exoma dirigido (pirosecuenciación), y descartar mutaciones en los genes conocidos causantes del cuadro clínico. El costo elevado del estudio hace prohibitiva su realización rutinaria por el momento.

CONCLUSIONES

Los pacientes con IDP pueden manifestarse a una edad temprana con eccema (extenso, severo, recalcitrante), IgE elevada, y eosinofilia periférica; igual que los pacientes alérgicos con DA severa. El pronóstico y tratamiento son distintos, por lo que es importante mantener un índice de sospecha alto para identificar a pacientes con manifestaciones asociadas y signos de alarma para IDP que pueden beneficiarse de un diagnóstico oportuno y un tratamiento específico.

En conclusión, a pesar de que en el presente estudio no pudimos corroborar ningún diagnóstico definitivo de IDP, consideramos que los pacientes con DA severa constituyen un grupo de alto riesgo para sospechar IDP como Síndrome Hiper-IgE y Wiskott-Aldrich.

BIBLIOGRAFIA

1. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are important medical and social tissue. *The lancet*. Vo 371 june 14 2008. 2039-2041.
2. Berman JJ. What are the Rare Diseases, and Why do we care? Chapter 1. Understanding the Problem. *Rare Diseases and Orphan Drugs: Keys to Understanding and Treating the common diseases*. 2014
3. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allerg Asthma Clin Immunol*. 2011;7 (Suppl 1):S11–8
4. Ramírez-López AB, Zuñiga-Lagunes CG, Martínez-Viveros A, Median- Torres EA, Murata C, Espinosa-Padilla SE, Lugo-Reyes SO. Bajo índice de sospecha para deficiencias de anticuerpos en niños sometidos a procedimientos quirúrgicos de Otorrinolaringología. *Acta Pediatr Mex*. 2016 jul;37 (4):204-214.
5. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Jean-Laurent Casanova. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology* 2015; 35 (8): 727-238
6. Coria Ramírez E, Espinosa Padilla SE, Espinosa Rosales F, Vargas Camaño ME, Blancas Galicia L. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Revista Alergia México* 2010;57 (5): 159-163.
7. Sanny K.Chan MD, PhD, Erwin W.Gelfand, MD. Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 35 (2015) 767-778.
8. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
9. Lehman H. Skin Manifestations of Primary Immune Deficiency. *Clinic Rev Allergy Immunol* (2014) 46:112-119.
10. Mogensen TH.Primary inmunodeficiencias with elevated IgE. *Int Rev Immunol* 2015;19: 1-8
11. Szczawinska-Poplonyk et al. The hyperimmunoglobulin E syndrome-clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011. 6:76
12. Vega Orozco C, Hernández Velásquez L, Segura Méndez N, Torres Salazar B. Síndrome de hiper IgE. Diagnóstico y manejo oportunos. *Revista Alergia México* 2008;55 (1):38-45
13. Sassi A, Lazaroski S. Hypomorphic homozygous mutations in phosphoglucomutase 3 impair immunity and increase serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* may 2014. Volume 133, number 5 1410-1411.
14. Yang L, Fliegau M, Grimbacher B. Hyper-IgE syndromes: reviewing PGM3 deficiency. *Curr Opin Pediatr*, 2014 Dec; 26 (6): 697-703.
15. Diagnostic criteria for Hyper IgE syndromes (HIES). ESID Registry .Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID (esid.org) July 18, 2016.
16. Aghamohammdi A, Moghaddam ZG, Abolhassani H, Hallaji Z, Mortzavi H, Pourhamdi S, Mohammadinejad P, Rezaei N. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. *Allergologia et Immunopathol (Madr)*. 2014; 42 (4):336-341.

ANEXOS

VALORES NORMALES DE LEUCOCITOS

Age	Total Leukocytes ^[*]	Neutrophils ^[†]		Lymphocytes		Monocytes		Eosinophils	
	Mean (range)	Mean (range)	%	Mean (range)	%	Mean	%	Mean	%
24 hr	18.9 (9.4–34)	11.5 (5–21)	61	5.8 (2–11.5)	31	1.1	6	0.5	2
1 wk	12.2 (5–21)	5.5 (1.5–10)	45	5.0 (2–17)	41	1.1	9	0.5	4
2 wk	11.4 (5–20)	4.5 (1–9.5)	40	5.5 (2–17)	48	1.0	9	0.4	3
1 mo	10.8 (5–19.5)	3.8 (1–8.5)	35	6.0 (2.5–16.5)	56	0.7	7	0.3	3
6 mo	11.9 (6–17.5)	3.8 (1–8.5)	32	7.3 (4–13.5)	61	0.6	5	0.3	3
1 yr	11.4 (6–17.5)	3.5 (1.5–8.5)	31	7.0 (4–10.5)	61	0.6	5	0.3	3
2 yr	10.6 (6–17)	3.5 (1.5–8.5)	33	6.3 (3–9.5)	59	0.5	5	0.3	3
4 yr	9.1 (5.5–15.5)	3.8 (1.5–8.5)	42	4.5 (2–8)	50	0.5	5	0.3	3
6 yr	8.5 (5–14.5)	4.3 (1.5–8)	51	3.5 (1.5–7)	42	0.4	5	0.2	3
8 yr	8.3 (4.5–13.5)	4.4 (1.5–8)	53	3.3 (1.5–6.8)	39	0.4	4	0.2	2
10 yr	8.1 (4.5–13.5)	4.4 (1.5–8.5)	54	3.1 (1.5–6.5)	38	0.4	4	0.2	2
16 yr	7.8 (4.5–13.0)	4.4 (1.8–8)	57	2.8 (1.2–5.2)	35	0.4	5	0.2	3
21 yr	7.4 (4.5–11.0)	4.4 (1.8–7.7)	59	2.5 (1–4.8)	34	0.3	4	0.2	3

Adapted from Cairo MS, Brauho F: *Blood and blood-forming tissues*. In Randolph AM (ed): *Pediatrics*, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2003.

* Numbers of leukocytes are $\times 10^3/\mu\text{L}$; ranges are estimates of 95% confidence limits; percents refer to differential counts.

† Neutrophils include band cells at all ages and a small number of metamyelocytes and myelocytes in the first few days of life.

VALORES NORMALES DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS

Age	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgE (IU/ml)
Cord blood (term)	1121 (636–1606)	13 (6.3–25)	2.3 (1.4–3.6)	0.22 (0.04–1.28)
1 mo ^[iii]	503 (251–906)	45 (20–87)	13 (1.3–53)	
6 wk				0.69 (0.08–6.12)
2 mo	365 (206–601)	46 (17–105)	15 (2.8–47)	
3 mo	334 (176–581)	49 (24–89)	17 (4.6–46)	0.82 (0.18–3.76)
4 mo	343 (196–558)	55 (27–101)	23 (4.4–73)	
5 mo	403 (172–814)	62 (33–108)	31 (8.1–84)	
6 mo	407 (215–704)	62 (35–102)	25 (8.1–68)	2.68 (0.44–16.3)
7–9 mo	475 (217–904)	80 (34–126)	36 (11–90)	2.36 (0.76–7.31)
10–12 mo	594 (294–1069)	82 (41–149)	40 (16–84)	
1 yr	679 (345–1213)	93 (43–173)	44 (14–106)	3.49 (0.80–15.2)
2 yr	685 (424–1051)	95 (48–168)	47 (14–123)	3.03 (0.31–29.5)
3 yr	728 (441–1135)	104 (47–200)	66 (22–159)	1.80 (0.19–16.9)
4–5 yr	780 (463–1236)	99 (43–196)	68 (25–154)	8.58 (1.07–68.9) ^[†]
6–8 yr	915 (633–1280)	107 (48–207)	90 (33–202)	12.89 (1.03–161.3) ^[‡]
9–10 yr	1007 (608–1572)	121 (52–242)	113 (45–236)	23.6 (0.98–570.6) ^[‡]
14 yr				20.07 (2.06–195.2)
Adult	994 (639–1349)	156 (56–352)	171 (70–312)	13.2 (1.53–114)

From Kjellman NM et al: Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy* 1976;6:51–59; Jolliff CR et al: Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem* 1982;28:126–128; and Zetterstrom O, Johansson SG: IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy: A diagnostic approach. *Allergy* 1981;36(8):537–547.

* Numbers in parentheses are the 95% confidence intervals (CIs).

† IgE data for 4 yr.

‡ IgE data for 7 yr.

§ IgE data for 10 yr.

|| For data on LBW preterm infants, see Ballou M et al: Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: Concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 1986;9:899–904.

**VALORES NORMALES DE SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS
POR CITOMETRÍA DE FLUJO**

Age	CD3 (Total T cell) Count ^[*] (%) ^[†]	CD4 count ^[*] (%) ^[†]	CD8 Count ^[*] (%) ^[†]	CD19 (B cell) Count ^[*] (%)
0–3 mo	2.50–5.50 (53–84)	1.60–4.00 (35–64)	0.56–1.70 (12–28)	0.12–2.10 (14–76)
3–6 mo	2.50–5.60 (51–77)	1.80–4.00 (35–56)	0.59–1.60 (12–23)	0.00–2.80 (00–84)
6–12 mo	1.90–5.90 (49–76)	1.40–4.30 (31–56)	0.50–1.70 (12–24)	0.02–2.30 (01–80)
1–2 yr	2.10–6.20 (53–75)	1.30–3.40 (32–51)	0.62–2.00 (14–30)	0.00–2.30 (00–80)
2–6 yr	1.40–3.70 (56–75)	0.70–2.20 (28–47)	0.49–1.30 (16–30)	0.02–1.40 (02–76)
6–12 yr	1.20–2.60 (60–76)	0.65–1.50 (31–47)	0.37–1.10 (18–35)	0.00–0.74 (00–67)
12–18 yr	1.00–2.20 (56–84)	0.53–1.30 (31–52)	0.33–0.92 (18–35)	0.00–0.39 (00–60)
Adult ^[‡]	0.70–2.10 (55–83)	0.30–1.40 (28–57)	0.20–0.90 (10–39)	0.10–0.50 (6–19)

From Shearer WT et al: Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:973–980.

* Absolute counts (number of cells per microliter ? 10^{-3}).

† Normal values (10th to 90th percentile).

‡ From Comans-Bitter WM et al: Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1997;130(3):388–393.