



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Características clínicas, distribución y evolución en niños con inmunodeficiencias primarias con manifestaciones oncológicas, la experiencia de cuatro décadas del Instituto Nacional de Pediatría

## TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

**DRA. CORIN ESPAÑA CABRERA**

TUTOR DE TESIS

DR. SAÚL OSWALDO LUGO REYES

CO-TUTORES

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA

DRA. SARA ESPINOSA PADILLA



CIUDAD DE MÉXICO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



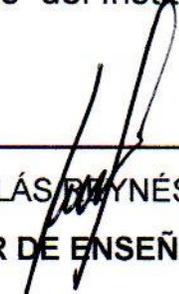
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

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

Características clínicas, distribución y evolución en niños con inmunodeficiencias primarias con manifestaciones oncológicas, la experiencia de cuatro décadas del Instituto Nacional de Pediatría



---

Dr. JOSÉ NICOLÁS RYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA



---

DR. SAÚL OSWALDO LUGO REYES  
TUTOR DE TESIS



---

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA  
CO-TUTOR DE TESIS



---

DRA. SARA ESPINOSA PADILLA  
CO-TUTOR DE TESIS

## DEDICATORIAS

A mis padres, hermanas y hermano, mi sostén siempre.

A mi esposo y mis hijas por que son el motor de mi vida.  
Gracias por tanto.

A mis maestros.

A todos mis pacientes, por permitirme aprender de ellos.

## ÍNDICE.

Resumen.....	5
Título e Investigadores .....	7
Antecedentes .....	8
Justificación.....	19
Objetivos.....	19
Hipótesis.....	20
Material y métodos.....	21
Análisis estadístico.....	22
Ética.....	23
Resultados.....	24
Discusión.....	32
Referencias bibliográficas.....	35

## **Características clínicas, distribución y evolución en niños con inmunodeficiencias primarias con manifestaciones oncológicas, la experiencia de cuatro décadas del Instituto Nacional de Pediatría.**

España-Cabrera C, Lugo-Reyes SO, Yamasaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE, Murata C, Espinosa-Rosales FJ.

### **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional para Inmunodeficiencias primarias (IDP), que además de presentar susceptibilidad aumentada a las infecciones, pueden acompañarse frecuentemente de otras manifestaciones, atribuibles a defectos en la maduración o regulación de la inmunidad, tal como manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias, alérgicas y oncológicas.

**MÉTODOS:** Se analizaron 161 expedientes de pacientes con inmunodeficiencia primaria, atendidos en la clínica de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, del periodo de 1970-2010, las variables principales fueron: sexo, edad, lugar de origen, antecedente de consanguinidad o endogamia, Historia Familiar de IDP, Diagnóstico de IDP, edad de inicio de las infecciones, tipo de manifestaciones y su presentación, recaída, edad de defunción y causa.

**RESULTADOS:** Se describieron 161 pacientes, con predominio de varones en una relación de 2:1 predominio en varones 2:1. La deficiencia de anticuerpos, los síndromes bien definidos y los trastornos de la fagocitosis fueron los grupos de inmunodeficiencias primarias con mayor número de casos reportados con 29.8%, 26.1% y 26.7% respectivamente. La supervivencia al momento del estudio fue de 86.4%. Las causas más frecuentes de defunción fueron choque séptico y neumonía. Las infecciones más frecuentes fueron de vías respiratorias superiores e inferiores y las bacterias gram negativas fueron las mayormente aisladas. Dentro de las manifestaciones no infecciosas, 4 pacientes (2.4%) desarrollaron malignidad, con una prevalencia del 2.5%. Leucemia linfoblástica en dos pacientes, linfoma de Burkitt tipo III, Linfoma difuso de células grandes inmunofenotipo B, fueron las neoplasias asociadas. Las inmunodeficiencias asociadas fueron ataxia telangiectasia y el síndrome infoproliferativo ligado al X tipo 1. Un paciente vivo al momento del estudio y 3 fallecidos.

**CONCLUSIONES:** El cáncer en nuestra serie, resultó menos frecuente que lo previamente reportado en otras series. Sin embargo, las infecciones crónicas y la edad en aumento son asociadas a un incremento en la incidencia de malignidad, y en nuestro hospital solo damos seguimiento hasta los 18 años de edad, lo cual puede contribuir a los resultados obtenidos en nuestra serie.

Clinical features, distribution, and evolution in children with primary immunodeficiency and oncologic manifestations. The experience of four decades in the National Institute of Pediatrics.

España-Cabrera C, Lugo-Reyes SO, Yamasaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE, Murata C, Espinosa-Rosales FJ.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The National Institute of Pediatrics is a national reference center for primary immunodeficiencies, (PID), that besides increasing susceptibility to infections, may be followed by other clinical expressions, attributable to maturation and immunity regulation defects, such as autoimmune, auto-inflammatory, allergic and oncological manifestations.

**METHODS:** The clinical records of 161 patients with PID treated at the Immunology clinic of National Pediatrics Institute in the period between 1970-2010 were analyzed. The main variables were: sex, age, place of origin, history of consanguinity or inbreeding, family history of PID, PID diagnosis, age at onset infection, type of manifestations and age of presentation and relapse, as well as, age and cause of death.

**RESULTS:** We described 161 patients, male prevalence, in 2:1 ratio. Predominantly antibody deficiency, well defined syndromes and disorders of phagocytosis were the PID groups with the highest number of reported cases with 29.8%, 26.1% and 26.7 % respectively. Survival at the time of the study was 86.4%. Most frequent causes of death were septic shock and pneumonia. Most frequent infections were upper and low respiratory infections and gram-negative were the most frequently isolated bacteria. Within the non infectious manifestations, 4 patients (2.4%), developed malignancy, with a 2.5% of prevalence. Lymphoblastic leukemia in two patients, Burkitt lymphoma type III, and diffuse lymphoma immunophenotype B, were the malignancies associated. The PID associated were ataxia telangiectasia and lymphoproliferative syndrome x linked type 1. One patient alive at the time of the study, 3 death.

**CONCLUSIONS:** Cancer in our series, resulted less frequent than the reported in other series. However, chronic infections and increasing age, are associated to an increment in malignancy incidence, and in our hospital, we just give follow up until 18 years old, which may contribute the results obtained in our series.

## 1. TÍTULO

Características clínicas, distribución y evolución en niños con Inmunodeficiencias primarias con manifestaciones oncológicas. La experiencia de cuatro décadas del Instituto Nacional de Pediatría.

## 2. INVESTIGADORES

Dra. Corin España Cabrera (Tesisista) \*

Dr. Saúl Oswaldo Lugo Reyes (Tutor)\*\*

Dr. Marco Antonio Yamasaki Nakashimada (Cotutor)\*

M en RN. Chiharu Murata (cotutor)\*\*\*

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla (coordinadora)\*\*

\*Servicio de Inmunología Clínica

\*\*Laboratorio de Investigación en Inmunodeficiencias primarias

\*\*\*Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría

### 3. ANTECEDENTES

La principal función del sistema inmunológico es mantener la homeostasis, que incluye reconocer y reaccionar contra antígenos no propios y contrarrestar daños asociados con infección, y reconocer y tolerar auto-antígenos específicos; el incumplimiento de estas funciones lleva a disregulación inmune manifestada por inmunodeficiencia, autoinmunidad, autoinflamación con manifestaciones asociadas a formación de granulomas y enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad alérgica y neoplasias <sup>[1, 2]</sup>.

Las Inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades resultantes de defectos genéticos en el desarrollo y la maduración de células del sistema inmunológico a nivel innato y adaptativo. En la actualización del Comité de Expertos sobre las Inmunodeficiencias primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, 2011 utilizada al momento de la realización de este estudio, se revisaron y clasificaron más de 150 inmunodeficiencias primarias (**IDP**), en 8 grupos: 1. Inmunodeficiencias combinadas, 2. Síndromes bien definidos con Inmunodeficiencia, 3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos 4. Enfermedades de disregulación inmune, 5. Defectos congénitos de fagocitosis en número, función o ambos 6. Defectos en inmunidad innata, 7. Trastornos autoinflamatorios, y 8. Deficiencias de complemento <sup>[8]</sup>.

La prevalencia exacta en la población general es desconocida, pero se estima en general que afectan a 1 por 10,000 a 1: 50,000, esto difiere de acuerdo con el grupo étnico y ciudad. A pesar de que estos padecimientos parecen ser raros, el número de pacientes diagnosticados ha ido en aumento en los últimos años. El diagnóstico temprano depende de la capacidad del médico de reconocer las primeras manifestaciones clínicas, y las infecciones son el sello de las inmunodeficiencias <sup>[3]</sup>. La incidencia exacta de cada subtipo de inmunodeficiencia forma la base de datos (en línea [www.esid.org/registry](http://www.esid.org/registry)), de la sociedad Europea para inmunodeficiencias, la cual ha mostrado que las deficiencias humorales, los síndromes bien definidos, alteraciones de fagocitosis, las inmunodeficiencias

celulares, deficiencias de complemento, desregulación inmunitaria y los no clasificados, constituyen el 67%, 12%, 11%, 7%, 1%, 1% y 1% respectivamente de las inmunodeficiencias primarias<sup>[6]</sup>.

Estas enfermedades se caracterizan por tener un amplio espectro de manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio. En la mayoría de los casos hay una susceptibilidad incrementada a infecciones, pero pueden presentarse también con manifestaciones de autoinmunidad, malignidad, atopia y autoinflamación <sup>[7-9]</sup>.

## MANIFESTACIONES ONCOLOGICAS

El cáncer ha sido citado como la segunda causa de muerte después de las infecciones, tanto en niños como en adultos con IDP. Al parecer existe una compleja relación entre IDP, las infecciones virales a las cuales son susceptibles los pacientes con IDP, y el desarrollo de cáncer. Cuando la inmunovigilancia falla, mas marcadamente en células con potencial antigénico fuerte y que son sometidos mediante inducción viral, es sin duda un factor principal. Como soporte a esta aseveración, el subtipo más común de cáncer es el linfoma, una malignidad relacionada inmunológicamente. Además, el desarrollo de malignidad en pacientes inmunocomprometidos frecuentemente se correlaciona con procesos infecciosos, sean *de novo*, reactivaciones, o crónicos. Algunos estimados sugieren que más del 20% de los carcinomas en pacientes con IDP son inducidos por procesos infecciosos, siendo el virus de Epstein-Barr (VEB) un cofactor particularmente bien establecido para cáncer, especialmente linfomas asociados a IDP <sup>[41]</sup>.

### Malignidad asociada a VEB

Hasta mediados de 1970, las 2 hipótesis que prevalecían sobre el papel oncogénico del VEB eran, primero, que jugaba un papel fundamental en malignidad, y alternativamente, que la presencia de Inmunodeficiencia jugaba un papel principal en el desarrollo de ciertas malignidades. En apoyo de la última

hipótesis, en 1975 apareció el primer reporte de Síndrome Linfoproliferativo ligado al X, en que los pacientes desarrollan mononucleosis infecciosa fatal, linfoma, o agammaglobulinemia adquirida, seguidas de la infección por VEB [42].

Los pacientes con inmunodeficiencia son inherentemente susceptibles a complicaciones por infecciones primarias o secundarias del VEB. Puede ser adquirido de forma natural o mediante trasplante de tejidos o transfusiones sanguíneas. Aunque el VEB puede infectar linfocitos T y células epiteliales, tiene una afinidad particular por linfocitos B, los cuales actúan como reservorio del virus. De esta manera, los linfomas de células B son las malignidades predominantes asociadas a infecciones por VEB. El VEB provoca un estímulo inmunológico potente, inicialmente activando proliferación de linfocitos B, con la producción de anticuerpos VEB específicos y no específicos. Esta fase está seguida de una respuesta celular inmunitaria que involucra linfocitos T citotóxicos (CTLs). En el huésped sano, varios componentes VEB específicos actúan sinérgicamente para mantener al virus en latencia después de la infección primaria. La ausencia de una respuesta adecuada de los CTLs, ya sea debida a un defecto inmunológico primario o secundario, puede llevar a una proliferación de linfocitos B inducida por VEB [41].

Los pacientes con Síndrome Linfoproliferativo ligado al X poseen un defecto en la proteína SAP, codificada por el gen *SH2D1A*, que resulta en disrupción severa en la función de los CTLs y consecuentemente incapacidad para atacar infección primaria por VEB. Más de la mitad de los pacientes no sobreviven a la infección aguda, y los que sobreviven desarrollan hipogammaglobulinemia y/o linfoma. Los niños con XLP que son infectados por VEB, exhiben un rápido desarrollo de un síndrome de mononucleosis infecciosa, el cual está caracterizado por expansión policlonal masiva de células infectadas por VEB. Esta expansión provoca proliferación incontrolada de CTLs que, en el paciente afectado por XLP, son incapaces de controlar la proliferación de linfocitos B. La expansión policlonal lleva a expansión oligoclonal y finalmente monoclonal de células B. El único

tratamiento potencialmente curativo para XLP es el trasplante alogénico de células madre [41].

El trastorno linfoproliferativo postrasplante, es una enfermedad linfoproliferativa desencadenada por VEB, que se cree está mediada por activación de la vía de señalización NF $\kappa$ B, a través de las proteínas de membrana 1 y 2A (LMP1 y LMP2A). El VEB parece facilitar la supervivencia celular en centros germinales de células B que no poseen un receptor funcional de célula B, en donde LMP1 y LMP2A reemplazan señales de supervivencia inducidas por BCR activado y receptores de CD40. Un factor contribuyente es supresión iatrogénica de la inmunidad mediada por linfocitos T después del procedimiento de trasplante, y con la consecuente incapacidad de los pacientes para controlar infecciones por VEB. Similar a lo que ocurre con los pacientes con XLP, los pacientes inician con una rápida expansión de linfocitos B infectados inicialmente como reacción policlonal, y con el tiempo estas expansiones se tornan oligoclonales y al final monoclonales [41].

La relación entre linfoma de Hodgkin (LH) y VEB se sospechó durante largo tiempo, y se estima que de un 40- 50% de los casos de LH son VEB-positivos. Aunque el VEB es responsable de muchos casos de enfermedad linfoproliferativa en individuos inmunocomprometidos, un número substancial de cáncer en pacientes con IDP, no están relacionados con VEB o algunos otros agentes infecciosos. Este hecho sugiere interacciones más complejas entre factores tales como genes de supresión alterados (BCL6, P53), virus oncogénicos (VEB, Herpes virus 8), inmunovigilancia alterada, y estimulación antigénica crónica. La combinación de estos factores incrementan el riesgo de malignidad [41].

#### Malignidades comúnmente asociadas a IDP

El linfoma no Hodgkin (LNH) y la enfermedad de Hodgkin (HD), son 2 de las malignidades más comunes vistas en los pacientes con IDP. Suman el 48.6% y 10% respectivamente de las malignidades en los pacientes con IDP, de acuerdo con el Registro de cáncer en inmunodeficiencias en la universidad de Minnesota.

El LNH representó 28% de los casos de cáncer en IDP reportados en la Sociedad Australiana de Inmunología clínica y Alergia (ASCIA) (1990-2008) [41].

### Linfoma No Hodgkin

El LNH en pacientes inmunocomprometidos frecuentemente muestra histologías de alto grado y una predilección por sitios extranodales tal como tracto gastrointestinal, pulmones, y sistema nervioso central. El desarrollo de LNH puede ser precedido de hiperplasia reactiva policlonal de células B, ocasionalmente con características oligoclonales en tejido linfoide. El linfoma difuso de células B es el subtipo más común de LNH en pacientes con IDP. Comparado con pacientes no inmunodeficientes, el LNH en pacientes con IDP se caracteriza por una alta prevalencia en sexo masculino y una edad mediana al diagnóstico. El VEB es un factor común pero no universal en LNH, particularmente en fenotipos de células B. 30-60% de los pacientes con IDP con enfermedad linfoproliferativa de células B es positiva para VEB [41].

### Enfermedad de Hodgkin

Los pacientes inmunodeficientes con LH tienden a ser significativamente más jóvenes que los pacientes con LH no inmunodeficientes. Se ha observado que los pacientes con IDP logran remisión mas difícilmente, y con una probabilidad de supervivencia a 5 años menor en relación a los no inmunodeficientes [41].

### Patrones de malignidad y características en subtipos específicos de IDP

En décadas recientes, el manejo de las IDPs ha logrado avances significativos en la prevención y manejo de infecciones, incluyendo mejoría en la accesibilidad y conveniencia de la terapia de reemplazo con Gammaglobulina. Como resultado, en niños con IDP la sobrevivencia ha aumentado. De cualquier manera este progreso en la longevidad ha sido acompañado de la emergencia del cáncer desarrollándose en niños con IDP, como la complicación que mas

amenaza la vida de los pacientes con IDP, después de las infecciones. El riesgo de cáncer en pacientes con IDP se estima en un rango de 4 a 25%, aunque puede ser más alto en algunos tipos de IDP <sup>[41]</sup>.

Más de la mitad de los casos relacionados con IDP se han reportado en pacientes con Ataxia Telangiectasia (AT) e inmunodeficiencia común variable (IDCV). Un tercio está asociado con Síndrome Wiskott-Aldrich (WAS), inmunodeficiencia combinada severa (SCID) y deficiencia selectiva de IgA. En la mayoría de las inmunodeficiencias con cáncer, la función de las células B es al menos parcialmente defectuosa, mientras que la función de las células T, varía de normal a afectada. El LNH es la malignidad predominante en AT, IDCV, WAS e inmunodeficiencia combinada severa. Se han encontrado similitudes en los linfomas que ocurren en pacientes con AT, IDCV, WAS y SCID; su frecuencia aproximada es del 13%, frecuentemente se desarrollan en linfocitos B y son extranodales <sup>[41]</sup>.

Ataxia-Telangiectasia es un trastorno autonómico recesivo caracterizado por ataxia cerebelar progresiva, que se presenta en la infancia, telangiectasia oculocutánea y disartria. Las células de estos pacientes poseen defectos en la habilidad para activar puntos de reparación del ciclo celular que siguen a la exposición a radiaciones (radiación y/o agentes radio-miméticos), debido a mutaciones del gen *ATM*. Miembro de la familia molecular de las fosfatidil-inositol cinasas, dicho gen normalmente actúa como sensor de rompimiento de DNA de doble cadena, y la producción de leucemia se cree es debida a la excesiva producción de translocaciones. La AT posee la incidencia más alta de malignidad de todas las IDPs, la incidencia se calcula en 40%. Leucemias y linfomas prevalecen, apareciendo en pacientes con AT en tasas de hasta 500 veces más, y 300-750 veces, respectivamente, que la población general. El registro ASCIA reportó el linfoma de células B como la malignidad más frecuente. Las malignidades linfoideas aparecen alrededor de la adolescencia, aunque hay reportes de leucemias previo a diagnóstico de AT <sup>[41]</sup>. Tasas altas de cáncer epitelial también ocurren en esta población, con un desarrollo potencial de tumores

secuenciales múltiples. Los pacientes representan un reto para el manejo tradicional del cáncer. Son inusualmente sensibles a radiaciones, y las dosis convencionales de terapia de radiación pueden llevar a daños severos en tejidos normales.

En la inmunodeficiencia común variable, las manifestaciones incluyen LNH y carcinoma gástrico, junto con hipogammaglobulinemia, infecciones sinopulmonares recurrentes, autoinmunidad, y malabsorción. La alta incidencia de malignidad gástrica puede estar parcialmente relacionada con tasas elevadas de colonización por *Helicobacter pylori* y alteraciones en el gen *TP53* (supresor). La incidencia se estima en 2.5 % en pacientes diagnosticados antes de los 16 años, y una incidencia de 8.5% en los pacientes diagnosticados en edades más tardías. El riesgo incrementado de cáncer gástrico en IDCV, ha sido relacionado con diversos factores, incluyendo anemia perniciosa, atrofia gástrica, aclorhidria, disminución de IgA sérica, e infección crónica por *Helicobacter pylori*. Se ha recomendado monitorización de HP y seguimiento endoscópico. Un subtipo de LNH de células BN conocido como tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), o linfoma marginal extranodal, surge secundariamente a inflamación crónica o estimulación autoinmune. Los casos de linfoma MALT son raros. El virus herpes tipo 8, también ha sido implicado como un factor potencialmente causal de enfermedad linfoproliferativa en pacientes con IDCV [41]. El primer caso de carcinoma neuroendocrino asociado a IDP fue por primera vez descrito en un paciente con IDCV [43].

En el caso de deficiencia selectiva de IgA el reporte de cáncer en estos pacientes parece ser menor, aunque puede deberse a falta de reconocimiento de la IDP. Asimismo, la deficiencia de IgA puede estar inducida por el cáncer o tratamientos para el mismo, por lo que es difícil su reconocimiento. Las malignidades reportadas son similares a aquéllas en los pacientes con IDCV, especialmente malignidades epiteliales y carcinoma gástrico [41].

El Síndrome Wiskott-Aldrich (WAS), incluye inmunodeficiencia combinada progresiva y, subsecuentemente, linfomas B relacionados con VEB. La

susceptibilidad a desarrollo tumoral puede estar relacionada en parte a función defectuosa de células Natural Killer, así como otras alteraciones en la autorregulación inmunitaria. La proteína WASp se encuentra implicada en regulación de citogénesis y estabilidad genómica en células humanas; es decir, en homeostasis celular. Esta actividad puede explicar el hecho de que los pacientes son susceptibles a malignidad linfoproliferativa. Las tasas reportadas de malignidad en los pacientes con WAS, varían de un 13 a 23%. Hasta un 90% del cáncer en esta población son leucemias, mielodisplasia o linfoma (frecuentemente relacionado a VEB), y usualmente diagnosticados durante adolescencia o edad adulta joven, aunque pueden ocurrir en la infancia<sup>[41]</sup>.

La enfermedad linfoproliferativa ligada al X (XLP) se caracteriza por extrema susceptibilidad a infección por VEB, debido a mutaciones en el gen responsable. Los pacientes con XLP1 pueden desarrollar mononucleosis infecciosa fulminante; los que sobreviven, progresarán a linfoma de células B e hipogammaglobulinemia adquirida, o enfermedad linfoproliferativa, que va desde vasculitis linfoproliferativa a linfoma. La enfermedad linfoproliferativa ha sido reportada en un 30% de los casos de XLP1, diagnosticada alrededor de los 6 años de vida, y generalmente tipificado, como linfoma de Hodgkin de células B de alto grado frecuentemente extranodal, y comúnmente involucra intestino. XLP debe sospecharse en cualquier niño tratado para linfoma con quimioterapia estándar y quien desarrolla un segundo linfoma no considerado recaída <sup>[41]</sup>.

El Síndrome de Hiper-IgM Ligado al X es debido a expresión alterada de CD40L en linfocitos T activados. Se caracteriza por defectos severos en inmunidad celular y humoral, niveles séricos disminuidos de IgG e IgA, y normales o elevados de IgM. Otras manifestaciones son falla del crecimiento, neutropenia persistente o cíclica, estomatitis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, y colangitis esclerosante, además de riesgo elevado de carcinomas que afectan hígado, páncreas, árbol biliar, y células neuroectodérmicas endócrinas. Los tumores frecuentemente son precedidos de colangiopatía crónica y/o cirrosis. El carcinoma

neuroendocrino al parecer está asociado a síndrome de Hiper-IgM más frecuentemente que a cualquier otro tipo de IDP [44] .

#### Carcinoma neuroendocrino en pacientes con Síndrome Hiper-IgM

Caso No	Edad Dx de NEC	órganos afectados	Supervivencia
1	7 años	Páncreas, hígado, íleo, nodos linfáticos	Fallecido
2	14 años	Páncreas, hígado	Vivo
3	14 años	Páncreas, hígado, íleo, pulmón, nodos linfáticos	Fallecido
4	16 años	Páncreas, hígado.	Fallecido
5	21 años	Páncreas, hígado	Fallecido
6	22 años	Colon, peritoneo	Fallecido
7	10 años	Páncreas	Desconocido
8	22 años	Hígado, peritoneo	Desconocido
9	24 años	Duodeno, hígado, nodos linfáticos	Desconocido

Inmunodeficiencia combinada severa, que constituye la forma más severa de IDP, conlleva un número de síndromes genéticos distintos, asociados con afección severa de inmunidad humoral y celular. Las manifestaciones aparecen los primeros meses de vida e incluyen infecciones severas y recurrentes bacterianas, fúngicas o virales, falla del crecimiento, diarrea, rash [41]. La malignidad se estima que ocurre en 1.5 % de los casos y primariamente se manifiesta como LNH, pero la EH y leucemia también han sido reportados, los niños con IDCS raramente viven más de 2 años sin trasplante de médula ósea o terapia génica (aplicable para algunas IDP) [41].

Hipoplasia de cartílago/cabello es una enfermedad autosómica recesiva que resulta en extremidades cortas, enanismo, y cabello escaso, así como inmunidad alterada, usualmente celular ó humoral. Es extremadamente rara, con la

incidencia más alta en comunidades Amish de los Estados Unidos, o población Finís. Las malignidades más asociadas con LNH y carcinoma basocelular. La incidencia de cáncer en esta población se reporta en 7 veces más que la población general. El diagnóstico se realiza alrededor de los 15-45 años y el pronóstico es generalmente pobre <sup>[41]</sup>.

Síndrome de Nijmegen, es una enfermedad autosómica recesiva, relacionada con AT. El gen responsable es el gen *NBN* (*NBS1*, nibrina o P95), que se cree es un componente del mismo complejo de proteína que el gen de AT, que codifica proteínas que contribuyen a múltiples subunidades proteicas, involucradas en corrección de aberraciones cromosómicas inducidas por radiación. Comparte algunas características con AT, incluyendo defectos en inmunidad celular y humoral, radiosensibilidad, inestabilidad cromosómica, y predisposición a malignidad. La inmunodeficiencia generalmente severa y caracterizada por inmunodeficiencia humoral (agammaglobulinemia, deficiencia de IgA e IgG2 e IgG4) y celular. Tiene características físicas como microcefalia, estatura corta, y facies de “pajarito”. Los pacientes desarrollan linfoma en etapas tempranas <sup>[41]</sup>.

Neutropenia congénita grave (SCN) es un trastorno heterogéneo caracterizado por alteración en la maduración mielopoyética en la etapa de promielocito/mielocito y con cuentas de neutrófilos en sangre periférica de 500 a 1000/ $\mu$ l. Las manifestaciones son infecciones severas recurrentes durante la infancia. Mutaciones del gen *ELA2*, se relacionan en 50% a 60% de los casos. El tratamiento con estimulante de colonia de granulocitos es generalmente efectivo para elevar la cuenta de neutrófilos y minimizar el riesgo de infección. Los pacientes con SCN se encuentran bajo riesgo elevado de leucemia, la cual es predominantemente leucemia mieloide aguda, pero también leucemia linfocítica aguda, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia bifenotípica. El registro Internacional de neutropenia severa crónica, reveló una significativa e importante correlación entre la dosis de Factor estimulante de colonia de granulocitos y el desarrollo de leucemia en estos pacientes <sup>[41]</sup>.

En los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se ha reportado un riesgo alto para desarrollo de tumores sólidos. Reportes aislados a la fecha incluyen retinoblastoma, melanoma maligno, rabdomiosarcoma hepático, glioblastoma multiforme, leucemia linfoblástica aguda y linfoma Hodgkin, y se reportó un caso de linfoma de Hodgkin esplénico en un paciente de 20 años [45]. La hipótesis es que los pacientes con EGC, muestran citotoxicidad deficiente sobre células cancerosas. Se ha propuesto también una asociación entre polimorfismos de los componentes de la vía oxidativa (CYBA y AKR1A1) y el desarrollo de linfoma de Hodgkin [45].

El carcinoma escamoso cutáneo SCC es extremadamente raro en niños, ocurre después de inmunodeficiencia secundaria a inmunodepresión en pacientes órgano trasplantados, o pacientes con infección por HIV o leucemia, pero no ha sido reportado en IDP además de en epidermodisplasia verruciforme. La deficiencia de Interferón receptor 2 (IFNGR2) es una IDP muy rara, que confiere predisposición casi selectiva para micobacterias. Se reporta un carcinoma escamoso cutáneo en un paciente de 17 años con deficiencia de IFN $\gamma$ R2. A los 17 años desarrolla lesiones multifocales de SCC bien diferenciado en cara y ambas manos, y el paciente fallece a los 20 años por SCC diseminado [46].

El Linfoma de Hodgkin reportado en IDP es usualmente extranodal y frecuentemente LNH de células B difuso. El linfoma de Burkitt, linfoma No Hodgkin de bajo grado y Linfoma No Hodgkin de células T, son raros en IDP. Se reporta primer caso de Linfoma No Hodgkin difuso de células B con involucro de ambos pulmones y cerebro en un paciente con IDCS (no categorizada). Los linfomas de SNC son más comunes en pacientes con IDP en comparación con linfomas primarios pulmonares, los cuales constituyen menos del 0.4% de todos los linfomas No Hodgkin de todas las neoplasias pulmonares [43].

#### **4. JUSTIFICACION**

Actualmente se conocen más de 150 IDP, con un gran espectro clínico, la mayoría debutan con infecciones recurrentes, característica principal para la sospecha diagnóstica. Sin embargo, se ha dado cada vez más importancia a las manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias, alérgicas y oncológicas que se encuentran relacionadas a diversos grupos de IDP; en algunas son su principal manifestación, otras se asocian en menor grado y en algunas nunca se han identificado. El Instituto Nacional de Pediatría es el centro de referencia nacional para Inmunodeficiencias Primarias, pero no contamos con registros de la frecuencia, características clínicas y evolución de manifestaciones oncológicas en pacientes con inmunodeficiencia primaria. El contar con la información sistematizada y cuantificada nos permite conocer características de la población de pacientes que atendemos en nuestra institución, siendo la base para mejorar la calidad de atención clínica, ya que mejorar el reconocimiento de estas manifestaciones clínicas en este grupo de pacientes puede ayudar a un diagnóstico oportuno de la Inmunodeficiencia primaria, de las manifestaciones asociadas y sus complicaciones; contribuyendo al conocimiento general de nuestro medio. Asimismo, esta investigación retrospectiva nos permitirá obtener estimadores de parámetros de interés para calcular el tamaño de muestra en estudios prospectivos que se realizarán en esta línea de investigación.

#### **5. OBJETIVOS**

##### **GENERAL:**

Describir las características, frecuencia, distribución y evolución de los niños con IDP con manifestaciones oncológicas; establecer asociaciones e identificar factores pronósticos.

#### ESPECIFICOS PRIMARIOS:

- Describir las características clínicas de manifestaciones oncológicas en los pacientes con Inmunodeficiencia Primaria del Instituto Nacional de Pediatría
- Describir la distribución de las manifestaciones oncológicas en cada uno de los ocho grupos de Inmunodeficiencia Primaria: 1. Inmunodeficiencias combinadas, 2. Síndromes bien definidos con Inmunodeficiencia, 3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos 4. Enfermedades de disregulación inmune, 5. Defectos congénitos de fagocitosis en número, función o ambos 6. Defectos en inmunidad innata, 7. Trastornos autoinflamatorios, y 8. Deficiencias de complemento
- Comparar la frecuencia de las manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias, alérgicas u oncológicas en el grupo de pacientes con IDP de nuestra población con otras reportadas en la literatura.
- Describir la evolución de este grupo de pacientes.

#### ESPECIFICOS SECUNDARIOS:

- Explorar asociaciones de las variables: edad del diagnóstico de IDP, sexo y grupo de IDP con el tiempo transcurrido hasta el inicio de las manifestaciones oncológicas.
- Explorar asociaciones entre las variables que se consideran potencialmente factores pronósticos en estos pacientes con las variables de morbi-mortalidad

### **6. HIPOTESIS**

Por ser estudio descriptivo no establecemos hipótesis. Tampoco pretendemos proponer hipótesis descriptiva, ya que la información encontrada

en la literatura no es suficiente ni adecuada para poder proponerla sobre la frecuencia en nuestro medio y para nuestros objetivos.

Nuestro estudio se desarrollará en función de la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clínicas, distribución y evolución de los pacientes con IDP con manifestaciones oncológicas en el Instituto Nacional de Pediatría?

## **7. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal.

## **8. MATERIAL Y METODOS**

- Ubicación temporo-espacial: Se analizarán los datos de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en la base de datos del servicio de inmunodeficiencias primarias del Instituto Nacional de Pediatría del periodo 1970 – 2011.
- Población: Niños con inmunodeficiencia primaria atendidos en la clínica de Inmunodeficiencias primarias del INP, del periodo de 1970-2011.
- Criterios de inclusión: Todos los expedientes de niños con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria.
- Criterios de exclusión: Ninguno.
  
- Criterios de eliminación: De acuerdo con el patrón de pérdida de datos, la intención del análisis de datos y la característica de los modelos estadísticos empleados, eliminamos los casos con falta de registro de la mayor parte de datos.
  
- Variables

Las variables de interés principales en el presente estudio son las siguientes:

- *Variables que caracterizan a los pacientes:* Sexo, Edad, Lugar de origen, antecedente de consanguinidad o endogamia, Historia familiar de IDP.
  - *Variables que caracterizan el padecimiento:* Diagnóstico de IDP y tipo de IDP, Edad de Inicio de Infecciones; Presencia o no de las manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias, alérgicas y oncológicas, Edad de diagnóstico de manifestaciones oncológicas, y tipo de estas manifestaciones.
  - *Variables que caracterizan la evolución:* Edad de Diagnóstico de IDP, Edad de Diagnóstico de manifestaciones oncológicas, Edad de defunción y causa de defunción. (Ver anexo 1)
- Procedimiento
    - Se revisaron los expedientes de los pacientes en archivo de acuerdo a la base de datos de pacientes de inmunodeficiencias primarias tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
    - Se realizó recolección de datos en el formato correspondiente.
    - Se construyó una base de datos en la hoja de cálculo Excel
    - Se realizó el análisis estadístico y su interpretación

## **9. ANALISIS ESTADISTICO**

Con las variables cuantitativas se reportan las medidas de tendencia central y de dispersión, combinando la media y desviación estándar en caso de que la forma de distribución de los datos sea compatible con la distribución normal, y en caso contrario, combinando la mediana y el rango intercuartil. Se evaluó la compatibilidad de la forma de distribución de las variables cuantitativas con el modelo normal por medio de la prueba de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk. En ambos casos se reportó el rango total de cada variable. Con las variables cualitativas se reportaron las frecuencias absolutas y relativas. La comparación

de las frecuencias de las manifestaciones oncológicas, se llevó a cabo por la prueba de  $\chi^2$ . La descripción de la evolución se realizó por medio de la curva de Kaplan-Meier. La asociación entre las variables sexo y grupo de IDP con el inicio de las manifestaciones oncológicas se determinó por medio de la prueba de Log-Rank comparando las medianas del tiempo transcurrido en las curvas de Kaplan-Meier obtenidas. Se buscó la posibilidad de identificar factores pronósticos de supervivencia en estos pacientes por medio del modelo de regresión de Cox. Con las pruebas estadísticas el nivel de la probabilidad del error tipo I se mantuvo a  $\alpha < 0.05$  y la probabilidad del error tipo II, a  $\beta < 0.2$ . Los estimadores de parámetros se reportaron con su intervalo de confianza de 95%. Todos los análisis estadísticos serán realizados por JMP9 de SAS Institute, Inc.

## **10. CONSIDERACIONES ETICAS**

Este estudio se llevó a cabo bajo la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistieron en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría
2. Se puso a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
3. Aseguramos la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

## **11. CARTA DE CONSENTIMIENTO**

No aplica por ser un estudio retrospectivo.



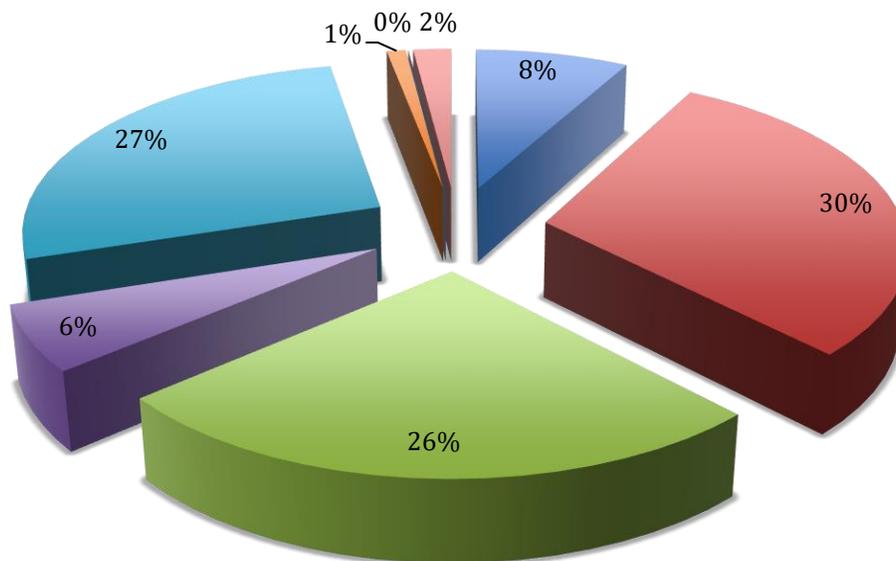
Del total, 17 (10%) pacientes contaban con antecedente de consanguinidad o endogamia y 43 (26%) con antecedente heredofamiliar de inmunodeficiencia primaria.

La deficiencia predominantemente de anticuerpos, los síndromes bien definidos y los trastornos de la fagocitosis fueron los grupos de inmunodeficiencias primarias con mayor número de casos reportados. (Tabla 1 y 2, Figura2)

<b>Tabla 1. Distribución de casos por grupos</b>		
<b>GRUPO</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>I. Celulares o combinadas</b>	13	<b>8</b>
<b>II. Deficiencia predominante de anticuerpos</b>	48	<b>29.8</b>
<b>III. Síndromes bien definidos</b>	42	<b>26</b>
<b>IV. Enfermedades con desregulación inmune</b>	10	<b>6.2</b>
<b>V. Defectos de fagocitosis</b>	43	<b>27</b>
<b>VI. Defectos en la inmunidad innata</b>	2	<b>1</b>
<b>VII. Enfermedades autoinflamatorias</b>	0	<b>0</b>
<b>VIII. Defectos del complemento</b>	3	<b>2</b>
<b>TOTAL:</b>	<b>161</b>	<b>100</b>

## Figura 2. Distribución por grupos de IDP

I II III IV V VI VII VIII



<b>Tabla 2. Distribución de casos de acuerdo al tipo de IDP</b>	
Tipo de Inmunodeficiencia primaria	No de casos
SCID	8
Síndrome de Omenn	1
Síndrome de Hiper IgM ligado al X	4
Agammaglobulinemia ligada al X	27
Agammaglobulinemia AR	1
Inmunodeficiencia común variable	12
Deficiencia selectiva de IgA	2
Deficiencia de subclases de IgG	4
Deficiencia selectiva de anticuerpos	2
Síndrome de Wiskott-Aldrich	7
Ataxia-Telangiectasia	24
Deficiencia de DOCK8	6
Síndrome de DiGeorge	4
Síndrome de Griscelli tipo 2	4
Síndrome linfoproliferativo ligado al X	3
Síndrome linfoproliferativo autoinmune	3
Nuetropenia congénita severa	4
Neutropenia cíclica	9
Deficiencia de adhesión leucocitaria	1
Enfermedad granulomatosa crónica ligada al X	20
Enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva	7
Susceptibilidad mendeliana a micobacterias	3
Candidiasis mucocutánea crónica	2
Deficiencia de C2	2

Deficiencia de C3	1
Total	161

Los tratamientos utilizados para las inmunodeficiencias primarias se resumen en la **tabla 3**.

<b>Tabla 3. Tratamientos utilizados en IDP's</b>		
TRATAMIENTO	N	%
Profilaxis antimicrobiana	98	61
Gammaglobulina intravenosa	92	57
Factor de transferencia	42	26
Interferón- $\gamma$	25	15.5
Estimulante de colonias de granulocitos	9	5.6
Glucocorticoides	16	10
Inmunosupresores	13	8
Agentes Biológicos	2	1.2
Transplante de células	15	9.3

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Dentro de la evolución de los pacientes se encontró que 86.3% (139) se encontraban vivos al momento del estudio.

La edad de defunción varió de 5-200 meses con un promedio de 81.3 meses, media de 67.5 meses ( $\pm 60.4$ ).

Las causas de defunción más frecuentes fueron choque séptico y neumonía. (Ver tabla 4)

<b>Tabla 4. Causas de defunción</b>	
Choque séptico/Sepsis	13
Neumonía	7
Aspergilosis invasiva	1
Hemorragia Pulmonar	3
Edema o hemorragia cerebral	3
Hepatitis Fulminante	1

La mayoría de pacientes (139 o 86.3%) presentaron al menos un proceso infeccioso. Las tasas de infección de hecho alcanzaron 95-100% en casi todos los grupos. Con excepción de síndromes bien definidos (71.4%), disregulación inmune (66.7%) y deficiencias de complemento (33.3%). La edad de inicio de las infecciones fue en promedio a los 12 meses, con rango de 1 a 204 meses con una media de 26 meses ( $\pm 36.4$ ), siendo la vía respiratoria superior la más frecuentemente reportada, seguida de el sistema gastrointestinal, piel y huesos los órganos más frecuentemente afectados. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Infecciones en pacientes con IDP (139 de 161 pacientes)		
SITIO DE INFECCIÓN	N	%
Sistema nervioso Central	10	7.2
Vía respiratoria superior, oído y senos paranasales	45	32.4
Pulmones (neumonía)	90	64.7
Tracto gastrointestinal	27	19.4
Sistema urinario y riñones	9	6.5
Nódulos linfáticos	15	10.8
Celulitis/osteomielitis	23	16.5
Piel/mucosas	8	5.7

No se registraron aislamientos en 88 pacientes (54.7%). Dentro de los microorganismos frecuentemente encontrados están las bacterias Gram negativas 40 pacientes (55.6%), las bacterias encapsuladas 15 pacientes (37%), hongos 14 pacientes (19%), virus 5 pacientes, parásitos 1, Protozoarios 2 pacientes (Ver tabla 6)

<b>Tabla 6. Aislamientos en pacientes con IDP's</b>		
Microorganismo	N	%
Gramnegativos	40	55.6
Encapsulados	15	37
Hongos	14	19
Virus	5	6.84
Micobacterias	7	9.6
Parásitos	1	1.36
Protozoarios	2	2.7
Ninguno	88	54.7

## **MANIFESTACIONES ONCOLÓGICAS EN PACIENTES CON IDP**

De 161 pacientes, en 4 (2 niños y 2 niñas; 3 fallecidos y 1 vivo) se encontraron manifestaciones oncohematológicas. Con un prevalencia del 2.5%. Edad promedio de 122 meses. Se diagnosticó Leucemia linfoblástica aguda en un paciente de 32 meses con diagnóstico de ataxia teangiectasia. En un paciente con síndrome linfoproliferativo ligado al X tipo 1, se diagnosticó Linfoma de Burkitt tipo III, a la edad de 6 años. En una paciente con Ataxia Telangiectasia, se diagnosticó a la edad de 14 años, linfoma difuso de células grandes inmunofenotipo B, y en otra paciente con AT se diagnosticó a la edad de 15 años Leucemia aguda Linfoblástica. El tratamiento incluyó quimioterapia en 3 pacientes, y gammaglobulina intravenosa en un paciente. Una de las pacientes con Ataxia telangiectasia falleció antes de que fuera realizado el diagnóstico de linfoma.

### 13. DISCUSIÓN

En México no se conoce exactamente la incidencia de inmunodeficiencias primarias; sin embargo, el reporte de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias publicado en 2006, se reporta una incidencia estimada por cada 100,000 nacidos vivos de 0.24 para la agammaglobulinemia ligada al X, de 0.16 para la enfermedad granulomatosa crónica y 0.17 para la inmunodeficiencia combinada severa.

Se describieron 161 pacientes con inmunodeficiencia primaria mediante el análisis de expedientes del Instituto Nacional de Pediatría. Con un predominio en varones 2:1. Se reportó consanguinidad y endogamia en 11%.

La deficiencia de anticuerpos fue el grupo con mayor prevalencia, en un 29.8%; sin embargo, no tan alto como ocurre en Europa, Estados Unidos y Australia, donde se reporta en 50% o mayor. Este es el caso también de Latino América, en donde los defectos de anticuerpos han sido reportados en 50% y la deficiencia selectiva de IgA es la IDP más frecuente. Seguido de defecto de fagocitosis (26.7%), y los síndromes bien definidos 26.1%. Las discrepancias con otros países, asumimos relacionadas a las características de la población estudiada tales como: coeficiente de endogamia, y heterogeneidad genética.

La supervivencia al momento del estudio fue de 86.4%, la Tasa de mortalidad fue más alta en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, Ataxia-telangiectasia e inmunodeficiencia combinada severa. Otras inmunodeficiencias con alta mortalidad fueron Síndrome de Wiskott-Aldrich y Neutropenia congénita. La edad media de muerte fue de 67.5 meses. Las infecciones y sangrado fueron la causa de muerte en 22 pacientes. Las causas incluyeron: sepsis o choque séptico, neumonía, aspergilosis invasiva y sangrado pulmonar, entre otras. Los grupos con mayor mortalidad fueron los de desregulación inmune, defectos de fagocitosis, y defectos celulares o combinados. Por enfermedad específica, la enfermedad granulomatosa crónica fue la predominante (9, 40.9%), seguido de ataxia-telangiectasia (4 pacientes, 181%), inmunodeficiencia combinada severa (3,

13.6%), síndrome de Griscelli tipo 2 (2, 9%), Síndrome Wiskott-Aldrich (2, 9%), síndrome linfoproliferativo ligado al X, y neutropenia congénita severa (1paciente,4.5%). La tasa de mortalidad igualmente más elevada en Enfermedad granulomatosa crónica (9 de 27), Inmunodeficiencia combinada severa (3 de 0), mientras que para ataxia-telangiectasia fue de 16.7 % (4 de 24 pacientes).

La mayoría de los pacientes reportaron al menos un proceso infeccioso, empezando a una edad media de 12 meses. La tasa de infección alcanzo del 95-100% en la mayoría de los grupos, a excepción de los síndromes bien definidos (71.4%), desregulación inmune 66.7%, y deficiencias de complemento (33.3%).

El tratamiento antimicrobiano profiláctico fue el tratamiento mas frecuentemente utilizado en los pacientes, seguido de gamaglobulina intravenosa para defectos combinados y síndrome Hiper-IgE, pero también para complicaciones y manifestaciones autoinmunes. En 42 pacientes se utilizó extracto dializable de leucocitos (factor de transferencia). Asimismo, de manera menos frecuente se utilizó filgrastim e interferón gamma. Algunos otros tratamientos que se utilizaron de forma intermitente y por periodos cortos consistieron en glucocorticoides (16%), inmunosupresores en (8% de los pacientes), y agentes biológicos como rituximab en 1.2%. Se realizó transplante de células madre en 15 pacientes (9.3%) (en su mayoría en pacientes con defectos combinados pero también en defectos de fagocitosis y disregulación).

Dentro de las manifestaciones no infecciosas, 58 de los 161 pacientes analizados, presentaron manifestaciones no infecciosas, con una prevalencia global del 36%. 28 desarrollaron padecimientos alérgicos (17%). Manifestaciones autoinmunes o complicaciones inflamatorias en 32 pacientes (19%), y 4 pacientes (2.4%) desarrollaron malignidad. De estos 5 pacientes, diagnosticados con inmunodeficiencia común variable, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de DOCK8, Síndrome Wiskott-Aldrich, y susceptibilidad Mendeliana a micobacterias, desarrollaron tanto autoinmunidad como alergia.

Algunos reportes y revisiones han establecido un riesgo incrementado de neoplasias hematológicas y tumores sólidos en los pacientes con inmunodeficiencias primarias, siendo los más descritos linfoma asociado a virus, leucemia, y carcinoma gástrico o colónico, como los más frecuentes. De nuestros pacientes, 4 desarrollaron malignidad hematológica (2.5%), 3 niños con Ataxia-telangiectasia, y uno con síndrome linfoproliferativo ligado al X desarrollaron neoplasias hematológicas. Se trató de 2 varones y dos mujeres, 3 de ellos fallecidos: uno vivo al momento del estudio, a una edad media de 122 meses. Se diagnosticó leucemia aguda linfoblástica en un varón de 32 meses de edad, portador de Ataxia-Telangiectasia. El paciente con Síndrome linfoproliferativo ligado al X, desarrolló Linfoma de Burkitt tipo III, a la edad de 75 meses (6 años), recibió tratamiento con quimioterapia, gammaglobulina intravenosa, y se encontraba vivo al momento del estudio. Se reportó linfoma difuso de células B en una niña a la edad de 14 años de edad (169 meses), con ataxia-telangiectasia, y otra paciente con Ataxia telangiectasia desarrolló leucemia linfoblástica aguda diagnosticada a la edad de 15 años (181 meses), fallecida por choque séptico. El tratamiento para la malignidad incluyó quimioterapia en 3 pacientes, gammaglobulina intravenosa en un paciente.

El cáncer en nuestra serie reportada parece ser menos frecuente que lo previamente reportado. Sin embargo, las infecciones crónicas y la edad en aumento son asociadas a un incremento en la incidencia de malignidad, y en nuestro hospital solo damos seguimiento hasta los 18 años de edad, lo cual puede contribuir a los resultados obtenidos en nuestra serie.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Notarangelo, L.D., E. Gambineri, and R. Badolato, *Immunodeficiencies with autoimmune consequences*. Adv Immunol, 2006. **89**: p. 321-70.
2. Westerberg, L.S., C. Klein, and S.B. Snapper, *Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency--lessons learned from monogenic disorders in mice and men*. Curr Opin Immunol, 2008. **20**(6): p. 646-54.
3. Notarangelo, L.D., et al., *Primary immunodeficiencies: 2009 update*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(6): p. 1161-78.
4. Goyal, R., et al., *Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders*. Curr Opin Rheumatol, 2009. **21**(1): p. 78-84.
5. Arason, G.J., G.H. Jorgensen, and B.R. Ludviksson, *Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases*. Scand J Immunol, 2010. **71**(5): p. 317-28.
6. Bal A, G.A., Sodhi KS, Das A, Singh S., *Multifocal extranodal Non-Hodgkin Lymphoma involving both the lungs and brain in a Child with Primary Immunodeficiency*. Journal of Pediatr Hematol Oncol 2008. **30**(4): p. 317-319.
7. Nima Rezaei, A.A., Luigi D. Notarangelo, ed. *Primary Immunodeficiency Diseases Definition, diagnosis and management*. ed. A.E. Springer. 2008. 1-29.
8. Nima Rezaei, A.A., et al., *Frequency and Clinical Manifestations of Patients with Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry*. Journal of Clinical Immunology, 2006. **Vol. 26**(No. 6): p. 519-532.
9. Lin-lin Wang, Y.Y.J., *Distribution and clinical features of Primary Immunodeficiency Diseases in chinese children (2004-2009)*. Journal of Clinical immunology, jun2011. **Vol 321**(number 3): p. 297-308.
10. Carneiro-Sampaio, M., *Autoimmunity in primary immunodeficiencies*. J Clin Immunol, 2008. **28 Suppl 1**: p. S1-3.
11. Coutinho, A. and M. Carneiro-Sampaio, *Primary immunodeficiencies unravel critical aspects of the pathophysiology of autoimmunity and of the genetics of autoimmune disease*. J Clin Immunol, 2008. **28 Suppl 1**: p. S4-10.
12. Carneiro-Sampaio, M. and A. Coutinho, *Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies*. Adv Immunol, 2007. **95**: p. 51-82.
13. Mackay, I.R., N.V. Leskovsek, and N.R. Rose, *The odd couple: a fresh look at autoimmunity and immunodeficiency*. J Autoimmun, 2010. **35**(3): p. 199-205.
14. Torgerson, T.R. and H.D. Ochs, *Regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2007. **7**(6): p. 515-21.
15. Arkwright, P.D., M. Abinun, and A.J. Cant, *Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases*. Blood, 2002. **99**(8): p. 2694-702.
16. Etzioni, A., *Immune deficiency and autoimmunity*. Autoimmun Rev, 2003. **2**(6): p. 364-9.
17. Bussone, G. and L. Mouthon, *Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies*. Autoimmun Rev, 2009. **8**(4): p. 332-6.
18. Browne, S.K. and S.M. Holland, *Immunodeficiency secondary to anticytokine autoantibodies*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. **10**(6): p. 534-41.
19. Kisand, K., et al., *Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines*. J Exp Med, 2010. **207**(2): p. 299-308.
20. Kisand, K., et al., *Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes*. Blood, 2008. **112**(7): p. 2657-66.

21. Yu, G.P., et al., *Regulatory T cell dysfunction in subjects with common variable immunodeficiency complicated by autoimmune disease*. Clin Immunol, 2009. **131**(2): p. 240-53.
22. Genre, J., et al., *Reduced frequency of CD4(+)CD25(HIGH)FOXP3(+) cells and diminished FOXP3 expression in patients with Common Variable Immunodeficiency: a link to autoimmunity?* Clin Immunol, 2009. **132**(2): p. 215-21.
23. Brandt, D. and M.E. Gershwin, *Common variable immune deficiency and autoimmunity*. Autoimmun Rev, 2006. **5**(7): p. 465-70.
24. Lopes-da-Silva, S., *Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency*. J Clin Immunol, 2008. **28**(Suppl 1): p. S46–S55.
25. Cunningham-Rundles, C., *Autoimmune Manifestations in Common Variable Immunodeficiency*. J Clin Immunol, 2008. **28**(Suppl 1): p. S42–S45.
26. Freiberger, T., et al., *Association of FcRn expression with lung abnormalities and IVIG catabolism in patients with common variable immunodeficiency*. Clin Immunol, 2010. **136**(3): p. 419-25.
27. Jacob, C.M.A., *Autoimmunity in IgA Deficiency: Revisiting the Role of IgA as a Silent Housekeeper*. J Clin Immunol, 2008. **28**(Suppl 1): p. S56–S61.
28. Shamsian, B.S., et al., *Autosomal recessive chronic granulomatous disease, IgA deficiency and refractory autoimmune thrombocytopenia responding to Anti-CD20 monoclonal antibody*. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2008. **7**(3): p. 181-4.
29. Dupuis-Girod, S., et al., *Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients*. Pediatrics, 2003. **111**(5 Pt 1): p. e622-7.
30. Schurman, S.H. and F. Candotti, *Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome*. Curr Opin Rheumatol, 2003. **15**(4): p. 446-53.
31. Akman, I.O., B.E. Ostrov, and S. Neudorf, *Autoimmune manifestations of the Wiskott-Aldrich syndrome*. Semin Arthritis Rheum, 1998. **27**(4): p. 218-25.
32. Carneiro-Sampaio, M., *Understanding Systemic Lupus Erythematosus Physiopathology in the Light of Primary Immunodeficiencies*. J Clin Immunol, 2008. **28**(Suppl 1): p. S34–S41.
33. C. Schuetz, e.a., *Autoimmunity, autoinflammation and lymphoma in combined immunodeficiency (CID)*. Autoimmunity Reviews, 2010. **Vol 9**: p. 477-482.
34. M.H B. Kiss, e.a., *Autoinflammatory Diseases: Mimics of Autoimmunity or Part of its Spectrum? Case Presentation*. J Clin Immunol, 2008. **28**(suppl 1): p. S-84-S89.
35. Rosenzweig, S.D., *Inflammatory Manifestations in Chronic Granulomatous Disease (CGD)*. J Clin Immunol, 2008. **28**(Suppl 1): p. S67-S72.
36. Keles S, A.H., Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I, *Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: Similarities and differences*. Pediatr Allergy Immunol 2010. **21**: p. 843–851.
37. Whelan MA, H.W., Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. , *Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization*. J Clin Immunol, 2006. **26**: p. 7-11.
38. Kidon MI, H.Z., Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I, *Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses*. . BMC Fam Pract 2004. **5**: p. 23.
39. Dogu F, I.A., Babacan E. , *Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases*. Turk J Pediatr, 2004. **46**: p. 120–4.

40. D L Lim, B.Y.T., S Y Ho, L P C Shek, J Lou, K P Leong, H H Chng, B W Lee *Primary Immunodeficiency Diseases in Singapore - the Last 11 Years*. . Singapore Med J 2003. **44**(11): p. 579-586.
41. Ralph, S.S., *Malignancies in the setting of primary immunodeficiency implication for hematologists/oncologists*. American Journal of hematology, 2010. **86**: p. 48-55.
42. Purtilo, D.T., *Immune deficiency As a Risk Factor in Epstein-Barr Virus-Induced Malignant Diseases*. Environmental Health Perspectives, 1990. **Vol 88**: p. pp 225-230.
43. Bal Amanjit, G.A., Sodhi KS, Das A, Singh S., *Multifocal Extranodal Non-Hodkin Lymphoma involving Both the Lungs and Brain in a child with Primary Immunodeficiency*. . Journal Pediatric Hematology Oncology, 2008. **volumen 30**(number 4 April ).
44. Erdos, M., *Neuroendocrine carcinoma associated with x-linked hyper-immunoglobulin M syndrome: Report of four cases and review of literature*. Clinical Immunology, 2008. **129**: p. 455-461.
45. Lugo, S., *Hodgkin lymphoma in 2 children with chronic granulomatous disease. Letter to the editor*. . Journal Allergy and Clinical Immunology, 2010: p. 1-2.
46. Toyoda, H., *Multiple cutaneous squamous cell carcinomas in a patient with interferon  $\gamma$  receptor 2 (IFN $\gamma$ R2) deficiency*. . Journal medical Genetic., 2010. **47**: p. 631-634.
47. Hochberg, M.C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(9): p. 1725.
48. Petty, R.E., et al., *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. J Rheumatol, 2004. **31**(2): p. 390-2.
49. Ozen, S., et al., *EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(5): p. 798-806.
50. Manns, M.P., et al., *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 2193-213.
51. Gonzalez, M., *Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)*. Revista chilena de pediatría, 2002. **73**(Número 5): p. 508-510.
52. Bieber, T., *Atopic Dermatitis mechanisms of disease*. The New England Journal of medicine, 2008. **358**: p. 1483-94.
53. Bousquet, J., *Criterios diagnósticos clínicos para Rinitis alérgica : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*. Allergy, 2008. **63**(Suppl. 86): p. 8–160.
54. SampsonHA, *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**: p. 391 - 397.
55. (GINA), G.I.f.A., 2009.
56. Kumar, C., Robins., *Patología humana*. , ed. E.M.-H. Inteeramericana. Sexta edición.