



ORIGINAL

## Espectro de las inmunodeficiencias primarias en un hospital de tercer nivel en un periodo de 10 años

A. Martín-Nalda<sup>a,\*</sup>, P. Soler-Palacín<sup>a</sup>, T. Español Borén<sup>b</sup>, I. Caragol Urgelles<sup>b</sup>,  
C. Díaz de Heredia Rubio<sup>c</sup> y C. Figueras Nadal<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Inmunología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 21 de junio de 2010; aceptado el 3 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 17 de diciembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Inmunodeficiencias primarias;  
Déficit de Ig A;  
Inmunodeficiencia común variable;  
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X;  
Inmunodeficiencia combinada grave;  
Enfermedad granulomatosa crónica;  
Síndrome de delección 22q11

### Resumen

**Introducción:** Hasta el momento se han descrito más de 200 inmunodeficiencias primarias (IDP) diagnosticándose un 60% en la edad pediátrica. Un diagnóstico y tratamiento precoces mejoran significativamente el pronóstico de estos pacientes.

**Objetivo:** Análisis de los pacientes afectados de IDP diagnosticados en un centro de referencia durante 10 años.

**Pacientes y métodos:** Revisión retrospectiva y análisis de las características clínicas, epidemiológicas, resultados de laboratorio, tratamiento administrado y curso evolutivo de las mismas.

**Resultados:** Ciento ochenta y nueve pacientes fueron diagnosticados-controlados en este periodo de tiempo, siendo el déficit predominante de anticuerpos el diagnóstico más frecuente. En nuestra serie, la clínica de presentación al diagnóstico fue: infecciones respiratorias de repetición en pacientes con déficit selectivo de IgA e inmunodeficiencia común variable (IDCV), retraso ponderoestatural e infecciones oportunistas (principalmente virus) en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), abscesos cutáneos (*Staphylococcus aureus*, *Serratia* spp.) y neumonía (*Aspergillus* spp., *Rhodococcus equi*) en la enfermedad granulomatosa crónica, cardiopatía y fenotipo compatible en el síndrome de delección 22q11, abscesos cutáneos y ectima gangrenoso en la neutropenia congénita grave e infecciones oportunistas y sepsis (*Pseudomonas aeruginosa*) en niños con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX). Se describen manifestaciones linfoproliferativas con mayor frecuencia en pacientes con IDCV y ninguna manifestación compatible con un proceso maligno. Uno de los pacientes con ALX desarrolló una encefalitis crónica.

Todos los pacientes con IDCV y ALX reciben tratamiento sustitutivo con gammaglobulina inespecífica (8 vía intravenosa y 14 (desde 2006) vía subcutánea) y todos los pacientes con IDCG, excepto 2, recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos. La evolución de todos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andmarti@vhebron.net, 37904amn@comb.cat (A. Martín-Nalda).

ellos fue buena excepto 8 IDCG (2 pre y 6 post-trasplante), 3 síndromes de Wiskott-Aldrich, 1 síndrome de DiGeorge completo, 1 enfermedad granulomatosa crónica y 1 ataxia-telangiectasia que fallecieron durante el seguimiento.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes incluidos en esta serie se presentaron clínicamente con las manifestaciones habitualmente descritas en la literatura, por lo que el conocimiento básico de estas entidades por parte del pediatra de primaria y la colaboración con hospitales de referencia con experiencia en las IDP, debe permitir un diagnóstico precoz de un número importante de IDP facilitando instaurar un tratamiento y un seguimiento adecuados y por lo tanto mejorar el pronóstico de estos pacientes.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Primary immunodeficiencies; IgA deficiency; Common variable immunodeficiency; X-linked agammaglobulinaemia; Severe combined immunodeficiency; Chronic granulomatous disease; Chromosome 22q11.2 deletion syndrome

## Spectrum of primary immunodeficiencies in a tertiary hospital over a period of 10 years

### Abstract

**Introduction:** More than 200 primary immunodeficiencies (PID) have been described and about 60% present during childhood. Early diagnosis and treatment have been shown to improve patient outcome.

**Aim:** Analysis of patients with a PID diagnosed in a paediatric tertiary care hospital-referral centre over a period of 10 years.

**Patients and methods:** Medical records of all paediatric patients followed up in our unit were retrospectively reviewed. Clinical and epidemiological features, laboratory tests, therapy and outcome were analysed.

**Results:** One hundred and eighty nine patients were followed up in this period of time. Antibody disorders were the most common diagnosis. In our series, clinical presentation at diagnosis were: recurrent respiratory infections in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID) patients, failure to thrive and opportunistic infections (mainly viral infections) in patients with severe combined immunodeficiency (SCID), skin abscesses (*Staphylococcus aureus*, *Serratia* spp.) and complicated pneumonia (*Aspergillus* spp., *Rhodococcus equi*) in chronic granulomatous disease, congenital heart disease and consistent phenotype in 22q11 deletion syndrome, skin abscesses and ecthyma gangrenosum in severe congenital neutropenia and opportunistic infections and sepsis (*Pseudomonas aeruginosa*) in children with X-linked agammaglobulinaemia (XLA). Lymphoproliferative disorders were common in CVID. No malignancies were observed during this period. One patient with XLA developed chronic encephalitis.

All patients with CVID and XLA were receiving immunoglobulin replacement therapy (8 intravenous and 14 (since 2006) subcutaneous route) and in all but two SCID patients, stem cell transplantation was performed. Outcome was good in most of them except 8 SCID (2 prior and 6 after transplantation), 3 Wiskott-Aldrich syndrome, 1 complete DiGeorge, 1 chronic granulomatous disease and 1 ataxia-telangiectasia patients who died during follow-up.

**Conclusion:** The vast majority of patients included in this series presented with typical clinical features; therefore, basic knowledge of these entities in primary care and collaboration with hospital referral centres should allow a large number of PID in children to be diagnosed at an early stage, leading to proper treatment and monitoring, and therefore improvement of patient prognosis.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades congénitas causadas por alteraciones cuantitativas y/o funcionales de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria. Están caracterizadas por una mala respuesta frente a agentes infecciosos y una mayor prevalencia de manifestaciones autoinmunes, alergia y enfermedades linfoproliferativas<sup>1</sup>.

En la actualidad se describen más de 200 IDP, de las que se conoce el defecto molecular en aproximadamente 120<sup>2</sup>.

La clasificación actual fue realizada por un comité internacional de expertos, la *International Union of Immunology Societies*, que en su última reunión bienal agrupó las IDP en 8 grupos<sup>3</sup> (tabla 1). Las deficiencias predominantemente de anticuerpos suponen más de la mitad de los casos y se caracterizan por la presencia de infecciones bacterianas recurrentes de vías respiratorias y tracto digestivo<sup>4</sup>.

Los criterios diagnósticos de las principales inmunodeficiencias primarias actualizados en 2004 se resumen en la página web de la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID): [www.esid.org](http://www.esid.org)<sup>5</sup>.

**Tabla 1** Clasificación de las inmunodeficiencias primarias según la *International Union of Immunology Societies (IUIS)* en 2009

1. Inmunodeficiencias combinadas de células T y B
2. Déficit predominante de anticuerpos
3. Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidas
4. Enfermedades de disregulación inmune
5. Defectos del número y/o función fagocítica
6. Defectos en la inmunidad innata
7. Deficiencias del complemento
8. Desórdenes autoinflamatorios

Fuente: Casanova JL, et al<sup>2</sup>.

Alrededor de un 60% de estas enfermedades se diagnostican en la edad pediátrica, siendo imprescindible un diagnóstico precoz para evitar la aparición de complicaciones, así como realizar consejo genético, siempre que sea posible. Por todo ello, es importante que el pediatra reconozca estas entidades.

Con el objetivo de describir las características más importantes de las IDP diagnosticadas en un hospital de tercer nivel con amplia experiencia en estas entidades y, a su vez, correlacionar los hallazgos encontrados con los que se describen clásicamente en la literatura, se revisó la forma de presentación, características clínicas y epidemiológicas, tratamiento y evolución de 189 pacientes afectados de IDP, diagnosticados o controlados en nuestro centro en los últimos 10 años.

## Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes pediátricos (< 18 años) diagnosticados de IDP según los criterios de la ESID 2004<sup>5</sup>, controlados en la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría y el Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas del Hospital Universitario Vall d'Hebrón en los últimos 10 años. Todos los pacientes incluidos y/o sus tutores legales habían firmado el consentimiento informado para su registro en las bases de datos de la Red Española de Defectos Inmunitarios Primarios ([web.hsd.es/redip](http://web.hsd.es/redip)) y/o de la ESID, previa aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro.

Los datos de laboratorio (hematológicos y bioquímicos) se obtuvieron mediante las técnicas habituales: los niveles de inmunoglobulinas (Ig) se determinaron mediante nefelometría, las subclases de IgG mediante nefelometría con anticuerpos monoclonales, y los anticuerpos para valorar la respuesta a vacunas con métodos serológicos convencionales. El estudio de inmunofenotipo linfocitario así como la determinación de los linfocitos B de memoria se realizaron por citometría de flujo y tinción con anticuerpos monoclonales (Becton-Dickinson) en un citómetro (FACSCalibur® o FACSCanto®).

Respecto a los estudios funcionales, el déficit oxidativo en la enfermedad granulomatosa crónica se estudió mediante citometría de flujo y el uso de dihidrorodamina -123 en muestras de sangre total estimulada con éster de forbol (PMA). La función linfocitaria se estudió valorando, entre otros, la respuesta linfoproliferativa, la expresión

de marcadores de activación, receptores o la producción de diversas citocinas en respuesta a diferentes estímulos, mitógenos, antígenos y otros como: fitohemaglutinina, anticuerpos anti-CD3, anti-CD28, PMA e ionomicina. La función de las células *natural killer* (NK) se valoró calculando la apoptosis de la línea celular K562 frente a diluciones seriadas de células efectoras de los pacientes y controles, utilizando yoduro de propidio y mediante citometría. En algunas IDP, como el síndrome de hiper IgM y el defecto del receptor  $\beta 1$  de la IL-12, el método empleado fue el estudio, mediante citometría, de la expresión en membrana de la molécula defectuosa (CD40L y IL-12b1R respectivamente), tras el estímulo adecuado. La expresión de la proteína Btk (agammaglobulinemia ligada al cromosoma X) se determinó mediante western blot. Para el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave por déficit de adenosin deaminasa (ADA) se realizó estudio de la actividad enzimática mediante espectrofotometría.

Para el diagnóstico del síndrome de Di George, el estudio de la microdelección 22q11 se realizó en una primera etapa por técnicas de citogenética molecular o hibridación in situ fluorescente o por técnicas moleculares con marcadores microsatélites y más recientemente mediante la técnica de MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*). El estudio genético de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad granulomatosa crónica, neutropenia congénita grave, síndrome linfoproliferativo autoinmune y otras, se realizaron por medio de técnicas de biología molecular (polimorfismo conformacional de cadena simple o SSCP y secuenciación directa).

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el paquete estadístico SPSS versión 15.00. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y las cuantitativas en forma de mediana y rango intercuartil (RIC).

## Resultados

El estudio incluye un total de 189 pacientes afectados de IDP. El total de pacientes y su distribución grupal se muestran en la [tabla 2](#).

La mediana de la edad al diagnóstico fue de 4 años (1 mes – 15 años). Del total de pacientes, el 69% eran de sexo masculino. Ocho entidades coparon el 80% de los diagnósticos (151/189): déficit selectivo de IgA (DIgA): 28%, síndrome de delección 22q11: 12%, inmunodeficiencia combinada grave (IDCG): 9,5%, inmunodeficiencia común variable (IDCV): 9%; enfermedad granulomatosa crónica (EGC): 6,3%, síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) y trombocitopenia ligada al cromosoma X (TLX): 6,3%, neutropenia congénita grave (NCG): 5,8% y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX): 2,6%.

A continuación se describen las características clínicas y epidemiológicas de los 151 pacientes afectados de las principales IDP recogidas en nuestra cohorte ([tabla 3](#)).

### Déficit predominante de anticuerpos

#### Déficit selectivo de IgA

Del total de los 53 pacientes diagnosticados, 28 eran niños (52,8%). La mayoría provenían de consultas de nuestro

**Tabla 2** Subgrupos de IDP y número de pacientes incluidos

Grupos de IDP (IUIS)	Subgrupos de IDP	Número de pacientes y %
Déficit predominante de anticuerpos 87 (46%)	Déficit de IgA	53 (28%)
	Inmunodeficiencia común variable	17 (9%)
	Hipogammaglobulinemia transitoria del lactante	7 (3,7%)
	Agammaglobulinemia ligada a X	5 (2,6%)
	Déficit de subclases de Ig G	3 (1,5%)
	Síndrome de hiper Ig M	2 (1%)
	Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidas 40 (21,1%)	Síndrome de DiGeorge (delección 22q11)
Síndrome Wiskott-Aldrich y TLX		12 (6,3%)
Ataxia telangiectasia		3 (1,5%)
Síndrome de hiper IgE		2 (1%)
Enfermedad granulomatosa crónica		12 (6,3%)
Defectos del número y/o función fagocítica 28 (14,8%)	Neutropenia congénita grave	11 (5,8%)
	Déficit receptor beta-1 de IL 12 (IL-12Rbeta1)	3 (1,5%)
	Síndrome de Schwachmann-Diamond	1 (0,5%)
	Neutropenia cíclica	1 (0,5%)
	Inmunodeficiencia combinada grave	18 (9,5%)
Inmunodeficiencias combinadas de células T y B18 (9,5%) Desórdenes autoinflamatorios 9 (4,7%)	Fiebre mediterránea familiar	4 (2,1%)
	Síndrome de hiper Ig D	3 (1,5%)
	Fiebre periódica familiar (TRAPS)	2 (1%)
	ALPS	3 (1,5%)
Enfermedades de disregulación inmune 4 (2,1%)	IPEX	1 (0,5%)
	Déficit de C2	1 (0,5%)
Deficiencias del complemento 3 (1,5%)	Déficit factor I	2 (1%)
	<b>Total</b>	<b>189 (100%)</b>

ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune; IDP: inmunodeficiencias primarias; IPEX: síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; IUIS: *International Union of Immunology Societies*; TLX: trombocitopenia ligada al cromosoma X.

centro, sobre todo Neumología Pediátrica (48%), centros de atención primaria (39%), y de otros hospitales (11%). La edad mediana en el momento del diagnóstico fue de 7 años (4–15 años).

La sintomatología predominante antes del diagnóstico y que motivó el estudio inmunológico fue bronquitis de repetición (77%) e infecciones de vía aérea superior (15%). Entre las infecciones desarrolladas destacan: neumonía (22,6%), gastroenteritis aguda (11,3%), otitis media aguda (7,5%) y faringoamigdalitis (3,8%).

En 3 de los pacientes existían antecedentes familiares conocidos de DiGA.

En todos los casos se constató la normalidad de la respuesta a antígenos vacunales y subclases de IgG. No se observó evolución a IDCV en nuestra serie.

### Inmunodeficiencia común variable

Se incluyeron 17 pacientes, 13 de sexo masculino (76,5%). La edad mediana en el momento del diagnóstico fue de 6,5 años (2-10 años) mientras que la edad mediana de inicio de la sintomatología fue de 1 año, representando un retraso en el diagnóstico de 5,5 años.

Las infecciones fueron la manifestación más frecuente y habitualmente el síntoma que condujo al diagnóstico. Los pacientes presentaron infecciones de vías respiratorias altas (94,1%), vías respiratorias bajas (70,6%), gastrointestinales (64,7%) y cutáneas (41,2%), principalmente celulitis e impétigo.

Un 64,7% de los pacientes presentaron en algún momento de su evolución un cultivo de muestra respiratoria positivo. Los microorganismos aislados con más frecuencia fueron: *Haemophilus influenzae* serotipo b (Hib), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*.

Se observaron manifestaciones alérgicas (rinitis, asma o dermatitis atópica) en un 17,6% de los pacientes y manifestaciones autoinmunes (púrpura trombocitopénica idiopática y anemia hemolítica autoinmune) en un 23,5%. En uno de los casos, la ausencia de infecciones significativas en una paciente con manifestaciones autoinmunes supuso un importante retraso diagnóstico, hasta que finalmente la paciente ingresó con una infección pulmonar grave.

De entre las complicaciones observadas, destaca la neumonitis intersticial linfoide que desarrolló un paciente a los 10 años del diagnóstico de IDCV, a pesar de tratamiento con gammaglobulina intravenosa (GGIV) y niveles correctos de IgG plasmática.

La tabla 4 muestra los niveles de inmunoglobulinas y subclases de IgG al diagnóstico.

A todos los pacientes se les realizaron uno o más estudios de imagen mediante tomografía computarizada pulmonar de alta resolución (TC-AR), con los siguientes resultados: TC-AR normal en el 47,1%, TC-AR con alteraciones sin bronquiectasias (atelectasias laminares en 3 pacientes e imagen compatible con neumonitis intersticial linfoide en uno) en el 23,5%, y bronquiectasias en el 29,4%.

**Tabla 3** Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes afectados de las principales IDP

	DlgA	IDCV	ALX	IDCG	EGC	NCG	Delección 22q11	WAS
Número de pacientes	53	17	5	18	12	11	23	10
Sexo: H/M (%)	52,8/47,2	76.5/23,5	100/0	61/39	100/0	63/27	65/35	100/0
Antecedentes familiares	Sí(3 pacientes)	Sí(2 pacientes)	Sí(2 pacientes)	Sí(2 pacientes)	Sí(1 paciente)	No	No	No
Edad mediana dx	7 años	6,5 años	10 meses	3 meses	33 meses	4 meses	1 mes	8 meses
Síntomas –signos predominantes antes del diagnóstico	BAO e infecciones de VRA	Infecciones de VRA y VRB	Sepsis y neumonía	Erupción cutánea, retraso pondoestatural,neumonía intersticial	Adenopatías abscesificadas, neumonía	Infecciones cutáneas, septicemia	Cardiopatía fenotipo compatible	Sangrado mucosas, eccema, BAO
Microorganismos más frecuentes	<i>Hib, S. pneumoniae</i>	<i>Hib, S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i>	<i>P.aeruginosa</i> <i>P. jiroveci</i> <i>E. coli</i>	—	<i>S. aureus,</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	—	—
Tratamiento con GG	No	Sí (4 GGIV y 13 GGSC)	Sí (3 GGIV y 1 GGSC)	Sí	No	No	No	No
TPH	No	No	No	Sí (16 pacientes)	No	Sí (5 pacientes)	No	Sí (10 pacientes)
Mortalidad	No	No	No	Sí (8 pacientes)	Sí (1 paciente)	No	Sí (1 paciente)	Sí (3 pacientes)

ALX: agammaglobulinemia ligada al X; BAO: bronquitis agudas obstructivas; DlgA: déficit selectivo de IgA; EGC: enfermedad granulomatosa crónica; GG: gammaglobulina, GGIV: gammaglobulina intravenosa, GGSC: gammaglobulina subcutánea; IDCG: inmunodeficiencia combinada grave; IDCV: inmunodeficiencia común variable; NCG: neutropenia congénita grave; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VRA: vías respiratorias altas; VRB: vías respiratorias bajas, WAS: síndrome de Wiskott-Aldrich.

**Tabla 4** Valores (mediana) de Inmunoglobulinas y subclases de IgG al diagnóstico (dx) en los pacientes con inmunodeficiencia común variable

Inmunoglobulinas (al dx)	Mediana (mg/dl) (RIC)
IgG	440 (344-467)
IgA	27 (21-52)
IgM	42 (20-66)
IgG1	322 (292-339)
IgG2	63 (53-106)
IgG3	25 (15-31)
IgG4	5 (0-7)

Se estudió el fenotipo de los linfocitos B de memoria (MB), según la expresión en membrana de CD27 e IgD en los pacientes con un porcentaje de linfocitos B (CD19+) superior a un 2% (16/17). Siguiendo la clasificación de Paris<sup>6</sup> los resultados fueron: 41% MB0, 6% MB1 y 47% MB2. Se observó que un 66% de los pacientes con ausencia de linfocitos B de memoria (fenotipo MB0) presentaban una TC-AR alterada frente a un 28% de los pacientes con fenotipos MB1 y MB2 (diferencia no estadísticamente significativa).

Desde su diagnóstico, todos los pacientes recibían tratamiento sustitutivo con gammaglobulina inespecífica, ya sea GGIV a una dosis mensual de 400 mg/kg en 4 pacientes o bien subcutánea (GGSC) a una dosis semanal de 100 mg/kg en 13 pacientes con correcta tolerancia en todos ellos precisando en algún caso premedicación con antihistamínicos. No se observaron diferencias entre ambas técnicas en cuanto a efectividad mientras que el patrón de efectos adversos fue totalmente distinto. Así, prácticamente la totalidad de pacientes que recibían GGSC presentaron efectos secundarios locales autolimitados, en forma de edema, picor o rubor que no requirieron suspender ningún tratamiento y se atenuaron en posteriores infusiones. Aparecieron efectos adversos sistémicos en un 7% de los pacientes que recibieron GGIV, sobretodo fiebre y escalofríos durante la infusión y cefalea en las primeras 24 horas después del tratamiento.

**Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X**

Se incluyeron 5 pacientes. La edad mediana en el momento del diagnóstico fue de 10 meses (3 – 60 meses), siendo al inicio de la sintomatología de 4 meses (1-14 meses). Las características clínicas y analíticas se muestran en la tabla 5. Dos pacientes presentaban neutropenia grave al diagnóstico que se resolvió con el tratamiento sustitutivo con GGIV.

**Inmunodeficiencias combinadas de células T y B**

**Inmunodeficiencia combinada grave**

En este grupo se incluyen 18 pacientes, 11 niños (61%). La edad mediana al diagnóstico fue de 3 meses (1–10 meses). Se describió consanguinidad familiar en 3 casos. Al diagnóstico sólo el 55% presentaban linfopenia y el 50% una hipogammaglobulinemia.

Los síntomas de inicio y que llevaron al estudio de IDP fueron: erupción cutánea (5 pacientes), retraso ponderoestatural (5 pacientes), neumonía intersticial (3 pacientes), antecedentes de otros hermanos con IDCG (2 pacientes) y en 3 pacientes una infección de vía aérea superior, una

**Tabla 5** Características clínicas y analíticas de los pacientes afectados de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Nº	Historia familiar	Infecciones antes del dx	Edad inicio síntomas	Edad al dx	IgG al dx (mg/dl)	IgA al dx (mg/dl)	IgM al dx (mg/dl)	Tratamiento con GG (dosis mensual)	Complicaciones
1	Negativa	GEA	4 m	8 m	130	4	20	GGIV: 500 mg/kg	Encefalitis crónica
2	Positiva (2 hijos de prima materna con ALX)	1 Sepsis ( <i>P. aeruginosa</i> ) 13 neumonías	4 m	60 m	190	6	15	GGIV: 400 mg/kg	Bronquiectasias
3	Negativa	Sepsis	14 m	14 m	560 (normoglobulinemia por transfusión plasma)	<10	35	GGSC: 100 mg/kg (semanal)	Amputaciones (lesiones isquémicas en el contexto de la sepsis)
4	Positiva (primo hermano con ALX)	ITU ( <i>E. coli</i> ) 1 neumonía ( <i>Pneumocystis jirovecii</i> )	1 m	3 m	210	10	31	GGIV: 350 mg/kg	No
5	Negativa	1neumonía 1 otitis media aguda	4 m	10 m	75	<10	22	GGIV: 400 mg/kg	No

BAO: bronquitis agudas obstructivas; dx: diagnóstico; GEA: gastroenteritis aguda; GG: gammaglobulina intravenosa; GGSC: gammaglobulina subcutánea; ITU: infección del tracto urinario.

sepsis por *Escherichia coli* y una infección cutánea y/o de partes blandas respectivamente. Seis de ellos presentaron además una candidiasis mucocutánea acompañante.

El fenotipo inmunológico era el siguiente: T-B+NK- (33,3%), T-B-NK+ (27,7%), T-B-NK- (27,7%), T+B-NK- (5,5%), T+B-NK+ (5,5%) y entre los diagnósticos moleculares (realizados en 77,8% casos) predominaban los casos por déficit de ADA (28,5%) y ligados al cromosoma X (21,4%).

Todos los pacientes menos dos (fallecidos tempranamente) recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) a una edad mediana de 6 meses y con una mediana de 2 meses entre el diagnóstico y el procedimiento. Los tipos de TPH fueron de donante no emparentado (50%), donante haploidéntico (31,2%) y hermano HLA (*human leukocyte antigen*) idéntico (18,7%). Una de las pacientes con déficit de ADA recibió reemplazo enzimático como tratamiento coadyuvante. Diez de los pacientes sobrevivieron tras el trasplante (supervivencia post-trasplante: 62,5%).

## Defectos del número y/o función fagocítica

### Enfermedad granulomatosa crónica

Se incluyeron 12 pacientes, todos ellos de sexo masculino. La edad mediana al diagnóstico fue de 33 meses (1-72 meses) y el 66% se diagnosticaron antes de los 3 años. Todos fueron diagnosticados por test de oxidación por citometría de flujo con posterior confirmación genética, presentando todos ellos una mutación en el gen de la gp91<sup>phox</sup> y transmisión ligada al cromosoma X. El estudio de portadoras mostró mutación en heterocigosis en 9/12 madres (3 casos *de novo*).

La clínica presente al diagnóstico y los microorganismos aislados se reflejan en la tabla 6. Como profilaxis antiinfecciosa todos recibieron cotrimoxazol e itraconazol desde el diagnóstico (excepto 2 de ellos que recibieron voriconazol como profilaxis secundaria), junto con interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) que se instauró al diagnóstico en el 33% y en el resto en algún momento de su evolución. Ningún paciente ha recibido un TPH. Un paciente falleció debido a un síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis y neumonía por *Scedosporium prolificans*.

### Neutropenia congénita grave

Se incluyeron 11 pacientes, 63% de sexo masculino, con una mediana de edad al diagnóstico de 4 meses (3 días – 12 años). La clínica inicial fue infecciones cutáneas en el 54% (33% ectima gangrenoso), septicemia en el 27% y neumonía en el 18% restante.

La mediana del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en el momento del diagnóstico fue de  $0,2 \times 10^9/l$  ( $0 - 0,37 \times 10^9/l$ ). El aspirado de médula ósea mostró en todos los casos un *stop* madurativo a nivel de promielocito/ mielocito encontrándose una monosomía del cromosoma 7 en un 1 caso. En todos los pacientes se realizó estudio genético, detectándose una mutación en 3 de ellos: 2 mutaciones en el gen de la elastasa (*ELANE*), y una mutación en el gen de la glucosa 6 fosfatasa C3 (*G6PC3*).

Dos pacientes recibieron un TPH (hermano HLA idéntico y donante no emparentado respectivamente) sin iniciar previamente factor estimulante de granulocitos (G-CSF) con buena evolución posterior. En los nueve pacientes restantes, el G-CSF (dosis 5-15 mcgr/kg/día, 3-7 días/semana)

fue el tratamiento de elección. Seis de ellos presentaron una buena respuesta alcanzando unos valores entre  $0,7-1,2 \times 10^9/l$  con una reducción significativa de las infecciones y sin ningún caso de transformación leucémica. En los 3 pacientes que no respondieron a G-CSF, se indicó un TPH alogénico (realizado en 2 de ellos) con buena evolución posterior.

## Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidas

### Síndrome de delección 22q11

Se incluyeron 23 pacientes, 65% de sexo masculino, con una mediana de edad al diagnóstico de 1 mes (1-48 meses). Tres de ellos cumplen criterios de diagnóstico definitivo ( $< 500$  céls T CD3+/mm<sup>3</sup>) siendo uno de ellos un síndrome de Di George completo y 9 de probable ( $500-1.499$  céls T CD3+/mm<sup>3</sup>), según criterios de la ESID, sumando un total de 12 pacientes. Los 11 restantes no presentan una cifra de células T CD3+ inferior a  $1.500 /mm^3$ , criterio necesario para catalogarlos como inmunodeficientes o como posible Di George. En todos ellos la respuesta a mitógenos (PHA y OKT3) fue normal.

El 91% presentaba cardiopatía (principalmente comunicación interventricular subaórtica (33%) y tetralogía de Fallot (19%)), un 28.5% un fenotipo compatible, un 14% manifestaciones clínicas debidas a hipocalcemia (convulsiones, mioclonías), y un 9,5% agenesia/hipoplasia tímica. Trece de 19 pacientes (en 4 de ellos no se puede recoger este dato) presentaron a lo largo de su evolución retraso psicomotor/cognitivo y problemas en el aprendizaje. Como otras manifestaciones acompañantes, uno de ellos presentaba talla baja por déficit de hormona de crecimiento y otro un riñón multiquístico derecho.

En cuanto a las complicaciones infecciosas, un 34% presentaba infecciones recurrentes del área sinopulmonar. El paciente afecto de síndrome de Di George completo falleció debido a complicaciones respiratorias. Se descartó trasplante de progenitores hematopoyéticos o tímico debido a la situación clínica del paciente.

### Síndrome de Wiskott-Aldrich y trombocitopenia ligada al cromosoma X

En total se describen 10 pacientes con diagnóstico de WAS y 2 con diagnóstico de TLX, todos ellos de sexo masculino.

En el caso de WAS, todos recibieron un TPH a una edad mediana de 16 meses (6 meses- 8 años). Los tipos de TPH fueron de hermano HLA idéntico (10%), donante no emparentado (70%) y donante no emparentado de cordón umbilical (20%). Siete de los pacientes sobrevivieron tras el trasplante (supervivencia pos-trasplante: 70%).

Los 2 pacientes diagnosticados de TLX, hermanos, presentan una correcta evolución sin desarrollar hasta el momento complicaciones hemorrágicas ni autoinmunes presentando solo infecciones leves de vía aérea superior. No requieren ningún tratamiento específico por el momento.

## Otras inmunodeficiencias primarias

Nuestra serie también incluye ciertas inmunodeficiencias que por su baja frecuencia, resultan difíciles de diagnosticar,

**Tabla 6** Características clínicas y microbiológicas al diagnóstico de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica

Pacientes	Clínica al diagnóstico	Microorganismo aislado
1	Adenopatías abscesificadas	<i>Staphylococcus aureus</i>
2	Adenopatías abscesificadas	<i>S. aureus</i>
3	Absceso cutáneo	<i>Serratia liquefaciens</i>
4	Adenopatías abscesificadas	<i>Serratia marcescens</i>
5	Neumonía	<i>Rhodococcus equi</i>
6	Neumonía	No
7	Aspergiloma cerebral	<i>Aspergillus nidulans</i>
8	Aspergilosis broncopulmonar	<i>Aspergillus fumigatus</i>
9	Bacteriemia recurrente	<i>Salmonella</i> spp.
10	Enteropatía inflamatoria Crohn-like	No
11	Gastroenteritis aguda grave	No
12	Aftas orales	No

ya que se requiere un alto índice de sospecha y un laboratorio que pueda realizar los estudios adecuados, muchas veces de alta complejidad. Es el caso del déficit del receptor beta-1 de interleucina 12 (IL-12Rbeta 1) diagnosticado en 3 hermanas que presentaron clínica de tuberculosis diseminada en la primera, bacteriemia por *Salmonella* spp. y tuberculosis pulmonar, la segunda, estando asintomática la tercera en el momento del diagnóstico<sup>7</sup>.

También cabe destacar el diagnóstico de 3 pacientes con déficit de complemento (déficit de C2 (1) y de factor I (2)) que presentaban respectivamente otitis de repetición e infecciones graves por microorganismos encapsulados (2 meningitis y una bacteriemia por *S. pneumoniae*). Uno de los pacientes con déficit de factor I se encuentra asintomático, pudiéndose diagnosticar gracias al diagnóstico de su hermano.

La mortalidad global de nuestra serie fue de 14/189 (7,4%) (8 IDCG, 3 WAS, 1 síndrome de Di George completo, 1 EGC y 1 ataxia-telangiectasia).

## Discusión

Nuestra serie constituye una de las más amplias publicadas en los últimos años y presenta a la vez datos concordantes con la literatura publicada y peculiaridades que deben permitir presentar al pediatra la realidad de estas entidades en nuestro medio.

Tal como se describe en otras publicaciones<sup>8,9</sup>, el grupo de IDP más frecuentemente diagnosticado es el de las deficiencias predominante de anticuerpos (51,1%), por lo que será importante pensar en estas entidades ante la presencia de infecciones bacterianas recurrentes, debidas especialmente a microorganismos encapsulados.

La ausencia de déficit asociado de subclases de IgG ni progresión a IDCV en los pacientes afectos de DiGA posiblemente se deba a un tiempo de seguimiento corto, no debiéndose olvidar esta posibilidad en el seguimiento de estos pacientes<sup>10-12</sup>. Del mismo modo, la ausencia de estudios sistematizados de los familiares justificaría su baja prevalencia (5,6%). Creemos que, ante su consideración como posible marcador evolutivo de la enfermedad<sup>12</sup>, es importante un estudio detallado de los familiares, al menos de primer grado, de estos pacientes con el objetivo de diagnosticar

casos oligosintomáticos en padres y hermanos e identificar casos potencialmente más graves.

Respecto a la IDCV se describe, al igual que en otras series, un retraso en el diagnóstico de unos 5-6 años desde el comienzo de los síntomas, hecho que debe alertar a los pediatras sobre la importancia del diagnóstico precoz de esta IDP<sup>13</sup>. Tal y como se describe en otras series<sup>14</sup>, la presencia de bronquiectasias fue la complicación más frecuente y su aparición fue precoz por lo que, tal como se describe en una publicación previa de nuestro grupo<sup>15</sup>, consideramos importante incluir la realización de una TC-AR en el seguimiento de estos pacientes. En cuanto a la posible relación entre afectación pulmonar y fenotipo linfocitario, hay que interpretar los datos obtenidos con cautela ya que en la actualidad no existe ninguna clasificación sobre linfocitos B de memoria validada para pacientes pediátricos. El uso de GGSC hasta en un 76% de nuestros pacientes (datos muy superiores a los referidos por el registro de la ESID para nuestro país) está en relación al hecho de tratarse del primer centro que empezó con esta terapia en niños en España en el año 2006<sup>16</sup>.

Hay que destacar que la mediana de edad al diagnóstico de nuestros pacientes con ALX, es inferior a la publicada en la mayoría de series (a excepción de Moin M et al<sup>17</sup>) Posiblemente la presencia de infecciones graves por *P. aeruginosa*, ya descrita previamente<sup>18</sup>, relacionadas con la presencia de neutropenia explique estos datos. Es importante que el pediatra incluya esta entidad en el diagnóstico diferencial de las neutropenias graves del lactante. La administración de GGIV supuso una disminución significativa en el número de infecciones bacterianas y sólo uno de los pacientes desarrolló complicaciones pulmonares, datos que se diferencian de otras publicaciones<sup>19</sup>, posiblemente en relación a un corto periodo de seguimiento.

En cuanto a los pacientes con IDCG, hasta un 62% presentaba linfopenia e hipogammaglobulinemia al diagnóstico, por lo que un hemograma y una determinación de inmunoglobulinas junto a un alto grado de sospecha clínica hubieran sido suficientes para diagnosticar precozmente dos tercios de estas entidades, consideradas emergencias pediátricas.

Más de la mitad de los pacientes con EGC se diagnosticaron antes de los 3 años, posiblemente en relación a la transmisión ligada al cromosoma X, como se describe

en revisiones más amplias<sup>20</sup>. No se observaron diferencias respecto a las manifestaciones clínicas ni a los microorganismos aislados respecto a otras revisiones<sup>21</sup>. Todos reciben trimetoprim-sulfametoxazol, azoles (principalmente itraconazol) e interferón gamma como profilaxis desde el diagnóstico de la enfermedad, manejo coincidente con las revisiones americanas<sup>22</sup>, pero no con las europeas<sup>23</sup>, en las que el inicio de IFN- $\gamma$  como profilaxis se reserva para casos concretos.

De nuevo la realización de un hemograma permitió el diagnóstico de sospecha en la totalidad de las neutropenias congénitas que afectaron a pacientes de edades precoces en forma de infecciones graves. La realización del estudio de médula ósea permitió establecer el diagnóstico sintromico mientras que el estudio genético lo confirmó y permitió correlacionar el genotipo con el fenotipo en algunas ocasiones. Hasta dos tercios de los pacientes respondieron a G-CSF, reservándose el TPH para los casos de mala respuesta o en aquellos que evolucionaron a síndrome mielodisplásico o leucemia.

En el síndrome de delección 22q11, la tríada característica que incluye cardiopatía congénita, fenotipo peculiar e hipocalcemia estuvo presente tan solo en un 14%, por lo que no se debe esperar su presencia para establecer una sospecha clínica y proceder al estudio de esta enfermedad. Así mismo, se debe diferenciar el síndrome de delección 22q11 del síndrome de Di George que implica un grado variable de inmunodeficiencia (< 1.500 céls T CD3+/mm<sup>3</sup>). Será especialmente importante prestar atención al diagnóstico precoz de las formas completas, puesto que, del mismo modo que las IDCG, se trata de emergencias médicas. La presencia de algún grado de retraso en el desarrollo psicomotor en dos tercios de los pacientes, indica la necesidad de un seguimiento multidisciplinar a largo plazo.

Como conclusiones quisiéramos destacar que, aunque se trata de entidades relativamente infrecuentes, muchas IDP se diagnostican en edad pediátrica, tienen un diagnóstico de sospecha sencillo y un tratamiento potencialmente curativo, por lo es importante que se incluyan en el diagnóstico diferencial de cualquier niño con procesos infecciosos recurrentes, manifestaciones autoinmunes, fenómenos alérgicos o enfermedades linfoproliferativas. Una sencilla determinación analítica para valorar el número de linfocitos, neutrófilos y plaquetas y los valores de inmunoglobulinas, pueden ayudarnos para la sospecha diagnóstica de estas entidades.

Del mismo modo, consideramos imprescindible el seguimiento multidisciplinar de estos pacientes por parte de las diferentes especialidades implicadas y la creación de centros de referencia y redes de trabajo para estas entidades en nuestro país.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A todo el personal de nuestra Unidad que colabora en el tratamiento de estos pacientes, al personal del laboratorio de Inmunología y a todos los especialistas que participan en

el cuidado de estos pacientes. A los Dr. P. Llobet, C. Margareto, J.L. Santos, M. Milá y A. Sala por su colaboración en la revisión de la casuística incluida. Finalmente, y muy especialmente, a todos los pacientes y sus familias.

## Bibliografía

- Bonilla FA, Bernstein I, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:S1–64.
- Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, Abel L. Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Med.* 2008;264:115–27.
- International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:1161–78.
- Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. *Primary Immunodeficiency Diseases. Definition, diagnosis and management.* Berlin: Springer-Verlag; 2008.
- ESID (2004) European Society for immunodeficiencies. Disponible en: <http://www.esid.org>.
- Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on Impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol.* 2003;23:385–400.
- Caragol I, Raspall M, Fieschi C, Feinberg J, Larrosa MN, Hernández M, et al. Clinical tuberculosis in 2 of 3 siblings with interleukin-12 receptor beta1 deficiency. *Clin Infect Dis.* 2003;37:302–6.
- Javier FC, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:25–30.
- ESID (2008) European Society for immunodeficiencies Registry. Disponible en: <http://www.esid.org/statistics.php>.
- Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective Ig A deficiency in early life: association to infections and allergy diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133:78–85.
- Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, Warner RH, McCarthy CF. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol.* 1997;25:421–5.
- Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:87–92.
- Llobet MP, Soler-Palacin P, Detkova D, Hernández M, Caragol I, Espanol T. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:113–8.
- Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12:825–32.
- Sala Cunill A, Soler-Palacin P, Martín de Vicente C, Labrador Horrillo M, Luengo Sánchez O, Figueras Nadal C. Common variable immunodeficiency. Prognostic factors for lung damage. *Med Clin (Barc).* 2010;134:64–7.
- Maroto Hernando M, Soler Palacin P, Martín Nalda N, Oliveras Arenas M, Español Boren T, Figueras Nadal C. Subcutaneous gammaglobulin in common variable immunodeficiency. First experience in Spain. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:111–9.
- Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Movahedi M, et al. X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients. *Immunol Invest.* 2004;33:81–93.

18. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, Futatani T, Miyawaki T. Severe neutropenia in Japanese patients with x-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2005;25:491–5.
19. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al., Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multi-center study. *Clin Immunol*. 2002;104:221–30.
20. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston Jr RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic Granulomatous Disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:155–69.
21. Soler-Palacín P, Margareto C, Llobet P, Asensio O, Hernández M, Caragol I, et al. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35:83–9.
22. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2004;39:692–9.
23. Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One*. 2009;4:e5234.