

INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES
UN ESTUDIO EN TRES CENTROS DE INMUNOLOGIA CLINICA DE ADULTOS
EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

DIEGO S. FERNANDEZ ROMERO¹⁻³, MARIA CECILIA JURI¹⁻³, MARIA VIRGINIA PAOLINI³, ALEJANDRO MALBRAN¹⁻²

¹Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, ²Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico de Buenos Aires,

³Unidad de Inmunología, Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires

Resumen Las inmunodeficiencias humorales (IDH) comprenden a un grupo de enfermedades caracterizadas por la imposibilidad de desarrollar una respuesta inmune efectiva mediada por anticuerpos. Estos pacientes presentan infecciones, principalmente por bacterias extracelulares capsuladas, del tracto respiratorio. El objetivo de nuestro estudio fue describir las características clínicas de una población de 128 pacientes derivados con sospecha o diagnóstico de IDH a tres centros para inmunodeficiencias de adultos, asistidos entre junio de 2004 y diciembre de 2009. Tres (2.3%) consultaron por infecciones recurrentes en una sola oportunidad sin datos suficientes para su adecuada clasificación y fueron excluidos del estudio. De los 125 pacientes restantes, en 21 (16.8%) se descartó IDH, en 8 (6.4%) se diagnosticó inmunodeficiencia humoral secundaria (IDHS) y en 96 (76.8%) inmunodeficiencia humoral primaria (IDHP). Las causas de IDHS fueron: en un caso enfermedad renal, en uno uso de fenitoína, dos casos: gammapatía monoclonal y en 4 linfoma B. Las causas de las 96 IDHP fueron: 57 inmunodeficiencia común variable, 12 agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, 10 deficiencia selectiva de IgA, 7 deficiencia de IgG1, 3 síndrome hiper-IgM, 3 deficiencia de IgM, 2 síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, un síndrome de Good y una deficiencia funcional de anticuerpos. Sesenta y siete pacientes estaban en seguimiento en el momento de la finalización del estudio, 25 de ellos estaban en seguimiento al iniciarse el estudio. De los 58 pacientes en seguimiento con indicación de tratamiento sustitutivo con gammaglobulina, 54 se encontraban en tratamiento al finalizar el estudio. En cuatro pacientes no se pudo confirmar el diagnóstico de IDHP.

Palabras clave: inmunodeficiencias humorales, hipogammaglobulinemias, anticuerpos

Abstract *Antibody deficiencies. A survey from three Clinical Immunology Centers for adults in Buenos Aires City.* Antibody deficiency (AD) comprises a group of diseases characterized by the inability to develop an effective antibody mediated immune response. These patients suffer mainly of encapsulated extracellular bacterial infections of the respiratory tract. The aim of our study was to describe the clinical characteristics of 128 patients with suspected or confirmed AD who were referred to 3 immunodeficiency centers for adults, from June 2004 to December 2009. Three of these patients (2.3%) consulted for recurrent infections only once, without sufficient data for a proper classification, and were excluded. Of the remaining 125 patients, in 21 (16.8%) AD was excluded, 8 cases (6.4%) were diagnosed with secondary antibody immunodeficiency (SAD) and 96 (76.8%) with primary antibody immunodeficiency (PAD). SAD causes were: one renal failure, one phenytoin use, two monoclonal gammopathy and four B cell lymphoma. The causes of these 96 PAD were: 57 common variable immunodeficiency, 12 X-linked agammaglobulinaemia, 10 selective IgA deficiency, seven IgG1 deficiency, three hyper-IgM syndrome, three IgM deficiency, two X-linked proliferative syndrome, one Good syndrome and one antibody functional deficiency. Sixty-seven patients were in follow up at the time of completion of the study, 25 of them were on follow up at the beginning of the study. Among the 58 patients with indication of gamma globulin replacement therapy, 54 were in treatment at the end of the study. In four patients the initial diagnosis of PAD was not confirmed.

Key words: antibody deficiencies, hypogammaglobulinaemia, immunodeficiencies

Las inmunodeficiencias humorales (IDH) comprenden a un grupo de enfermedades caracterizadas por la imposibilidad de desarrollar una respuesta inmune efectiva mediada por inmunoglobulinas (Igs) o anticuerpos¹⁻³. Los pacientes con IDH presentan infecciones por bacterias extracelulares capsuladas, principalmente del tracto respiratorio y/o gastrointestinal, y tienen una mayor susceptibilidad de padecer enfermedades autoinmunes y linfomas²⁻⁴. Las IDH se clasifican en primarias (IDHP), producidas por un defecto intrínseco del sistema inmune, o secundarias (IDHS) cuando son consecuencia de otra enfermedad o por el uso de fármacos inmunosupresores o anticonvulsivantes⁵.

Algunas IDHP se originan en defectos genéticos bien identificados y otras en causas que aún se desconocen⁶. Las manifestaciones clínicas de algunas IDHP pueden ser tardías y los pacientes manifestar su enfermedad en la edad adulta^{2-4, 7, 8}. El diagnóstico de laboratorio se basa en la disminución significativa de la concentración en suero de una o más clases de Igs, de sus subclases o de su funcionalidad^{5, 9, 10}.

El tratamiento de reemplazo con gammaglobulina endovenosa (IVIG) o subcutánea ha cambiado el pronóstico de algunas de las IDHP. Dado que la disminución de la IgG es la causa principal de las manifestaciones de la enfermedad, su reposición disminuye significativamente el número de infecciones graves con la consecuente reducción de la morbilidad y la mortalidad¹¹⁻¹⁴. Cuando la demora del diagnóstico de estas enfermedades es muy prolongada, se impide la adecuada reducción de la morbimortalidad^{7, 8, 11, 15-17}. Para lograr un diagnóstico temprano es necesario mantener un índice de sospecha alto y evaluar a todos los pacientes con síntomas o alteraciones de laboratorio sugestivas de deficiencias de anticuerpos¹.

El objetivo de este estudio es describir una población de pacientes derivados con sospecha o diagnóstico de IDH a tres centros de referencia de adultos para inmunodeficiencias, establecer sus características clínicas y epidemiológicas, y describir los diagnósticos finales y los tratamientos implementados.

Materiales y métodos

El estudio incluyó a pacientes mayores de 18 años en el momento de la última consulta registrada, asistidos en tres centros diferentes de referencia para inmunodeficiencias de la ciudad de Buenos Aires¹⁸, la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica (UAAIC), el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires (HB) y la Unidad de Inmunología del Hospital Carlos G. Durand (UIHD) entre junio de 2004 y diciembre de 2009. Algunos pacientes se encontraban en seguimiento antes del inicio del estudio y otros se agregaron, se perdieron o fallecieron durante el mismo.

En la UAAIC se incluyeron a todos los pacientes que consultaron o fueron derivados con diagnóstico presuntivo o confirmado de IDH, independientemente del diagnóstico final. Este centro mantiene una base de datos informatizada

del 100% de los motivos de consulta al ingreso y de los diagnósticos finales permitiendo el estudio de la frecuencia del diagnóstico final del total de los pacientes derivados con hallazgos sugestivos de inmunodeficiencia. En el HB y la UIHD sólo se incluyeron a todos los pacientes que consultaron con diagnóstico confirmado de IDH y a los que se les realizó el diagnóstico de IDH a partir de una historia clínica compatible, y no se incluyeron a los pacientes con clínica compatible cuyos estudios no confirmaron una inmunodeficiencia.

Los pacientes se clasificaron en tres grupos: el primero sin inmunodeficiencia, el segundo con IDHS y el tercero con IDHP. En el primer grupo se incluyó a los pacientes derivados a la UAAIC con diagnóstico presuntivo de inmunodeficiencia a los cuales no se les pudo realizar el diagnóstico de una IDH y a los pacientes de los tres centros derivados con diagnóstico de IDH a quienes no se les pudo confirmar la inmunodeficiencia.

Para el diagnóstico final consideramos inmunodeficiencia por déficit de anticuerpos a la deficiencia cuantitativa en una o más clases de inmunoglobulinas, de sus subclases o a la deficiencia funcional de las mismas^{9, 10}. Los niveles de anticuerpos séricos IgG, IgM e IgA y las subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 fueron determinados por nefelometría o inmunodifusión radial. Se definió deficiencia cuantitativa a todo valor menor a la media menos dos desvíos estándar de la población normal para cada inmunoglobulina o subtipo, de acuerdo a los valores normales de los distintos laboratorios involucrados^{9, 10}. Para definir a la deficiencia selectiva de IgA (Def. de IgA) se consideró un nivel de IgA menor a 7 mg/dl acorde a criterios internacionales⁹. Las pruebas funcionales se realizaron en el laboratorio del Servicio de Inmunología del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan para confirmar el diagnóstico de inmunodeficiencia en pacientes con niveles normales de anticuerpos mediante la determinación de niveles de IgG específicos para neumococo pre y post vacunación con vacuna de polisacáridos de neumococo.

A los pacientes con diagnóstico de IDHP se los clasificó según la enfermedad de acuerdo a los criterios internacionales para inmunodeficiencias primarias^{6, 9}. Los estudios genéticos realizados para la mutación del CD40 ligando en el síndrome de hiper-IgM, y de *BTK* en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) fueron realizados en el laboratorio del Servicio de Inmunología del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan¹⁹⁻²⁵. Los estudios de la mutación del gen del síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP) fueron realizados en Philadelphia por la Dra. Kim Nichols²⁶⁻²⁸.

Para la descripción de la evolución clínica de la enfermedad, consideramos paciente en seguimiento a todos aquellos que fueron evaluados en los centros respectivos en los últimos dos meses previos a la finalización de la recolección de datos o que se encuentran en contacto a distancia con los centros.

Con el objeto de estimar la incidencia anual de IDH en nuestros centros dividimos el total de pacientes por los años acumulados de asistencia desde el inicio de las actividades de cada centro hasta el 2004 y lo comparamos con el total de pacientes asistidos durante los 16 años acumulados entre los tres centros (2004-2009) durante el estudio. La UAAIC asiste pacientes con enfermedades inmunológicas desde 1988, el HB desde 1999 y la UIHD desde 1980, entre los tres centros tienen un total de 45 años acumulados de seguimiento de pacientes inmunodeficientes previo al inicio del estudio.

Resultados

Se evaluaron 128 pacientes que consultaron por infecciones recurrentes o que fueron derivados con diagnós-

TABLA 1. – Clasificación de los pacientes que consultaron por infecciones recurrentes o que fueron derivados con diagnóstico presuntivo o confirmado de inmunodeficiencia por déficit de anticuerpos según el diagnóstico en los diferentes centros de referencia

Centro	Pacientes sin diagnóstico* N (%)	Pacientes IDHS N (%)	Pacientes IDHP N (%)	Total N (%)
UIHD	4 (19)	5 (62.5)	52 (54.2)	61 (48.9)
HB.	0	1 (12.5)	11 (11.4)	12 (9.6)
UAAIC	17 (81)	2 (25)	33 (34.4)	52 (41.6)
Total	21 (100)	8 (100)	96 (100)	125 (100)

*Se incluyeron a los pacientes derivados por infecciones recurrentes o diagnóstico presuntivo de IDH sólo en el caso de la UAAIC. Los pacientes derivados con diagnóstico de certeza de IDH se incluyeron en los tres centros del estudio.

UIHD: Unidad de Inmunología del Hospital Carlos G. Durand; HB: Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires; UAAIC: Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica; IDHP: inmunodeficiencia humoral primaria; IDHS: inmunodeficiencia humoral secundaria

tico presuntivo o confirmado de inmunodeficiencia por déficit de anticuerpos, 70 (54.7%) mujeres y 58 (45.3%) varones. De los 128 pacientes, 3 (2.3%) consultaron por infecciones recurrentes en la UAAIC en una sola oportunidad sin datos suficientes para su adecuada clasificación y fueron excluidos del estudio, de los 125 restantes, a 21 (16.8%) no se les encontró alteraciones que llevaran al diagnóstico de inmunodeficiencia, a 8 (6.4%) se les diagnosticó una IDHS y a 96 (76.8%) una IDHP (Tabla 1).

De los 52 pacientes derivados con sospecha clínica de inmunodeficiencia a la UAAIC, a 17 (32.7%) no se les pudo realizar o confirmar el diagnóstico de inmunodeficiencia (Tabla 1). Once habían presentado infecciones recurrentes, tres fueron referidos por niveles bajos de IgA, pero superiores a los considerados para el diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA, uno por IgA secretoria indetectable sin manifestaciones clínicas relevantes, con IgA en suero normal sin que se pueda confirmar la ausencia de IgA secretoria y dos con niveles bajos de IgG sin manifestaciones clínicas características. En estos últimos no se pudo confirmar un nivel por debajo de 2 DS de IgG ni de sus subclases.

De 36 pacientes derivados a la UIHD con diagnóstico de inmunodeficiencia en tratamiento con IVIG, a 4 (11.1%) no se les pudo confirmar la inmunodeficiencia. Tres tenían diagnóstico de inmunodeficiencia común variable²⁹ (IDCV) y uno de inmunodeficiencia combinada grave. Ninguno presentaba manifestaciones clínicas típicas y sus niveles de IgG pre-infusión eran normales. Descartamos el diagnóstico de inmunodeficiencia por pruebas cuantitativas y funcionales de IgG, sin reposición con IVIG.

En ocho pacientes que fueron derivados para estudio de una posible inmunodeficiencia por niveles disminuidos de inmunoglobulinas se diagnosticó una IDHS; siete fueron mujeres y uno varón, con una edad promedio de 62.5 ± 13.4 años, rango 38 a 79. En uno se diagnosticó

TABLA 2.– Diagnóstico de IDHP en los diferentes centros del estudio

	No. pacientes por centro			Pacientes N total (%)
	UIHD	HB	UAAIC	
IDCV	35	8	14	57 (59.3)
XLA	10	0	2	12 (12.5)
Def. de IgA	3	0	7	10 (10.4)
Def. de IgG1	0	1	6	7 (7.2)
Hiper-IgM	3	0	0	3 (3.1)
Def. de IgM	0	1	2	3 (3.1)
XLP	0	0	2	2 (2)
S. Good	0	1	0	1 (1)
Def. funcional	1	0	0	1 (1)
Total	52	11	33	96 (100)

IDCV: Inmunodeficiencia común variable; XLA: agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; XLP: Síndrome linfoproliferativo ligado a X; def: deficiencia.

IDHS a enfermedad renal^{15, 9} y en otro secundaria al uso de fenitoína^{5, 9}, 2 tenían una gammapatía monoclonal de significado incierto con hipogammaglobulinemia asociada³⁰ y 4 un linfoma B, en 2 de ellos confirmado por anatomía patológica del bazo y en los 2 restantes por biopsia ganglionar³¹. De los 2 pacientes con gammapatía monoclonal, uno se encontraba en estudio de la paraproteína en el momento de la consulta por la inmunodeficiencia y en el otro la gammapatía se detectó posteriormente a la consulta por la inmunodeficiencia. Los dos presentaron cuadros infecciosos característicos antes de la consulta. De los cuatro con linfoma B, en dos se realizó el diagnóstico de linfoma dentro de los tres meses posteriores a la consulta, en uno, a los 18 meses del diagnóstico de la inmunodeficiencia y el restante ya tenía el diagnóstico de

linfoma 13 meses antes de la consulta. Sólo dos tenían antecedentes de cuadros infecciosos recidivantes.

Noventa y seis pacientes cumplían criterios para una IDHP, 57 (59.3%) para IDCV, 12 (12.5%) XLA, 10 (10.4%) deficiencia selectiva de IgA^{32, 33}, 7 (7.2%) deficiencia de IgG1^{34, 35}, 3 (3.1%) síndrome hiper-IgM, 3 (3.1%) deficiencia selectiva de IgM³⁶⁻³⁸, 2 (2%) XLP, 1 (1%) inmunodeficiencia con timoma o síndrome de Good³⁹ y 1 (1%) con deficiencia funcional de anticuerpos^{40, 41} (Tabla 2).

De los 57 pacientes con IDCV, 29 (50.8%) fueron mujeres y 28 (49.2%) varones con una edad promedio de 42 ± 15.7 años, rango 18 a 82 en el momento de la última consulta registrada. Dos consultaron por infecciones recurrentes, 7 por hipogammaglobulinemia, 19 por infecciones e hipogammaglobulinemia, 38 con diagnóstico establecido de IDCV y uno fue derivado con diagnóstico de inmunodeficiencia indeterminada en tratamiento con IVIG y se le cambió el diagnóstico a IDCV. En uno de los pacientes derivado por infecciones se realizó inicialmente el diagnóstico de XLA y luego se cambió al de IDCV. Antes de iniciarse el estudio 24 pacientes estaban en seguimiento, durante el mismo se agregaron 33, dos fallecieron por cuadros infecciosos e insuficiencia respiratoria y se perdieron del seguimiento 12. De los 43 pacientes en seguimiento a la finalización del estudio, 39 estaban en tratamiento con IVIG y cuatro no; tres por no haber presentado síntomas relevantes y uno por intolerancia a la gammaglobulina.

Los 12 pacientes con diagnóstico de XLA tenían una edad promedio de 23 ± 4.1 años, rango 18 a 32 en el momento de la última consulta. Diez continúan en seguimiento tratados con IVIG, y 2 se perdieron del seguimiento. De los 12 pacientes, 2 consultaron por primera vez antes de iniciarse el estudio y 10 después. Todos fueron derivados por centros de referencia pediátricos, 10 con diagnóstico de XLA, 9 confirmados genéticamente, y dos como IDCV. A estos dos últimos se les cambió el diagnóstico en base a las manifestaciones clínicas, inicio de los síntomas antes del primer año de vida y ausencia de linfocitos B, en uno se confirmó genéticamente y en el otro no se realizó aún el estudio genético.

De los 10 pacientes con diagnóstico de deficiencia de IgA, 6 (60%) fueron mujeres y 4 (40%) varones con una edad promedio de 37 ± 15.8 años, (rango 24 a 76) en el momento de la última consulta registrada. Cinco pacientes se encuentran en seguimiento y cinco se perdieron del seguimiento. Dos fueron derivados con el diagnóstico de deficiencia de IgA, cinco por infecciones recurrentes de vías respiratorias, uno por vasculitis, uno como deficiencia de IgA asociada a deficiencia funcional de IgG, y otro como IDCV. A estos últimos dos que se encontraban en tratamiento con IVIG se les descartó la deficiencia de IgG por niveles plasmáticos y pruebas funcionales. Todos los pacientes, menos el derivado por vasculitis, presentaron antecedentes de cuadros

infecciosos, 4 sinusitis crónica, 3 neumonías y 2 sinusitis crónica y neumonías^{32, 33}.

De los 7 pacientes con deficiencia de IgG1, 5 eran mujeres y 2 varones, con una edad promedio de 54.4 ± 8.29 años, rango 23 a 64, en el momento de la última consulta registrada; todos fueron derivados por hipogammaglobulinemia. En 5 pacientes no se constataron antecedentes clínicos relevantes, uno presentó antecedentes de otitis recurrentes y otro de sinusitis crónica. Dos se encuentran en seguimiento después de realizado el diagnóstico y a ninguno se le indicó tratamiento sustitutivo con gammaglobulina^{9, 15}.

Los tres pacientes con diagnóstico de hiper-IgM, una mujer y dos varones, con una edad promedio de 24.6 ± 1.5 años, rango 24 a 26 en el momento de la última consulta registrada, fueron derivados de centros pediátricos de referencia al UIHD. En los tres, el diagnóstico fue confirmado genéticamente. Uno de ellos fue inicialmente considerado como IDCV y finalmente diagnosticado como hiper-IgM. Dos de estos pacientes se encuentran en seguimiento tratados con IVIG.

En tres mujeres de 39, 52 y 69 años se diagnosticó deficiencia selectiva de IgM. Dos se encuentran en seguimiento y la restante se perdió de él. Una fue derivada por neutropenia autoinmune y anemia hemolítica, otra por bronquiectasias y la tercera por infecciones respiratorias altas recurrentes. Ninguna de las tres consultó por primera vez antes de iniciarse el estudio.

Dos pacientes con diagnóstico de XLP se encuentran en seguimiento y tratamiento con IVIG en la UAAIC. Los dos consultaron por primera vez antes de iniciarse el estudio y su diagnóstico fue realizado genéticamente^{27, 28}.

Un paciente de 23 años fue derivado por un servicio de inmunología pediátrica con diagnóstico de inmunodeficiencia funcional de anticuerpos al UIHD, donde se encuentra en seguimiento sin tratamiento sustitutivo, y a un paciente de 62 años de sexo masculino con hipogammaglobulinemia, antecedentes de infecciones graves y cirugía por timoma, se le diagnosticó síndrome de Good en el HB donde se encuentra en seguimiento tratado con IVIG. Ambos pacientes consultaron por primera vez después de iniciarse el estudio.

De los 96 pacientes con IDHP, 33 (34.4%) se encontraban en seguimiento al iniciarse el estudio, con una incidencia de 0.73 pacientes/año. Durante el estudio se agregaron 63 enfermos y se perdieron 29, quedando 67 en seguimiento en el momento de la finalización del mismo. De estos 67 pacientes, 25 (37.3%) pertenecen al grupo que estaban en seguimiento al iniciarse el estudio y 41 (62.7%) a los casos nuevos, dando una incidencia de 2.48 pacientes/año (Tabla 3). Aunque no es posible descartar la pérdida de una mayor proporción de pacientes en seguimiento antes del comienzo del estudio, la pérdida de pacientes durante el análisis afecta de igual manera a los que ya estaban en seguimiento al inicio del estudio como a los que se agregaron durante el mismo.

TABLA 3.— *Pacientes con IDHP en seguimiento al inicio y a la finalización del estudio*

	N° pacientes en seguimiento	
	Junio 2004	Diciembre 2009
IDCV	25	43
XLA	2	10
Def. de IgA	3	5
Def. de IgG1	1	2
Hiper-IgM	1	2
Def. de IgM	0	2
XLP	2	2
S. Good	0	1
Total	33	67

TABLA 4.— *Pacientes con IDHP con indicación de tratamiento sustitutivo con IVIG con y sin tratamiento*

	Pacientes en seguimiento		N° total pacientes
	N (%)		
	Sin tratamiento	Tratamiento con IVIG	
IDCV	4 (9.3%)	39 (90.7%)	43
XLA	0	10	10
Hiper-IgM	0	2	2
XLP	0	2	2
S. Good	0	1	1
Total	4 (6.9%)	54 (93.1%)	58

En nuestra serie, las enfermedades que consideramos con indicación de tratamiento con IVIG fueron la IDCV, la XLA, el síndrome hiper-IgM, el XLP, y el síndrome de Good⁹. De los 58 pacientes en seguimiento con estas enfermedades, 54 (93%) se encontraban en tratamiento al finalizar el estudio (Tabla 4).

Discusión

Las infecciones recurrentes, crónicas o de mayor severidad que lo habitual suelen ser un motivo de derivación o consulta de pacientes a centros de inmunología para estudio de una posible inmunodeficiencia¹. Poco se conoce de la interpretación diagnóstica final de estos pacientes. En nuestro estudio, en el 67% se realizó el diagnóstico de una IDH, sugiriendo que la mayoría fueron derivados con un alto nivel de sospecha y seleccionados en base a manifestaciones clínicas y/o estudios de laboratorio muy orientadores. Notablemente, de los 17 pacientes en los que no se pudo realizar el diagnóstico de inmunodeficiencia, 6 fueron derivados por alteraciones del laboratorio específicas, pero no suficientes para realizar un diagnóstico

(3 por niveles bajos de IgA, dos por niveles bajos de IgG y uno por IgA secretoria indetectable).

En nuestra serie las IDHS representan el 7.7% del total de las IDH. No encontramos en la literatura datos sobre la incidencia de las IDHS, posiblemente por ser una complicación infrecuente en distintas especialidades. Considerando que algunos pacientes con IDHS no presentan infecciones asociadas, como ocurrió en 2 de los 4 enfermos con linfoma de nuestra serie, es esperable un sub-diagnóstico de esta condición. En la mayoría de los pacientes con IDHS se detectó una enfermedad hematológica. El promedio de edad fue de 62.5 años, significativamente más alta que en la IDCV que fue de 42 años ($p < 0.001$). La edad de diagnóstico en el paciente con síndrome de Good fue de 62 años, comparable al promedio de 56 años (rango 29-75), de la literatura⁴¹. De los cuatro enfermos en quienes se diagnosticó un linfoma B, a tres se lo hizo con posterioridad a la consulta por inmunodeficiencia y a dos de ellos dentro de los tres meses. Estos datos sugieren que en pacientes de edad avanzada e hipogammaglobulinemia, con o sin infecciones características, se debe sospechar una IDHS, principalmente una enfermedad hematológica, o un síndrome de Good, siendo de fundamental importancia el examen clínico, los estudios por imágenes para la búsqueda de timoma, el proteinograma electroforético para descartar paraproteínas monoclonales y la evaluación de las poblaciones linfocitarias para descartar procesos linfoproliferativos¹.

La prevalencia de las inmunodeficiencias primarias en la población general no es clara siendo, posiblemente, mayor de lo que se cree. En Estados Unidos se estima en 1/1.200 personas⁴³. Las IDHP constituyen del 54% al 67% del total de las inmunodeficiencias primarias, según datos europeos considerando todos los grupos etarios^{44, 17}, siendo la más frecuente la IDCV con el 32% del total de las IDP, seguida por la XLA con el 11% y la deficiencia de IgA con el 9%. En concordancia, en nuestra serie que considera sólo adultos, la IDCV se diagnosticó en el 45.6% de los pacientes con IDHP, seguida por la XLA y la deficiencia de IgA (Tabla 2).

No encontramos informes sobre el aumento de la incidencia de las inmunodeficiencias en los últimos años. Nuestros datos muestran que el número de pacientes en seguimiento por año se ha más que triplicado durante el período del estudio. El aumento del número de pacientes en seguimiento con IDCV, XLA e hiper-IgM, ha sido muy importante reflejando, posiblemente, el actual diagnóstico más temprano y el tratamiento sustitutivo precoz, con la consecuente disminución en la morbilidad y mortalidad de estos enfermos en centros pediátricos, lo que les permite llegar a los centros de adultos para continuar su seguimiento y tratamiento, con un aumento acumulativo en estos centros. Otra probable causa del aumento de pacientes en seguimiento es la adherencia causada por el tratamiento regular con IVIG.

De las 9 enfermedades halladas en nuestros pacientes, 5 tienen indicación de tratamiento sustitutivo con gammaglobulina⁹ (Tabla 4). De los 67 pacientes en seguimiento, 58 (86.5%) presentan estas enfermedades, de los cuales 54 (93.1%) se encuentran en tratamiento sustitutivo con IVIG. El 100% de nuestros pacientes con XLA, hiper-IgM, XLP, y síndrome de Good se encuentran en tratamiento con IVIG, mientras que en las series europeas⁴⁴ lo hacen el 92% de los pacientes con XLA, el 57.8% con hiper-IgM y el 50% con XLP. El 90.7% de nuestros pacientes con IDCV se encuentra en tratamiento, mientras que en las series europeas lo hacen el 92.2%.

El diagnóstico de IDHP de cuatro pacientes provenientes de centros de referencia no se pudo confirmar. Todos recibían tratamiento sustitutivo con IVIG y pudieron suspender un tratamiento fijo, indicado de por vida. En 7 (7.2%) pacientes de los 96 con diagnóstico de IDHP se cambió el diagnóstico de la IDHP, lo cual implicó que en 2 de ellos se suspendiera el tratamiento con IVIG. Estas circunstancias señalan la importancia de revisar los diagnósticos establecidos cuando los niveles de gammaglobulina son normales en pacientes con tratamiento sustitutivo y las manifestaciones clínicas no son típicas.

En conclusión, nuestros datos muestran que en pacientes derivados con sospecha clínica de inmunodeficiencias humorales se confirma el diagnóstico en un alto porcentaje de casos. Ocasionalmente, se establece el diagnóstico de inmunodeficiencia secundaria con la identificación de otros problemas clínicos. El número de pacientes con IDHP en seguimiento en centros de adultos aumentó sensiblemente en los últimos años, siendo la enfermedad más frecuente la IDCV. Los diagnósticos establecidos deben ser revisados ya que en un grupo de pacientes no se puede confirmar el diagnóstico inicial de IDHP.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. UK Primary Immunodeficiency Network. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 410-23.
- Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 1-28.
- Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 99-108.
- Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86: 31-42.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-7.
- International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies: Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1161-78.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27: 308-16.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: S1-S63.
- Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 281-3.
- Liu ZAE, Hyde C. The Effectiveness and Cost-effectiveness of Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency and Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Systematic Review and Economic Evaluation. West Midlands Health Technology Assessment Group, Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham, 2006: 54.
- de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4:745-53.
- Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allerg Clin Immunol* 2002; 109: 1001-4.
- Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 40: 113-8.
- Yong PF, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008; 28: 691-713.
- Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Path* 2005; 58: 546-47.
- Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 306-12.
- Guía de recursos en enfermedades raras. IntraMed.net. 1era edición. 2009.
- Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodefic Rev* 1992; 3: 101-21.
- Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 1993; 72: 291-300.
- DiSanto JP, Bonnefoy JY, Gauchat JF, et al. CD40 ligand mutations in x-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993; 361: 541-3.
- Bruton OC. Agammaglobulinaemia. *Pediatrics* 1952; 9:722.
- Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993; 361: 226-33.
- Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279-90.
- Conley ME, Broides A, Hernandez-Trujillo V, et al. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol Rev* 2005; 203: 216-34.
- Purtilo DT, Cassel C, Yang JP. Letter: fatal infectious

- mononucleosis in familial lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 736.
27. Malbrán A, Belmonte L, Ruibal-Ares B, Baré P, Bracco MME. Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, infección por el virus EBV y defectos en la regulación de la citotoxicidad linfocitaria. *Medicina (Buenos Aires)*; 2003; 63: 70-6.
 28. Malbrán A, Belmonte L, Ruibal-Ares B, et al. Loss of circulating CD27+ memory B cells and CCR4+ T cells occurring in association with elevated EBV loads in XLP patients surviving primary EBV infection. *Blood* 2004; 103: 1625-31.
 29. Janeway C, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1953; 66: 200-2.
 30. Vuckovic J, Ilic A, Knezevic N, Marinkovic M, Zemunik T, Dubravcic M. Prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 1997; 97: 649-51.
 31. Winkelstein A, Jordan PS. Immune deficiencies in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. *Clin Rev Allergy* 1992; 10: 39-58.
 32. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50: 223-36.
 33. Hanson LA, Bjorkander J, Carlsson B, et al. The heterogeneity of IgA deficiency. *J Clin Immunol* 1988; 8: 159-62.
 34. Schur PH, Borel H, Gelfand EW, et al. Selective gamma-globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *N Engl J Med* 1970; 283: 631-4.
 35. Lacombe C, Aucouturier P, Preud'homme JL. Selective IgG1 deficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 194-201.
 36. Ross IN, Thompson RA. Severe selective IgM deficiency. *J Clin Pathol* 1976; 29: 773-77.
 37. Ohno T, Inaba M, Kuribayashi K, Masuda T, Kanoh T, Uchino H: Selective IgM deficiency in adults: phenotypically and functionally altered profiles of peripheral blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 630-7.
 38. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 291-8.
 39. Good RA. Agammaglobulinemia: a provocative experiment of nature. *Bull Univ Minn* 1954; 26: 1-19.
 40. Saxon A, Kobayashi RH, Stevens RH, et al. In vitro analysis

FE DE ERRATAS

En relación a un trabajo publicado¹ deseamos aclarar que a partir de 2010 la revista *Archivos Argentinos de Pediatría* figura en la base *Journal Citation Reports (ISI WEB of Knowledge, <http://admin-apps.isiknowledge.com>)* que otorga un factor de impacto, con lo que la lista de publicaciones biomédicas argentinas indizadas se compone de:

- *Biocell*
- *Archivos Argentinos de Pediatría*
- *Medicina (B Aires)*
- *Revista Argentina de Microbiología*

Asimismo, la *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba* figura nuevamente en la base MEDLINE.

¹Kotsias BA. Publicación de trabajos de biomedicina provenientes de la Argentina. Datos sobre investigación clínica. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 169-73.