



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON
INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA TRASPLANTADOS
CON CÉLULAS PROGENITORAS EN EL DEPARTAMENTO
DE INMUOLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DESDE 2002.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ROSA MARÍA NIDESHDA RAMÍREZ URIBE

TUTOR DE TESIS:
DRA. SARA. E. ESPINOSA PADILLA

COTUTORES:
DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES
DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY

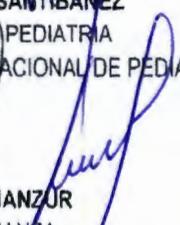


INP
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN

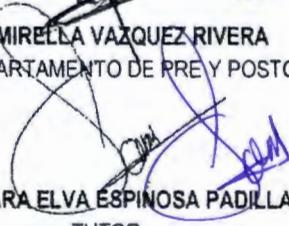
MÉXICO, D.F. JUNIO 2011

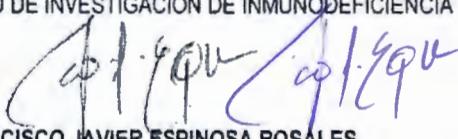
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA
TRASPLANTADOS CON CÉLULAS PROGENITORAS EN EL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DESDE 2002.

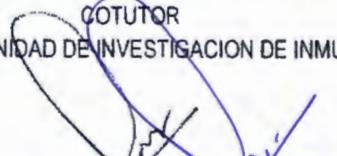

DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBÁÑEZ
PROFESOR DEL CURSO DE PEDIATRÍA
DIRECTOR GENERAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA


DR. JOSE N. REÑES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA


DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO


DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA
TUTOR
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION DE INMUNODEFICIENCIA


DR. FRANCISCO JAVIER ESPINOSA ROSALES
COTUTOR
INVESTIGADOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION DE INMUNODEFICIENCIA


DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
COTUTOR
JEFE DE LA UNIDAD DE TRASPLANTES DE CPH


DR. ALEJANDRO GONZALEZ
ASESOR METODOLOGICO
DEPARTAMENTO DE METODOLOGÍA DE INVESTIGACION



CONTENIDO

RESUMEN	2
I. ANTECEDENTES	4
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
III. JUSTIFICACIÓN	23
IV. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	24
V. HIPÓTESIS	24
VI. OBJETIVO	25
VII. POBLACIÓN DE ESTUDIO	25
VIII. DISEÑO DE ESTUDIO	26
IX. ÉTICA	31
X. RESULTADOS	33
XI. CONCLUSIÓN	46
BIBLIOGRAFÍA	48
ANEXO 1	52
ANEXO 2	68

RESUMEN.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA TRASPLANTADOS CON CÉLULAS PROGENITORAS EN EL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DESDE 1999.

AUTORES: RAMIREZ URIBE N^o; GONZALEZ GARAY A^{****}; OLAYA VARGAS A^{***}; ESPINOSA ROSALES F^{**}; ESPINOSA PADILLA S.^{**}

Instituto Nacional de Pediatría, SSA

* Para obtener el título de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

**Unidad de Investigación para Inmunodeficiencias

***Unidad de Trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas

****Departamento de metodología

Antecedentes. La inmunodeficiencia primaria (IDP) es un desorden funcional del sistema inmune heredado que predispone al incremento de la frecuencia y severidad de las infecciones. La IDP ocurre en 1 en 2000 niños recién nacidos vivos en el año, en latino América se reportan con tasas de 4.6% Síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SCID), 3.4%, Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS) y 1.3%, enfermedad granulomatosa crónica (EGC), mientras que las inmunodeficiencias combinadas es de 15% (Zelazko et al, 1998).

La disregulación inmunológica suele cursar con mayor predisposición de enfermedades autoinmunes y malignidad; estos pacientes tienen mayor riesgo de muerte en edades tempranas, siendo candidatos para trasplante de células hematopoyéticas (TCPH); con una supervivencia del 82%.

La importancia del diagnóstico temprano de IDP radica en realizar TCPH en forma oportuna para disminuir la frecuencia de infecciones que contribuyen a un incremento en el riesgo de muerte; al conocer esto permitirá generar estrategias para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Justificación. En el INP desde 1999 se realizan TCPH en pacientes con padecimientos inmunológicos, sin embargo hasta el momento no existe el análisis de los resultados en este tipo de pacientes reportado en la literatura siendo que ellos presentan complicaciones (rechazo e infecciones), por lo cual es necesario conocer su evolución y complicaciones para así generar

programas de atención oportuna con lo cual disminuiría las complicaciones, disminuyendo los costos de atención y mejorando de la calidad de vida de nuestros pacientes.

Hipotesis

Las IDP más frecuentes en pacientes menores de 18 años de edad con TCPH en el hospital desde 1999 serán el SCID y WAS.

El trasplante de células periféricas será la variante de trasplante más frecuente de TCPH realizada en pacientes con IDP atendidos en el hospital.

La complicación más frecuente en pacientes con IDP con TCPH será el proceso infeccioso. El principal agente será citomegalovirus.

La mortalidad esperada en pacientes pediátricos con IDP con TCPH en el hospital será del 30%.

Objetivo Analizar la evolución y complicaciones de los pacientes con IDP tratados con TCPH realizados en el departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de 1999 a 2008.

Diseño de estudio. Estudio: analítico longitudinal, comparativo, prospectivo, retro lectivo: cohorte histórica. Análisis de dato por el programa STATA versión 9 y SPSS versión 13.

Resultados Durante el periodo de septiembre de 1999 a febrero de 2010 se realizaron en total 15 TCPH en pacientes con inmunodeficiencia primaria. Se realizó TCPH en las IDCS, WAS, Enfermedad de Kostman y Sx de Griscelli.

Existió la misma proporción de trasplantes de cordón umbilical y alogénico, solo en la enfermedad de Kostman el 67% de los pacientes recibieron trasplante de cordón umbilical.

Dentro de las complicaciones más frecuentes que se presentaron posterior al TCPH fueron choque séptico, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) e infección por citomegalovirus

El agente infeccioso aislado con mayor frecuencia fue el citomegalovirus en un 40%

La edad de muerte posterior al trasplante por patologías en Wiskott-Aldrich fue de 26 meses, en IDCS de 6 meses de Kostman de 48 meses y Griscelli de 11 meses, sin diferencia estadística para todas.

La frecuencia de muerte en el Wiskott-Aldrich fue de 75%, en IDCS de 50%, enfermedad de Kostman 33% y enfermedad de Griscelli del 100%.

I. ANTECEDENTES

INMUNODEFICIENCIAS

La inmunodeficiencia primaria (IDP) es un desorden funcional del sistema inmune heredado que predispone al individuo afectado a aumentar la frecuencia y severidad de infecciones. La disregulación inmunológica también puede cursar con mayor predisposición de enfermedades autoinmunes y malignidad. Hasta el día de hoy se han identificado más de 150 distintos tipos de desordenes de genes que afectan el funcionamiento del sistema inmune.^{21, 22} Afectan distintos componentes de la inmunidad innata y adquirida, incluyendo la función de proteínas del complemento, fagocitos, células dendríticas, natural killer, linfocitos T y B.^{23,24}

La Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) se encarga cada dos años de hacer una revisión de todos los defectos genéticos identificados hasta la fecha que originan una IDP. La última revisión, realizada en 2007 los clasificó en 8 grandes grupos²⁹:

- 1.- Inmunodeficiencias combinadas de células B y T.
- 2.- Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.
- 3.- Síndromes de inmunodeficiencias.
- 4.- Enfermedades con afectación en la regulación inmunológica.
- 5.- Defectos congénitos en el número y función de los fagocitos.
- 6.- Defectos en la respuesta inmune innata.
- 7.- Desórdenes auto inflamatorios.
- 8.- Deficiencias en el complemento.

Estos pacientes con defectos en la función inmunológica tienen riesgo a morir en edades tempranas y son candidatos para trasplante células hematopoyéticas (TCPH) ^{23,24}. (Cuadro 1)

Los desordenes de Inmunodeficiencia primaria no fueron identificados si no hasta la introducción de antibióticos, debido a que las infecciones causaban índices altos de morbilidad y mortalidad aun en sujetos normales. Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades que, como

resultado de una o más anormalidades del sistema inmune tienen gran susceptibilidad a infecciones; muchos son desordenes genéticos con un patrón de herencia característico¹⁵.

Las IDP ocurren en 1 en 2000 niños recién nacidos vivos al año.¹⁵ No existen estudios prospectivos para determinar la incidencia real, solo existen reportes de la frecuencia relativa de las inmunodeficiencias mayores en latino América (Zelazko et al, 1998) en los cuales se describen las siguientes, Inmunodeficiencia combinada severa (SCID por sus siglas en inglés) 4.6%, Síndrome de Wiskot Adrich (WAS por sus siglas en inglés) 3.4%, Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) de 1.3%, con una distribución relativa de deficiencias fagocíticas como Kostman del 10%, y de las inmunodeficiencias combinadas es del 15%.

El tratamiento incluye: Antibióticos profilácticos, remplazo de gammaglobulina para pacientes con agammaglobulinemia, Interferón gamma en el caso de EGC y TCPH.

SCID INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

Las inmunodeficiencias combinadas severas (SCID, *por sus siglas en inglés*) son un grupo heterogéneo de desórdenes congénitos letales de los linfocitos B y T, que tienen como resultado la falla de los linfocitos T para responder ante mitógenos, así como de los linfocitos B para producir anticuerpos específicos¹. En muchas ocasiones existe también ausencia del linfocito natural killer (NK). Son causadas por diversos defectos genéticos que llevan a una susceptibilidad extrema a infecciones¹⁵.

La incidencia de SCID es entre 1 en 50 000 a 100 000 nacidos vivos al año. En la mayoría de los casos los síntomas inician desde los primeros meses de vida. Los pacientes presentan infecciones recurrentes como neumonías, meningitis y sepsis¹⁵.

Cuadro 1. Inmunodeficiencias tratadas por trasplante de células progenitoras

Defectos del desarrollo y diferenciación de linfocitos

- SCID B(+) (*γc*, *JAK-3*, *IL-7Rα*)
- SCID B(-) (*RAG-1*, *RAG-2*, *Artemis*)
- SCID con deficiencia enzimática (*ADA*, *PNP*)
- SCID con deficiencia de *ZAP-70* (*ZAP-70*)
- MHC-clase-II-(expresión defectuosa) (*RFXAP*, *CIITA*, *RFX5*, *RFXANK*)
- SCID con agranulocitosis (Reticular Dysgenesis)

Defectos en la función efectora celular

Migración / adhesión

- Síndrome de Wiskott-Aldrich (*WASP*)

Defecto en la adhesión leucocitaria LAD (*CD18/ β2 Integrina*)

Patógeno asesino intracelular

- Enfermedad granulomatosa crónica(*GP91phox*, *p22 phox*, *p47 phox*, *p67 phox*)
- Bloqueo de la señalización de IFN-γ/ IL-12 (*IFN-γR1*, *IFN-γR2*, *IL-12P40*, *IL-12Rβ1*, *Stat1*)
- Kostman (Neutropenia congénita severa)

Citotoxicidad/ citolisis

- Linfocitosis (*Perforina*)
- Síndrome de Chediak-Higashi CHS (*Lyst*)
- Síndrome de Griscelli (*RAB 27°*)
- XLP (Síndrome de Purtilo) (*SAP*)

Defectos en la regulación inmune

- ALPS (*TNFR*, *FASL*, *Caspase-10*)
- IPEX Syndrome (*FoxP3*)

SCID Inmunodeficiencia combinada severa ; JAK Janus Activated Kinase; IL-7Rα Interleukin 7 receptor α chain; RAG 1 /2 Recombination Activation Gene 1 / 2; adenosine deaminase; PNP purine nucleosid phosphorylase; ZAP 70 Zeta associated protein 70; CD3γ/CD3ε γ/ε chain of the CD3-complex; MHC major histocompatibility complex; XLP X-linked lymphoproliferative; ALPS autoimmune lymphoproliferative syndrome; IPEX immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked

El tratamiento definitivo en el SCID es el TCPH. El primer reporte de TCPH fue realizado por Kenny y Hitzig en 1977, solo 14 de 69 pacientes con SCID de médula o tejido fetal tuvieron una supervivencia prolongada con injerto funcional². En el reporte Europeo publicado por Antoine y cols en 2003 de la experiencia de 70 niños que recibieron un trasplante de donador HLA idéntico de 1968 a 1989, 76% lograron supervivencias a largo plazo¹⁴.

En el estudio de Dalal en el 2000 reporta una edad de diagnóstico de SCID 1 y 10 meses de edad, con un promedio de edad de 7.4. El éxito del trasplante de médula ósea tiene mayor pronóstico cuando se realiza en menores de 5 años de edad, reportando Dvorak en 2008 un supervivencia del 85% en aquellos que cumplen estas características a pesar de ser trasplantes no relacionados²⁸. Una de las características más importantes de pacientes con SCID trasplantados es la recuperación hematopoyética, la cual se logra con una reconstitución total de los linfocitos T, existiendo sin embargo, evidencia que sólo 50% logran un quimerismo de linfocitos B¹.

SINDROME DE OMENN

Síndrome de Omenn es una forma de IDCS autosómica recesiva con una respuesta de linfocitos T inefectiva a todas las infecciones, tienen infecciones devastadoras de tipo viral, parasitaria, bacteriana o fúngica, llevando a la muerte. La estimación de la frecuencia es difícil de establecer. La frecuencia estimada para Omenn es de 1 a 75 mil a 100 mil nacidos vivos.

Sin la reconstitución celular esta enfermedad es fatal. A pesar del manejo de soporte intensivo, 69% de los pacientes muere el primer año de vida, y aún a pesar del trasplante de células progenitoras la mortalidad es de 46%.³⁸

El síndrome de Omenn se caracteriza por una erupción eritematosa generalizada en la piel, crecimiento de nódulos linfáticos, hepatoesplenomegalia, aumento de niveles séricos de IgE y evidencia de inmunodeficiencia combinada severa.

Fue por primera vez descrito por Gilbert Omenn en 1965. La presentación de este padecimiento es posnatal con eritema difuso asociado a paquidermia y alopecia involucrando cuero cabelludo y párpados, así como diarreas recurrentes, neumonitis asociada regularmente a *Pneumocystis jiroveci*

o virus tal como citomegalovirus o parainfluenza y falla a la deglución. Presentan una inmunodeficiencia profunda que conlleva a la muerte antes de los 6 meses después de tratamientos de infecciones recurrentes, si no es tratado con TCPH. ³¹El diagnóstico según reporte de Dalal en el 2000 fue entre los 5 y 6 meses. ³²

El Síndrome de Omenn está causada por la mutación de los genes de actividad recombinante RAG 1 y 2^{1, 2, 3}. Recientemente se han identificado una lista creciente de IDCS con mutaciones en el componente del RNA mensajero procesando endoribonucleasas, adenosina deaminasa, receptor y de la IL-2, receptor α de IL-7, ARTEMISA, y DNA ligasa 4. Ha sido recientemente reconocido que el Omenn se puede asociar a desordenes sindrómicos en particular la hipoplasia de cartilago auricular, DiGeorge syndrome, Coloboma del ojo, defectos del corazón, Atresia de coanas, Retardo en el crecimiento y/o desarrollo, anomalía urinarias y/o genitales, y Síndrome de CHARGE.

Se ha demostrado recientemente que la expresión del factor de transcripción AIRE (Regulador Autoinmune) por células epiteliales tímicas es reducida en los pacientes con Síndrome de Omenn. El AIRE regula la transcripción de un set de antígenos restringidos de piel, esto ocasiona una selección negativa de la autorreactividad de las células T del timo. ³²

Desde muy temprano existe erupción papular en la piel, eritema exudativo escamoso, aumento de tamaño de nódulos linfoides, hepatoesplenomegalia, infecciones respiratorias severas y/o diarrea, alteraciones en la deglución hipoproteinemia con edema y eosinofilia¹⁵. La muerte en estos niños es segura si no se realiza TCPH^{1,2,3}. El trasplante de donadores no relacionados después de regímenes mieloablativos con busulfan y ciclofosfamida mejora la sobrevida dramáticamente hasta más del 80%. ³² En estadísticas mencionadas por Schönberger en 2009 la sobrevida de pacientes a quienes se les realizó trasplante haploidéntico es de 81.8%, en caso de no idéntico relacionado e idéntico relacionado es de 87%, el trasplante de cordón reduce el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped, con recuperación inmunológica temprana y potencial eliminación de infecciones preexistentes. El trasplante de cordón en inmunodeficiencias primarias en general reporta una sobrevida del 67%³⁹

El Síndrome de Wiskott- Aldrich (WAS, *por sus siglas en inglés*) se caracteriza por un desorden recesivo ligado al cromosoma X, con una inmunodeficiencia de linfocitos T, acompañado de la producción defectuosa de anticuerpos antipolisacáridos, eccema y trombocitopenia. Existe un defecto de maduración de linfocitos y plaquetas^{1,3}. Los estudios de laboratorio demuestran una incapacidad de los linfocitos T para establecer respuesta en contra de mitógenos y células alogénicas, además de niveles disminuidos en suero de IgM e isohemaglutininas, presencia de plaquetas pequeñas con deficiencia para su agregación y niveles de IgG normales. Los pacientes con WAS presentan una expresión aberrante de CD43, una sialoglicoproteína que se expresa en todos los linfocitos y células hematopoyéticas circulantes excepto las de serie roja^{1,2}. La frecuencia relativa del WAS según reporte de Zelzako en 1998 es de 3.4%, diagnosticándose entre los 21y 25 meses de edad. ¹⁵

La presentación clínica clásica del WAS es sangrado, infecciones y eccema, pero regularmente no aparecen de manera simultánea. La manifestación más temprana, es en la etapa de recién nacido, que consiste en petequias y moretones. Las manifestaciones clínicas de plaquetopenia a parte de petequias y moretones así como hematemesis, melena, epistaxis y sangrado de la cavidad oral. Ocurre en un 30% de los pacientes sangrado de tubo digestivo severo y hemorragia intracraneana. La otitis media es una infección común, así como el drenaje de material mucopurulento y esto sucede con frecuencia en los primeros 6 meses de vida. Esto puede ocasionar sangrado de oído, mastoiditis y pérdida de la audición¹⁵.

También existen manifestaciones autoinmunitarias, tales como anemia hemolítica con coombs positivo, vasculitis no específica, síntomas similares a la púrpura de Henoch-Schönlein, poliartritis inflamatoria, y enfermedad intestinal inflamatoria. La nefropatía por IgA puede ser causante de falla renal crónica¹⁵.

La edad media de muerte es a los 11 años de edad secundario a hemorragia (23%), infecciones (44%) o linfomas derivados de VEB (26%). El gen responsable del WAS esta expresado en las células madre hematopoyéticas y sus linajes derivados. Los tratamientos con gammaglobulina

intravenosa, esplenectomía, esteroides y profilaxis con antibióticos son solo como medidas de mantenimiento, el TCPH es el tratamiento definitivo. El éxito del trasplante de médula ósea tiene mayor pronóstico cuando se realiza en menores de 5 años de edad, reportando Dvorak en 2008 un supervivencia del 85% en aquellos que cumplen estas características a pesar de ser trasplantes no relacionados^{3,28}.

KOSTMAN (NEUTROPENIA CONGENITA SEVERA)

La neutropenia congénita severa fue descrita por Kostman en 1956. Estos pacientes tienen neutrófilos extremadamente bajos y comúnmente mueren de infecciones severas en la niñez. Numerosos pacientes con este síndrome se les han identificado un patrón familiar, sugiriendo una herencia autosómica dominante, sin embargo la mayoría son casos esporádicos. La frecuencia la neutropenia congénita es probablemente de 1 a 3 casos por millón. Las características clínicas de la enfermedad de Kostman son cuenta sanguínea de neutrófilos menor a $0.2 \times 10^9/l$ en estudios seriados. Existe una marcada monocitosis con niveles 4 veces mayores a los rangos normales. Muchos pacientes tienen anemia y trombocitopenia moderada atribuidos a inflamación crónica. El estudio de médula muestra la presencia de células precursoras tempranas pero muy pocas células mayores del estadio de promielocito, o arresto de promielocito, el microscopio electrónico muestra evidencia de apoptosis acelerada en los precursores de los neutrófilos y detritos celulares rodeados por macrófagos. Los pacientes con neutropenia congénita severa frecuentemente tienen fiebre, abscesos en tejido subcutáneo, hígado y pulmones. La sinusitis, otitis, faringitis y otras infecciones son muy comunes, sin embargo la sepsis es relativamente infrecuente. Los niños también crecen y se desarrollan lento, finalmente resultando en corta estatura en muchos casos.

La neutropenia congénita severa responde al tratamiento con factor estimulante de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF por siglas en ingles), regularmente en dosis de 5 a 10 mcg/kg por día de manera subcutánea; dosis requerida para elevar los neutrófilos a más de $1.0 \times 10^9 / l$, más del 90% responde a esta terapia. Con el aumento de neutrófilos hay una reducción uniforme de eventos de infecciones relacionadas. Con el tratamiento los pacientes elevan cuentas plaquetarias a niveles normales y gradualmente los niveles de hematocrito. Es conocido que el uso de estimuladores de colonia puede causar en algunos pacientes el desarrollo de leucemia, con un riesgo de 10% de los

pacientes con neutropenia congénita según el Registro Internacional de Neutropenia Severa.³⁶ El trasplante de células progenitoras es el único tratamiento opcional desde hace 20 años para los pacientes con mutaciones en el gen G-CDFR (Receptor de C-CSF) que no responden al tratamiento de G-CSF y en aquellos con infecciones bacterianas continuas o con mielodisplasia.³⁷

DEFICIENCIA DE LA ADHESIÓN DE LEUCOCITOS LAD

La Deficiencia de la Adhesión de Leucocitos (LAD, por sus siglas en inglés) es un desorden raro autosómico recesivo causado por mutaciones en la cadena común (CD18) de la familia β 2 integrina, afectando a 1 en 1 millón de individuos. Descrita por primera vez esta enfermedad por Crowel en 1980 y fue acuñado el término por Anderson y Springer en 1987. La mutación es en Cr 21q 22.3. Los leucocitos son incapaces de migrar de la circulación y pueden producir una vasculitis leucocitoclástica persistente.^{15,16,34}

La sintomatología regularmente se presenta en la infancia temprana caracterizada por infecciones profundas, leucocitosis, con alteración en la formación de pus y retraso en la cicatrización de heridas, con infecciones indolentes de tipo bacterianas en piel, boca y vías respiratorias^{33,34,35}.

Estas enfermedades tienden a hacer procesos infecciosos crónicos sobre todo periodontitis, gingivitis y retardo en la cicatrización de heridas. En la fase aguda de la infección puede haber: onfalitis, abscesos cutáneos, abscesos perirrectales y sepsis, y los gérmenes identificados en los casos descritos son: Staphylococcus aureus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, klebsiellas, especies de Candida y de aspergillus. En los estudios de biometría hemática se puede encontrar leucocitosis persistente, con neutrofilia^{16,17}.

El trasplante alogénico ofrece la posibilidad de curación terapéutica., la supervivencia es de 72%. La supervivencia fue la misma en donaciones de familiares y no relacionados^{1,2,3,17,33}.

DEFICIENCIA DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD II

La deficiencia del complejo mayor de histocompatibilidad clase II es una enfermedad AR que consiste en la mutación de grupos complementarios y reguladores de proteínas que involucran la expresión del MCH II. Todas las células derivadas de la médula ósea así como el epitelio tímico que son críticos para la maduración de CD4+ no tienen expresión de MCH II, como resultante hay linfopenia³.

Existe una extrema susceptibilidad a las infecciones virales, bacterianas, por micosis y protozoarios, primariamente en el tracto respiratorio y el gastrointestinal. Esto causa malabsorción severa, con falla al deglutir. La diarrea aguda se puede desarrollar durante el primer año de vida y a los dos años se vuelve crónica. Las bacterias más frecuentemente aisladas son *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella* y *Shigella*. En algunos pacientes se pueden aislar en evacuaciones *Cryptosporidium parvum* y *Giardia intestinalis*. Todos los pacientes tienen el tracto digestivo colonizado por *Candida*¹⁵. Las anomalías hepáticas son frecuentes. La colangitis esclerosante resulta de *C parvum*.¹⁵ Existen infecciones respiratorias recurrentes, los agentes infecciosos frecuentes son *Pneumocystis carinii*, bacterias (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, *Proteus*, *Pseudomonas*), y virus (citomegalovirus, y adenovirus). También existen manifestaciones neurológicas que pueden ser causadas por virus herpes simple, polio paralítico

Algunos pocos desarrollan anemia hemolítica autoinmune, requiriendo manejo con esteroide o esplenectomía.

Regularmente los pacientes mueren por una infección devastadora, especialmente por infecciones virales diseminadas, la edad media de muerte es a los 7 años de edad. El TCPH es la única terapia³.

SINDROME DE CHEDIAK – HIGASHI Y GRISCELLI

Los síndromes Chediak- Higashi y Griscelli son síndromes Autosómico Resesivo (AR) caracterizados por albinismo oculocutáneo parcial, moderada predisposición a infecciones piógenas. La susceptibilidad a infecciones se debe al defecto de los Natural Killers (NK) y citotoxicidad mediada por células T, especialmente a herpes virus, así como quimiotaxis, y la capacidad bactericida de granulocitos y monocitos³.

La fase acelerada representa la principal causa de muerte, caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias hematopoyéticas, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hemofagocitosis e infiltración linfohistiocítica. Comúnmente presentan neutropenia, probablemente secundario a la destrucción intramedular. Muchos tienen pronóstico mortal como resultado de la entidad linfohistiocitosis hemofagocítica inducida por virus, al menos que se de tratamiento con TCPH³.

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR

Linfohistiocitosis Hemofagocítica Familiar (LHF) es rara, pero rápidamente fatal, caracterizada por la activación incontrolada de las células T, macrófagos y sobreproducción de citoquinas inflamatorias ³.

La incidencia anual se estima en 1 caso por millón de niños^{18, 20}. La edad de comienzo es generalmente inferior a los 2 años (80%), y el 65% en menores de 6 meses. Es algo más frecuente en varones (67%). Es un desorden inusual caracterizado por fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia. Existe la presencia de hemofagocitos en médula ósea, nódulos linfáticos e hígado^{18,19}.

Presentan una respuesta inflamatoria exagerada con destrucción tisular, y el tratamiento de elección en el TCPH ^{2,3}.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA LIGADA AL X

Enfermedad Linfoproliferativa ligada al X es un defecto en la proteína asociada-SLAM, 2B4 y NTB-A, es caracterizada por la incapacidad de montar una respuesta inmune efectiva hacia el VEB. Se desarrolla una enfermedad linfoproliferativa de células B derivadas de VEB, el cual es fatal^{2,3}. El pronóstico es extremadamente pobre, con una mortalidad del 70% a los 10 años de edad, por lo que se recomienda que antes del daño tisular se realice TCPH ^{2,3,15}.

SINDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNE

Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (APLS, *por sus siglas en inglés*) puede ser secundario a mutaciones en el gen de Fas, FasL (Fas ligando), caspasa 10, caspasa 8 y N-Ras, con mayor propensión a infecciones. Se caracteriza por ser una enfermedad linfoproliferativa, crónica, benigna y autoinmune. El fallo en la apoptosis de los linfocitos B podría ser responsable de los fenómenos autoinmunitarios que completan el síndrome. Las enfermedades autoinmunes son anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune, neutropenia autoinmune, glomerulonefritis, hepatitis autoinmune. De las enfermedades malignas más común son Linfomas, carcinomas de tiroides, mama, piel, lengua o hígado. Para el tratamiento definitivo se recomienda el TCPH temprano ^{3,15}.

SINDROME DE HIPER IgM

El Síndrome de hiper-IgM, se caracteriza por infecciones recurrentes asociada con niveles muy bajos de IgG, IgA, e IgE con niveles normales o elevados de IgM. La forma más común de herencia es recesiva ligada al X, y se han identificado los defectos genéticos como mutación CD 40 ligando, y del factor nuclear κ B modulador esencial asociado a displasia ectodérmica. También puede ser autosómico recesivo o dominante, encontrando la mutación de genes de la inducción de activación de la citidin deaminasa AID y genes CD40¹⁵. Es caracterizada por una inmunodeficiencia humoral, con un retraso en el cambio de producción de IgM a otros isotipos de inmunoglobulinas (IgA, IgG o IgE), asociado con infecciones sinopulmonares. La neumonía por *Pneumocistis jiroveci* es común en estos pacientes ^{1,3}, también se pueden presentar con infecciones gastrointestinales recurrentes, e hiperplasia linfoidea¹⁵. La causa principal de muerte en adolescentes o adultos jóvenes es la falla hepática secundaria a colangitis esclerosante. El 50% de los niños con esta entidad fallece a la edad de 20 años. El tratamiento definitivo es el TCP a temprana edad ^{1,3}.

TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha convertido en las últimas décadas en una alternativa de tratamiento para un grupo cada vez mayor de enfermedades tanto benignas como malignas. Consiste en la infusión de precursores hematopoyéticos estas células son

obtenidas de la médula ósea, la sangre periférica, el cordón umbilical o el hígado fetal, a un paciente que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto. Este proceder se ha convertido en una modalidad terapéutica para una gran variedad de enfermedades entre ellas las inmunodeficiencias primarias.

Los tipos de TCPH puede clasificarse como:

1. Alogénico
2. Singénico o isogénico
3. Autólogo

El trasplante alogénico se efectúa entre individuos de una misma especie. El procedimiento implica la infusión de CPH de un donante sano a un paciente que se ha sometido a un tratamiento de acondicionamiento, administrado previamente, con el fin de erradicar las células neoplásicas y la capacidad de respuesta inmune del receptor, para evitar un rechazo del injerto una vez infundido. La principal limitación para la realización de este tipo de trasplante es la disponibilidad de un donante familiar HLA compatible. Sin embargo, los avances obtenidos en los últimos años en el campo de la inmunología y la biología molecular, así como la creación de registros de donantes de médula y bancos de sangre de cordón, han permitido ampliar las posibilidades de encontrar donantes histocompatibles no relacionados para los pacientes que lo requieren⁴².

A pesar de que la pareja donante-receptor sea idéntica para el sistema HLA, existen antígenos de compatibilidad menores, lo que provoca que en este trasplante exista una doble barrera inmunológica, y puede ocurrir que:

- a. El receptor rechace las células infundidas (rechazo del injerto).
- a. Las células inmunocompetentes infundidas pueden reconocer como extrañas las células del receptor, lo que se conoce como enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Las ventajas de este tipo de trasplante son que se trasplantan células progenitoras sanas y tienen efecto de injerto contra tumor. Las desventajas que presenta este tipo de trasplante es que está restringido a una minoría (posibilidad de donante, grupos étnicos, edad, estado general). Existe la

probabilidad de Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH), mayor rechazo y necesidad de inmunosupresión más severa.^{41,43}

Este tipo de trasplante comprende las siguientes variantes:

- **Hermanos HLA-idénticos:** cada persona hereda un haplotipo de cada uno de sus progenitores; por ello, la posibilidad teórica de disponer de un hermano HLA idéntico es del 25 %. Es el tipo de donante ideal. Actualmente la mayoría de los trasplantes alogénicos se hacen con este tipo de donante.
- **Familiares parcialmente compatibles:** para los pacientes que no cuentan con un familiar HLA idéntico, el trasplante haploidéntico de un familiar es una opción, y la ventaja más significativa de este trasplante es la mayor disponibilidad, por lo que un donante está disponible en el 90 % de las veces y la demora para el proceder puede reducirse.
- **No familiares, total o parcialmente compatibles:** debido a la limitación de los tipos de trasplantes anteriormente descritos, se ha trabajado para aumentar las posibilidades de donantes no relacionados, los cuales alcanzan más de 7,5 millones en todo el mundo. En la actualidad, el 25 % de los trasplantes alogénicos son este tipo. A pesar de la cantidad de donantes disponibles en el registro internacional, es difícil encontrar uno para muchos pacientes, particularmente para las minorías étnicas y raciales.

Las ventajas de este tipo de trasplante es la amplia disponibilidad de donantes y mejor efecto de injerto contra leucemia.

Las desventajas son que hay un aumento en el fallo de injerto, aumento en la frecuencia de severidad de la EICH, mayor frecuencia de infecciones, tiempo de demora en la búsqueda de donantes, alta toxicidad del régimen de acondicionamiento, reconstitución inmune demorada o incompleta.⁴¹

Existe un grupo de Inmunodeficiencia Primarias (IDP) características de la infancia en los que el TCPH es la única alternativa real de curación, mejorando no sólo la esperanza de vida de estos niños, sino también su calidad de vida¹. (tabla1)

Indicaciones de trasplante de Células Progenitoras TCP

La mayoría los lactantes y niños con defectos genéticos en la función inmune tienden una muerte a edad temprana y son candidatos potenciales de trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células madres. Se incluyen a las Enfermedades de Inmunodeficiencias combinada severa (SCID, por sus siglas en inglés), Síndrome de Wiskott- Aldrich (WAS, por sus siglas en inglés), inmunodeficiencia combinada, Síndrome de Omenn, Deficiencia en la adhesión de leucocitos, Síndrome de Chediak-Higashi, Síndrome de Di George, deficiencia de la purina nucleosidasa fosforilasa (IDCS, por sus siglas en inglés), Síndrome de Hiper IgM, deficiencia de IL-2, Enfermedad linfoproliferativa ligada al X, que su único tratamiento definitivo es el TCP^{1,2,3, 14, 23}.

COMPLICACIONES DE TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

Un factor importante en el éxito del trasplante en pacientes con inmunodeficiencia primaria es el diagnóstico temprano, el cual idealmente debe realizarse lo antes posible, incluso en la etapa prenatal, ya que esto reduce la frecuencia de infecciones antes, durante y posterior al trasplante⁷.

En un estudio realizado por Kenny y Hitzig, la neumonía intersticial causada por virus o por *Pneumocystis jiroveci* se presentó en cerca de la mitad de los niños durante el periodo post trasplante, lo que justifica el uso de profilaxis contra este agente patógeno. La profilaxis para agentes virales a base de agentes quimioterapéuticos y gammaglobulina humana, también ha disminuido la frecuencia de infecciones post trasplante. Esta misma conducta debe aplicarse para prevenir infecciones secundarias a hongos⁷.

Las complicaciones hepáticas del Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas contribuyen sustancialmente con el éxito general y representan una causa importante de morbilidad y mortalidad. Estas ocurren en un 80%, y consisten en síndrome de obstrucción sinusoidal (o síndrome veno-oclusivo), toxicidad por drogas, infecciones, EICH aguda, y las complicaciones tardías son EIH crónicas, hepatitis viral crónica y estado de sobrecarga de hierro⁷.

Varios estudios describen que hay riesgos pretrasplantes que están relacionados con el desarrollo de anomalías hepáticas post trasplante de células alogénicas hematopoyéticas, estos son la presencia de elevación de transaminasas, enfermedad pre-existente: Virus de Hepatitis B, C, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro o drogas anti-fúngicos, retrasplante⁷.

Se considera en América que el 1% de los receptores son positivos a VHB. La infección por Hepatitis B en el trasplante puede ser por actividad primaria, activación de enfermedad latente o adquisición de enfermedad de novo. El riesgo de enfermedad hepática letal inducida por el VHB en trasplantados que tienen DNA de VHB positivo es de aproximadamente de 15%, si no se le da tratamiento específico⁷.

La hepatitis relacionada por Virus de la hepatitis C es inusual. La infección por hongos se reporta en la primera semana postrasplante, el agente más frecuente es *Candida Albicans*. La presentación más común son abscesos hepáticos y esplénicos⁷.

O'Marcaigh en 2001 publica un reporte de la experiencia de 18 casos de niños que recibieron trasplante de médula ósea con SCID. Se reporta la respuesta al TMO, reconstitución inmunológica y seguimiento a largo plazo. El reporte clínico pre trasplante de los 18 pacientes presenta antecedentes Infección diseminada por CMV (2), Neumonía por *Aspergillus* (1), Herpes cutáneo (1), antecedente familiar de muerte secundario a SCID (7), neumonía (2), conjuntivitis (1), diarrea crónica (1), 12 pacientes desarrollaron úlceras oro - genitales, que eran profundas y dolorosas⁶.

Las complicaciones reportadas en el estudio posterior al TCPH fueron, hemorragia alveolar, sinusitis, vitíligo, acidosis tubular renal tipo II (4), sepsis por *klebsiella*, enfermedad pulmonar crónica, infección por rotavirus y para-influenzae virus y candidemia. Tuvieron 4 defunciones y las causas fueron Síndrome hemolítico urémico, Anemia hemolítica autoinmune y sepsis. Ningún paciente presentó enfermedad hepática veno-oclusiva o EICH aguda mayor a grado II. La sobrevivencia a 5 años fue de un 77% de los pacientes trasplantados. Todos los pacientes recibieron injerto de padres haplocompatibles depletados de células T, con ciclofosfamida o ciclofosfamida y busulfan o ciclofosfamida y TBI. Quince de dieciséis pacientes desarrollaron función normal de linfocitos T⁶.

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se han publicado dos casos de pacientes con inmunodeficiencia a quienes se les realizó TCPH. La primera publicación fue en el 2001, donde se realizó trasplante alógeno de sangre periférica de donador familiar parcialmente histocompatible, sin depleción de células T, a un paciente con WAS. El paciente recibió esquema preparativo con ciclofosfamida y busulfán, con logro de injerto al día +17. En el +21 se realizó quimerismo con injerto completo y el +29 presento EICH aguda, la cual respondió adecuadamente a tratamiento. Sin embargo en el día +78 como consecuencia de un sangrado de tubo digestivo bajo masivo secundario a citomegalovirus falleció.

El segundo reporte fue en el año del 2002, donde se realizó trasplante alogénico de donador relacionado histocompatible en una paciente de 13 meses de edad con diagnóstico de Griscelli y cardiopatía dilatada, la cual falleció durante el trasplante por complicaciones¹.

Presentación Clínica de GVHD aguda

Piel

La primera y manifestación más común es el rash máculo papular pruriginoso. El rash se presenta regularmente cercano en el momento de la activación de las células blancas. En los estadios tempranos de EICH cutáneo, involucra la nuca, oídos y hombros, así como palmas y plantas y asemejan quemaduras de piel . En la forma moderada puede haber resolución o dejar una despigmentación postinflamatoria en respuesta al tratamiento. La forma severa las lesiones pueden progresar a una eritrodermia generalizada, formación de bulas o descamación que puede evolucionar a necrosis epidérmica. La progresión puede ser definida clínicamente en cuatro estadios dependiendo la extensión⁵.

Hígado

El hígado es el segundo órgano más frecuentemente afectado en el EICH agudo. Los pacientes de manera poco frecuente sin involucro de piel pueden tener enfermedad hepática de moderada a

severa. La manifestación temprana de la enfermedad hepática en ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada y elevación de fosfatasa alcalina. Este es un reflejo de daño de los canalículos biliares debido a la colestasis. La ictericia colestásica es una característica común, pero la falla hepática con encefalopatía es inusual al menos que el GVHD sea prolongada⁵. La disfunción hepática asociada a EICH es principalmente con patrón colestásico, en el caso de ser aguda se eleva la fosfatasa alcalina, bilirrubina y transaminasas (necesariamente 10 veces lo normal) y en caso de la crónica las pruebas hepáticas están ligeramente elevadas. Los hallazgos de biopsia son infiltrado eosinofílico de pequeños ductos con pelomorfismo de núcleos, infiltrado inflamatorio lobar mínima y destrucción del ducto biliar, en la fase tardía hay proliferación ductular y litiasis endotelial que afecta las venas hepáticas terminales, el tratamiento es con metilprednisolona a 2mg/kg/día y el pronóstico es pobre si falla el tratamiento. En caso de ser EICH crónica existe un desorden multisistémico, se desarrolla a más de 100 días. Se ve con otras manifestaciones como es ojo seco, mucositis, enfermedad de piel esclerodermia like. Los rangos de incidencia de EICH crónica son de 27 a 72%, con un involucro en 73 a 86%. Los criterios histológicos de afección hepática por EICH crónica es daño de ducto biliar y/o ductopenia con infiltración a los pequeños ductos biliares con linfocitos y eosinófilos, expansión de área portal tanto con linfocitos como con células plasmáticas y la presencia de colestasis. El tratamiento se basa en agentes inmunosupresores (metilprednisolona 1 mg/kg/día, ciclofosfamida 10mg/kg/día) tiene un éxito de 50 a 80%⁷.

Tracto gastrointestinal

El intestino es el 3er órgano afectado con mayor frecuencia. La enfermedad intestinal por EICH es el más severo frecuentemente y difícil de tratar, involucra cualquier lugar a lo largo del intestino. Las manifestaciones clínicas distintivas son náuseas, cólicos, distensión abdominal, íleo paralítico y sangrado de tubo digestivo. El sangrado intestinal puede persistir a pesar del ayuno y la disenteria puede exceder a más de 10 litros diarios. De inicio la diarrea puede ser líquida secundaria al defecto de absorción de sal y agua, posteriormente se convierte en sanguinolenta con aumento de la necesidad de transfusiones. Se debe considerar como diagnóstico diferencial con antibióticos y superinfecciones tales como *Clostridium difficile*. Los hallazgos endoscópicos son edema extenso y sangrado difuso. Las lesiones son más importantes en el ciego, íleon y colon ascendente, pero también hay involucro en estómago, duodeno y recto⁵.

Otras formas de enfermedad gastrointestinal por EICH en el tracto superior son anorexia, dispepsia, intolerancia a los alimentos, náuseas y vómitos⁵.

Órganos hematolinfoides

Existe disminución de los centros germinales meses después del TMO. Se puede encontrar una relación CD4/CD8 anormal, tanto en sangre circulante como nódulos linfáticos. Eso compromete el sistema inmune permitiendo infecciones serias y frecuentes. También se puede ver afectada la hematopoyesis y esto puede causar una reducción en la cuenta de sangre periférica, particularmente trombocitos⁵.

Otras complicaciones

Se ha encontrado a largo plazo complicaciones dentales, En Great Ormond Street Hospital for Sick Children y Newcastle general Hospital trasplantan al año de 15 a 20 niños. El seguimiento a largo plazo de los post TMO muestra que el 85% tienen una vida normal de Buena calidad, crecimiento y desarrollo normal y una completa función inmune.

De las complicaciones más frecuentes a largo plazo es la EIH crónica^{10,11} con una incidencia reportada entre 40 a 70%, a pesar del tratamiento inmunosupresor solo se tiene una respuesta sostenida en un 50 – 60%¹⁰.

En el trasplante de médula ósea con HLA no idéntico con células T depletadas, requiere acondicionamiento con un corto curso de quimioterapiacitotóxica. Sin embargo el uso de agentes citotóxicos no discrimina entre célula mieloides y linfoides y otros tejidos y esto a su vez se vuelve en una incidencia significativa de secuelas tardías⁸.

Cole y cols en el 2000, reportan una serie de casos con anomalías dentales que se identificaron en tres niños que fueron trasplantados exitosamente, tratados pretrasplante con busulfan (2–4 mg/kg/día, días -9 a -6) y cyclofosfamida (50 mg/kg/day, días -5 a -1) y tenían células T depletadas⁸. Mazzolari y cols reportan problemas clínicos como falla en medro 7%, baja estatura 5%,

anormalidades endocrinológicas 7%, problemas neurológicos severos 4%, anormalidades de audición 2%, infecciones importantes a más de un año del trasplante, así como hospitalizaciones en el mismo periodo 8% y uso frecuente de IGIV (Inmunoglobulinas) 5%⁹. De las endocrinopatías Kaste y cols reportan 58% hipotiroidismo, 31% hipogonadismo, 8% pubertad precoz, 8% con deficiencia de la hormona de crecimiento y 8% hipocortisolismo. Existe reporte de osteopenia en 26% y osteopenia en el 26%¹².

La toxicidad aguda inducida por la quimioterapia está relacionada con la cinética individual de las células. Las estructuras más susceptibles son entonces aquellas con un alto índice de recambio celular tales como la mucosa oral e intestinal, médula ósea, folículo piloso, testículos e hígado. Agregándose a estos factores de daño los tejidos y órganos con potencial bajo en reparación da como resultado déficit y defectos que son prolongados y permanentes.

Se han reportado en niños con inmunodeficiencia al recibir tratamiento precondicionamiento y a pesar de ser de corto plazo resulta en anomalía en el desarrollo dental como es calcificación incompleta, hipoplasia de esmalte, arresto o hipotrofia del desarrollo dental, delgadez y disminución de tamaño de raíces dentales, cierre prematuro de los ápices dentales y microodontia⁸.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La IDP es un desorden funcional del sistema inmune heredado que predispone al individuo afectado aumentar la frecuencia y severidad de las infecciones. Las IDP ocurren en 1 en 2000 niños recién nacidos vivos. La disregulación inmunológica también puede cursar con mayor predisposición de enfermedades autoinmunes y malignidad.

El curso natural de las inmunodeficiencias combinadas es fatal ya que mueren en el primer año a pesar del tratamiento profiláctico y sustitutivo con inmunoglobulina Intravenosa. Sin embargo se ha observado que mejora la sobrevida al realizar TCPH

La importancia del diagnóstico temprano de inmunodeficiencias primarias radica en realizar trasplante de médula ósea de manera temprana antes del desarrollo de infecciones serias así como otras complicaciones que contribuyen a un incremento en el riesgo de muerte posterior al trasplante

de células progenitoras de esta manera al conocer la prevalencia, evolución y complicaciones de dicha patología con este tratamiento permitirá comparar su comportamiento con lo reportado en la literatura y así podremos generar estrategias diagnósticas y terapéuticas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Al día de hoy no existe un reporte de los casos de inmunodeficiencias primarias trasplantados en nuestro país.

III. JUSTIFICACION

En el Instituto Nacional de Pediatría desde 2002 se realizan trasplantes de células progenitoras en pacientes con padecimientos inmunológicos, siendo uno de los principales tratamientos para estos pacientes de acuerdo a lo reportado en la literatura, sin embargo no existe el análisis de los resultados en este tipo de pacientes. Como se ha mencionado en párrafos previos existen varias opciones de tipos de trasplantes tales como de cordón umbilical, alogénicos relacionados y no relacionados para pacientes con inmunodeficiencia, de los cuales se requieren registros y análisis en nuestra población.

Sus principales complicaciones son el rechazo e infecciones, de los cuales se requiere conocer su evolución e incidencia en este hospital.

Con lo anterior y debido a los escasos reportes en la literatura con respecto a los pacientes con dichas patologías tratadas con TCPH es necesario conocer su evolución y complicaciones para así generar programas de atención oportuna con lo cual disminuiría las complicaciones, disminuyendo los costos de atención y mejorando de la calidad de vida de nuestros pacientes.

IV. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son los tipos de IDP que con más frecuencia se realizaron TCPH en niños menores de 18 años de edad en el Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría desde 2002?
2. ¿Cuál es la variante de TCPH más realizada en pacientes menores de 18 años de edad con IDP atendidos en el hospital?
3. ¿Cuáles fueron las complicaciones más frecuentes en los pacientes pediátricos con IDP con TCPH?
4. ¿Cuáles fueron los agentes infecciosos más frecuentes en los pacientes pediátricos con IDP trasplantados?
5. ¿Cuál es la mortalidad de los pacientes con IDP trasplantados?

V. HIPOTESIS

1. Las IDP más frecuentes en los pacientes menores de 18 años de edad con TCPH en el departamento de Inmunología del INP desde 2002: SCID y WAS.
2. El TCP es la variante de trasplante más frecuente de trasplante de células progenitoras realizada en pacientes menores de 18 años de edad con IDP atendidos en el Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría desde 2002.
3. La complicación más frecuente en los pacientes pediátricos con IDP trasplantados es el proceso infeccioso.
4. *Staphylococcus epidermidis* y *Klebsiella pneumoniae* serán los agentes infecciosos más frecuentes en los pacientes pediátricos con IDP con TCPH en el Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría desde 2002.
5. La mortalidad esperada en los pacientes pediátricos con IDP trasplantados en el Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría desde 2002 será del 30%.

VI. OBJETIVO

Objetivo General

Analizar la evolución y complicaciones de los pacientes tratados con TCPH realizados en pacientes con inmunodeficiencia primaria en el departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de 2002 a febrero de 2010

Objetivo específico

1. Identificar las IDP más frecuentes en los pacientes pediátricos que se les realizó el TCPH en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de pediatría en el periodo comprendido de 2002 hasta febrero de 2010.
2. Analizar el periodo de latencia entre el diagnóstico de la IDP y la realización del trasplante en niños menores de 18 años de edad en este hospital.
3. Analizar la edad promedio de la realización de trasplante en niños menores de 18 años de edad en el hospital.
4. Identificar cuál es la variante de TCPH más frecuente realizada en pacientes menores de 18 años de edad con IDP atendidos en el hospital.
5. Analizar las complicaciones más frecuentes en los pacientes pediátricos con IDP trasplantados en el hospital.
6. Analizar las infecciones más frecuentes en los pacientes pediátricos con IDP trasplantados.
7. Comparar la mortalidad esperada en los pacientes pediátricos con IDP con TCPH.

VII. POBLACION DE ESTUDIO

POBLACION OBJETIVO

Pacientes pediátricos con inmunodeficiencia primaria atendidos en hospital de 3er nivel.

POBLACION ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con inmunodeficiencia primaria tratados con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas atendidos en el Instituto Nacional de pediatría de 2002 a febrero de 2010.

VIII. DISEÑO DE ESTUDIO

Es un estudio de cohorte histórico, analítico longitudinal, comparativo y prospectivo retroelectivo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes pediátricos
- Cualquier sexo
- Tratados con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el INP de 2002 a febrero de 2010.
- Pacientes con Inmunodeficiencia primaria, tales como inmunodeficiencia combinada severa, Síndrome de Wiskott Aldrich, Síndrome de Omenn, Síndrome de Grisseli, Síndrome de Chediak-Higashi, Deficiencia de adhesión de leucocitos, Síndrome linfoproliferativo ligado al X, Deficiencia de complejo mayor de histocompatibilidad I y II.
- Pacientes con CMV negativo, con carga viral menor a 10 000 copias.
- Pacientes con VEB negativo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Inmunodeficiencias primarias que no requieran de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: Agammaglobulinemia ligada al X e inmunodeficiencia común variable.
- Pacientes sépticos.
- Pacientes con falla orgánica múltiple.
- Pacientes con cardiopatía compleja.

- Paciente con Insuficiencia renal aguda o crónica.
- Que hayan sido trasplantados previamente.
- Pacientes con problemas genéticos agregados.
- Pacientes con daño neurológico irreversible.
- Pacientes con malformaciones pulmonares, intestinales o renales.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes trasladados a otra dependencia
- Pacientes finados antes de retirar el periodo de latencia.

Nota: estos últimos pacientes se analizarán por intención a tratar.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORIA	ESCALA	MEDICIÓN
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y plantas.	Cualitativa nominal dicotómica	No Hay	Hombre Mujer
Edad	Tiempo que existencia desde el nacimiento	Cuantitativo discreta	Calendario	Meses
Inmunodeficiencia primaria	Son enfermedades hereditarias que afectan al sistema inmunitario	Cualitativa nominal dicotómico	1.Cuadro clínico 2.laboratorio -Linfocitos \leq 500 - Neutrófilos <1500 - Plaquetas < 150 000 - Volumen plaquetario < 7	Si No
Tipos de inmunodeficia	Son enfermedades hereditarias que afectan el sistema inmunitario	Cualitativa ordinaria	Clasificación por la Unión	1.Inmunodeficiencia combinada severa.

primaria que requieren trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	y su curación definitiva es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.		Internacional de Sociedades de Inmunología (IUSI) ANEXO 1	2.Síndrome de Wiskott Aldrich. 3.Síndrome de Omenn. 4.Síndrome de Grisseli. 5.Otros
Tipo de trasplante	Es el procedimiento terapéutico utilizado en enfermedades neoplásicas, con una alteración de la función de la médula ósea, sistema inmunitario y algunas alteraciones metabólicas congénitas.	Cualitativa nominal politémica	No hay	1.Cordón 2.Sangre periférica 3.Médula Osea
Muerte	Suceso obtenido como resultado de la incapacidad orgánica de sostener la homeostasis	Cualitativa nominal dicotómica	No hay	Sí No
Infección	Término clínico para la colonización de un organismo huésped por especies exteriores	Cualitativa nominal dicotómica	Hemocultivo central, periférico, urocultivo y coprocultivo.	Sí No
Resultado de la maniobra	<ul style="list-style-type: none"> - Complicada - No complicada 	Cualitativa nominal dicotómico	Éxitos: se detectan células de donador a más de 50% por prueba de quimerismo. Éxito a buen fin Fracaso: no existe quimerismo en 50% a sobrevivida a	-Éxito -Fracaso

			más de 100 días.	
Complicaciones	Dificultad o enredo procedentes de la concurrencia y encuentro de cosas diversas	Cualitativo nominal politómico	No Hay	1. Hemorragia 2. Insuficiencia Renal 3. Insuficiencia Cardíaca 4. Perforación Intestinal 5. Falla orgánica múltiple
Tipo de Agente infeccioso	Aquel microorganismo infectante capaz de producir en el hospedero infección o enfermedad	Cualitativa Ordinaria	Hemocultivo central, periférico, urocultivo y coprocultivo	1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo
Éxito	Detección de células de donador más del 50% por prueba de quimerismo	Cuantitativa discreto	Nominal	Si No
Tiempo de latencia	Más de 500 neutrófilos en sangre periférica por más de 3 días	Cuantitativo discreto	Nominal	Sí No

CALCULO DE TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se analizarán de forma consecutiva no probabilística a todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión en los registros del departamento de Inmunología del INP desde el año 2002 a febrero de 2010.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará un análisis univariado de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y para establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas con tendencia a distribución normal se realizará el cálculo de la media y desviación estándar.

En el caso de que variables a medir no tengan una distribución con tendencia a la normalidad se estimará el valor mínimo y el valor máximo, y se calculará la mediana.

Para las variables ordinales (tipo de agente infeccioso y tipo de inmunodeficiencia) se analizarán la proporción registrada en cada categoría con la finalidad de observar el comportamiento de la población estudiada.

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: Número de infecciones, complicaciones, número de éxitos, supervivencia y si existen cambios en la evolución cuando a los pacientes se trasplantan con células de cordón contra células de sangre periférica.

Se analizará cada uno de los factores con el evento muerte para observar si incrementa la frecuencia de dichos episodios ante la presencia de ciertas características del individuo y obtener proporciones de los mismos.

Por último, se analizará y se obtendrán proporciones por cada grupo (trasplante con células de cordón y trasplante con células de sangre periférica) con respecto al número de eventos de muerte presentes en cada uno y el tiempo de evolución que requirió para llevar a dicho efecto.

MATERIALES Y METODOS

RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

MATERIALES

- Expediente
- Formato

HUMANOS

- Residente: de especialidad de pediatría, quien realizará la redacción protocolo, búsqueda en archivo clínico.

- Tutor, adscrito de inmunología: quien revisará la redacción de protocolo y planeación del mismo.
- Tutor, adscrito de la unidad de trasplante quien proporcionará base de datos de los pacientes trasplantados con inmunodeficiencia primaria en el departamento de trasplante del INP
- Asesor Metodológico: análisis metodológico y análisis estadístico del protocolo

METODOS

1. Se realizará registro de todos aquellos pacientes con inmunodeficiencia primaria que se les realizó TCPH en la base de datos de la coordinación de trasplante del Instituto en el período de 2002 a febrero de 2010.
2. Se buscarán los expedientes en archivo clínico.
3. Recopilación de datos en hoja de recolección de datos (ANEXO 2), que contengan las siguientes variables: sexo, edad, Inmunodeficiencia primaria, tipos de inmunodeficiencia primaria que requieren trasplante, tipo de trasplante, muerte, infección, resultado de la maniobra, complicaciones, tipo de agente infeccioso, tiempo de latencia.
4. Vaciar datos a hoja de base de datos en Excel.
5. Análisis estadístico en el programa STATA versión 9 y SPSS versión 13.

IX. ETICA

De acuerdo a la declaración de Helsinki Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48a Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002 finalidad de la investigación biomédica que implica a personas debe ser la de mejorar los procedimientos diagnósticos terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad. Y siguiendo los principios básicos de:

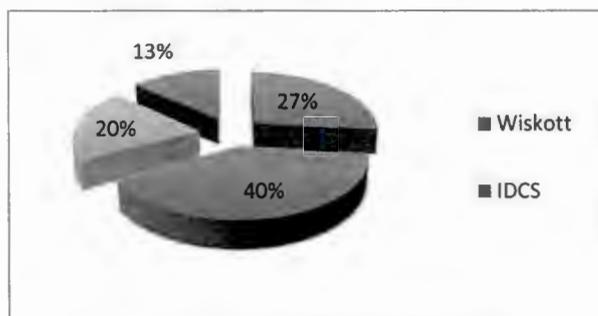
- Este estudio se conforma de principios científicos aceptados, y se apoya en un profundo conocimiento de la bibliografía científico y en otras fuentes de información pertinentes.
- Se publicarán los resultados de la investigación, con exactitud.
- No se requiere carta de consentimiento informado por ser un estudio retroelectivo.
- Los autores de esta investigación tienen obligaciones éticas, entre ellos: se publicarán Datos y resultados con exactitud, tanto los negativos como los positivos.

X. RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de septiembre de 1999 a febrero de 2010 se realizaron en total 15 TCPH en pacientes con inmunodeficiencia primaria.

Se realizó TCPH en las IDCS, WAS, Enfermedad de Kostman y Sx de Giscelli como puede observarse en la Figura 11. 1 y tabla 11. 1.

Figura 11.1. Gráfico comparativo de frecuencia de patologías



IDCS Inmunodeficiencia combinada severa

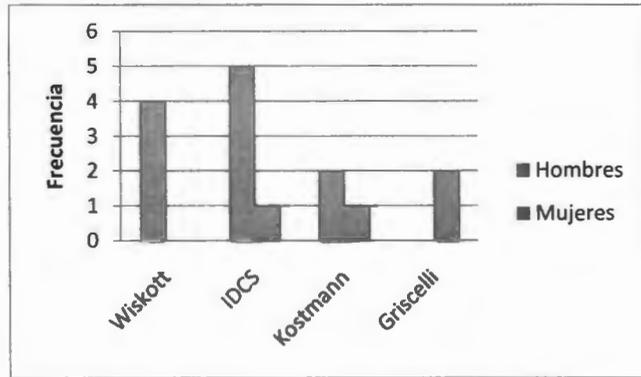
Tabla 11. 1 Relación de pacientes trasplantados por diagnóstico

Diagnóstico	Pacientes trasplantados
WAS	4
IDCS	6
Kostman	3
Giscelli	2

WAS Síndrome de Wiskott Aldrich, IDCS Inmunodeficiencia Combinada Severa.

La relación de trasplantes hombre: mujer en cada una de las patologías fue de la siguiente manera, Wiskott-Aldrich 4:0, IDCS 5:1, Kostman 2:1 y Griscelli 0:2. Ver Figura. 11. 2.

Figura 11. 2. Frecuencia de sexos según patología

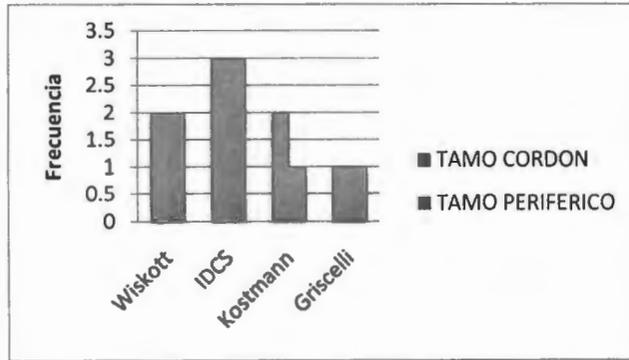


Wiskott: Síndrome de Wiskott Aldrich; IDCS Inmunodeficiencia Combinada Severa.

Se realizaron misma proporción de trasplantes de cordón umbilical y alogénico, solo en la enfermedad de Kostman el 67% de los pacientes recibieron trasplante de cordón umbilical.

La relación de tipo de trasplantes cordón: alogénico, fue la misma en todas las enfermedades, excepto en la enfermedad de Kostman donde fue 2: 1. Ver Figura 11. 3

Fig. 11. 3 Gráfico de frecuencia de tipo de TCPH



Wiskott: Síndrome de Wiskott Aldrich; IDCS Inmunodeficiencia Combinada Severa.

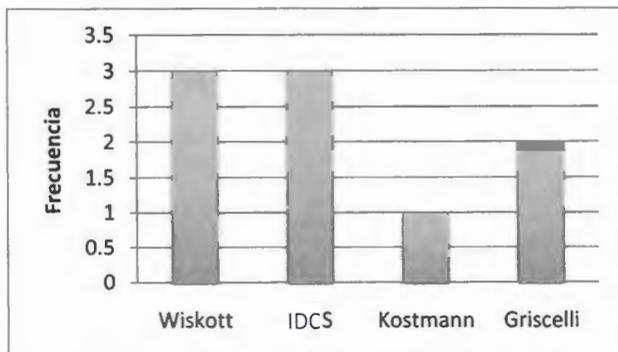
Dentro de las complicaciones más frecuentes que se presentaron posterior al TCPH fueron choque séptico, Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) e infección por citomegalovirus. Otras complicaciones menos frecuentes fueron insuficiencia cardiaca, sangrado de tubo digestivo, bronquilitis obliterante y sangrado pulmonar. En el caso del choque séptico el Síndrome de Wiskott Aldrich lo presentó en una frecuencia de 75%, la IDCS en el 50%, enfermedad de Kostman en un 33% y Griscelli en un 100%. Los agentes infecciosos aislados posterior al TCPH fueron con mayor frecuencia el citomegalovirus en un 40% de los pacientes trasplantados. Otros procesos infecciosos encontrados en los pacientes trasplantados incluyen al *Enterococcus faecium*, *Enterococcus cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Campilobacter* los cuales se presentaron a una misma frecuencia, la mayoría aislados de cateter, siendo causa todos estos de sepsis grave.

En cuanto a la complicación de EICH, en el síndrome de Wiskott-Aldrich lo presentó el 25%, IDCS de 50%, Kostman en 33% y Griscelli se presentó en el 50%, siendo la mayoría de tipo agudo. La infección por Citomegalovirus en el WAS tuvo una frecuencia del 25%, IDSC en 50%, enfermedad de Kostman en 33% y Griscelli el 50%.

La edad de muerte posterior al trasplante por patologías por prueba de Kruskal Wallis en Wiskott-Aldrich fue de 26 meses, en IDCS de 6 meses de Kostman de 48 meses y Griscelli de 11 meses, sin diferencia estadística para todas.

La frecuencia de muerte en el Wiskott-Aldrich fue de 75%, en IDCS de 50%, enfermedad de Kostman 33% y enfermedad de Griscelli del 100%. Ver figura 11. 4.

Fig. 11. 4 Gráfico de Frecuencia de muertes



El choque séptico fue riesgo de muerte con $p = 0.05$ y la complicación encontrada con mayor frecuencia. No existió relación con el sexo con $p = 0.94$ (confirmada con prueba de Cox 0.94), ni en el tiempo de latencia con $p = 0.26$ (confirmada por prueba de Cox de 0.27). *Tabla 11. 2.* No existió diferencia significativa para supervivencia tanto en trasplante de cordón y alogénico, con $p = 0.30$ (confirmada con prueba de Cox 0.30), sin embargo se estudió esta variable en base al tiempo posterior al trasplante resultando una $p = 0.05$, confirmada con prueba de Cox 0.04 .

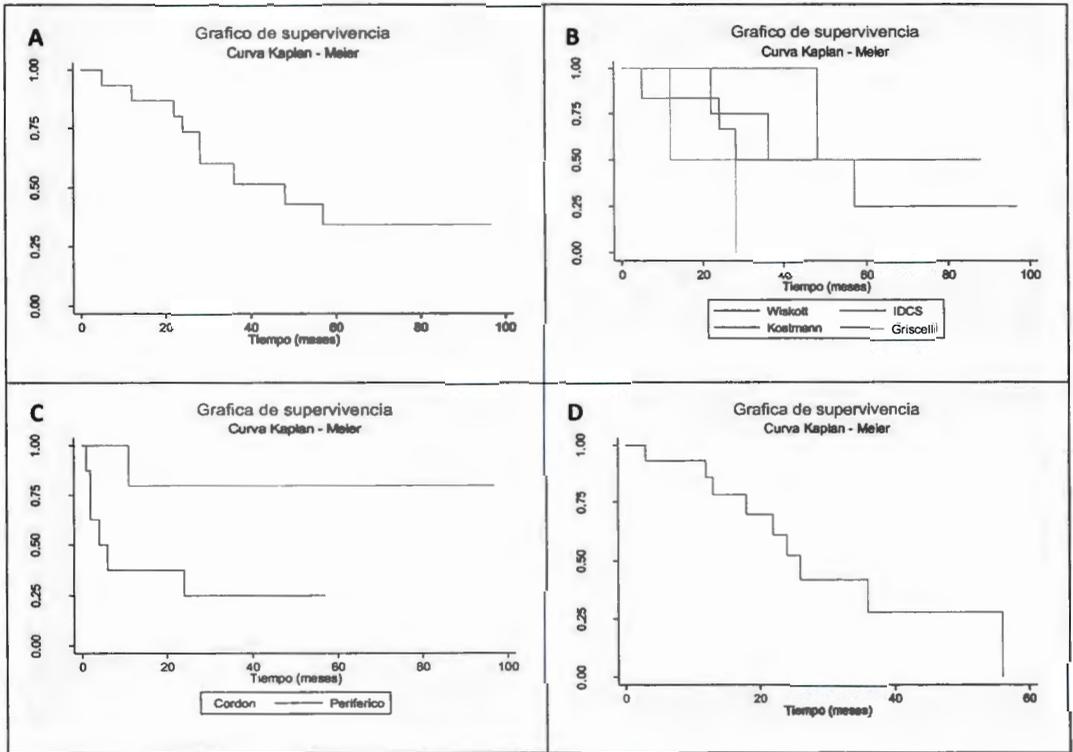
Tabla 11. 2. Riesgo de muerte en el TCPH en los pacientes con Inmunodeficiencia Primaria

Variable	OR	IC 95%	p
Hombre	3.12	0.13 – 74.60	0.48
Edad	0.92	0.85 – 1.00	0.05*
Edad al diagnóstico	1.05	0.94 – 1.18	0.37
TCPH Periférico	0.25	0.02 – 2.24	0.21
TCPH Cordón	3.99	0.44 – 35.79	0.21
Tiempo post TCPH	> 3		< 0.005*
Edad al diagnóstico y tipo de IDP	1.05	0.94 – 1.17	0.32

TCPH trasplante de células progenitoras; IDP Inmunodeficiencia primaria

Se realizó análisis por Kaplan-Meier para estudio de la supervivencia por patologías y no existió diferencia significativa según el tipo de inmunodeficiencias primarias y fue comprobado dicho resultado por la prueba de Cox. *Ver figura 11. 5.*

Fig. 11. 5 Graficas de supervivencia por variables de tipo de IDP, tipo de TCPH y tiempo de latencia



5A Gráfico de supervivencia global de los pacientes trasplantados con inmunodeficiencia primaria. **5B** Gráfico de supervivencia por patología en los pacientes con inmunodeficiencia primaria trasplantados, con $p= 0.25$, sin evidencia significativa, confirmada con Cox en 0.62; **5C** Gráfico según tipo de TCPH en base al tiempo posterior de trasplante, se aplicó prueba estadística de log-Rank con $p=0.05$ y confirmada con prueba de Cox con $p= 0.04$, existiendo una diferencia significativa de acuerdo al tipo de TCPH. **5D** Gráfico de supervivencia según el tiempo de latencia en, sin diferencia significativa con Log- Rank $p= 0.26$ y confirmada con prueba de Cox de 0.27.

TCPH Trasplante de células progenitoras; IDP inmunodeficiencia primaria.

1. Síndrome de Wiskott-Aldrich

A cuatro pacientes con WAS se les realizo TCPH, la relación hombre mujer fue de 4:0. La edad media al diagnóstico fue de 16 meses y la edad media de trasplante fue a los 29 meses. Solo existió consanguinidad en el 25% de los casos.

La complicación más frecuente fue sepsis grave en un porcentaje del 75%, seguida de EICH en el 50% de los casos, de los cuales la mitad fue agudo presentándose a los 11 días post- trasplante y el resto crónico a los 127 días. Los agentes infecciosos aislados fueron *Kleibsiella* y *Enterococcus faecium*. La infección por CMV fue solo en el 25% de los casos y se presentó en el día 173 posterior al trasplante. Otras complicaciones que se presentaron fueron sangrados y neutropenia profunda secundario al condicionamiento. Ver tabla 11. 3

TABLA 11. 3. Complicaciones en los pacientes con WAS trasplantados

P	Complicaciones [‡]	Infección por CMV [†]	EICH Agudo [†]	Región afectada	EICH Crónico [†]	Región afectada
1	Sepsis por <i>Kleibsiella</i> +57	NO	NO	NA	NO	NA
2	STDA +330	+ 173	NO	NA	+ 127	Intestinal
3	HAS 0, neutropenia y mucositis + 2, Sepsis grave por <i>E faecium</i> , STD + 5, Sepsis foco abdominal +9	NO	11	Intestinal	NO	NA
4		NO	NO	NA	NO	NA

[†] Tiempo en días que se presenta posterior al TCPH

[‡] Tipo de complicaciones y tiempo en días posterior al TCPH que se presentó

WAS Wiskott-Aldrich Syndrome; P paciente; CMV citomegalovirus; EICH enfermedad de injerto contra huésped, STDA sangrado de tubo digestivo; E *Enterococcus*, NA: no aplica.

El 50% de los pacientes presento recuperación plaquetaria con una media de 118 días.

El 75% de los pacientes falleció (ver tabla 11. 4) y la sepsis grave fue la causa de muerte en el 66% de los casos, el 33% restante fue choque hipovolémico. La edad media de muerte fue de 16.25 meses.

El paciente que sobrevivió al trasplante actualmente está en remisión completa y continúa en vigilancia.

Tabla 11. 4. Relación de pacientes con WAS con TCPH

P	Muerte	Causa de muerte	Recuperación plaquetaria	Tiempo de recuperación [‡]
1	SI	Choque séptico	SI	214
2	NO		SI	22
3	SI	STD y choque hipovolémico	NO	NA
4	SI	Choque séptico, edema cerebral y muerte cerebral	NO	NA

[‡] Carga de células CD3 por kilogramo de peso.

[‡] Tiempo en días posterior al TCPH.

WAS Wiskott-Aldrich Syndrome; TCPH trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; P paciente; STD sangrado de tubo digestivo; NA no aplica.

2. Inmunodeficiencia combinada severa

Se trasplantaron 6 pacientes con IDCS, la relación hombre mujer fue de 5:1. La edad de media de diagnóstico de la inmunodeficiencia en fue de 8 meses, con una edad al TCPH de 14 meses. No existió antecedentes de consanguinidad en estos pacientes.

Las complicaciones más frecuentes fueron sepsis en el 83% y EICH en el 50% de los casos. Ver tabla 11. 5. En agente aislado fue *S. epidermidis* y *S. hominis*, en el 60% de los casos el aislamiento fue de catéter central. Todos los EICH fueron agudos, con una media de tiempo de presentación

posterior al trasplante de 48 días, con afección a piel e intestino. La infección por CMV se presentó en el 50% de los casos, con una media de 119 días. Otras de las complicaciones que se presentaron con menor frecuencia fueron tubulopatía, síndrome colestásico, sangrado de tubo digestivo.

Tabla 11. 5. Reporte de complicaciones de pacientes con IDCS trasplantados

P	EICH Agud†	Región afectada	Complicaciones‡	Infección por CMV†	Muerte†	Causa de muerte
1	+ 25	Intestino	DC por E cloacae e HAS +14, Sx colestásico +25, Epilepsia +25, Sepsis por S. epidermidis +30, II + 33, Tubulopatía multifactorial +33, Infección por catéter +99	+ 30	+ 176	Choque séptico, Sepsis asociada a catéter
2	NP	NA	HAS +5, Sepsis grave +7, TBQ y BQ O+22 , EVC agudo +45, Choque séptico +55, IR +56, HIV +57	NO	+67	Choque séptico y MC
3	NP	NA	DC y Choque séptico + 30	NO	+151	Choque séptico IC e IR
4	+ 77	Piel	Sx colestásico e Infección de cateter S. epidermidis + 15, Infección por campilobacter +30, STDA y choque hipovolemico +100, Tubulopatía por ciclosporina 192, Sepsis de foco pulmonar +238	+ 67	NA	NA
5	+ 44	Piel	Infección de cateter por S. hominis +44	+ 260	NA	NA
6	NP	NA		NO	NA	NA

† Tiempo en días después del TCPH

‡ Tipo de complicaciones y tiempo en días en el que se presentó posterior al TCPH

DC Diarrea crónica, E Enterococco; HAS hipertensión arterial sistémica, Sx síndrome; S Staphylococcus; II isquemia intestinal; TBQ traqueoendobronquitis; BQ O bronquilitis obliterante, EVC evento vascular cerebral, IR insuficiencia renal; HIV hemorragia intraventricular; STDA sangrado de tubo digestivo alto, IC insuficiencia cardíaca; MC Muerte Cerebral. NA no aplica

Todos los pacientes a pesar del desenlace tuvieron recuperación medular con cuentas linfocitarias normales, con una mediana de recuperación de 40 días. Ver tabla 11. 6.

Tabla 11.6. Relación de pacientes trasplantados con diagnóstico de IDCS

P	Sexo	Tipo de trasplante	Quimerismo	Recuperación linfocitaria	Tiempo en días de recuperación post TCPH‡	Muerte
1	M	Cordón	SI	SI	177	SI
2	M	Cordón	SI	SI	56	SI
3	M	Alogénico	SI	SI	20	SI
4	M	Cordón	SI	SI	50	NO
5	F	Alogénico	SI	SI	37	NO
6	M	Alogénico	SI	SI	33	NO

‡Tiempo en días de la recuperación de linfocitos posterior al TCPH

IDCS inmunodeficiencia combinada severa; P Pacientes; TCPH trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El 50% de los pacientes con IDCS trasplantados fallecieron y en todos la causa de muerte fue choque séptico. La edad media a la muerte fue de 24 meses. *Ver tabla 11. 5.*

El 100% de los pacientes que sobrevivieron al TCPH están en completa remisión y continúan en vigilancia.

3. Enfermedad de Kostman

Se trasplantaron en total 3 pacientes con enfermedad de Kostman, la relación hombre:mujer fue 2:1. La edad media al diagnóstico fue a los 4 meses y la edad media al trasplante fue a los 27 meses de edad.

Las complicaciones más frecuentes fueron sepsis grave y EICH en el 66% de los casos. Ver tabla 6. Otras complicaciones incluidas fueron bronquiolitis obstructiva e infección por CMV en el 33% de los casos. Se presentó la misma proporción de EICH agudo y crónico en los pacientes trasplantados con enfermedad de Kostman, los sitios afectados fueron piel e intestino. Ver Tabla 11.7.

Tabla 11. 7. Reporte de complicaciones de pacientes con Enfermedad de Kostman trasplantados

P	EICH Agudo [¶]	EICH crónico [¶]	Sitio de EICH	Complicaciones [‡]	Infección por CMV [¶]
1	NO	+ 288	Piel e intestino	Sepsis, grave +280, BQ O	NO
2	NO	NO	NA	NO	NO
3	+ 6	NO	Piel	Celulitis asociada a cateter +6, Choque séptico +8	+ 8

¶ Tiempo en días posterior al TCPH.

‡ Tipo de complicación y tiempo en días posterior al TCPH.

P Paciente; EICH enfermedad de injerto contra huésped; NA no aplica; BQ O bronquiolitis obliterante; CMV Citomegalovirus.

El 66% de los pacientes tuvo recuperación medular con una media de 16.33 días.

El 33% de los paciente fallecieron, la causa de muerte en ese caso fue choque séptico. Ver tabla 11.8. El 100% de los pacientes que sobrevivieron al trasplante están en remisión completa y continúan en vigilancia

Tabla 11.8. Relación de pacientes trasplantados con diagnóstico de Enfermedad de Kostman

P	Tipo de trasplante	Recuperación celular†	Muerte	Causa de Muerte
1	Alogénico	+ 6	NO	NA
2	Cordon	+ 20	NO	NA
3	Cordon	NO	+ 20	HP, Choque séptico

† Carga celular CD 3 por kilogramo de peso.

‡ Tiempo en días posterior al TCPH.

Paciente 3 tubo 2 trasplantes, el primero fue un fallo de injerto

P paciente; HP hemorragia pulmonar

NA no aplica

4. Síndrome de Griscelli

Se realizaron dos TCPH en pacientes femeninos con diagnóstico de Síndrome de Griscelli. La edad media al diagnóstico fue de 5 meses, previo al TCPH ambas pacientes presentaron fase acelerada. La edad media de TCPH fue de 18.5 meses. Las complicaciones posterior al trasplante fueron sepsis en el 100% de los casos, acidosis metabólica, mielosupresión, hipertensión arterial secundaria, insuficiencia cardiaca y distres respiratorio. La infección por CMV se presentó en uno de los pacientes en el día 17 posterior al trasplante. Otros agentes infecciosos aislados incluyeron *Enterococcus faecium* y *Klebsiella pneumoniae*. La paciente 2 (*ver tabla 11. 9*) tuvo EICH agudo (día +8) localizado en piel e intestino de grado IV

Tabla 11. 9. Relación de pacientes trasplantados con diagnóstico de Síndrome de Griscelli

P	Tipo de trasplante	Recuperación Celular	Muerte	Causa de Muerte
1	Cordón	NO	Si	Choque séptico, EICH aguda
2	Alogénico	NO	Si	SDR e ICC

SDR síndrome de distres respiratorio; ICC insuficiencia cardiaca congestiva; EICH enfermedad de injerto contra huésped

Ambas pacientes fallecieron con una media de edad de 20 meses (tiempo de vida posterior al trasplante de 1.5 meses), no hubo recuperación medular. La causa de muerte en la paciente uno fue síndrome de distres respiratorio e insuficiencia cardiaca congestiva y en la paciente dos la causa de muerte fue choque séptico y EICH. Ver tabla 9

Dentro de las complicaciones que presentaron ambas pacientes con trasplante fueron sepsis, mielosupresión profunda, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial sistémica y acidosis metabólica. En el paciente 2 durante el proceso de sepsis se aisló *Kleibsiella pneumoniae*. Tabla 10.

Tabla 11. 10. Reporte de complicaciones de pacientes con Síndrome de Griscelli trasplantados

P	EICH Agudo†	Sitio afectado	Complicaciones‡	Infección por CMV
1	+ 8	Intestino	Acidosis metabólica, sepsis +7, Mielosupresión	+ 17
2	NO	NA	HAS 2+, Sepsis por <i>Kleibsiella pneumoniae</i> +4, ICC +8	NO

† Tiempo en días posterior al TCPH.

‡ Tipo de complicaciones y tiempo en días posterior al TCPH.

HAS Hipertensión arterial sistémica; ICC insuficiencia cardiaca congestiva, EICH enfermedad de injerto contra huésped; CMV citomegalovirus; NA no aplica.

XI. CONCLUSION

Hace poco más de 40 años se consideraba que las IDP tenían un desenlace fatal y que la terapéutica era limitada. En 1968 se reportaron los dos primeros casos exitosos de TCPH, uno con WAS y otro con IDCS, desde entonces se inició un perfeccionamiento en la técnica de trasplantes, siendo cada vez más frecuentes y con mejores resultados.

El Instituto Nacional de Pediatría reportó el primer trasplante exitoso en IDP en 2002, desde entonces hasta febrero de 2010 se han realizado un total de 15 trasplantes. La expectativa de vida en los pacientes con IDP era pobre, por ejemplo en la IDCS la mortalidad al año de edad era cercana al 80%, a pesar del tratamiento y en el WAS solo vivían en promedio 3.5 a 11 años.

En este estudio retrospectivo de trasplantes en pacientes con IDP se reporta una mortalidad en WAS del 75%, en la IDCS del 50%, en la enfermedad de Kostman del 33% y en el Síndrome de Griscelli el 100%. Las complicaciones más frecuentes posteriores al TCPH fueron en primer lugar sepsis grave, la mayoría con aislamiento de catéter (*Staphylococcus*, *Klebsiella* y *Enterococcus*), así como Infección por CMV y la EICH. El factor de riesgo más importante en la mortalidad en los pacientes con TCPH fue la edad al trasplante. A mayor edad existen más eventos infecciosos y complicaciones de la misma enfermedad que repercuten en la integridad orgánica de los pacientes.

Los pacientes que sobrevivieron al trasplante, a pesar de EICH y CMV actualmente están en remisión completa de la enfermedad de base y todos sin tratamiento inmunomodulador.

Un factor importante que determina el éxito del TCPH son el diagnóstico temprano, tratamiento profiláctico, sustitutivo y referencia inmediata a centros de tercer nivel. El retraso en el diagnóstico condiciona en estos pacientes infecciones recurrentes y por consecuencia daño irreversible a órganos vitales que complicarán el éxito del trasplante. Otro dato analizado que repercute en el pronóstico de los trasplantes fue el tiempo entre el diagnóstico y la realización de dicho procedimiento. El tiempo de espera entre la referencia y el TCPH fue, WAS 13.25 meses, IDCS 6.6 meses, enfermedad de Kostman 22.6 meses y Síndrome de Griscelli 13.5 meses.

Consideramos que la muestra obtenida de los pacientes trasplantados ha sido muy pequeña y es necesario un análisis a futuro cuando la muestra por patología sea más significativa, para que arroje datos más reales.

Evidentemente el TCPH es un procedimiento que prolonga y salva vidas de pacientes con inmunodeficiencia primaria, quienes antes tenían una expectativa corta de vida. EL TCPH continuará siendo por muchos años el tratamiento de elección para estos defectos letales, hasta que la terapia génica se logre perfeccionar y sea viable.

BIBLIOGRAFIA

1. Olaya-Vargas Alberto, Coronel-Moran Rocio, Rivera-Luna Roberto, Bravo-Lindoro Amalia, Bejar-Ramírez Yadira, Lormendez-Jacome Doris. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría: Una alternativa de tratamiento en inmunodeficiencias primarias. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 324-332.
2. Buckley Rebecca, Durham, NC, Pioneers and Milestones: A historical review of bone marrow transplantation for Immunodeficiencies, *J Allergy Clin Immunol from deallergy archives*; 2004: 793-780.
3. Arkwright Peter D, Abinun Mario, and Cant Andrew J., Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases, *Blood*; 2002: 99 (8), 2694-2702
4. Sullivan Keith M , Parkman Robertson and Walters Mark C., Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease, *hematology*; 2000 319-338.
5. Goker Hakan, Haznedaroglu Ibrahim, Chao Nelson, Acute graft-vs-hpst disease: pathobiology and management, *Experimental Hematology*, 2001; 29: 259-277.
6. O'Marcaigh AS, DeSantes K, Hu D, Pabst H, Horn B, Li L and Cowan MJ, Bone marrow transplantation for T-B- severe combined immunodeficiency disease in Athabaskan-speaking native Americans, *Bone Marrow Transplantation*; 2001: 27, 703–709.
7. Idilman Ramazan, Arat Mutlu, Hepatic complications of allogenic hematopoietic cell transplantation, *Turk J Hematol* 2008; 25: 111-23.
8. Cole BOI, Welbury RR, Bond E and Abinun M, Case report: Dental manifestations in severe combined immunodeficiency following bone marrow transplantation, *Bone Marrow Transplantation*; 2000: 25, 1007–1009.
9. Mazzolari Evelina, Forino Concetta, Guerci Sara, Imberti Luisa, Lanfranchi, Porta Fulvio, Notarangelo Luigi, Long – Term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*; 2007:120 (4), 892-898.
10. Socié Gérard, Chronic CVHD and health status in long term survivors, *Blood J*, 2006: 108 (8), 2503-2504.
11. Socié Gérard and cols Long-term survival and late deaths after allogeneic Bone Marrow transplantation, *N Eng J Med* 1999; 341 (1): 14-21.

12. Kaste SC, Shidler TJ, Tong X, Srivastava DK, Rochester R, Hudson MM, Shearer, Post-transplant complications: Bone Marrow density and osteonecrosis in survivors of childhood allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2004, 33, 435-441.
13. Bertrand Yves and cols, Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation, *J Ped* 1999: 134 (6), 740 – 748.
14. Antoine Corinne. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99, *The Lancet* 2003; 361, 353- 360.
15. Stiehm Richard and cols, *Immunologic Disorders in Infants and children*, Elsevier 2004, pp 289-
16. Quero-Hernández, Armando y cols. Deficiencia en adhesión leucocitaria tipo I. Presentación de un caso y revisión de la literatura, *Rev Mex Pediatr* 2007; 74(2); 80-83.
17. Tipu Hamid, Tahir Awais, Ahmed Tahir Aziz, Hazir Tabish, Waqar Muhammad Amin. Case Report: Leukocyte Adhesion Defect, *J Pak Med Assoc*: 2008; 58 (11), 643-645.
18. Chin-Jung Chen, Yhu-Chering y cols, Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases, *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:157-163.
19. Lozano D y cols, Niño con fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y alteración multisistémica. *A Pediatr (Barc)*. 2007;66(1):107-8.
20. Kouris Evangelina, Giansante Elda, Síndrome de activación macrofágica *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34(4):145-154.
21. Bonilla Francisco A y cols, Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*; 2005;94, S1-S61.
22. Martos L Ortega y cols, Diagnóstico clínico de las inmunodeficiencias primarias, *Vox Paediatrica*; 2000: 8, 30-34.
23. Müller Susan M y cols, Stem Cell Transplantation for Treatment of Primary Immunodeficiency Disorders, *Irish journal of allergy, asthma and Immunology*; 2005: 4(1), 1-8.
24. Bonilla Francisco A, Primary immunodeficiency diseases, *J Allergy Clin Immunol*; 2003: 111(3), S571-S581.

25. García J.M y cols, Update on the treatment of primary immunodeficiencies, *Allergol et Immunopathol* 2007;35(5):184-92.
26. Cant AJ, Craddock C, Skinner R, Chapter 1, Why hematopoietic stem cell transplantation and for whom?, 2006.
27. Morimoto Yoshikazu y cols, Immunodeficiency Overview, *Prim Care Clin Office Pract*; 2008: 35, 159–173.
28. Dalal I and cols, Matched unrelated bone marrow transplantation for combined Immunodeficiency, *Bone Marrow Transplantation*; 2000: 25, 613–621.
29. Dvorak CC y cols, Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease, *Bone Marrow Transplantation*; 2008: 41, 119–126.
30. García JM y cols, Update on the treatment of primary immunodeficiencies, *Allergol et Immunopathol*; 2007:35(5),184-92.
31. Sebnem Kilic S, Omenn's Syndrome, *Int Pediatr*. 2003;18(1):41-42.
32. Villa Anna y cols, Omenn syndrome: Inflammation in leaky severe combined immunodeficiency, *J, Allergy Clin Immunol*;2008: 122 (6), 1082-1086.
33. Oasim W y cols. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *Pediatrics*;2009 : 123(3), 836-40
34. Cox Darren y cols. Leukocyte adhesion deficiency type 1: an important consideration in the clinical differential diagnosis of prepubertal periodontitis. A case report and review of the literature, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2008:105,86-90.
35. Etzioni Amos, Genetic etiologies of leukocyte adhesion defects, *Current Opinion in Immunology*; 2009: 21,1–6.
36. Dale David and Aprikian Andrew. Primary Immunodeficiency disease, a molecular genetic approach, Chapter 39:Cyclin an Congenital Neutropenia Due to Defects in Neutrophil Elastase, 2nd Edition, ed Hans D Ochs, oxford University, 2007, pp 567-568.
37. Rezaei Nima, Primary Immunodeficiency disease: Definition, Diagnosis and Management, ch4: Phagocytes Defects, Springer, pp. 134-135.
38. Rey lucia, Omenn Syndrome: A Case Report of a Haplo-Identical Bone Marrow Transplantation in a Premature Infant, *International Pediatrics*; 2004:19 (4), 226-229.
39. Schönberger Stefan y cols, Saving the red baby: Successful allogeneic cord blood transplantation in Omenn syndrome, *Clinical Immunology*; 2009:130, 259–263.

40. Arch Gennery Andrew R and Cant Andrew J, Cord blood stem cell transplantation in primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 2007: 7, 528–534.
41. Jaime Fagundo, Dorticos Belea y Pavón, Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Revista Cubana Hematología*; 2004: 20(2), 1-25.
42. Ballen Karen, New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2005;105:3786-3792.
43. Buckley Rebecca, Transplantation immunology: Organ and bone marrow, *J Allergy Clin Immunol*; 2003;111:S733-44.

ANEXO 1

CLASIFICACIÓN DE LA UNIÓN DE SOCIEDADES INMUNOLÓGICAS DE ENFERMEDADES DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Inmunodeficiencia Combinada de células T y células B

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Gene defects/presumed pathogenesis
1. T⁺B⁺ SCID*						
(a) γ c deficiency	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Markedly decreased NK cells	XL	Defect in γ chain of receptors for IL-2, -4, -7, -9, -15, -21
(b) JAK3 deficiency	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Markedly decreased NK cells	AR	Defect in JAK3 signaling kinase
(c) IL7R α deficiency	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Normal NK cells	AR	Defect in IL-7 receptor α chain
(d) CD45 deficiency	Markedly decreased	Normal	Decreased	Normal γ/δ T cells	AR	Defect in CD45
(e) CD3 β /CD3 ϵ /CD3 ζ deficiency	Markedly decreased	Normal	Decreased	Normal NK cells	AR	Defect in CD3 β CD3 ϵ or CD3 ζ chains of T-cell antigen receptor
2. T⁺B⁻ SCID*						
(a) RAG 1/2 deficiency	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Defective VDJ recombination	AR	Complete defect of RAG 1 or 2
(b) DCLRE1C (Artemis) deficiency	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Defective VDJ recombination, radiation sensitivity	AR	Defect in Artemis DNA recombinase-repair protein
(c) Adenosine deaminase deficiency	Absent from birth (null mutations) or progressive decrease	Absent from birth or progressive decrease	Progressive decrease	Costochondral junction flaring	AR	Absent ADA, elevated lymphotoxic metabolites (dATP, S-adenosyl homocysteine)
(d) Reticular dysgenesis	Markedly decreased	Decreased or normal	Decreased	Granulocytopenia, thrombocytopenia (deafness)	AR	Defective maturation of T, B, and myeloid cells (stem cell defect)
3. Omenn syndrome	Present; restricted heterogeneity	Normal or decreased	Decreased, except increased IgE	Erythroderma, eosinophilia, adenopathy, hepatosplenomegaly	AR	Missense mutations allowing residual activity, usually in RAG1 or 2 genes but also in Artemis, IL-7R α , and RMRP genes
4. DNA ligase IV	Decreased	Decreased	Decreased	Microcephaly, facial dystrophy, radiation sensitivity	AR	DNA ligase IV defect, impaired NHEJ
5. Cernunnos/XLF deficiency	Decreased	Decreased	Decreased	Microcephaly, <i>in utero</i> growth retardation, radiation sensitivity	AR	Cernunnos defect, impaired NHEJ
6. CD40 ligand deficiency	Normal	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, but others absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, thrombocytopenia; hemolytic anemia. (biliary tract and liver disease, opportunistic infections)	XL	Defects in CD40 ligand (CD40L), defective B-cell and dendritic cell signaling
7. CD40 deficiency	Normal	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, other isotypes absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, gastrointestinal and liver disease, opportunistic infections	AR	Defects in CD40, defective B-cell and dendritic cell signaling
8. PNP deficiency	Progressive decrease	Normal	Normal or decreased	Autoimmune hemolytic anemia, neurological impairment	AR	Absent PNP, T-cell and neurologic defects from elevated toxic metabolites (eg, dGTP)
9. CD3 γ deficiency	Normal (reduced TCR expression)	Normal	Normal		AR	Defect in CD3 γ chain
10. CD8 deficiency	Absent CD8, normal CD4 ⁺ cells	Normal	Normal		AR	Defects of CD8 α chain

Continúa... Inmunodeficiencia Combinada de células T y células B

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Gene defects/presumed pathogenesis
11. ZAP-70 deficiency	Decreased CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal		AR	Defects in ZAP-70 signaling kinase
12. Ca ⁺⁺ channel deficiency	Normal counts, defective TCR mediated activation	Normal counts	Normal	Autoimmunity, anhydrotic ectodermic dysplasia, nonprogressive myopathy	AR	Defect in Orai-1, a Ca ⁺⁺ channel component
13. MHC class I deficiency	Decreased CD8, normal CD4	Normal	Normal	Vasculitis	AR	Mutations in <i>TAP1</i> , <i>TAP2</i> or <i>TAPBP</i> (tapasin) genes giving MHC class I deficiency
14. MHC class II deficiency	Normal number, decreased CD4 cells	Normal	Normal or decreased		AR	Mutation in transcription factors for MHC class II proteins (<i>C2TA</i> , <i>RFX5</i> , <i>RFXAP</i> , <i>RFXANK</i> genes)
15. Winged helix deficiency (nude)	Markedly decreased	Normal	Decreased	Alopecia, abnormal thymic epithelium (resembles nude mouse)	AR	Defects in forkhead box N1 transcription factor encoded by <i>FOXP1</i> , the gene mutated in nude mice
16. CD25 deficiency	Normal to modestly decreased	Normal	Normal	Lymphoproliferation (lymphadenopathy, hepatosplenomegaly), autoimmunity (may resemble IPEX syndrome), impaired T-cell proliferation	AR	Defects in IL-2R α chain
17. STAT5b deficiency	Modestly decreased	Normal	Normal	Growth hormone-insensitive dwarfism, dysmorphic features, eczema, lymphocytic interstitial pneumonitis	AR	Defects of <i>STAT5B</i> gene, impaired development and function of $\gamma\delta$ T cells, T-regulatory and NK cells, impaired T-cell proliferation

ADA, Adenosine deaminase; DCLRE, DNA cross-link repair protein 1C; dATP, deoxyadenosine triphosphate; dGTP, deoxyguanosin triphosphate; IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked; AR, autosomal recessive inheritance; JAK3, Janus kinase 3; NHEJ, nonhomologous end joining; PNP, purine nucleoside phosphorylase; RAG, recombinase activating gene; RMRP, RNA of mitochondrial RNA-processing endonuclease; SCID, severe combined immune deficiency; TAP, transporter associated with antigen processing; TAPBP, TAP binding protein; TCR, T-cell receptor; XL, X-linked inheritance; XLF, XRCC4-like factor.

*Atypical cases of SCID may present with T cells because of hypomorphic mutations or somatic mutations in T-cell precursors.

Deficiencia Predominantemente de anticuerpos

Disease	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Gene defects/presumed pathogenesis
1. Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells				
(a) Btk deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	XL	Mutations in Burton tyrosine kinase
(b) μ Heavy chain deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in μ heavy chain
(c) $\lambda 5$ Deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in $\lambda 5$
(d) Ig α deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in Ig α
(e) Ig β deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in Ig β
(f) BLNK deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in <i>BLNK</i>
(g) Thymoma with immunodeficiency	All isotypes decreased	Infections; decreased numbers of pro-B cells	None	Unknown
(h) Myelodysplasia	All isotypes decreased	Infections; decreased numbers of pro-B cells	Variable	May have monosomy 7, trisomy 8 or dyskeratosis congenita
2. Severe reduction in serum IgG and IgA with normal, low or very low numbers of B cells				
Common variable immunodeficiency disorders*	Low IgG and IgA; variable IgM	All have recurrent bacterial infections. Clinical phenotypes vary: autoimmune, lymphoproliferative and/or granulomatous disease	Approximately 10% have a positive family history (AR or autosomal-dominant)	Alterations in <i>TAC1</i> , <i>BAFFR</i> , <i>Msh5</i> may act as contributing polymorphisms†
(a) ICOS deficiency	Low IgG and IgA; normal IgM	—	AR	Mutations in <i>ICOS</i>
(b) CD19 deficiency	Low IgG, IgA and IgM	—	AR	Mutations in <i>CD19</i>
(c) X-linked lymphoproliferative syndrome 1‡	All isotypes may be low	Some patients have antibody deficiency, although most present with fulminant EBV infection or lymphoma	XL	Mutations in <i>SH2D1A</i>
3. Severe reduction in serum IgG and IgA with normal/elevated IgM and normal numbers of B cells				
(a) CD40L deficiency§	IgG and IgA decreased; IgM may be normal or increased; B cell numbers may be normal or increased	Opportunistic infections, neutropenia, autoimmune disease	XL	Mutations in <i>CD40L</i> (also called <i>TNFSF5</i> or <i>CD154</i>)

Deficiencia Predominantemente de anticuerpos

Disease	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Gene defects/ presumed pathogenesis
(b) CD40 deficiency§	Low IgG and IgA; normal or raised IgM	Opportunistic infections, neutropenia	AR	Mutations in <i>CD40</i> (also called <i>TNFRSF5</i>)
(c) Activation-induced cytidine deaminase deficiency	IgG and IgA decreased; IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centres	AR	Mutations in <i>AICDA</i> gene
(d) UNG deficiency	IgG and IgA decreased; IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers	AR	Mutations in <i>UNG</i> gene
4. Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells				
(a) Ig heavy chain deletions	One or more IgG and/ or IgA subclasses as well as IgE may be absent	May be asymptomatic	AR	Chromosomal deletion at 14q32
(b) κ chain deficiency	All immunoglobulins have λ light chain	Asymptomatic	AR	Mutations in κ constant gene
(c) Isolated IgG subclass deficiency	Reduction in 1 or more IgG subclass	Usually asymptomatic; may have recurrent viral/bacterial infections	Variable	Unknown
(d) IgA deficiency associated with IgG subclass deficiency	Reduced IgA with decrease in 1 or more IgG subclass	Recurrent bacterial infections in majority	Variable	Unknown
(e) Selective IgA deficiency	IgA decreased/absent	Usually asymptomatic; may have recurrent infections with poor antibody responses to carbohydrate antigens; may have allergies or autoimmune diseases; a few cases progress to CVID; others coexist with CVID in the same family	Variable	Unknown
5. Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells	Normal	Inability to make antibodies to specific antigens	Variable	Unknown
6. Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells	IgG and IgA decreased	Recurrent moderate bacterial infections	Variable	Unknown

AR, Autosomal-recessive inheritance; *BAFFR*, B-cell-activating factor receptor; *BLNK*, B-cell linker protein; *CVID*, common variable immune deficiency; *ICOS*, inducible cosimulator; *Msh5*, homolog of *E. coli* MutS; *UNG*, uracil-DNA glycosylase; *XL*, X-linked inheritance.

*There are several different clinical phenotypes, probably representing distinguishable diseases with differing immunopathogenesis; alterations in *TAC1*, *BAFFR* and *Msh5* sequences may represent contributing polymorphisms or disease-modifying alterations.

†A disease-causing effect has been identified for homozygous C140R, S144X, and A181E *TAC1* mutations.

‡*XLPI* (X-linked lymphoproliferative syndrome) is also included in Table IV.

§*CD40L* deficiency (X-linked hyper IgM syndrome) and *CD40* deficiency are also included in Table I.

Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Gene defects/presumed pathogenesis
1. WAS	Progressive decrease	Normal	Decreased IgM: antibody to polysaccharides particularly decreased; often increased IgA and IgE	Thrombocytopenia with small platelets; eczema; lymphomas; autoimmune disease; IgA nephropathy; bacterial and viral infections. XL thrombocytopenia is a mild form of WAS, and XL neutropenia is caused by missense mutations in the GTPase binding domain of WASP	XL	Mutations in <i>WASP</i> ; cytoskeletal defect affecting hematopoietic stem cell derivatives
2. DNA repair defects (other than those in Table I)						
(a) Ataxia-telangiectasia	Progressive decrease	Normal	Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Ataxia; telangiectasia; increased α fetoprotein; lymphoreticular and other malignancies; increased X-ray sensitivity; chromosomal instability	AR	Mutation in <i>ATM</i> ; disorder of cell cycle check-point and of DNA double-strand break repair
(b) Ataxia-telangiectasia-like disease	Progressive decrease	Normal	Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Moderate ataxia; severely increased radiosensitivity	AR	Hypomorphic mutation in <i>MRE11</i> ; disorder of cell cycle checkpoint and of DNA double-strand break repair
(c) Nijmegen breakage syndrome	Progressive decrease	Normal	Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Microcephaly; birdlike face; lymphomas; ionizing radiation sensitivity; chromosomal instability	AR	Hypomorphic mutation in <i>NBS1</i> (<i>Nibrin</i>); disorder of cell cycle checkpoint and of DNA double-strand break repair
(d) Bloom syndrome	Normal	Normal	Reduced	Chromosomal instability; marrow failure; leukemia; lymphoma; short stature; birdlike face; sensitivity to the sun telangiectasias	AR	Mutation in <i>BLM</i> , a RecQ-like helicase
3. Thymic defects						
DiGeorge anomaly	Decreased or normal; often progressive normalization	Normal	Normal or decreased	Hypoparathyroidism; conotruncal heart defects; abnormal facies; interstitial deletion of 22q11-pter (or 10p) in some patients	<i>De novo</i> defect or AD	Contiguous gene defect in 90% affecting thymic development; mutation in transcription factor <i>TBX1</i>
4. Immuno-osseous dysplasias						

Continúa... Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Gene defects/ presumed pathogenesis
(a) Cartilage hair hypoplasia	Decreased or normal*	Normal	Normal or reduced; antibodies variably decreased	Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis; sparse hair; anemia; neutropenia; susceptibility to lymphoma and other cancers; impaired spermatogenesis; neuronal dysplasia of the intestine	AR	Mutation in <i>RMRP</i> (RNase MRP RNA)
(b) Schimke syndrome	Decreased	Normal	Normal	Short stature; spondyloepiphyseal dysplasia; intrauterine growth retardation; nephropathy	AR	Mutation in <i>SMARCAL1</i>
5. Hyper-IgE syndromes (HIES)						
(a) Job syndrome (AD HIES)	Normal	Normal	Elevated IgE	Recurrent skin boils and pneumonia often caused by <i>Staphylococcus aureus</i> ; pneumatoceles; eczema, nail candidiasis; distinctive facial features (thickened skin, broad nasal tip); failure/delay of shedding primary teeth; hyperextensible joints	AD, many <i>de novo</i> mutations	Mutation in <i>STAT3</i>
(b) AR HIES with mycobacterial and viral infections	Normal	Normal	Elevated IgE	Susceptibility to intracellular bacteria (mycobacteria, <i>Salmonella</i>), fungi, and viruses; eczema No skeletal or connective tissue abnormalities i) CNS hemorrhage, fungal and viral infections	AR	Mutation in <i>TYK2</i> . Unknown
(c) AR HIES with viral infections and CNS vasculitis/hemorrhage	Normal	Normal	Elevated IgE	Susceptibility to bacterial, viral and fungal infections; eczema; vasculitis; CNS hemorrhage; no skeletal or connective tissue abnormalities	AR	Unknown
6. Chronic mucocutaneous candidiasis	Normal	Normal	Normal	Chronic mucocutaneous candidiasis; impaired delayed-type hypersensitivity to <i>Candida</i> antigens; autoimmunity; no ectodermal dysplasia	AD, AR, sporadic	Unknown

Continúa... Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Gene defects/ presumed pathogenesis
7. Hepatic veno-occlusive disease with immuno-deficiency	Normal (decreased memory T cells)	Normal (decreased memory B cells)	Decreased IgG, IgA, IgM	Hepatic veno-occlusive disease; <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia; thrombocytopenia, hepatosplenomegaly	AR	Mutation in <i>SP110</i>
8. Hoyerall-Freidarsson syndrome	Progressive decrease	Progressive decrease	Variable	Intrauterine growth retardation, microcephaly, digestive tract involvement, pancytopenia, reduced number and function of NK cells	XL	Mutation in <i>Dyskerin</i>

AD, Autosomal-dominant inheritance; AR, autosomal-recessive inheritance; *BLM*, Bloom syndrome gene; *CNS*, central nervous system; *HIES*, hyper-IgE syndrome; *RMRP*, RNA of mitochondrial RNA-processing endoribonuclease; *WAS*, Wiskott-Aldrich syndrome; *XL*, X-linked inheritance.

*Patients with cartilage-hair hypoplasia can also present also with typical severe combined immune deficiency or with Omenn syndrome.

Enfermedades de disregulación inmune

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Gene defects/presumed pathogenesis
1. Immunodeficiency with hypopigmentation						
(a) Chediak-Higashi syndrome	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, giant lysosomes, low NK and CTL activities, heightened acute-phase reaction, encephalopathic accelerated phase	AR	Defects in <i>LYST</i> , impaired lysosomal trafficking
(b) Griscelli Syndrome, type 2	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, low NK and CTL activities, heightened acute-phase reaction, encephalopathy in some patients	AR	Defects in <i>RAB27A</i> encoding a GTPase in secretory vesicles
(c) Hermansky-Pudlak syndrome, type 2	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, neutropenia, low NK and CTL activity, increased bleeding	AR	Mutations of <i>AP3B1</i> gene, encoding for the β subunit of the AP-3 complex
2. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes						
(a) Perforin deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>PRF1</i> ; perforin, a major cytolytic protein
(b) Munc 13-D deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>MUNC13D</i> required to prime vesicles for fusion
(c) Syntaxin 11 deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>STX11</i> , involved in vesicle trafficking and fusion
3. X-linked lymphoproliferative syndrome						
(a) XLP1	Normal	Normal or reduced	Normal or low immunoglobulins	Clinical and immunologic abnormalities triggered by EBV infection, including hepatitis, aplastic anemia, lymphoma	XL	Defects in <i>SH2D1A</i> encoding an adaptor protein regulating intracellular signals
(b) XLP2	Normal	Normal or reduced	Normal or low immunoglobulins	Clinical and immunologic abnormalities triggered by EBV infection, including splenomegaly, hepatitis, hemophagocytic syndrome, lymphoma	XL	Defects in <i>XIAP</i> encoding an inhibitor of apoptosis
4. Syndromes with autoimmunity						
(a) ALPS						
(i) CD95 (Fas) defects, ALPS type 1a	Increased double-negative (CD4- CD8-) T cells	Normal	Normal or increased	Splenomegaly, adenopathy, autoimmune blood cytopenias, defective lymphocyte apoptosis, increased lymphoma risk	AD (rare severe AR cases)	Defects in <i>TNFRSF6</i> , cell surface apoptosis receptor; in addition to germline mutations, somatic mutations cause similar phenotype. ALPS 1a (somatic)
(ii) CD95L (Fas ligand) defects, ALPS type 1b	Increased double-negative (CD4- CD8-) T cells	Normal	Normal	Splenomegaly, adenopathy, autoimmune blood cytopenias, defective lymphocyte apoptosis, lupus	AD AR	Defects in <i>TNFSF6</i> , ligand for CD95 apoptosis receptor
(iii) Caspase 10 defects, ALPS type 2a	Increased CD4- CD8- T cells	Normal	Normal	Adenopathy, splenomegaly, autoimmune disease, defective lymphocyte apoptosis	AD	Defects in <i>CASP10</i> , intracellular apoptosis pathway

Continúa ... Enfermedades de disregulación inmune

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Gene defects/ presumed pathogenesis
(iv) Caspase 8 defects, ALPS type 2b	Slightly increased CD4 ⁺ CD8 ⁻ T cells	Normal	Normal or decreased	Adenopathy, splenomegaly, recurrent bacterial and viral infections, defective lymphocyte apoptosis and activation;	AD	Defects in <i>CASP8</i> , intracellular apoptosis and activation pathways
(v) Activating N-Ras defect, N-Ras ALPS	Increased CD4 ⁺ CD8 ⁻ T cells	Elevation of CD5 ⁺ B cells	Normal	Adenopathy, splenomegaly, leukemia, lymphoma, defective lymphocyte apoptosis after IL-2 withdrawal	AD	Defect in <i>NRAS</i> encoding a GTP binding protein with diverse signaling functions; activating mutations impair mitochondrial apoptosis
(b) APECED (autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy)	Elevated CD4 cells	Normal	Normal	Autoimmune disease, particularly of parathyroid, adrenal, and other endocrine organs plus candidiasis, dental enamel hypoplasia, and other abnormalities	AR	Defects in <i>AIRE</i> , encoding a transcription regulator needed to establish thymic self-tolerance
(c) IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy [X-linked])	Lack of CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ regulatory T cells	Normal	Elevated IgA, IgE	Autoimmune diarrhea, early-onset diabetes, thyroiditis, hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema	XL	Defects in <i>FOXP3</i> , encoding a T-cell transcription factor

AD, Autosomal-dominant inheritance; *AIRE*, autoimmune regulator; *ALPS*, autoimmune lymphoproliferative syndrome; *AP-3*, adaptor-related protein complex 3; AR, autosomal-recessive inheritance; *CTL*, cytotoxic T lymphocytes; *GTPase*, guanosine triphosphatase; *IPEX*, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked; *NRAS*, neuroblastoma ras viral oncogene homolog; XL, X-linked inheritance; *XLP*, X-linked lymphoproliferative syndrome.

Defectos congénitos de número, función o ambos de fagocitos

	Disease	Affected cells	Affected function	Associated features	Inheritance	Gene defects/presumed pathogenesis
1.-3.	Severe congenital neutropenias	N	Myeloid differentiation	Subgroup with myelodysplasia	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase
		N	Myeloid differentiation	B/T lymphopenia	AD	<i>GFII</i> : repression of elastase
		N	Myeloid differentiation	G-CSF refractory neutropenia	AD	G-CSFR
4.	Kostmann disease	N	Myeloid differentiation		AR	HAX1: control of apoptosis
5.	Cyclic neutropenia	N	?	Oscillations of other leukocytes and platelets	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase
6.	X-linked neutropenia/myelodysplasia	N + M	?	Monocytopenia	XL	<i>WASP</i> : regulator of actin cytoskeleton (loss of autoinhibition)
7.	P14 deficiency	N + L MeI	Endosome biogenesis	Neutropenia Hypogammaglobulinemia ↓ CD8 cytotoxicity Partial albinism Growth failure	AR	<i>MAPBP1P</i> : endosomal adaptor protein 14
8.	Leukocyte adhesion deficiency (LAD) type 1	N + M L + NK	Adherence Chemotaxis Endocytosis T/NK cytotoxicity	Delayed cord separation Skin ulcers Periodontitis Leukocytosis	AR	<i>ITGB2</i> : adhesion protein
9.	Leukocyte adhesion deficiency type 2	N + M N + M	Rolling Chemotaxis	LAD type 1 features plus hh-blood group and mental retardation	AR	<i>FUCT1</i> GDP-fucose transporter
10.	Leukocyte adhesion deficiency type 3	L + NK	Adherence	LAD type 1 plus bleeding tendency	AR	Cal DAG-GEF1: defective Rap1-mediated activation of β1-3 integrins
11.	Rac 2 deficiency	N	Adherence Chemotaxis O ₂ ⁻ production	Poor wound healing Leukocytosis	AD	<i>RAC2</i> : regulation of actin cytoskeleton
12.	β-Actin deficiency	N + M	Motility	Mental retardation Short stature	AD	<i>ACTB</i> : cytoplasmic actin
13.	Localized juvenile periodontitis	N	Formylpeptide-induced chemotaxis	Periodontitis only	AR	<i>FPRI</i> : chemokine receptor
14.	Papillon-Lefèvre syndrome	N + M	Chemotaxis	Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis	AR	<i>CTSC</i> : cathepsin C activation of serine proteases
15.	Specific granule deficiency	N	Chemotaxis	N with bilobed nuclei	AR	<i>CIEBPE</i> : myeloid transcription factor
16.	Shwachman-Diamond syndrome	N	Chemotaxis	Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency Chondrodysplasia	AR	<i>SBDS</i>
17.	X-linked chronic granulomatous disease	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)	Subgroup: McLeod phenotype	XL	<i>CYBB</i> : electron transport protein (gp91phox)
18.-20.	Autosomal chronic granulomatous diseases	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)		AR	<i>CYBA</i> : Electron transport protein (p22phox) <i>NCF1</i> : Adapter protein (p47phox) <i>NCF2</i> : Activating protein (p67phox)
21.	Neutrophil G-6PD deficiency	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)	Hemolytic anemia	XL	<i>G-6PD</i> : NADPH generation

Continúa ... Defectos congénitos de número, función o ambos de fagocitos

	Disease	Affected cells	Affected function	Associated features	Inheritance	Gene defects/ presumed pathogenesis
22.	IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain deficiency	I. + NK	IFN- γ secretion	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR	<i>IL-12Rβ1</i> : IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain
23.	IL-12p40 deficiency	M	IFN- γ secretion	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR	<i>IL-12p40</i> subunit of IL12/IL23: IL12/IL23 production
24.	IFN- γ receptor 1 deficiency	M + L	IFN- γ binding and signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR, AD	<i>IFN-γR1</i> : IFN- γ R binding chain
25.	IFN- γ receptor 2 deficiency	M + L	IFN- γ signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR	<i>IFN-γR2</i> : IFN- γ R signaling chain
26.	STAT1 deficiency (2 forms)	M + L	IFN $\alpha/\beta/\gamma$ signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> , <i>Salmonella</i> and viruses	AR	<i>STAT1</i>
			IFN- γ signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AD	<i>STAT1</i>

ACTB, Actin beta; *AD*, inherited form of IFN- γ R1 deficiency or of *STAT1* deficiency caused by dominant-negative mutations; *AR*, autosomal recessive inheritance; *Cal DAG-GEF1*, calcium and diacylglycerol-regulated guanine nucleotide exchange factor 1; *ELA*, neutrophil elastase; *FPR*, formyl peptide; *FUCT*, fucosidase regulator; *G-CSF*, granulocyte colony-stimulating factor; *G-CSFR*, G-CSF receptor; *GDP*, guanosine diphosphate; *GFI*, growth factor independent 1; *HAX*, HSL1-associated protein X1; *ITGB2*, integrin beta-2; *L*, lymphocytes; *M*, monocytes-macrophages; *MAPBP*, MAPBP-interacting protein; *Mel*, melanocytes; *N*, neutrophils; *WASP*, Wiskott-Aldrich syndrome protein; *XL*, X-linked inheritance.

Defectos de la inmunidad innata

Disease	Affected cell	Functional defect(s)	Associated features	Inheritance	Gene defects/ presumed pathogenesis
EDA-ID	Lymphocytes + monocytes	NF- κ B signaling pathway	Anhidrotic ectodermal dysplasia + specific antibody deficiency (lack of antibody response to polysaccharides), various infections (mycobacteria and pyogens)	XL	Mutations of <i>NEMO</i> (<i>IKBKG</i>), a modulator of NF- κ B activation
EDA-ID	Lymphocytes + monocytes	NF- κ B signaling pathway	Anhidrotic ectodermal dysplasia + T-cell defect + various infections	AD	Gain-of-function mutation of <i>IKBA</i> , resulting in impaired activation of NF- κ B
IRAK4 deficiency	Lymphocytes + monocytes	Toll and IL-1 receptor-IRAK signaling pathway	Bacterial infections (pyogens)	AR	Mutation of <i>IRAK4</i> , a component of TLR-signaling pathway
WHIM (warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis) syndrome	Granulocytes + lymphocytes	Increased response of the CXCR4 chemokine receptor to its ligand CXCL12 (SDF-1)	Hypogammaglobulinemia, reduced B-cell number, severe reduction of neutrophil count, warts/human papilloma virus infection	AD	Gain-of-function mutations of <i>CXCR4</i> , the receptor for CXCL12
Epidemodysplasia verruciformis	Keratinocytes and leukocytes	?	Human papilloma virus (group B1) infections and cancer of the skin	AR	Mutations of <i>EVER1</i> , <i>EVER2</i>
Herpes simplex encephalitis	Central nervous system resident cells, epithelial cells, and leukocytes	UNC-93B-dependent IFN- α , IFN- β , and IFN- λ induction	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis	AR	Mutations of <i>UNC93B1</i>
Herpes simplex encephalitis	Central nervous system resident cells, epithelial cells, dendritic cells, cytotoxic lymphocytes	TLR3-dependent IFN- α , IFN- β , and IFN- λ induction	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis	AD	Mutations of <i>TLR3</i>

AD, Autosomal-dominant inheritance; AR, autosomal-recessive inheritance; EDA-ID, anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency; *IKBA*, inhibitor of kappa light chain gene enhancer in B cells, alpha; *IRAK*, IL-1 receptor associated kinase; *NEMO*, NF- κ B essential modulator; *NF- κ B*, nuclear factor- κ B; *TLR*, Toll-like receptor.

Desordenes autoinflamatorios

Disease	Affected cells	Functional defect(s)	Associated features	Inheritance	Gene defects
Familial Mediterranean fever	Mature granulocytes, cytokine-activated monocytes	Decreased production of pyrin permits apoptosis-associated specklike protein with a caspase recruitment domain-induced IL-1 processing and inflammation after subclinical serosal injury; macrophage apoptosis decreased	Recurrent fever, serositis, and inflammation responsive to colchicine; predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease	AR	Mutations of <i>MEFV</i>
TRAPS	PMNs, monocytes	Mutations of 55-kd TNF receptor leading to intracellular receptor retention or diminished soluble cytokine receptor available to bind TNF	Recurrent fever, serositis, rash, and ocular or joint inflammation	AD	Mutations of <i>TNFRSF1A</i>
Hyper-IgD syndrome		Mevakonate kinase deficiency affecting cholesterol synthesis; pathogenesis of disease unclear	Periodic fever and leukocytosis with high IgD levels	AR	Mutations of <i>MVK</i>
Muckle-Wells syndrome*	PMNs, monocytes	Defect in cryopyrin, involved in leukocyte apoptosis and nuclear factor- κ B signaling and IL-1 processing	Urticaria, sensorineural hearing loss, amyloidosis; responsive to IL-1 receptor/antagonist (Anakinra)	AD	Mutations of <i>CIAS1</i> (also called <i>PYPAF1</i> or <i>NALP3</i>)
Familial cold autoinflammatory syndrome*	PMNs, monocytes	Same as for Muckle-Wells syndrome	Nonpruritic urticaria, arthritis, chills, fever, and leukocytosis after cold exposure; responsive to IL-1 receptor/antagonist (Anakinra)	AD	Mutations of <i>CIAS1</i>
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular (CINCA) syndrome*	PMNs, chondrocytes	Same as for Muckle-Wells syndrome	Neonatal-onset rash, chronic meningitis, and arthropathy with fever and inflammation responsive to IL-1 receptor antagonist (Anakinra)	AD	Mutations of <i>CIAS1</i>
Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne syndrome	Hematopoietic tissues, upregulated in activated T cells	Disordered actin reorganization leading to compromised physiologic signaling during inflammatory response	Destructive arthritis, inflammatory skin rash, myositis	AD	Mutations of proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1 (also called <i>CD2BP1</i>)
Blau syndrome	Monocytes	Mutations in nucleotide binding site of <i>CARD15</i> , possibly disrupting interactions with lipopolysaccharides and nuclear factor- κ B signaling	Uveitis, granulomatous synovitis, camptodactyly, rash and cranial neuropathies, 30% develop Crohn disease	AD	Mutations of <i>NOD2</i> (also called <i>CARD15</i>)

Continúa ...Desordenes autoinflamatorios

Disease	Affected cells	Functional defect(s)	Associated features	Inheritance	Gene Defects
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome)	Neutrophils, bone marrow cells	Undefined	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, transfusion-dependent anemia, cutaneous inflammatory disorders	AR	Mutations of <i>LPIN2</i>

AD, Autosomal-dominant inheritance; *AR*, autosomal-recessive inheritance; *CARD*, caspase recruitment domain; *CARD15*, caspase recruitment domain-containing protein 15; *CIAS1*, cold-induced autoinflammatory syndrome; *MEFV*, familial Mediterranean fever; *MVK*, mevalonate kinase; *NOD2*, nucleotide-binding oligomerization domain protein 2; *PMN*, polymorphonuclear cells; *TNFRSF1A*, tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A; *TRAPS*, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome.

*All 3 syndromes associated with similar *CIAS1* mutations; disease phenotype in any individual appears to depend on modifying effects of other genes and environmental factors.

Deficiencia de complemento

Disease	Functional defect(s)	Associated features	Inheritance	Gene defects
C1q deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC *Faulty dissolution of immune complexes Faulty clearance of apoptotic cells	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C1q
C1r deficiency*	Absent C hemolytic activity, defective MAC Faulty dissolution of immune complexes	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C1r*
C1s deficiency	Absent C hemolytic activity	SLE-like syndrome; multiple autoimmune diseases	AR	C1s*
C4 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Faulty dissolution of immune complexes Defective humoral immune response	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C4A and C4B†
C2 deficiency‡	Absent C hemolytic activity, defective MAC Faulty dissolution of immune complexes	SLE-like syndrome, vasculitis, polymyositis, pyogenic infections	AR	C2‡
C3 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity Defective humoral immune response	Recurrent pyogenic infections	AR	C3
C5 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C5
C6 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C6
C7 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE, vasculitis	AR	C7
C8a deficiency§	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C8α
C8b deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C8β
C9 deficiency	Reduced C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections	AR	C9
C1 inhibitor deficiency	Spontaneous activation of the complement pathway with consumption of C4/C2 Spontaneous activation of the contact system with generation of bradykinin from high-molecular-weight kininogen	Hereditary angioedema	AD	C1 inhibitor
Factor I deficiency	Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	Recurrent pyogenic infections, glomerulonephritis, hemolytic-uremic syndrome	AR	Factor I
Factor H deficiency	Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	Hemolytic-uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis	AR	Factor H
Factor D deficiency	Absent hemolytic activity by the alternate pathway	Neisserial infection	AR	Factor D
Properdin deficiency	Absent hemolytic activity by the alternate pathway	Neisserial infection	XL	Properdin
MBP deficiency¶	Defective mannose recognition	Pyogenic infections with very low penetrance mostly asymptomatic	AR	MBP¶
MASP2 deficiency#	Defective hemolytic activity by the lectin pathway Absent hemolytic activity by the lectin pathway	SLE syndrome, pyogenic infection	AR	MASP2
Complement receptor 3 deficiency	See LAD1 in Table V		AR	ITGB2
Membrane cofactor protein (CD46) deficiency	Inhibitor of complement alternate pathway, decreased C3b binding	Glomerulonephritis, atypical hemolytic uremic syndrome	AD	MCP

Continúa... Deficiencia de complemento

Disease	Functional defect(s)	Associated features	Inheritance	Gene defects
MAC inhibitor (CD59) deficiency	Erythrocytes highly susceptible to complement-mediated lysis	Hemolytic anemia, thrombosis	AR	CD59
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Complement-mediated hemolysis	Recurrent hemolysis	Acquired X-linked mutation	PIGA

AD, Autosomal-dominant inheritance; *AR*, autosomal-recessive inheritance; *ITGB2*, integrin beta-2; *MAC*, membrane attack complex; *MASP*, mannose-binding protein-associated serine protease; *MBP*, mannose-binding protein; *MCP*, membrane cofactor complex; *PIGA*, phosphatidylinositol glycan class A; *SLE*, systemic lupus erythematosus.

*The C1r and C1s genes are located within 9.5 kb of each other. In many cases of C1r deficiency, C1s is also deficient.

†Gene duplication has resulted in 2 active C4A genes located within 10 kb. C4 deficiency requires abnormalities in both genes, usually the result of deletions.

‡Type 1 C2 deficiency is in linkage disequilibrium with HLA-A25, B18, and DR2 and complotype, SO42 (slow variant of Factor B, absent C2, type 4 C4A, type 2 C4B), and is common in white patients (about 1 per 10,000). It results from a 28-bp deletion resulting in a premature stop codon in the C2 gene; C2 mRNA is not produced. Type 2 C2 deficiency is very rare and involves amino acid substitutions that result in C2 secretory block.

§C8 α deficiency is always associated with C8 γ deficiency. The gene encoding C8 γ maps to chromosome 9 and is normal. C8 γ is covalently bound to C8 α .

|| Association is weaker than with C5, C6, C7, and C8 deficiencies. C9 deficiency occurs in about 1 per 1000 Japanese.

¶ Population studies reveal no detectable increase in infections in MBP-deficient adults.

#A single patient.



Formato de Captura de Pacientes Postrasplantados con
Inmunodeficiencia Primaria del Instituto Nacional de Pediatría

Nombre _____ Expediente _____ Fecha de Nac _____
Localidad _____

1. Antecedentes de consanguinidad en la familia
Sí No
 2. Antecedentes de inmunodeficiencia en la familia
Sí No
 3. ¿Qué familiar es?: _____
 4. ¿Qué tipo de inmunodeficiencia? _____
 5. Fecha de inicio de sintomatología _____
 6. Tipo de IDP _____
 7. Fecha diagnóstico IDP _____
 8. Cuenta con diagnóstico molecular
Sí No
 9. Tiene evaluación pretrasplante
Sí No
 10. Fecha de trasplante _____
 11. Tipo de trasplante _____
 12. Tipo de células _____
 13. Tiene o no relación las células _____
 14. Edad al trasplante (meses) _____
 15. Se administró Gamaglobulina IV
Sí No
 16. Tuvo complicaciones en el trasplante
Sí No
 17. ¿Cuáles fueron las complicaciones _____
 18. Tiempo de tratamiento postrasplante (meses) _____
 19. Tuvo complicaciones postrasplantes
Sí No
 20. Cual fue la complicación.
- | Complicación | HOSPITALIZADO | Fecha | Día de trasplante | Otros |
|--------------|---|-------|-------------------|-------|
| | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | | | |
| | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | | | |
21. Falleció
Sí No
 22. Fecha _____
 23. Edad de Muerte _____
 24. Causa de muerte _____