



SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**SINDROME DE HIPER-IgM.**

Experiencia de 28 años del Servicio de Inmunología.  
1997 - 2005.



Trabajo que presenta:

DR. LUIS RAFAEL SANCHEZ GALLARADO

Para obtener Diploma de Especialidad en:

INMUNOLOGIA PEDIATRICA

Tutora: DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA

**SINDROME DE HIPER-IgM**

Experiencia de 28 años del Servicio de Inmunología, Instituto Nacional de  
Pediatria.

1977- Junio 2005.

**APROBACIÓN.**



**DR. JOSE N. REYES MANZUR.**

Director de Enseñanza.

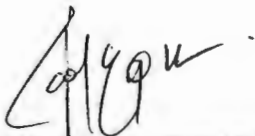
Instituto Nacional de Pediatria.



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA.**

Jefe de Departamento de Pre y Postgrado

Instituto Nacional de Pediatria.



**DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES.**

Jefe del Servicio de Inmunología.

Instituto Nacional de Pediatria.



**DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA.**

Adscrito al Servicio de Inmunología.

Tutor del trabajo de fin de curso.

Instituto Nacional de Pediatria.

## RESUMEN

**Objetivo.** Describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Hiper IgM en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se estudiaron los expedientes de los 9 pacientes con el diagnóstico de síndrome de hiper IgM en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría entre los años 1977 y 2005, desde el momento de su registro hospitalario hasta junio del 2005. Se tomaron en cuenta las siguientes variables: Antecedentes de consanguinidad en los padres, lactancia materna, inmunizaciones y cuadros infecciosos previos al diagnóstico. En el momento del diagnóstico se consideraron sexo, edad y presencia o ausencia de fiebre, adenomegalias así como hepato o esplenomegalia, además de los exámenes de laboratorio que comprenden biometría hemática (BH), y determinación sérica de niveles de inmunoglobulinas; Se estudiaron durante su evolución, el número y características de los cuadros infecciosos posteriores al diagnóstico y así como los cultivos reportados. Finalmente, se estudió la identificación de CD40L y CD40 en linfocitos T CD4 activados en uno de los pacientes en los que se realizó citometría de flujo.

**Resultados.** Se encontraron 7 pacientes del sexo masculino y 2 de sexo femenino lo que da una relación masculino : femenino de 4.5:1 dentro de un rango de edad entre uno y seis años de edad al momento del diagnóstico. El promedio de edad al momento del diagnóstico es de 2 años 7 meses (31 meses). Del total de la población estudiada, ningún paciente tiene antecedente de consanguinidad en los padres. Solo 5 pacientes recibieron lactancia materna en un promedio de 6 meses. Sobre el esquema de inmunizaciones en los pacientes estudiados, se encontró que 4 pacientes no recibieron BCG, un paciente recibió únicamente 3 dosis de Polio y el resto tiene esquema de vacunación completo incluso un paciente con aplicación de vacunación para neumococo. Dentro de las características clínicas que se reportan al momento del diagnóstico, el total de pacientes se refieren con fiebre, en 6 de ellos se identifican adenomegalias y en 3, se reporta hepatoesplenomegalia. Las determinaciones de inmunoglobulinas que se reportan con niveles ausentes o disminuidos de IgG e IgA con niveles aumentados de IgM de acuerdo a su edad. Los exámenes hematológicos reportaron sólo a 2 pacientes con neutropenia. El 100% de los pacientes tuvieron antecedente de infecciones de vías aéreas superiores (IVAS) previo al diagnóstico de HIGM. La neumonía, fue el cuadro infeccioso más importante, 70% de los pacientes la presentan al momento del diagnóstico. Sólo se realizó la búsqueda intencionada de *Pneumocitis carinii* en 2 pacientes reportándose negativos. Así mismo se reportaron negativos en 2 pacientes los estudios para identificación de *Cryptosporidium*. Se realizó en un paciente el análisis de linfocitos por citometría de flujo en el que se reporta falta de expresión de CD40L en linfocitos T CD4 activados. Desde el punto de vista terapéutico, ocho de los pacientes del estudio recibieron tratamiento con gammaglobulina por vía intramuscular (IM) para aplicación cada 21 días. Solo en un paciente se ha manejado la administración de gammaglobulina intravenosa (IV) exclusivamente desde su diagnóstico, y en este mismo se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF-G) como tratamiento para neutropenia crónica.

**Conclusiones.** Este estudio permitió hacer el análisis de las características clínicas y de laboratorio, de pacientes con HIGM atendidos en el Servicio de Inmunología del INP. El inicio de la aplicación de métodos de laboratorio precisos como, la citometría de flujo, nos permite llegar a un diagnóstico confiable, al menos para 2 de las posibles causas de éste síndrome, por lo que es indispensable realizar este estudio en los pacientes con sospecha de HIGM. De acuerdo con la evolución que tuvieron los pacientes de este estudio, concluimos que la administración de gammaglobulina IV mensual, o con mayor frecuencia dependiendo de los niveles séricos de IgG y de la presencia de procesos infecciosos; el uso temprano de factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF-G), como tratamiento para la neutropenia nos permiten mejorar sus condiciones clínicas dando como resultado una disminución en los cuadros infecciosos, lo que da oportunidad a éstos pacientes a ser candidatos sin complicaciones o con menos de ellas a protocolo de trasplante de médula ósea que en la actualidad se propone como un tratamiento definitivo para este trastorno.

## ABSTRACT.

**Objective.** To describe the clinical and laboratory findings of patients with Hyper-IgM syndrome (HIGM) attended at the Immunology service of the National Institute of Pediatrics.

**Material and methods.** Descriptive, transversal and retrospective survey. Nine patients with diagnosis of Hyper-IgM syndrome were studied at the Immunology Service of the National Institute of Pediatrics between 1997 and June 2005. Consanguinity of parents, maternal lactation, immunizations and infectious diseases before diagnosis were studied. At the moment of diagnosis; sex, age, and clinical patterns such as fever, adenomegalies or hepatosplenomegaly were considered. Haematometry and immunoglobulin levels in serum were also studied. Infectious diseases and positive cultures were considered after diagnosis. Identification of CD40L and CD40 in activated T CD4 lymphocytes by flow cytometry was made only in a patient.

**Results.** Seven male and two female patients were reported with a ratio 4.5:1. The age of patients range from 1 to 6 years old with an average of 2 years and 7 months of age (31 months). Consanguinity was denied in all patients. Maternal lactation was reported in 5 patients with an average of 6 months. Four patients had immunization schedule incomplete, the rest of them had immunization schedule complete including a patient with pneumococcal vaccine. About clinical patterns at the moment of diagnosis; fever was reported in 9, adenomegalies in 6, and hepatosplenomegaly in 3 patients. Low or absent serum IgG and IgA with normal or elevated serum levels of IgM were reported in all patients. In only 2 patients thrombocytopenia were reported. *Pneumocistis carinii* and *Cryptosporidium* were negative in 2 separated patients. Lack of expression of CD40L in activated T CD4 lymphocytes was reported in the patient in which flow cytometry was made. Eight patients were treated with intramuscular immunoglobulin given monthly and only a patient had received intravenous immunoglobulin since diagnosis. This patient received Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) as treatment for chronic neutropenia.

**Conclusions.** This survey allowed the clinical and laboratory analysis of patients with HIGM attended in the Immunology service at the National Institute of Pediatrics. Application of precise laboratory methods such as blood flow cytometry allow a better diagnosis of Hiper-IgM syndrome at least for two of the main causes of this syndrome. According with the clinical evolution of the patients studied, we concluded that the intravenous immunoglobulin is recommended as a treatment in patients with HIGM depending on IgG serum levels and the infectious diseases episodes and G-CSF administration is also recommended for patients with chronic neutropenia. As result for better conditions in this patients for bone marrow transplantation actually indicated as a definitive treatment to this primary immunodeficiency.

## **SINDROME DE HIPER-IgM. Experiencia de 28 años del Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría (INP). 1977-2005.**

Luis Rafael Sánchez Gallardo\*, Sara Elva Espinosa Padilla\*\*, Francisco J. Espinosa Rosales\*\*\*.

\*Residente V año Inmunología. \*\*Adscrito Servicio de Inmunología. \*\*\*Jefe de Servicio Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría.

### **INTRODUCCIÓN.**

El Síndrome de Hiper IgM (HIGM) es una inmunodeficiencia primaria que describe a un grupo heterogéneo de desordenes clínicos [1,2] y que, principalmente es causada por mutaciones en el gen que codifica para una glicoproteína en la membrana de linfocitos T CD4+ activados llamada CD40 ligando (CD40L o CD 154 o TNFSF5) [3,4], que en el genoma humano se encuentra codificada en el cromosoma X en la región q26.3-27.1 dentro de la superfamilia de genes que codifican también para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) [5]. CD40L interacciona con la molécula de superficie CD40 expresada constitutivamente en los linfocitos B para la proliferación y señalización en el cambio de clase de inmunoglobulinas y formación de centros germinales en ganglios linfáticos [6]. CD 40 también se expresa en macrófagos, células dendríticas y células epiteliales (células presentadoras de antígeno, CPA) [2,7].

La molécula de CD40L es una glicoproteína que actúa como factor de crecimiento, inducción y activación de los linfocitos T CD4+ como se menciona anteriormente. Se expresa en la membrana como un homotrímero y esta compuesta por 261 aminoácidos. Consta de una región citoplasmática corta, una región transmembrana y una gran porción extracelular. Se han descrito mutaciones en toda la molécula CD40L sin correlación genotipo-fenotipo aparente. En la porción extracelular se encuentra la homología con TNF-alfa que es la que interacciona con el receptor y es la que concentra la proporción más alta de mutaciones (65%) [8].

Al síndrome de HIGM por déficit de CD40L se le denomina HIGM tipo1, se hereda de forma autosómica dominante ligado al cromosoma X y representa el 65% de los pacientes con HIGM [9]. En estos pacientes es común aunque no en todos los casos encontrar neutropenia asociada a su cuadro clínico y en ocasiones también trombocitopenia. El HIGM tipo 2 presenta una forma autosómica recesiva del síndrome relacionada con mutaciones en el gen que codifica para una citidin-deaminasa (activating induced cytidine deaminase, AID) en el cromosoma 12 región p.13 que participa en la cascada de activación intracelular del linfocito B e implicada en el cambio de isotipo, hipermutación somática y formación de centros germinales [10]. Estos pacientes se describe hiperplasia adenoidea con defecto en centros germinales, no presentan susceptibilidad a neumonía por *Pneumocitis*

carina, y hematologicamente no presentan neutropenia o trombocitopenia y representan el 15% de los casos de HIGM. Menos del 5% presenta mutaciones en el gen que codifica específicamente para la molécula CD40 imprescindible en el desarrollo, crecimiento y diferenciación de los linfocitos B, este último corresponde al HIGM tipo 3. Se han descrito otras dos formas recesivas, HIGM tipo 4 cuyos mecanismos moleculares son aún desconocidos [11] y HIGM tipo 5 producida por mutaciones en el gen de una glicosilasa (uracil DNA glycosilase, UNG) que participa junto con AID en el cambio de isotipo e hipermutación somática de las inmunoglobulinas. Por otro lado, el 10% de los pacientes con HIGM presenta mutaciones en el modulador esencial del factor nuclear kB (NFkB) conocida como NEMO y que en algunos pacientes produce una displasia ectodérmica anhidrótica asociada a HIGM [12].

Todos estos síndromes presentan características clínicas similares y solo a través de estudios moleculares y genéticos se puede realizar un diagnóstico diferencial. Se estima que la incidencia de esta rara inmunodeficiencia primaria [13] es de 1/1.030.000 nacidos vivos. Como consecuencia de la deficiencia de CD40L, los pacientes con HIGM se caracterizan por tener niveles plasmáticos normales o elevados de IgM y niveles disminuidos o ausentes de IgG, IgA e IgE [14]. CD 40L también participa en la respuesta de maduración y proliferación tanto en los linfocitos T como en las CPA. Se ha demostrado que los linfocitos T activados de pacientes con HIGM tienen niveles bajos en la síntesis de interferón gamma (IFN-gamma), lo que secundariamente hace que en las CPA se tengan niveles bajos en la síntesis de interleucina-12 (IL-12) y TNF-alfa resultando en una deficiente función efectora proinflamatoria [15]. La deficiente producción de los isotipos de inmunoglobulinas lleva a éstos pacientes a ser susceptibles a infecciones virales, bacterianas, fúngicas o parasitarias [16,17], que se refleja también en una disfunción efectora de los linfocitos T y en hipogammaglobulinemia desde el primer año de vida.

El diagnóstico de estos pacientes se hace a través del cuadro clínico, determinación de inmunoglobulinas, identificación de las moléculas de superficie en linfocitos T CD4+ activados por citometría de flujo y finalmente por análisis genético [18].

## **JUSTIFICACION**

El Síndrome de Hiper IgM es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente y probablemente subdiagnosticada, que se describe como un grupo heterogéneo de padecimientos caracterizados por infecciones bacterianas recurrentes y niveles séricos normales o elevados de IgM y niveles disminuidos o ausentes de IgG, IgA e IgE. En la actualidad se cuenta en nuestro medio con los recursos tecnológicos necesarios para llegar al diagnóstico por citometría de flujo para 2 de las posibles causas de hiper IgM (defecto en CD40L y CD40), siendo la primera de las causas más frecuentes, con lo que se espera que en el futuro sea posible su identificación oportuna para su tratamiento. Es importante documentar los casos en la experiencia del Instituto, analizando el comportamiento clínico de los mismos en el

periodo mencionado y tratar de relacionar el defecto con las características clínicas en cada caso. En este trabajo se revisaron los casos de Síndrome de Hiper IgM en los últimos 28 años en el Servicio de Inmunología del INP analizando el comportamiento clínico de este padecimiento en el periodo mencionado.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál es la frecuencia, el cuadro clínico y el manejo de los pacientes con Síndrome de Hiper IgM en el Servicio de Inmunología del INP?

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con Síndrome de Hiper IgM en el Servicio de Inmunología del INP, en el periodo comprendido entre 1977 y junio del 2005.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Describir las características generales (edad, sexo, lactancia materna, inmunizaciones y consanguinidad de los padres), de los pacientes ingresados con el diagnóstico de Síndrome de Hiper IgM en el periodo y lugar antes mencionados.

Describir algunas de las características clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico (fiebre, adenomegalias y hepato o esplenomegalia).

Describir los cuadros infecciosos previos al diagnóstico.

Describir los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) de los pacientes al momento del diagnóstico.

Describir si los pacientes cursan con neutropenia durante el curso del padecimiento.

Describir otras anomalías de la biometría hemática al momento del diagnóstico.

Describir los cuadros infecciosos posteriores al diagnóstico, tomando en cuenta el número y características de los mismos.

Describir el aislamiento de microorganismos de los cuadros infecciosos.

Describir la expresión de CD40L en linfocitos T CD4 activados en los pacientes en los que se realizó citometría de flujo.

Determinar la mortalidad de los pacientes ingresados con el diagnóstico de Síndrome de Hiper IgM en el Servicio de Inmunología del INP.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Se estudiaron los expedientes de los 12 pacientes con el diagnóstico de síndrome de hiper Ig M en del Instituto Nacional de Pediatría entre los años 1977 y 2005, desde el momento de su registro hospitalario hasta junio del 2005. Se tomaron en cuenta las siguientes variables:

Antecedentes de consanguinidad en los padres, lactancia materna, inmunizaciones y cuadros infecciosos previos al diagnóstico.

En el momento del diagnóstico se consideraron sexo, edad y estado nutricional, presencia o ausencia de fiebre, adenomegalias así como hepato o esplenomegalia, además de los exámenes de laboratorio que comprenden biometría hemática (BH), y determinación sérica de niveles de inmunoglobulinas; Se estudiaron durante su evolución, el número y características de los cuadros infecciosos posteriores al diagnóstico y así como los cultivos reportados. Finalmente, se estudió la identificación de CD40L y CD40 en linfocitos T CD4 activados en uno de los pacientes en los que se realizó citometría de flujo.

## **UNIVERSO:**

El universo a estudiar fue la totalidad de pacientes con el diagnóstico de síndrome de Hiper Ig M ingresados en el INP en el Servicio de Inmunología durante el periodo comprendido entre 1977 y junio del 2005.

## **TIPO DE ESTUDIO:**

Descriptivo, transversal y retrospectivo.

## **LUGAR:**

Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría (INP).

## **POBLACION:**

Niños que acuden al Servicio de Inmunología del INP y se les realizó el diagnóstico de Síndrome Hiper Ig M y que cuentan con un expediente completo.

## **PERIODO DE ESTUDIO:**

Del año de 1977 a junio del 2005.

## **ANALISIS:**

Se utilizaron medidas de tendencia central.



### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

Pacientes que ingresaron al Servicio de Inmunología del INP en el periodo comprendido entre 1977 y junio del 2005, con el diagnóstico de Síndrome de Hiper Ig M.

Pacientes que cuentan con un expediente completo.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Pacientes cuyo expediente se encuentre incompleto.

Todos los pacientes en quienes se descartó el diagnóstico de Síndrome de Hiper Ig M durante su estancia intra hospitalaria.

### **DEFINICION DE VARIABLES.**

**Edad:** Se analizó la edad en meses.

**Sexo:** Se registra como masculino y femenino.

**Peso:** Se registró el peso de los pacientes en gramos (g)

**Talla.** Se registró la talla de los pacientes en cm (cm)

**Grado de desnutrición:** Se consideró la desnutrición de acuerdo a la clasificación de Federico Gómez en la que se considera como desnutrición de primer grado cuando existe un déficit del 10 al 25% con respecto a la percentila 50 para su edad; desnutrición de segundo grado si el déficit es del 25 al 40 % con respecto a la percentila 50 para su edad; y desnutrición de tercer grado si el déficit supera el 40% de la percentila 50 para su edad.

**Lactancia materna:** se registró la duración en meses en que los pacientes recibieron seno materno.

**Consanguinidad:** Se registró si los padres tenían algún parentesco entre ellos.

**Inmunizaciones:** Se registraron el numero y tipo de vacunas recibidas de acuerdo al esquema nacional de vacunación así como aquellas que están fuera del mismo.

**Fiebre:** Se considera como fiebre, el aumento de la temperatura corporal por arriba de 38° C cuantificada por personal médico o de enfermería durante el internamiento al momento del diagnóstico.

**Adenomegalias:** Se considera adenomegalia a la presencia de ganglios linfáticos mayores de 0.5 cm.

**Hepatoemegalia:** Se registró la presencia o ausencia de este signo, considerándose hepatomegalia cuando se palpa el borde hepático por debajo del borde costal derecho en líneas convencionales mayor de 1 cm en los pacientes antes de los 6 años y si se palpa en los mayores de 6 años sin importar la medida.

**Esplenomegalia:** Se registró la presencia o ausencia de este signo, considerándose esplenomegalia si clínicamente se palpó el bazo por debajo del borde costal izquierdo, sin tomar en cuenta la medida de éste.

**Cuadros infecciosos previos al diagnóstico:** Se describieron los cuadros infecciosos previos al diagnóstico tomando en cuenta el sitio de la infección y número de cuadros.

**Niveles séricos de inmunoglobulinas:** Se registraron los niveles séricos de Ig G, Ig M, Ig A de los pacientes al momento del diagnóstico considerando ausente cuando el nivel se reporta en cero y disminuidos cuando se reporta mayor a cero y menor al rango para la edad e inmunoglobulina correspondiente. (ver tabla 1)

**Tabla 1.** Valores de Inmunoglobulinas de acuerdo a la edad.

| Edad       | Ig G (mg/dl)  | Ig M (mg/dl) | Ig A (mg/dl) |
|------------|---------------|--------------|--------------|
| 1año       | 345 – 1,213   | 43 - 173     | 14 - 106     |
| 2 años     | 424 – 1, 051  | 48 – 168     | 14 - 123     |
| 3 años     | 441 – 1 , 135 | 47 – 200     | 22 – 159     |
| 4 -5 años  | 463 – 1, 236  | 43 – 196     | 25 – 154     |
| 6 – 8 años | 633 – 1, 280  | 48 - 107     | 33 - 202     |

**Anemia:** Presencia de hemoglobina menor al rango establecido para la edad del paciente en la biometría hemática tomada en el momento del diagnóstico. (ver tabla 2)

**Leucocitosis:** Presencia de leucocitos totales mayores al rango establecido para la edad del paciente en la biometría hemática tomada en el momento del diagnóstico. (ver tabla 2)

**Neutropenia:** Determinación de segmentados con valor por debajo al rango establecido para la edad del paciente en la biometría hemática tomada en el momento del diagnóstico. (ver tabla 2)

**Gérmenes aislados:** Se registraron los reportes positivos de microorganismos aislados a diferentes niveles de acuerdo a los estudios realizados en algunos pacientes (cultivos, coproparasitoscópicos y otros)

**Cuadros infecciosos posteriores al diagnóstico:** Se describieron los cuadros infecciosos posteriores al diagnóstico tomando en cuenta el sitio de la infección y número de cuadros.

**Tabla 2.** Valores de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas de acuerdo a la edad.

| Edad     | Hemoglobina<br>(g%) | Leucocitos<br>(mm <sup>3</sup> ) x 1,000 | Neutrófilos<br>% | Plaquetas<br>x 10, 000 |
|----------|---------------------|--|------------------|------------------------|
| 6m – 6 a | 10.5 – 14.0         | 6.0 – 15.0                               | 40 – 80          | 5.0 – 15.5             |
| 7a - 12a | 11.0 – 16.0         | 4.5 – 13.5                               | 40 – 80          | 4.5 – 13.5             |

## RESULTADOS:

El presente estudio se realizó con los expedientes de los niños que cuentan con el diagnóstico de Síndrome de Hiper Ig M en el INP, quienes fueron diagnosticados durante el periodo de 1977 y junio del 2005, se analizaron 12 casos, de los cuales 3 de ellos fueron eliminados. En dos pacientes se descartó dicho diagnóstico ya que se trataba de un paciente con diagnóstico de Síndrome de Hiper Ig E [19] y otro con diagnóstico de Deficiencia selectiva de subclases de IgG2 e IgG4 [20]. El último paciente registrado con este diagnóstico se encuentra en fase de estudios complementarios y no reúne los datos completos para el presente estudio.

De los 9 casos resultantes, se encontraron 7 pacientes del sexo masculino y 2 de sexo femenino lo que da una relación masculino : femenino de 4.5:1 Los 9 pacientes estudiados se encontraron dentro de un rango de edad entre uno y seis años de edad al momento del diagnóstico. El promedio de edad al momento del diagnóstico es de 2 años 7 meses (31 meses), encontrando 4 pacientes que son mayores de 4 años, al momento del diagnóstico incluidos los 2 del sexo femenino (ver tabla 3).

Del total de la población estudiada, ningún paciente tiene antecedente de consanguinidad en los padres.

Solo 5 pacientes recibieron lactancia materna en un promedio de 6 meses. Uno de los cuales continuaba recibiendo seno materno hasta el momento del diagnóstico a la edad de 1a8m (P3). En 2 pacientes se ignora este antecedente (P1, P2) y otros 2 pacientes no recibieron seno materno sin explicar el motivo (P5, P8).

**Tabla 3. Distribución de la población según sexo y edad en el momento del diagnóstico.**

| No. pac.        | Sexo      | Edad años      | Edad meses |
|-----------------|-----------|----------------|------------|
| 1               | masculino | 1 a 6 m        | 18         |
| 2               | masculino | 6 a            | 72         |
| 3               | masculino | 1 a 8 m        | 20         |
| 4               | masculino | 8 a 4 m        | 100        |
| 5               | femenino  | 4 a 2 m        | 50         |
| 6               | masculino | 1 a 9 m        | 21         |
| 7               | femenino  | 5 a 5 m        | 65         |
| 8               | masculino | 1 a 11 m       | 23         |
| 9               | masculino | 1 a 6 m        | 18         |
| <b>Promedio</b> |           | <b>3 a 7 m</b> | <b>43</b>  |

Sobre el esquema de inmunizaciones en los pacientes estudiados, se encontró que 4 pacientes no recibieron BCG (P1, P2, P4, P5), un paciente recibió únicamente 3 dosis de Polio (P1) y el resto tiene esquema de vacunación completo incluso un paciente con aplicación de vacunación para neumococo (P9).

Destaca que 6 pacientes tienen desnutrición de 3er. Grado tipo marasmática mixta al momento del diagnóstico y que se relacionan con los 2 casos de sexo femenino y con los pacientes que son mayores de 4 años, lo que puede explicar el grado de desnutrición que tienen estos pacientes es por el antecedente de numerosos cuadros infecciosos, que se discutirán más adelante, el resto se presenta con desnutrición de 2do. Grado (ver tabla 4).

**Tabla 4. Distribución de la población según su peso, talla y grado de desnutrición al momento del diagnóstico.**

| <b>No. pac</b> | <b>sexo</b> | <b>Peso (g)</b> | <b>Talla (cm)</b> | <b>Grado de desnutrición</b> |
|----------------|-------------|-----------------|-------------------|------------------------------|
| 1              | masculino   | 8700            | 85                | 3                            |
| 2              | masculino   | 14400           | 103               | 3                            |
| 3              | masculino   | 6900            | 70                | 2                            |
| 4              | masculino   | 23000           | 122               | 2                            |
| 5              | femenino    | 10800           | 98                | 3                            |
| 6              | masculino   | 9450            | 81                | 3                            |
| 7              | femenino    | 15000           | 98                | 3                            |
| 8              | masculino   | 5600            | 76                | 3                            |
| 9              | masculino   | 8900            | 76                | 2                            |

Dentro de las características clínicas que se reportan al momento del diagnóstico, el total de pacientes se refieren con fiebre, en 6 de ellos se identifican adenomegalias y en 3, se reporta hepatoesplenomegalia como parte del cuadro clínico al momento del diagnóstico (ver tabla 5). Se encontró que en un paciente, esta última característica clínica fue el motivo de ingreso hospitalario y estudio, reportándose negativa la serología para hepatitis (B y C), toxoplasma, citomegalovirus (CMV), y virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Resultando positiva serología para virus de Ebstein-Barr.

**Tabla 5. Características clínicas reportadas al momento del diagnóstico.**

| No. pac      | sexo      | Fiebre   | adenomegalias                     | Hepato-esplenomegalia |
|--------------|-----------|----------|-----------------------------------|-----------------------|
| 1            | masculino | si       | no                                | Si                    |
| 2            | masculino | si       | Submandibulares, axilar izquierda | no                    |
| 3            | masculino | si       | Submandibulares                   | no                    |
| 4            | masculino | si       | no                                | no                    |
| 5            | femenino  | si       | no                                | no                    |
| 6            | masculino | si       | Cervicales                        | Si                    |
| 7            | femenino  | si       | Cervicales, axilares, inguinales  | no                    |
| 8            | masculino | si       | no                                | no                    |
| 9            | masculino | si       | Inguinales                        | Si                    |
| <b>Total</b> |           | <b>9</b> | <b>5</b>                          | <b>3</b>              |

En todos los pacientes se tienen determinaciones de inmunoglobulinas que se reportan con niveles ausentes o disminuidos de Ig G e Ig A con niveles aumentados de Ig M de acuerdo a su edad, (ver tabla 6). Ig E se reporta en 3 pacientes de los cuales 2 tienen niveles disminuidos y solo uno dentro de límites normales para su edad.

**Tabla 6. Determinación de inmunoglobulinas al momento del diagnóstico.**

| No. pac | Ig G<br>(mg/dl) | Ig M<br>(mg/dl) | Ig A<br>(mg/dl) | Ig E<br>(UI/ml) |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1       | 2.58            | 95              | 10              |                 |
| 2       | 0               | 310             | 0               | < 0.5           |
| 3       | 0               | 599             | 0               |                 |
| 4       | 375             | 437             | 48              |                 |
| 5       | 0               | >1000           | 0               |                 |
| 6       | 33.4            | 2980            | 6.6             | 87.6            |
| 7       | 0.5             | 1149            | 6               |                 |
| 8       | 6.6             | 194             | 2.1             |                 |
| 9       | 19              | 61              | 12              | < 1.0 (0-49)    |

Los exámenes hematológicos (ver tabla 7) reportaron cifras de hemoglobina (Hb) por debajo de la media para el rango de edad en 6 de los pacientes estudiados, identificándose anemia en 3 de ellos, sólo 2 pacientes reportó trombocitopenia al momento del diagnóstico (ver tabla 8).

**Tabla 7. Hematometría en el momento del diagnóstico.**

| No. pac | Hb<br>(g%) | Hc<br>(%) | Leuc.<br>(mm <sup>3</sup> )x1000 | Neu.<br>% (Totales) | Linf.<br>(%) | Plaq.<br>(mm <sup>3</sup> )x1000 |
|---------|------------|-----------|----------------------------------|---------------------|--------------|----------------------------------|
| 1       | 9.2        | 30        | 26.4                             | 32 (8448)           | 66           |                                  |
| 2       | 9.6        | 28        | 17.8                             | 59 (10502)          | 40           |                                  |
| 3       | 10.6       | 31        | 20.5                             | 22 (4510)           | 76           | 340                              |
| 4       | 12.8       | 38        | 7                                | 77 (5390)           | 18           |                                  |
| 5       | 13         | 39        | 36.6                             | 73 (26718)          | 22           | 226                              |
| 6       | 10.8       | 30        | 10.3                             | 16 (1648)           | 44           | 40                               |
| 7       | 10.2       | 31        | 5.6                              | 22 (1232)           | 30           | 61                               |
| 8       | 10.9       | 32        | 6.8                              | 76 (5168)           | 24           | 249                              |
| 9       | 12.3       | 34        | 7.8                              | 14 (1100)           | 73           | 424                              |

En este estudio sólo en 2 paciente pudo demostrarse neutropenia al momento del diagnóstico, de los cuales, en uno de ellos se observó un patrón cíclico y en otro de tipo crónico durante la evolución de su seguimiento.

**Tabla 8. Hallazgos hematológicos al momento del diagnóstico.**

| <b>Neutropenia</b>     | <b>Pacientes<br/>(n=9)</b> | <b>%</b> |
|------------------------|----------------------------|----------|
| crónica                | 1                          | 11.1     |
| cíclica                | 1                          | 11.1     |
| <b>Anemia</b>          | 3                          | 33.3     |
| <b>Trombocitopenia</b> | 2                          | 22.2     |

En relación con la prevalencia de infecciones, en el presente estudio el 100% de los pacientes tuvieron antecedente de infecciones de vías aéreas superiores (IVAS) previo al diagnóstico de HIGM, Encontrando a los cuadros de vías aéreas superiores (IVAS) como un antecedente importante (ver tabla 9). Estas IVAS pueden dividirse a su vez en cuadros de otitis media (supurada, perforada y crónica) y cuadros de rinofaringitis, faringoamigdalitis y sinusitis. Se encontró antecedente de infección viral en 4 pacientes previo al diagnóstico como varicela (P4), rubeola (P9), hepatitis (P2), mononucleosis infecciosa (P6) y parotiditis (P2,P7).

**Tabla 9. Características de las IVAS previas al diagnóstico.**

| <b>IVAS</b>               | <b>Pacientes<br/>(N=9)</b> | <b>%</b> |
|---------------------------|----------------------------|----------|
| <b>Otitis media</b>       | 6                          | 66.6     |
| serosa                    | 2                          | 22.2     |
| supurada                  | 3                          | 33.3     |
| perforada                 | 1                          | 11.1     |
| crónica                   | 0                          | 0        |
| <b>Rinofaringitis</b>     | 4                          | 44.4     |
| <b>Faringoamigdalitis</b> | 6                          | 66.6     |
| <b>Sinusitis</b>          | 0                          | 0        |



Los cuadros de otitis media serosa y supurada, así como los de rinofaringitis o faringoamigdalitis son más frecuentes previos al diagnóstico en comparación a los cuadros de otitis media perforada y crónica, que se presentan más frecuentemente posteriores al diagnóstico. En un paciente se realizó inclusive timpanoplastía y mastoidectomía como complicación de la otitis media perforada (P3).(ver tabla 10)

**Tabla 10. Características de las IVAS posteriores al diagnóstico.**

| <b>IVAS</b>               | <b>Pacientes<br/>(N=9)</b> | <b>%</b>    |
|---------------------------|----------------------------|-------------|
| <b>Otitis media</b>       | <b>9</b>                   | <b>99.9</b> |
| serosa                    | 3                          | 33.3        |
| supurada                  | 3                          | 33.3        |
| perforada                 | 3                          | 33.3        |
| crónica                   | 1                          | 11.1        |
| <b>Rinofaringitis</b>     | <b>2</b>                   | <b>22.2</b> |
| <b>Faringoamigdalitis</b> | <b>1</b>                   | <b>11.1</b> |
| <b>Sinusitis</b>          | <b>2</b>                   | <b>22.2</b> |

La neumonía, fue el cuadro infeccioso más importante y frecuente como causa de ingreso a partir del cual se hace el diagnóstico, 70% de los pacientes la presentan al momento del diagnóstico y continúa siéndolo posterior al mismo, motivando internamientos subsecuentes en el 50% de los pacientes estudiados,(ver tabla 11).

**Tabla 11. Número de cuadros de neumonía previas y posteriores al diagnóstico.**

| No pac | Previas | posteriores | Total |
|--------|---------|-------------|-------|
| 1      | 0       | 3           | 3     |
| 2      | 0       | 1           | 1     |
| 3      | 1       | 4           | 5     |
| 4      | 3       | 2           | 5     |
| 5      | 1       | 9           | 10    |
| 6      | 0       | 2           | 2     |
| 7      | 2       | 0           | 2     |
| 8      | 2       | 6           | 8     |
| 9      | 1       | 0           | 1     |

Los cuadros de gastroenteritis probablemente infecciosa (GEPI) y/o parasitarias son el otro grupo de infecciones que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes estudiados, el 70% de los pacientes presentaron por lo menos un cuadro de GEPI/Parasitosis como antecedente o posterior al diagnóstico.

En el presente estudio, solo un paciente presentó un cuadro de celulitis/abscesos, en región inguinal bilateral y celulitis periregional. Otras infecciones reportadas fueron artritis, conjuntivitis o Infección de vías urinarias (ver tabla 12) Se observó también, que en 4 pacientes se presentó infección por virus de varicela-herpes zoster posterior al diagnóstico como infección sobreagregada al cuadro infeccioso de ingreso.

**Tabla 12. Prevalencia de otras infecciones en pacientes con HIGM.**

| INFECCION          | Pacientes (N=9) | %      |
|--------------------|-----------------|--------|
| GEPI / Parasitosis | 7               | 77.70% |
| Celulitis/abscesos | 6               | 66.6   |
| Otras              | 4               | 44.4   |

Dentro de los agentes etiológicos de los cuadros de otitis media tenemos *Staph aureus*, *S. epidermidis*, *Strep pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Candida* mientras que en los cuadros de neumonía se aislaron *Kleb. Pneumoniae*, *Haemophilus*, *E. coli* y *Neisseria*. Los urocultivos realizados en 2 pacientes reportaron *E coli* y *Kleb pneumoniae*. Los exámenes coproparasitoscópicos reportaron *Giardia lamblia* y *Entamoeba hystolitica*.

**Tabla 13. Etiología de las infecciones en pacientes con HIGM.**

| Otitis media             | Neumonia                | GEPI/Parasitosis             | Celulitis/abscesos       |
|--------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <i>Staph aureus</i> ,    | <i>Kleb. Pneumoniae</i> | <i>Salmonela sp</i>          | <i>Candida</i>           |
| <i>S. epidermidis</i>    | <i>Haemophilus</i>      | <i>Candida</i>               | <i>E. coli</i>           |
| <i>Strep pyogenes</i>    | <i>E. coli</i>          | <i>Giardia lamblia</i>       | <i>Pseud. aeruginosa</i> |
| <i>E. coli</i>           | <i>Neisseria</i>        | <i>Entamoeba hystolitica</i> |                          |
| <i>Proteus mirabilis</i> |                         |                              |                          |
| <i>Candida</i>           |                         |                              |                          |

En el presente estudio sólo se realizó la búsqueda intencionada de *Pneumocitis carinii* en 2 pacientes reportándose negativos. Así mismo se reportaron negativos en 2 pacientes los estudios para identificación de *Criptosporidium*, Se reportaron estudios negativos para hongos en hemocultivos en los pacientes en los que se realizaron.

Se realizó en un paciente (P9) el análisis de linfocitos por citometría de flujo en el que se reporta falta de expresión de CD40L en linfocitos T CD4 activados.

Desde el punto de vista terapéutico, ocho de los pacientes del estudio recibieron tratamiento con gammaglobulina por vía intramuscular (IM) a dosis de 0.65ml/Kg/dosis para aplicación cada 21 días. En 2 pacientes esta modalidad de tratamiento se modificó; en un paciente aumentando al doble la dosis para obtener mayor protección ante la frecuencia de cuadros de otitis y bronconeumonía (P3) y en el otro se administraba cada 18 días debido a la coincidencia de presencia de cuadro infeccioso con neutropenia cíclica (P1).

Solo en un paciente se ha manejado la administración de gammaglobulina intravenosa (IV) exclusivamente desde su diagnóstico (P9), y en este mismo se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF-G) dado que presentaba neutropenia crónica [21] y se eligió como candidato a protocolo de transplante de médula ósea [22,23]. La dosis de gammaglobulina intravenosa es

de 400-600 mg/Kg/dosis en infusión continua para 6 h y se administró durante los internamientos por cuadros severos de neumonía [24].

En el presente estudio sólo se tiene documentada una defunción secundaria a sepsis desencadenada por un cuadro de bronconeumonía y datos de insuficiencia respiratoria, ya que ésta ocurrió durante uno de sus internamientos en el INP. En éste paciente el grado de desnutrición era muy importante desde el momento del diagnóstico (P8) . 7 pacientes fallecieron fuera de la institución por lo que no se tiene documentada la causa de la muerte. Actualmente sólo un paciente continúa su seguimiento y manejo en el Servicio de Inmunología del INP (P9).

## **DISCUSION.**

En el presente estudio se analizan las características clínicas y de laboratorio de los pacientes mexicanos con HIGM que ingresaron al Servicio de Inmunología del INP y se presentan a continuación.

En la mayoría de los reportes de la literatura, se informa de pocos pacientes debido a la baja incidencia de ésta a inmunodeficiencia.

Es importante señalar que el promedio de edad en nuestros pacientes al momento del diagnóstico fue mayor al promedio descrito en la literatura [25].

En nuestro estudio se reportó una relación masculino : femenino de 4.5:1, que corresponde a lo reportado en la literatura, debido a la tendencia que existe a que este síndrome tiene típicamente una herencia autosómica dominante ligada al cromosoma X [4].

No se encontró relación entre el sexo femenino y hepatoesplenomegalia, por lo que no se pudo descartar un HIGM tipo 2, que presenta una forma autosómica recesiva y se relaciona con hiperplasia adenoidea [10].

No se encontró diferencia en la presentación de cuadros de infección de vías aéreas superiores (IVAS) o neumonía previos o posteriores al diagnóstico en relación al esquema de inmunizaciones. Sin embargo encontramos que los 5 pacientes que recibieron seno materno no cursaron con cuadros de neumonía antes del diagnóstico, en comparación con los que no recibieron seno materno y el 50% de ellos sí presentaron neumonía previo al diagnóstico.

Los reportes de las determinaciones de Inmunoglobulinas concuerda con lo reportado en la literatura encontrando valores ausentes o disminuidos de IgG , IgA y niveles aumentados de IgM [14].

Dentro de los hallazgos hematológicos la leucocitosis en 4 pacientes puede relacionarse con el cuadro infeccioso que presentaban al momento del diagnóstico [26]. La neutropenia es un hallazgo que se reporta hasta en un 60% de los pacientes con HIGM [27], sin embargo en nuestro estudio sólo se presentó en un 22.2% .

El grupo de pacientes estudiados concuerda con lo reportado en la literatura con respecto a que las IVAS y neumonía forman parte del cuadro clínico mostrando un incremento en la susceptibilidad de a dichas infecciones desde el primer año de vida [25,28]

Contrario a lo que se reporta en la literatura [25], en nuestra serie de pacientes no se aislaron *Pneumocitis carinii* ni *criptosporidium* como agentes causales de neumonía o diarrea.

La medición por citometría de flujo de linfocitos TCD4 activados, mide la expresión de las moléculas CD40 y CD40L y nos permite distinguir 2 posibles causas del mismo síndrome. La expresión de CD40L en linfocitos T activados confirma un posible HIGM tipo 1 con herencia ligada al cromosoma X. En controles normales la expresión de ambos receptores oscila entre 90-97% y en la mayoría de los pacientes con HIGM tipo 1, la expresión de CD40L en linfocitos T activados es prácticamente nula. Se requiere hacer éste estudio en las madres de los pacientes para identificar a probables portadoras, ya que en los casos de HIGM ligado al cromosoma X expresan molécula de CD40L en el 50% de los linfocitos T activados [29]. Como se menciona en la introducción, este tipo de HIGM constituye el 65% de los casos. Los distintos tipos de HIGM tienen diferentes pronósticos, HIGM tipo 1 y HIGM tipo 3 presentan características inmunológicas y clínicas similares con un curso clínico más severo que HIGM tipo 2, HIGM tipo 4 y HIGM tipo 5.

En la literatura se describe que, sólo el 20% de los pacientes con HIGM ligado al cromosoma X sobreviven después de los 25 años recibiendo tratamiento con aplicación de gammaglobulina mensual intramuscular y en aquellos pacientes que se encuentran vivos a los 20 años, 75% presenta enfermedad hepática. En las series publicadas de HIGM tipo 2, el diagnóstico es más tardío y la sobrevida es mayor [30].

Dentro de los agentes etiológicos de los cuadros de otitis media tenemos *Staph aureus*, *S. epidermidis*, *Strep pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Candida* mientras que en los cuadros de neumonía se aislaron *Kleb. Pneumoniae*, *Haemophilus*, *E. coli* y *Neisseria*. Los urocultivos realizados en 2 pacientes reportaron *E coli* y *Kleb pneumoniae*. Los exámenes coproparasitoscópicos reportaron *Giardia lamblia* y *Entamoeba hystolitica*.

**Tabla 13. Etiología de las infecciones en pacientes con HIGM.**

| Otitis media             | Neumonia                | GEPI/Parasitosis             | Celulitis/abscesos       |
|--------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <i>Staph aureus</i> ,    | <i>Kleb. Pneumoniae</i> | <i>Salmonela sp</i>          | <i>Candida</i>           |
| <i>S. epidermidis</i>    | <i>Haemophilus</i>      | <i>Candida</i>               | <i>E. coli</i>           |
| <i>Strep pyogenes</i>    | <i>E. coli</i>          | <i>Giardia lamblia</i>       | <i>Pseud. aeruginosa</i> |
| <i>E. coli</i>           | <i>Neisseria</i>        | <i>Entamoeba hystolitica</i> |                          |
| <i>Proteus mirabilis</i> |                         |                              |                          |
| <i>Candida</i>           |                         |                              |                          |

En el presente estudio sólo se realizó la búsqueda intencionada de *Pneumocitis carinii* en 2 pacientes reportándose negativos. Así mismo se reportaron negativos en 2 pacientes los estudios para identificación de *Criptosporidium*, Se reportaron estudios negativos para hongos en hemocultivos en los pacientes en los que se realizaron.

Se realizó en un paciente (P9) el análisis de linfocitos por citometría de flujo en el que se reporta falta de expresión de CD40L en linfocitos T CD4 activados.

Desde el punto de vista terapéutico, ocho de los pacientes del estudio recibieron tratamiento con gammaglobulina por vía intramuscular (IM) a dosis de 0.65ml/Kg/dosis para aplicación cada 21 días. En 2 pacientes esta modalidad de tratamiento se modificó; en un paciente aumentando al doble la dosis para obtener mayor protección ante la frecuencia de cuadros de otitis y bronconeumonía (P3) y en el otro se administraba cada 18 días debido a la coincidencia de presencia de cuadro infeccioso con neutropenia cíclica (P1).

Solo en un paciente se ha manejado la administración de gammaglobulina intravenosa (IV) exclusivamente desde su diagnóstico (P9), y en este mismo se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF-G) dado que

presentaba neutropenia crónica [21] y se eligió como candidato a protocolo de trasplante de médula ósea [22,23]. La dosis de gammaglobulina intravenosa es de 400-600 mg/Kg/dosis en infusión continua para 6 h y se administró durante los internamientos por cuadros severos de neumonía [24].

En el presente estudio sólo se tiene documentada una defunción secundaria a sepsis desencadenada por un cuadro de bronconeumonía y datos de insuficiencia respiratoria, ya que ésta ocurrió durante uno de sus internamientos en el INP. En éste paciente el grado de desnutrición era muy importante desde el momento del diagnóstico (P8). 7 pacientes fallecieron fuera de la institución por lo que no se tiene documentada la causa de la muerte. Actualmente sólo un paciente continúa su seguimiento y manejo en el Servicio de Inmunología del INP (P9).

## **DISCUSION.**

En el presente estudio se analizan las características clínicas y de laboratorio de los pacientes mexicanos con diagnóstico de HIGM que ingresaron al Servicio de Inmunología del INP.

En la mayoría de los reportes de la literatura se informa de pocos pacientes debido a la baja incidencia de ésta inmunodeficiencia, en este estudio reportamos 9 pacientes.

El promedio de edad en nuestros pacientes al momento del diagnóstico fue mayor al promedio descrito en la literatura. [25].

En nuestro estudio se reportó una relación masculino:femenino de 4.5:1, que corresponde a lo reportado en la literatura, debido a la frecuencia que existe a que en este síndrome la forma autosómica dominante ligada al cromosoma X es la forma predominante [4]. No se encontró relación entre el sexo femenino y hepatoesplenomegalia, por lo que no se pudo descartar un HIGM tipo 2, (defecto de CD40) que presenta una forma autosómica recesiva y se relaciona con hiperplasia adenoidea [10], pudiendo corresponder a un defecto autonómico recesivo de CD154 (CD40L) o a las otras variantes de HIGM.

No se encontró diferencia en la presentación de cuadros de infección de vías aéreas superiores (IVAS) o neumonía previos o posteriores al diagnóstico en relación al esquema de inmunizaciones. Sin embargo encontramos que los 5 pacientes que recibieron seno materno no cursaron con cuadros de neumonía antes del diagnóstico, en comparación con los que no recibieron seno materno y el 50% de ellos si presentaron neumonía previa al diagnóstico.

Los reportes de determinaciones de Inmunoglobulinas concuerda con lo reportado en la literatura encontrando valores ausentes o disminuidos de IgG, IgA y niveles aumentados de IgM [14], como uno de los parámetros para establecer el diagnóstico de HIGM.

Dentro de los hallazgos hematológicos la leucocitosis en 4 pacientes puede relacionarse con el cuadro infeccioso que presentaban al momento del diagnóstico [26]. La neutropenia es un hallazgo que se reporta hasta en un 60% de los pacientes con HIGM tipo 1 (ligada al cromosoma X) [27], sin embargo en nuestro estudio sólo se presentó en un 22.2% .

El grupo de pacientes estudiados concuerda con lo reportado en la literatura con respecto a que las IVAS y neumonía forman parte del cuadro clínico mostrando un incremento en la susceptibilidad de a dichas infecciones desde el primer año de vida [25,28]

Contrario a lo que se reporta en la literatura [25], en nuestra serie de pacientes no se aislaron *Pneumocitis carinii* ni *Criptosporidium* como agentes causales de neumonía o diarrea.

La medición por citometría de flujo de linfocitos TCD4 activados, mide la expresión de las moléculas CD40 y CD40L y nos permite distinguir 2 posibles causas del mismo síndrome. La expresión de CD40L en linfocitos T activados confirma un posible HIGM tipo 1 con herencia ligada al cromosoma X. En controles normales la expresión de ambos receptores oscila entre 90-97% y en la mayoría de los pacientes con HIGM tipo 1, la expresión de CD40L en linfocitos T activados es prácticamente nula. Se requiere hacer éste estudio en las madres de los pacientes para identificar a probables portadoras, ya que en los casos de HIGM ligado al cromosoma X expresan molécula de CD40L en el 50% de los linfocitos T activados [29]. Como se menciona en la introducción, este tipo de HIGM constituye el 65% de los casos. Los distintos tipos de HIGM tienen diferentes pronósticos, HIGM tipo 1 y HIGM tipo 3 presentan características inmunológicas y clínicas similares con un curso clínico más severo que HIGM tipo 2, HIGM tipo 4 y HIGM tipo 5.

En la literatura se describe que, sólo el 20% de los pacientes con HIGM ligado al cromosoma X sobreviven después de los 25 años recibiendo tratamiento con aplicación de gammaglobulina mensual intramuscular y en aquellos pacientes que se encuentran vivos a los 20 años, 75% presenta enfermedad hepática, secundario a colangitis esclerosante. En las series publicadas de HIGM tipo 2, el diagnóstico es más tardío y la sobrevida es mayor [30].



## **CONCLUSIONES**

Este estudio permitió hacer el análisis de las características clínicas y de laboratorio, de pacientes con HIGM atendidos en el Servicio de Inmunología del INP.

El inicio de la aplicación de métodos de laboratorio precisos como, la citometría de flujo, nos permite llegar a un diagnóstico confiable, al menos para 2 de las posibles causas de éste síndrome, por lo que es indispensable realizar este estudio en los pacientes con sospecha de HIGM.

De acuerdo con la evolución que tuvieron los pacientes de este estudio, concluimos que la administración de gammaglobulina IV mensual, o con mayor frecuencia dependiendo de los niveles séricos de IgG y de la presencia de procesos infecciosos; el uso temprano de factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF-G), como tratamiento para la neutropenia nos permiten mejorar sus condiciones clínicas dando como resultado una disminución en los cuadros infecciosos, lo que da oportunidad a éstos pacientes a ser candidatos sin complicaciones o con menos de ellas a protocolo de trasplante de médula ósea que en la actualidad se propone como un tratamiento definitivo para este trastorno.

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

### Datos generales

Número de paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Edad en meses: \_\_\_\_\_

Sexo: (masc/fem) \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_

### Antecedentes

Peso (g) \_\_\_\_\_

Talla (cm) \_\_\_\_\_

Grado de desnutrición \_\_\_\_\_

Lactancia materna: Si (meses) \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Edad de la madre \_\_\_\_\_ Edad del padre \_\_\_\_\_

Consanguinidad: Si (descripción) \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

### Inmunizaciones (No. de dosis)

| BCG | Polio | Pentavelente | DPT | MMR | Sarampión | otras |
|-----|-------|--------------|-----|-----|-----------|-------|
|     |       |              |     |     |           |       |

### Características clínicas al momento del diagnóstico

|    | Fiebre | Adenomegalias (sitio) | Hepatoesplenomegalia |
|----|--------|-----------------------|----------------------|
| Si |        |                       |                      |
| No |        |                       |                      |

### Cuadros infecciosos previos al diagnóstico

| Infecciones          | Si | No |
|----------------------|----|----|
| Neumonía             |    |    |
| Otitis media (tipo)  |    |    |
| Rinofaringitis       |    |    |
| Faringoamigdalitis   |    |    |
| Sinusitis            |    |    |
| GEPI / parasitosis   |    |    |
| Celulitis / abscesos |    |    |
| Otras (cual)         |    |    |

### Exámenes de laboratorio

#### Biometría hemática

| Hb (g%) | Hc (%) | Leucocitos (mm <sup>3</sup> )x1000 | Neutrófilos % (Totales) | Linfocitos (%) | Plaquetas (mm <sup>3</sup> )x1000 |
|---------|--------|------------------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------------|
|         |        |                                    |                         |                |                                   |

#### Determinación de inmunoglobulinas

| Ig G (mg/dl) | Ig M (mg/dl) | Ig A (mg/dl) | Ig E (UI/ml) |
|--------------|--------------|--------------|--------------|
|              |              |              |              |

**Gérmenes aislados (cultivos, CPS, otros)**

| Sitio / Fecha de toma | Germen |
|-----------------------|--------|
|                       |        |
|                       |        |
|                       |        |
|                       |        |
|                       |        |
|                       |        |

**Cuadros Infecciosos posteriores al diagnóstico**

| Infecciones          | Si | No |
|----------------------|----|----|
| Neumonía             |    |    |
| Otitis media (tipo)  |    |    |
| Rinofaringitis       |    |    |
| Faringoamigdalitis   |    |    |
| Sinusitis            |    |    |
| GEPI / parasitosis   |    |    |
| Celulitis / abscesos |    |    |
| Otras (cual)         |    |    |

Reporte de citometría de flujo \_\_\_\_\_

Tratamiento \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## REFERENCIAS

1. Cooper M, Lainer L, Conley M, Puck J. Immunodeficiency disorders (review). *Hematol* 2003; 314-30.
2. Fuleihan RL. The Hyper-IgM syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001; 1: 445-450.
3. Allen RC, et al. The CD40L gene defects responsible for X-linked hyper IgM syndrome. *Science* 1993; 259: 990-993.
4. Ramesh N, Seki M, Notarangelo LD, Geha RS. The hyper-IgM (HIM) syndrome. *Springer Semin Immunopatol* 1998; 19: 383-399.
5. Callard RE, Armitage RJ, Fanslow WC, Spriggs MK. CD40 ligand and its role in X-linked hyper IgM syndrome. *Immunol Today* 1993; 14: 559-564.
6. Lane P, Traunecker A, Hubele S, Inui S, Lanzavechia A, Gray D. Activated human T cells express a ligand for the human B cell-associated antigen CD40, which participates in T cell-dependent acts of B lymphocytes. *Eur J Immunol* 1992; 22: 2573-2578.
7. Grammer AC, et al. The CD40 ligand expressed by human B cells costimulates B cell responses. *J Immunol* 1995; 154: 4996-5010.
8. Luttgies P, Retamal D, Spencer M, Carrión F, Valenzuela V, Navarro S, Cornejo M. Hyper-IgM Syndrome in members of two unrelated Chilean families: molecular and mutation analysis. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1179-1178.
9. Korthauer U, et al. Defective expression of T cell CD40 ligand causes X-linked immunodeficiency with hiper-IgM syndrome. *Nature* 1993; 361:539-541.
10. Revy P, Muto T, Levy Y, Geissmann F, Plebani A, Sanal O et al. Activation induced cytidine demainase (AID) deficiency causes autosomal recessive foprm of the hyper IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000; 102: 565-75.
11. Imai K, Catalán N, Plebani A, Marodi L, Sanal O, Kumaki S et al. Hyper IgM syndrometype 4 with a B lymphocyte-intrinsic deficiency in Ig class-switch recombination. *J Clin Invest* 2003; 112: 136-42.
12. Gulino A, Notarangelo LD. Hyper IgM syndromes (review). *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 422-9.
13. Zelasko M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo De Luigi M, Garcia De Olarte D, Porrás Madrigal O, Berron Perez R, Cabello A, Valentin Ronstan M, Sorensen R. Primary immunodeficiencies in Latin America; Firts report from eight contries participating in the LAGID. *J Clin Immunol* 1998; 18: 161-166.
14. Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IM (HIM). *Immunodefec Rev.* 1992, 3: 101-122.
15. Trinchieri G, et al. Proinflamtory and immunoregulatory functions of interleukin-12. *Int Rev Immunol* 1988; 16: 365-396.
16. Rosen FS, Keyv SV, Merier E, Janeway CA, Glitin D. Recurrent bacterial infectious and dysgammaglobulinemia: deficiency of 7S gamma-globulins in the presence of elevated 19S gamma-globulins. *Pediatrics.* 1961; 28: 182-195.

17. Stiehm ER, Funderberg HH. Clinical and immunologic features of dysgammaglobulinemia type I. *Am J Med.* 1966; 40: 895.
18. Conley M, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999; 93:190-7.
19. Buckley RH et al. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics.* 1972; 49: 59.
20. Heiner DC et al. Recognition and management of Ig G subclass de Wang WC, Cordoba J, Infante AJ, Conley ME. Successful treatment of neutropenia in the hyper-IgM syndrome with granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 160-163.
21. deficiencies. *Pediatr Infect Dis J.* 1987; 6: 235.
22. Thoma C, de Saint Basile G, Le Diest F, Theophile D, Benkerrow M, Haddad E, et al. Brief report; Correction of X-linked hyper-IgM syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 426-429.
23. Kato T, Tsuge I, Inaba J, Kato K, Matsuyana T, Kojima S. Successful bone marrow transplantation in a child with X-linked hyper-IgM syndrome. *Bone marrow transplant* 1999; 23: 1081-1083.
24. Ochs H et al. Intravenous immunoglobulin therapy of patients with primary immunodeficiency syndromes. In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of intravenous preparations. US Department of Health and Human Services. 1981, p.14
25. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl P, Geha R, Stiehm R, Conley ME. The X-linked hyper-IgM syndrome. Clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine* 2003; 82:373-384.
26. Bessmen JD, Gilmer P, Gardener F. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:322.
27. Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes *Semin Hematol.* 2002; 39: 107-112.
28. Janeway CA, Craig J, Davidson M, Downey W, Gitlin D. Hypergammaglobulinemia associated with severe recurrent and chronic non-specific infection. *Am J Dis Child.* 2002; 88: 388-392.
29. O'Gorman M, Zaas D, Paniagua M, Corrochano V, Scholl P, Pachman L. Development of a rapid whole blood flow cytometry procedure for the diagnosis of X-linked hyper IgM syndrome in patients and carriers. *Clin Immunol* 1997; 5: 172-81.
30. Levy J, Español-Boren T, Thomas C, Fisher A, Pierangelo T, Bordignon P et al. Clinical spectrum of X-linked hyper IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54.

