



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

**Caracterización clínica e inmunológica de la
inmunodeficiencia común variable, la deficiencia
de subclases de Inmunoglobulina G y la
deficiencia de Inmunoglobulina A en adultos**

Lourdes Mateu Pruñonosa

2017



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departamento de Medicina

Programa de doctorado: Medicina

Tesis doctoral:

**Caracterización clínica e inmunológica de la
inmunodeficiencia común variable, la deficiencia de subclases
de Inmunoglobulina G y la deficiencia de Inmunoglobulina A
en adultos**

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR DE:

Lourdes Mateu Pruñonosa

Especialista en Medicina Interna

DIRECTORA Y TUTORA DE TESIS:

M^a Luisa Pedro-Botet Montoya

Especialista en Medicina Interna

Doctora en Medicina

Profesora titular; Universitat Autònoma de Barcelona

ÍNDICE

ÍNDICE

▪ Principales Abreviaturas utilizadas.....	7
▪ Resumen.....	9
▪ Introducción.....	15
1. Introducción al sistema inmunológico.....	17
2. Definición.....	20
3. Criterios diagnósticos.....	21
4. Inmunodeficiencia común variable, déficit de IgA y déficit de subclases de IgG.....	27
5. Sospecha diagnóstica y retraso en el diagnóstico.....	34
6. Preguntas de investigación.....	36
▪ Hipótesis.....	37
▪ Objetivos.....	41
▪ Pacientes y métodos.....	45
1. Diseño del estudio.....	47
2. Ámbito de estudio.....	47
3. Periodo de estudio.....	47
4. Metodología.....	48
• Criterios de inclusión.....	48
• Criterios de exclusión.....	48
• Variables a estudio.....	48
• Definición de variables a estudio.....	50
• Metodología de la recogida de datos y fuentes de información.....	56

5. Análisis estadístico.....	58
▪ Resultados.....	61
▪ Discusión	101
▪ Conclusiones.....	113
▪ Anexos.....	117
▪ Bibliografía	125
▪ Agradecimientos.....	139

PRINCIPALES ABREVIATURAS UTILIZADAS

PRINCIPALES ABREVIATURAS UTILIZADAS (por orden alfabético)

Ac: anticuerpo

Ac:anticuerpos

AFP: α -fetoproteína

ALAT: alanin-aminotransferasa

ASAT: aspartato-aminotransferasa

cCDs: células dendríticas convencionales

CDs: células dendríticas

CEA: antígeno carcinoembrionario

DT: desviación típica

FA: fosfatasa alcalina

GGT: gammaglutamiltransferasa

HGTiP: *Hospital Germans Trias i Pujol*

Ig: inmunoglobulina

Igs:inmunoglobulinas

IgA: inmunoglobulina A

IgM: inmunoglobulina M

IgG: inmunoglobulina G

IgE: inmunoglobulina E

IgD: inmunoglobulina D

IDP: inmunodeficiencia primaria

ICV: inmunodeficiencia común variable

HGSI: hipogammaglobulinemia de significado incierto

OMS: organización Mundial de la Salud

PRINCIPALES ABREVIATURAS UTILIZADAS

pCDs: células dendríticas plasmacitoides

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PFR: pruebas funcionales respiratorias

PSA: antígeno prostático específico

Sd: Síndrome

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TC: tomografía computerizada

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

RESUMEN

En adultos las inmunodeficiencias primarias (IDP) más prevalentes son las incluidas en el grupo de déficits predominantemente de anticuerpos. Este grupo de inmunodeficiencias es muy heterogéneo, e incluye pacientes con un espectro clínico muy amplio con independencia de la concentración sérica de inmunoglobulinas. Desde la década de los 90 se han propuesto distintos criterios diagnósticos y clasificaciones para las IDP. Las IDP en adultos constituyen una patología poco conocida por la mayoría de facultativos. El conocimiento a menudo escaso de esta entidad y la variabilidad de las manifestaciones clínicas y analíticas, conlleva a un infradiagnóstico y a un retraso significativo del mismo. Para un diagnóstico correcto de la inmunodeficiencia común variable (ICV), el déficit de subclases de IgG y el déficit de IgA es imprescindible realizar una valoración funcional, lo que conlleva a analizar la capacidad de síntesis de anticuerpos. La afectación pulmonar en los pacientes con IDP adultos es la que condiciona una mayor morbimortalidad y un mayor deterioro de la calidad de vida de los mismos. En el presente estudio describimos una cohorte de 85 pacientes adultos afectados de IDP por déficit de síntesis de anticuerpos controlados y seguidos periódicamente por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. La mayor parte de los pacientes pertenecen al grupo de reducción de un isotipo o cadena ligera con células B normales. El diagnóstico se realiza en la quinta década de la vida, con un ligero predominio en las mujeres, aproximadamente un tercio de los pacientes presenta enfermedad pulmonar crónica y bronquiectasias al diagnóstico, más de un tercio de los pacientes presenta alteración en la respuesta funcional de síntesis de anticuerpos y una cuarta parte de los pacientes requiere tratamiento sustitutivo con inmumunoglobulinas. Se han comparado las

características clínicas, pruebas de imagen y de laboratorio de los pacientes diagnosticados de hipogammaglobulinemia de significado incierto (HGSI) con las de pacientes diagnosticados de ICV, clasificados como probable o posible, según los criterios de Ameratunga de 2013 sin hallar diferencias clínicas, analíticas o radiológicas entre los dos grupos. A pesar de ello el tratamiento conservador de los pacientes con HGSI no comporta un peor pronóstico. Asimismo se han comparado las características clínicas, analíticas y radiológicas de los pacientes con IDP según el momento de diagnóstico fuese antes o después de 2009, tras la difusión y divulgación de esta entidad a la comunidad médica del área de influencia de nuestro centro, observando un incremento en el número de casos diagnosticados con una tendencia a la reducción del retraso diagnóstico sin hallar diferencias significativas en las características clínicas, analíticas y radiológicas de los pacientes en los dos periodos. También se han comparado las características clínicas y los datos de laboratorio de los pacientes con y sin bronquiectasias y destaca como único factor predictor de bronquiectasias la neumonía como antecedente o al diagnóstico. Además, se observa una tendencia a una concentración menor de IgG2 y IgG3 en el grupo de pacientes con bronquiectasias. Por último se ha evaluado la respuesta funcional mediante la titulación de anticuerpos pre y post vacuna *Salmonella typhi* en pacientes adultos afectos de IDP. Ninguno de los pacientes en tratamiento sustitutivo respondió frente a la vacuna. Los pacientes sin tratamiento sustitutivo estables clínicamente responden más frecuentemente que los pacientes sintomáticos. La respuesta frente a la vacuna de *Salmonella typhi* no discrimina entre HGSI e ICV.

ABSTRACT

Predominant antibody deficiencies are the most frequent primary immunodeficiencies (PID) in adults. This is a very heterogeneous group of immunodeficiencies, that include patients with a large clinical spectrum with no correlation with immunoglobulin concentrations. Since the 1990s different diagnostic criteria and classifications for PID have been proposed. PID is a pathology poorly known by most physicians. This, and the great clinical variability of the manifestations, lead both to a lack and to a delay in the diagnosis of PID. For a correct diagnosis of common variable immunodeficiency (CVI), deficiency of IgG subclasses and IgA deficiency, it is essential to perform a functional study in order to evaluate the specific antibody response to polysaccharide antigens. Lung disease in adult patients with PID is the leading cause of morbidity and mortality with an important deterioration of their quality of life. In the present study we described a cohort of 85 adult patients with PID monitored by the Infectious Diseases Unit of Germans Trias i Pujol Hospital. Most patients belong to the group of isotope or light chain deficiencies with generally normal numbers of B cells. They are diagnosed in the fifth decade of their life, with a slight predominance of women. Approximately one-third of the patients present chronic lung disease and bronchiectasis when diagnosed with PID; more than a third of the patients present a poor response to the vaccines and a quarter of the patients require replacement therapy with immunoglobulins. Clinical, radiological and laboratory characteristics of patients diagnosed with hypogammaglobulinemia of uncertain significance (HGUS) have been compared with those diagnosed with probable or possible CVI - according to the 2013 Ameratunga criteria -, and no differences between the two groups were

found. Although patients with HGUS had a conservative management, they did not present a worse prognosis. We also compared clinical, analytical and radiological characteristics of patients with PID, dividing those who were diagnosed before 2009, and those who were diagnosed after. From 2009 to present, we have performed different interventions in order to improve the awareness of these diseases among physicians of our area. We observed an increase in the PID diagnosis and a tendency to reduce the diagnosis delay. No differences were found in clinical, analytical and radiological characteristics of patients in the two groups. We also compared patients with or without bronchiectasis, being pneumonia the only predictor factor of bronchiectasis. In addition, we observed a trend towards lower concentrations of IgG2 and IgG3 in patients with bronchiectasis. Finally, the functional response was evaluated, we assessed the specific *Salmonella typhi* antibodies, we measured pre and post vaccination concentrations in adult patients with PID. None of the patients on substitute treatment responded to the vaccine. Patients without treatment and with clinically stability responded more frequently than those symptomatic. The response to the *Salmonella typhi* vaccine does not discriminate between HGUS and ICV.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Introducción al sistema inmunológico

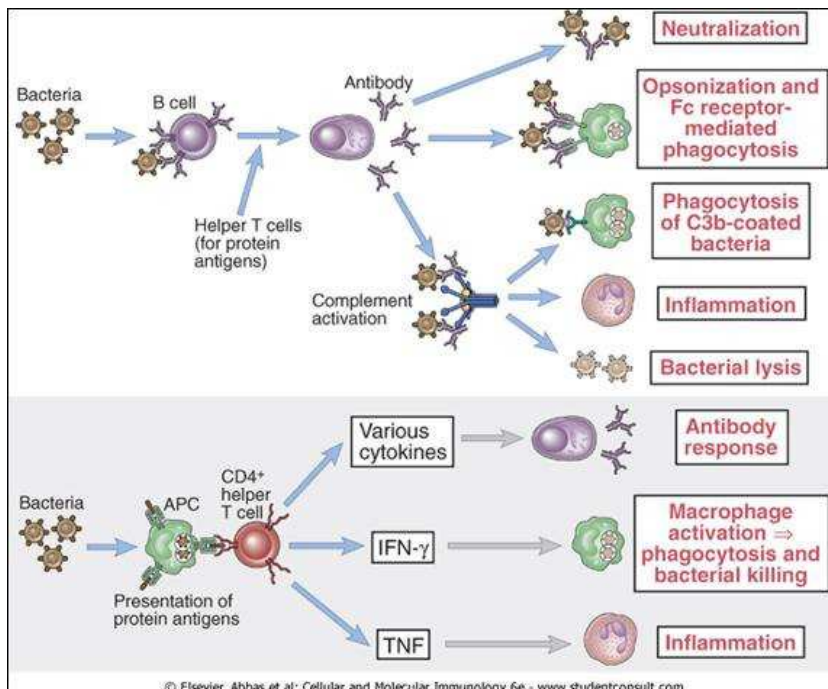
El sistema inmunológico está formado por diversos órganos, células y moléculas cuya misión principal es mantener la integridad del organismo ante la amenaza de microorganismos. Cuando un microorganismo accede al cuerpo humano se produce una respuesta en la que colaboran de forma coordinada elementos específicos (linfocitos T y B) y no específicos (principalmente células fagocíticas y del sistema del complemento) con el fin de neutralizar y eventualmente erradicar la infección. Todos los elementos del sistema son importantes para que esta respuesta sea efectiva.

Los órganos que forman parte del sistema inmune incluyen los órganos linfoides primarios y los órganos linfoides secundarios. Los linfocitos maduran en los órganos linfoides primarios representados por el timo, donde maduran los linfocitos T, y por la médula ósea, donde maduran los linfocitos B. Los linfocitos maduros que provienen de los órganos linfoides primarios toman contacto con antígenos específicos que están presentes en la sangre, la linfa o la luz intestinal, en los órganos linfoides secundarios representados por el bazo, los ganglios linfáticos de las diferentes cadenas ganglionares y las placas de *Peyer*, respectivamente.

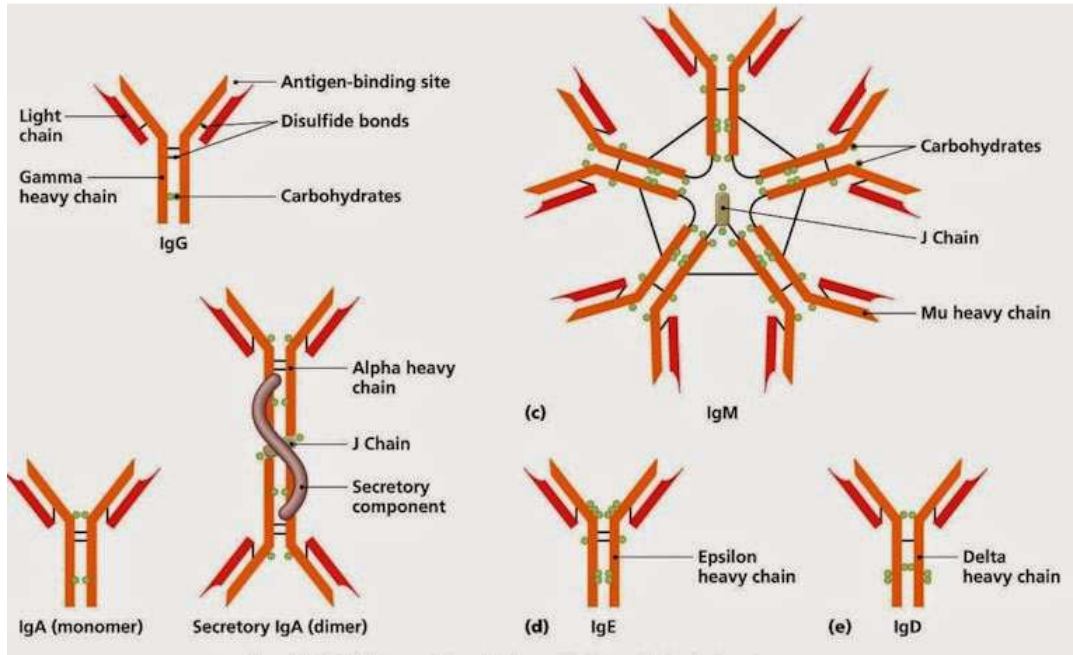
Los principales componentes celulares del sistema inmune son los polimorfonucleares, las células presentadoras de antígenos, los linfocitos Natural Killer, los linfocitos T cooperadores, los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos B. Los polimorfonucleares incluyen neutrófilos, basófilos y eosinófilos. Los neutrófilos tienen una función fundamentalmente bactericida, mientras que los basófilos y los eosinófilos actúan conjuntamente en la defensa contra los parásitos. Las células presentadoras de antígenos tienen como principal función presentar los antígenos a los linfocitos T

INTRODUCCIÓN

cooperadores, con lo que se inicia así la respuesta inmune específica. Las células presentadoras de antígenos más relevantes son las de la estirpe monocito/macrófago y las células dendríticas (CDs). Los linfocitos *Natural Killer* lisan las células que han perdido la expresión de las moléculas de histocompatibilidad. Los linfocitos T cooperadores actúan como organizadores de la respuesta inmune específica y activan a los linfocitos T citotóxicos o a los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos (Ac). Los linfocitos T citotóxicos reconocen, eliminan las células infectadas y representan el mecanismo efector más importante en la defensa contra microorganismos intracelulares. Por último, los linfocitos B sintetizan las inmunoglobulinas (Igs) o Acs. Los linfocitos B secretan grandes cantidades de Igs tras reconocer el antígeno y ser activados por los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos B proliferan y, es entonces cuando se hacen más grandes y granulosa y reciben el nombre de células plasmáticas. La defensa a través de las Igs es especialmente importante en las infecciones por microorganismos extracelulares.



Las Igs son glicoproteínas que tienen la capacidad de unirse con gran afinidad al antígeno al que van dirigidas. Están formadas por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas idénticas entre sí, que forman una región variable, lugar de unión con el antígeno, y una región constante con funciones diversas. Tras la unión de la Ig con el antígeno, las Igs actúan bloqueando los receptores, activando el complemento y opsonizando el microorganismo. Existen diversos tipos de Igs, la inmunoglobulina M (IgM), la inmunoglobulina G (IgG), la inmunoglobulina A (IgA), la inmunoglobulina E (IgE) y la inmunoglobulina D (IgD). La IgM es la Ig de la respuesta primaria, es decir que la primera vez que se tiene contacto con el antígeno se produce IgM contra éste. Esta Ig tiene gran capacidad para activar el complemento pero no tiene capacidad de opsonización. La IgG, es la Ig con mayor concentración en suero. Existen cuatro subclases, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, con distinta capacidad funcional, pero con una buena capacidad para activar el complemento y opsonizar. La IgA constituye sólo el 5-7% de las Igs séricas, aunque es la clase de Ig predominante en las secreciones (lágrimas, saliva, leche materna, secreciones del aparato gastro-intestinal y respiratorio). La IgA de las secreciones está en forma de dímeros, unidos por la cadena J. Esta inmunoglobulina tiene una actividad antiviral potente al evitar la unión de los virus a las células epiteliales respiratorias y gastro-intestinales. La IgE está implicada en la respuesta de hipersensibilidad inmediata y en la defensa del organismo frente a los parásitos, estimulando la acción de eosinófilos, mastocitos y basófilos. Por último la IgD, se encuentra en cantidades mínimas en suero y sirve como receptor de antígeno de superficie de los linfocitos B.



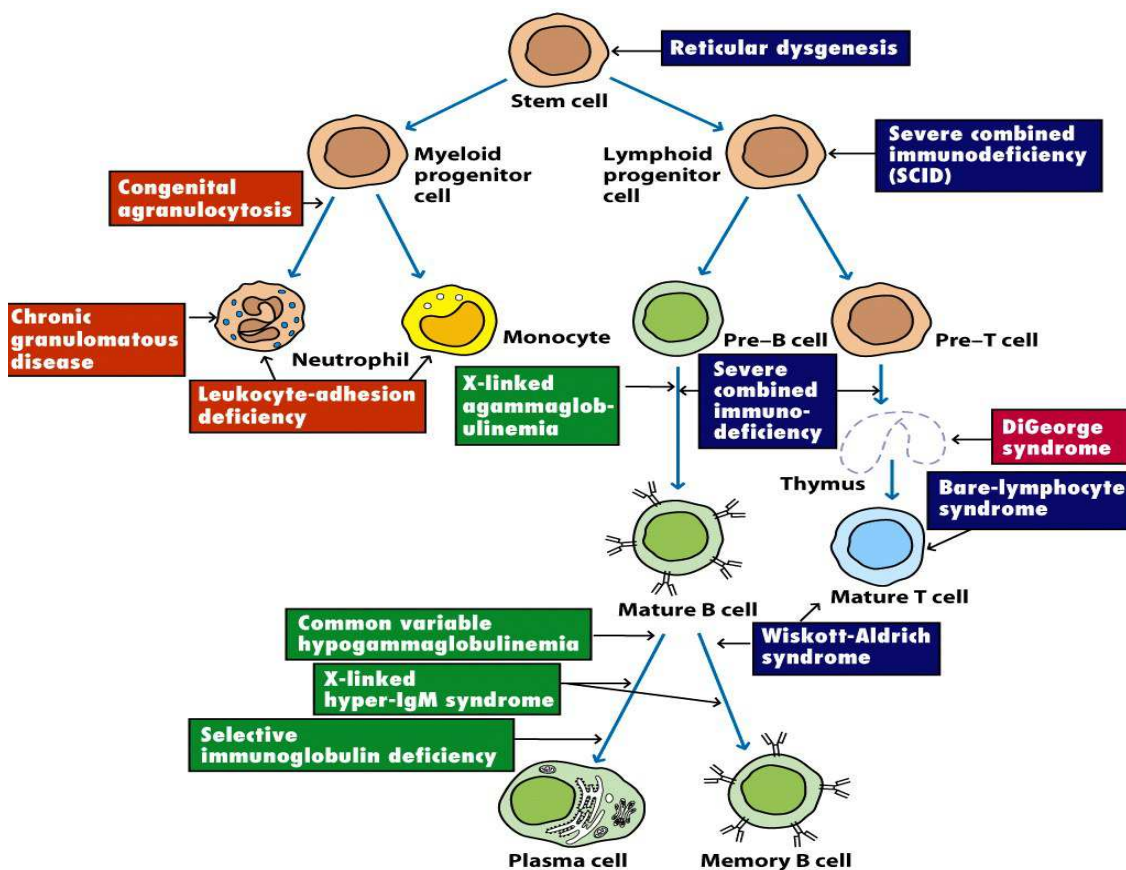
Para que se produzca un buen funcionamiento de la respuesta inmune son imprescindibles los mediadores biológicos, entre los que destacan las citoquinas, con distintas funciones pero con el objetivo principal de regular la respuesta linfocitaria^{1,2}.

2. Definición de Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) y secundarias son entidades causadas por las alteraciones de uno o más componentes del sistema inmune. Las IDP se deben a alteraciones intrínsecas del sistema inmunitario, mientras que en las inmunodeficiencias secundarias, la función de uno o varios de los componentes del sistema inmunológico se ven alteradas por disfunción de otros elementos ajenos al sistema inmunitario³.

En 1970 la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó un comité de expertos que se reúne cada dos años cuyo objetivo es clasificar y definir las IDP. La última clasificación realizada en el año 2014 por la sociedad Europea y el grupo Pan Americano de inmunodeficiencias⁴ incluye diferentes parámetros entre los que destacan

las concentraciones de inmunoglobulinas y células B y alteraciones genéticas. Todos estos parámetros no están disponibles en la mayoría de laboratorios, por tanto podríamos decir que son poco funcionales.



-Extraído de Kuby Immunology 6th edition 2007-

3. Criterios diagnósticos de las IDP

En adultos las IDP más prevalentes son las incluidas en el grupo de déficits predominantemente de anticuerpos. Este grupo de inmunodeficiencias es muy heterogéneo, e incluye pacientes con un espectro clínico muy amplio con independencia de la concentración sérica de inmunoglobulinas.

Desde la época de los 90 se han propuesto distintos criterios diagnósticos para las IDP. En 1999 Conley et al, representando a la Sociedad Europea y al grupo Pan Americano de Inmunodeficiencias, publicaron los criterios diagnósticos de

inmunodeficiencia común variable y de déficit de IgA con el fin de unificar las definiciones de estas entidades ⁵.

Definición de ICV probable según criterios de 1999

Paciente hombre o mujer con disminución (al menos 2 desviaciones estándar de la media por edad) de IgG y IgA en suero y que cumplan los siguientes criterios:

- 1. Inicio con una edad superior a los 2 años.**
- 2. Ausencia de isohemaglutininas y/o pobre respuesta a las vacunas.**
- 3. Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.**

Definición de ICV posible según criterios de 1999

Paciente hombre o mujer con disminución (al menos 2 desviaciones estándar de la media por edad) de uno de los principales isotipos (IgM, IgG y IgA) y que cumplan los siguientes criterios:

- 1. Inicio con una edad superior a los 2 años.**
- 2. Ausencia de isohemaglutininas y/o pobre respuesta a las vacunas.**
- 3. Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.**

Definición de déficit de IgA según criterios de 1999

Definitivo:

Paciente hombre o mujer mayor de 4 años de edad con Ig A en suero menor a 7mg/dL (0,07g/L) pero con IgG y IgM normales en suero y en los que se haya excluido otras causas de hipogammaglobulinemia. Estos pacientes tienen una respuesta de anticuerpos IgG normales a la vacunación.

Probable:

Paciente hombre o mujer mayor de 4 años de edad con Ig A en suero menor a 2 dos desviaciones estandards de la media por edad pero con IgG y IgM normales en suero y en los que se haya excluido otras causas de hipogammaglobulinemia. Estos pacientes tienen una respuesta de anticuerpos IgG normales a la vacunación.

En la siguiente tabla podemos observar las causas secundarias de hipogammaglobulinemia que se deben descartar para poder realizar el diagnóstico de IDP.

INTRODUCCIÓN

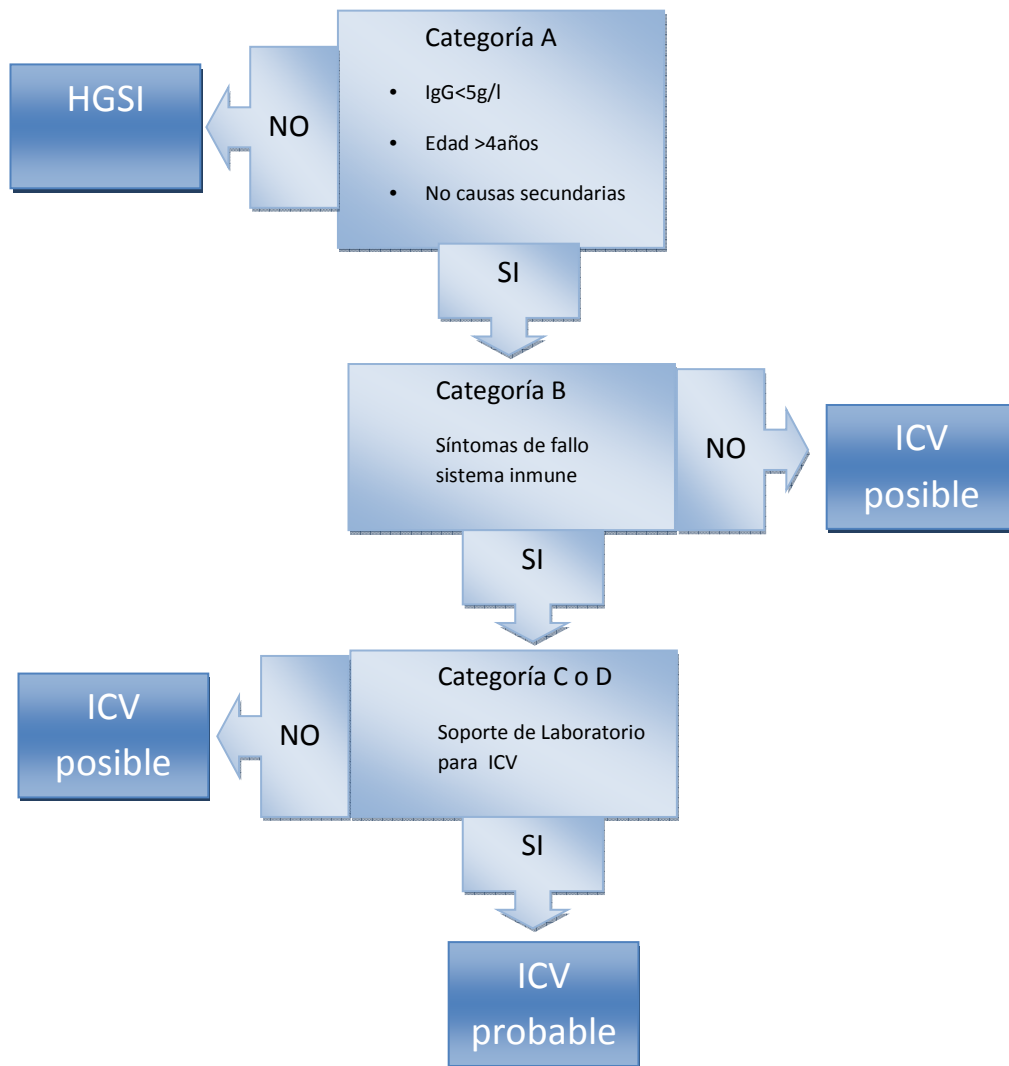
CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPOGAMMAGLOBULIEMIA	
Fármacos	Antimaláricos Captopril Carbamazepina Glucocorticoides Sales de oro Penicilamina Fenitoina Sulfasalazina Rituximab
Enfermedades genéticas	Ataxia telangiectasia Formas autosómicas de la Inmunodeficiencia combinada severa Inmunodeficiencia hiper IgM Deficiencia de transcobalamina II Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X Inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X
Anomalías cromosómicas	Sd cromosoma 18q Monosomía 22 Trisomía 8 Trisomía 21
Enfermedades infecciosas	VIH Rubéola congénita Infección congénita por CMV Infección congénita por <i>Toxoplasma gondii</i> Epstein-Barr virus.
Enfermedades malignas:	Leucemia linfática crónica Timoma Linfoma no Hodgkin Enfermedad maligna de linfocitos B.
Enfermedades sistémicas:	Inmunodeficiencia causada por una pérdida excesiva de inmunoglobulinas (quemados severos, diarreas severa, linfangiectasias, nefrosis) Inmunodeficiencia causada por hipermetabolismo de Inmunoglobulinas.

En 2013 Ameratunga y colaboradores⁶ propusieron unos nuevos criterios para el diagnóstico de la inmunodeficiencia común variable con el fin de consensuar la indicación del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. Estos criterios, más funcionales desde nuestro punto de vista, incluyen parámetros de laboratorio, clínicos e histopatológicos no existentes en los anteriores criterios diagnósticos.

Criterios diagnósticos de Ameratunga 2013

- A. Todos tienen que cumplir todos los criterios mayores:**
- Hipogammaglobulinemia: IgG menor a 5g/L para adultos
 - No otras causas identificadas para el déficit inmune
 - Edad mayor a 4 años
- B. Secuelas clínicas directamente atribuibles al fallo del sistema inmune (uno o más criterios)**
- Infecciones recurrentes, severas o inusuales
 - Mala respuesta a los antibióticos
 - Infecciones bacterianas de brecha a pesar de los antibióticos profilácticos
 - Infecciones a pesar de la inmunización con la vacuna apropiada, por ejemplo enfermedad del VPH
 - Bronquiectasias y / o enfermedad crónica de los senos
 - Trastornos inflamatorios o autoinmunes
- C. Evidencia de laboratorio (tres o más criterios)**
- Deficiencia concomitante o reducción de IgA (<0,8 g / L) y/o IgM (<0,4 g / l)
 - Presencia de células B pero disminución de células B memoria y / o aumento de CD21 mediante citometría de flujo
 - Deficiencia de IgG3 (<0,2 g / l)
 - Falta de respuesta vacunal en comparación con controles emparejados por edad
 - Respuesta transitoria a las vacunas en comparación con controles emparejados por edad
 - Ausencia de isohemaglutininas (si no es el grupo sanguíneo AB)
 - Serología positiva para la autoinmunidad en la sección B, por ejemplo, prueba positiva de Coombs
 - Variaciones de secuencia de genes que predisponen a ICV, por ejemplo, TACI, BAFFR, MSH5, etc.
- D. La presencia de cualquiera de los marcadores histológicos relativamente específicos de ICV (no es necesario para el diagnóstico, pero la presencia aumenta la certeza del diagnóstico)**
- Neumonitis intersticial linfoide
 - Trastorno granulomatoso
 - Hiperplasia nodular regenerativa hepática
 - Hiperplasia nodular linfoide del intestino
 - Ausencia de células plasmáticas en la biopsia intestinal

Con estos criterios proponen el siguiente algoritmo diagnóstico y terapéutico:



Los enfermos que cumplen los criterios A,B,C o A,B,D son catalogados como ICV probable y deberían tratarse con inmunoglobulinas endovenosas o subcutáneas. Aquéllos que cumplan únicamente los criterios A, A y B o A y C o A y D pero no B se clasifican como ICV posible y algunos de ellos requerirán tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas.

Los autores establecen un paralelismo entre la HGSI con la gammapatía monoclonal de significado incierto y recomiendan un seguimiento periódico de los pacientes con el fin de detectar la progresión a la inmunodeficiencia común variable.

INTRODUCCIÓN

Por último en el año 2014 el Registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias publicó una revisión de los criterios de diagnósticos para aquellos enfermos sin alteraciones genéticas. Estos criterios son más arduos que los de Ameratunga pero no requieren técnicas de laboratorio complejas para su correcta realización.

Criterios diagnósticos	Registro Sociedad Europea de Inmunodeficiencias 2014
ICV trastornos	Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la susceptibilidad a la infección • Manifestaciones autoinmunes • Enfermedad granulomatosa • Linfoproliferación policlonal inexplicable • Tener un familiar afecto de una deficiencia de anticuerpos Y <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de IgG e IgA con o sin disminución de IgM (niveles medidos al menos dos veces; menores a 2 desviaciones estándar de los normales por edad); Y al menos uno de las siguiente criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Pobre respuesta de anticuerpos a las vacunas (y / o isohemaglutininas ausentes); • Células B switched disminuidas (<70% normalidad por edad) Y Exclusión de las causas secundarias de hipogammaglobulinemia Y Diagnóstico después de los 4 años de vida (pero los síntomas pueden estar presentes antes) Y No evidencia de déficit grave de células T, definido como 2 de los siguientes criterios (a = año de vida): <ul style="list-style-type: none"> • CD4 n° / microlitro: 2 -6a <300, 6-12a <250, > 12a <200 • % CD4 naive: 2 -6a <25%, 6 -16a <20%, > 16a <10% • Ausencia proliferación celular T
Deficiencia de anticuerpos específica	Infecciones bacterianas recurrentes o severas Y Niveles normales en suero de IgG, A M o IgG subclases Y Alteración importante en la respuesta de anticuerpos frente a <i>S. pneumoniae</i> (u otra vacuna polisacárida) o después de infección invasiva documentada o test de inmunización Y Exclusión de déficit de células T.
Déficit de IgA con déficit de subclases de IgG	Infecciones bacterianas recurrentes o severas Y Niveles indetectables de IgA (con IgG y IgM normales) Y Niveles bajos de una o más subclases de IgG (2 determinaciones) Y Respuesta de anticuerpos IgG normal a vacunas Y Exclusión de déficit de células T.
Deficiencia aislada de subclases de IgG	Infecciones bacterianas recurrentes o severas Y Niveles normales de IgG, A y M en suero o plasma Y Niveles bajos de una o más subclases de IgG (2 determinaciones) Y Respuesta de anticuerpos IgG normal a vacunas Y Exclusión de déficit de células T.
Déficit selectivo de IgA	Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la susceptibilidad a las infecciones • Manifestaciones autoinmunes • Familiar afecto Y Diagnóstico después de los 4 años de vida Y Niveles indetectables de IgA pero IgG y IgM normales Y Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia Y Respuesta de anticuerpos IgG a vacunas normal Y Exclusión de déficit de células T.
Deficiencia de anticuerpos no clasificable	Al menos 1 de los siguientes 4 criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones bacterianas recurrentes o severas • Manifestaciones autoinmunes (especialmente citopenias) • Linfoproliferación policlonal • Familiar afecto Y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Disminución importante de los niveles de al menos una IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA o IgM • Falta de respuesta de anticuerpos IgG a vacunas Y Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia Y No signos clínicos de enfermedad de células T Y No se ajuste a ninguna otra definición (excluyendo el de inmunodeficiencias no clasificables)

4. Inmunodeficiencia común variable, déficit de IgA y déficit de subclases de IgG.

4.1. Concepto y epidemiología

La ICV comprende un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al sistema inmune. Su incidencia se estima en 1: 25.000 individuos⁷. La edad de inicio de los síntomas se sitúa entre la segunda y la tercera décadas de la vida^{8,9,10,11}. Afecta por igual a ambos sexos, aunque hay un ligero predominio en mujeres en la edad adulta⁵¹. Los pacientes afectados de ICV presentan una mayor predisposición para adquirir infecciones del tracto respiratorio, causadas fundamentalmente por bacterias capsuladas. Estas infecciones son a menudo graves y en ocasiones cronifican y causan lesiones pulmonares irreversibles como las bronquiectasias. Estos pacientes también presentan una mayor predisposición a presentar infecciones en otras localizaciones, en especial del tracto digestivo. Además la ICV se asocia a enfermedades autoinmunitarias, granulomatosas, alteraciones gastrointestinales y se ha descrito una mayor incidencia de linfomas y de neoplasias sólidas, entre las que destaca el carcinoma gástrico^{7,8,9,10,11,13}.

La deficiencia de IgA se caracteriza por la disminución o ausencia de IgA en suero y en las secreciones mucosas. La incidencia de esta enfermedad es variable y depende de la región geográfica. En España se estima que es de 1:170 individuos¹⁴, mientras que en poblaciones asiáticas se describen incidencias menores. En Japón, la incidencia es de 1:14.840 a 1:18.500¹⁵. La mayoría de estos pacientes permanecen asintomáticos (85-90%), aunque este déficit se asocia a infecciones recurrentes sinopulmonares¹⁶. Es posible que pacientes afectados de deficiencia de IgA con infecciones de repetición progresen a ICV¹⁷⁻¹⁹. Esta entidad se asocia a enfermedades autoinmunitarias, a alteraciones intestinales²⁰⁻²² y a la aparición de reacciones alérgicas.

El déficit de subclases de IgG se define como una disminución en los niveles de una o más subclases de IgG con una concentración total de IgG normal. Los genes de la cadena pesada de la IgG se localizan en el cromosoma 11, el gen de la IgG1 está cercano al del gen de la IgG3 y el gen de la IgG2 al de la IgG4. Es por este motivo por el que el déficit de IgG1 se asocia con el de IgG3, más frecuente en adultos, y el déficit de IgG2 con el de IgG4, más frecuente en niños²³. La prevalencia de esta entidad varía según la población estudiada, la edad de los pacientes y el método de análisis. En una serie publicada por autores franceses que incluyeron a 483 pacientes con infecciones frecuentes, graves o prolongadas se halló este déficit en el 21% de los casos^{24,25}. La mayoría de los pacientes afectados de deficiencia de subclases de IgG están asintomáticos, algunos presentan infecciones sino-pulmonares recurrentes²⁶ y se describen ocasionalmente infecciones en otras localizaciones como otitis media, osteomielitis, meningitis, septicemia, diarrea e infecciones en piel²⁷.

La ICV, la deficiencia de IgA y la deficiencia de subclases de IgG están íntimamente relacionadas entre sí. Estas deficiencias pueden coincidir en una misma familia, y pueden evolucionar de una a otra en un mismo paciente^{19,28}. La deficiencia de subclases de IgG se asocia con frecuencia a la deficiencia de IgA. En efecto, un 15% de los pacientes con déficit de IgA también tienen déficit de subclases de IgG^{29,30}. Además, estas 3 entidades comparten algunos mecanismos patogénicos.

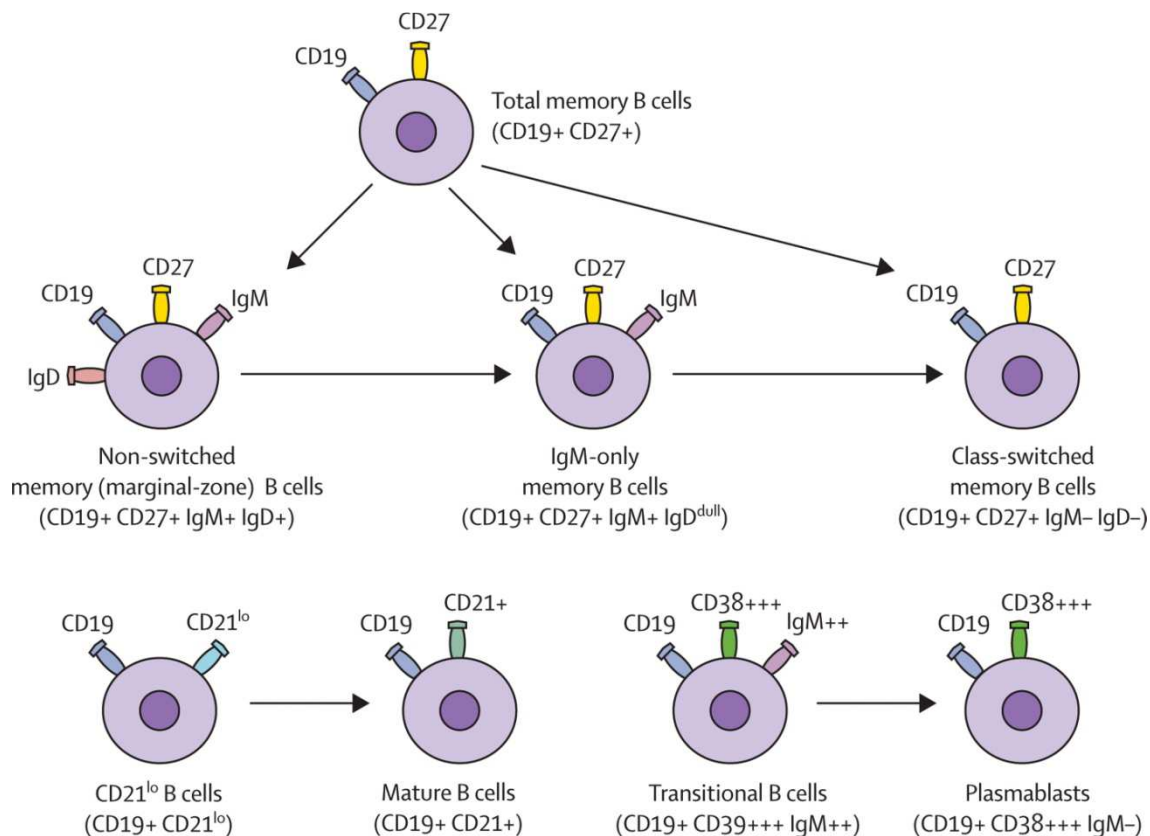
En este sentido, se han descrito múltiples alteraciones en la expresión y función del sistema inmune que podrían estar implicadas en la patogenia de estas tres IDP. La alteración básica consiste en un defecto en la maduración de los linfocitos B, que afecta a la producción de Acs por parte de las células plasmáticas o al cambio de isotipo de IgM a IgG e IgA si tenemos en cuenta que los linfocitos B inmaduros expresan

inicialmente IgM en su membrana, que gracias a diferentes estímulos, pasan a expresar en su superficie IgM, IgG, IgA, IgE y que así se convierten posteriormente en células plasmáticas secretoras de un tipo de Ig específica. El defecto en la maduración de los linfocitos B puede ser intrínseco, o deberse a alteraciones en la interacción con los linfocitos T, alteraciones en el número, distribución o función de las células dendríticas (CDs) ^{31,32}, o en algún otro componente del sistema inmunitario implicado en este proceso.

4.2. Mecanismos patogénicos

4.2.1. Estudio de subpoblaciones de linfocitos B

En los últimos años se han relacionado diversas alteraciones de subpoblaciones de linfocitos B con la patogenia de estas IDP. En sangre periférica, dentro de los compartimientos de los linfocitos B podemos encontrar linfocitos B maduros (CD 19+ CD27-) y linfocitos B memoria (CD19+CD27+). Entre los linfocitos B memoria encontramos células sin cambio de isotipo IgM (IgM+ IgD-) y células con cambio de isotipo también llamadas “switched” (IgM-IgD-). La respuesta inmune frente a bacterias capsuladas es T independiente. Los linfocitos B activados producen Acs rápidamente contra los polisacáridos capsulares. Estos Acs, fundamentalmente del isotipo IgM, opsonizan al patógeno y estimulan la fagocitosis por parte de los macrófagos. Por todo ello las células B memoria IgM tienen un papel fundamental en el control precoz de las infecciones por microorganismos capsulados.



-Extraído de *The Lancet* 2008 372, 489-502-

Se ha observado que en niños y en pacientes esplenectomizados o con asplenia funcional, la ausencia de células B memoria IgM se correlaciona con una respuesta pobre o ausente de anticuerpos IgM frente a polisacáridos y por tanto una mayor susceptibilidad a infecciones neumocócicas³³. Estudios previos han observado que en aquellos pacientes con ICV con neumonías de repetición y con alteraciones en la tomografía computerizada (TC) torácica los niveles de linfocitos B memoria IgM están disminuidos respecto de los pacientes con ICV asintomáticos o pacientes que a pesar de no tener síntomas presentan alteraciones en la TC³⁴. Warnatz y colaboradores en 2002 clasificaron los pacientes con ICV según el inmunofenotipo de las células B memoria³⁵. En 2003 Piqueras modificó esta clasificación³⁶. Clasificaron los pacientes según las subpoblaciones de linfocitos B memoria disminuidas y los correlacionaron con

esplenomegalia, manifestaciones granulomatosas, autoinmunes y timoma. El grupo de Detková en 2007 estudió 41 pacientes con ICV y los dividieron en tres grupos según los porcentajes de linfocitos B memoria y linfocitos B switched. Observaron que los pacientes que tenían un porcentaje de linfocitos B memoria disminuidos, inferior al 13%, tenían mayor prevalencia de enfermedad pulmonar crónica y intestinal (malabsorción o Sd diarreico no infeccioso). No encontraron diferencias en los diferentes grupos de subpoblaciones en cuanto a las bronquiectasias³⁷. Por todo ello, es importante destacar la alteración de las subpoblaciones de células B en la patogenia de estas inmunodeficiencias.

4.2.2. Estudio de células dendríticas

Las CDs tienen un papel fundamental en el correcto funcionamiento de la respuesta inmunológica, por lo que su alteración ha sido implicada en la patogenia de las IDP. Las CDs actúan como centinelas capturando antígenos y presentándolos a los linfocitos T. Existen dos poblaciones de CDs: 1. las CDs convencionales (cCDs) que son CD 11c positivas, BCDA-1 positivas y que incluyen las células de Langerhans de la piel y las CD intersticiales, y las CDs plasmocitoides (pCDs) que son CD 11c negativas, CDA23+, BCDA-2 +. Se ha observado que las pCDs inducen directamente la diferenciación de células plasmáticas a células plasmáticas secretoras de anticuerpos por mecanismo T independiente³⁸. Vialard en 2005 destaca en un estudio realizado a 44 pacientes con ICV unos niveles de pCDs disminuidos respecto de los controles. En este mismo estudio observan que los pacientes con un número reducido de células B memoria switched y enfermedad granulomatosa tenían una disminución importante de las pCDs³¹. Estudios posteriores confirman también una disminución de las pCDs en pacientes con ICV³⁹.

4.2.3. Estudio genético

Durante los últimos años se han descrito múltiples mutaciones genéticas asociadas a estas IDP. Defectos en la expresión del coestimulador inducible de los linfocitos T (ICOS) implicado en la colaboración entre los linfocitos T y B^{40,41}, defectos en las moléculas BAFFR (receptor for B cell-activating factor) y TACI (transmembrane activator, calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor)^{42,43,44} ambos pertenecientes a la familia del TNF (tumor necrosis factor) y ambas moléculas implicadas en la transducción de la señal para que se produzca el cambio de isotipo de Ig. En algunos pacientes con ICV (5-10%) y con déficit de IgA, se han hallado mutaciones en el gen TNFRSF13B que codifica para TACI^{42,45-47}. Los pacientes con mutaciones en este gen, expresan TACI, pero no producen IgG ni IgA en respuesta al ligando (APRIL), es decir no se produce cambio al isotipo IgA ni IgG.

4.3. Estudio funcional

Para un diagnóstico correcto de ICV, el déficit de subclases de IgG y el déficit de IgA es imprescindible realizar una valoración funcional, es decir analizar la capacidad de síntesis de Acs. Se trata de evaluar la presencia o ausencia de isohemaglutininas y la respuesta frente a vacunas polisacáridas. Las isohemaglutininas son los Acs naturales, de tipo mayoritariamente IgM, frente al antígeno ABO. Estos Acs son fácilmente evaluables en los laboratorios, a excepción de los pacientes con grupo sanguíneo AB, en los que no son valorables. En lo concerniente a la respuesta a vacunas, es importante realizar una valoración en aquellos pacientes con IDP adultos. Esta evaluación se debe realizar previamente al inicio del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. Aquellos pacientes con concentraciones de Igs muy disminuidas y con clínica clara de ICV esta evaluación se puede obviar ya que retrasa el inicio del tratamiento sustitutivo⁴⁸. La respuesta T independiente se valora midiendo la respuesta IgG específica a

antígenos polisacáridos puros. Se realiza una determinación de Igs previas a la vacunación y una nueva determinación en general a las 4 semanas. La vacuna de neumococo polisacárida ha sido la más utilizada para valorar la respuesta T independiente. En el año 2000 se introdujo en el mercado la vacuna neumocócica conjugada heptavalente a la que han seguido la 10 valente y posteriormente la 13 valente. Es aconsejable para optimizar la respuesta inmunogénica administrar la vacuna conjugada y posteriormente la polisacárida. Si se administra la vacuna polisacárida antes que la vacuna conjugada debe existir entre ambas un intervalo aproximado de un año, de no ser así se ha observado una respuesta reducida⁴⁹. Por todo ello, la vacuna polisacárida de la *Salmonella typhi* ha adquirido un papel importante en esta valoración funcional inicial. Hay pocos trabajos que valoren específicamente su utilidad en el diagnóstico. Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se incluyen pacientes de 18 centros españoles. Los autores concluyen que la valoración de la respuesta de Acs frente a la vacuna *Salmonella typhi* tiene un mayor poder de discriminación entre pacientes con hipogammaglobulinemia y ICV que la vacuna neumocócica polisacárida, con la ventaja añadida de que los títulos pre vacunales de *Salmonella* son generalmente muy bajos y por lo tanto el aumento y por tanto la capacidad de respuesta es más fácilmente interpretable⁵⁰.

4.4. Factores pronósticos

En lo concerniente a los factores pronósticos de estas IDP, se han descrito relaciones entre algunas manifestaciones clínicas y parámetros inmunológicos. Se ha relacionado la presencia de linfadenopatías, manifestaciones granulomatosas, esplenomegalia, infecciones recurrentes y neumonías de repetición con alteraciones en los linfocitos B o en subpoblaciones de éstos^{10,11,34}. Asimismo, se ha observado un

aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con disminución del porcentaje de linfocitos B total⁷. A pesar de los numerosos estudios en relación a la patogenia de estas inmunodeficiencias primarias, pocos son los que han evaluado una posible relación entre parámetros inmunológicos y las complicaciones infecciosas respiratorias, que son una de las principales causas de morbi-mortalidad⁸.

Según nuestra observación, no publicada y estudios previos^{9,10} parece no existir una buena relación entre los niveles de Igs y la gravedad de las manifestaciones clínicas, que presentan estos pacientes. Así pacientes con niveles de Igs prácticamente normales pueden presentar un cuadro clínico muy florido, mientras que pacientes con niveles muy bajos de Igs pueden estar prácticamente asintomáticos.

5. Sospecha diagnóstica y retraso en el diagnóstico

Las IDP en adultos constituyen una patología poco conocida por la mayoría de facultativos. El conocimiento a menudo escaso de esta entidad y la variabilidad de las manifestaciones clínicas y analíticas, conlleva a un infradiagnóstico y un retraso significativo del mismo. Según el registro de la sociedad Europea de Inmunodeficiencias la media de retraso en el diagnóstico es de 4,1 años. Este retraso varía según el estado, siendo España el país con el retraso más elevado de Europa con 7 años, y el más bajo Polonia con una media de 1,8 años⁵¹. Si se analiza por el año del diagnóstico sería esperable que en la última década el retraso en el diagnóstico fuese menor, sin embargo esta condición no siempre se cumple. En la serie Alemana de Gathmann y colaboradores muestran un mayor retraso en el diagnóstico en periodos más recientes¹².

Deben considerarse como hipótesis que justifiquen estos datos la escasa dedicación a este tipo de patologías en el programa docente pregrado así como la dedicación a menudo poco especializada a esta entidad. Algunas publicaciones destacan la disparidad entre países europeos en cuanto al especialista a cargo de este tipo de pacientes ⁵².

Está claro que una visión multidisciplinar de estas entidades podría ayudar al diagnóstico y manejo de las mismas.

Es por ello que en el año 2007 se creó en nuestro centro el Comité de Inmunodeficiencias Primarias compuesto por pediatras, inmunólogos, neumólogos, farmacólogos, farmacéuticos, hematólogos e infectólogos con el fin de optimizar el diagnóstico, control y tratamiento de los pacientes con inmunodeficiencias primarias. Desde su creación y conscientes de que la IDP es una gran desconocida para generalistas, especialistas y Médicos Internos residentes de nuestro entorno, se diseñaron una serie de acciones dirigidas a un mayor y mejor conocimiento de la misma.

6. Preguntas de investigación

Con todo lo expuesto anteriormente nos planteamos los siguientes problemas:

- ¿Cuál es el perfil de las IDP por déficit predominantemente de anticuerpos en adultos que asiste el Hospital Germans Trias i Pujol?
- La diferenciación entre ICV y la HGSI se basa fundamentalmente en las concentraciones de IgG, sin embargo este criterio ¿discrimina adecuadamente las dos entidades?
- Las estrategias de divulgación de las IDP por déficit predominantemente de anticuerpos al colectivo médico aumentan la sospecha diagnóstica, pero ¿disminuyen el retraso en el diagnóstico de éstas y las consecuencias que se derivan de ellos?
- Las bronquiectasias son una complicación bien conocida y de mal pronóstico en pacientes con IDP por déficit predominantemente de anticuerpos ¿existe algún factor clínico y/o analítico que predisponga la aparición futura de bronquiectasias en estos pacientes?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

- Las IDP más frecuentes en adultos son los déficits predominantemente de anticuerpos. En nuestra área asistimos a un número creciente de los casos diagnosticados, por lo que es importante conocer la situación actual e intentar caracterizar mejor estos pacientes tanto clínica como inmunológicamente.
- La diferenciación entre ICV y la HGSI, aunque útil para decidir el inicio del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, no discrimina estas entidades adecuadamente.
- Las estrategias de divulgación de las IDP al colectivo médico permiten aumentar la sospecha diagnóstica y con ello disminuir el retraso en el diagnóstico y las consecuencias del mismo.
- Existen factores predictores clínicos e inmunológicos de las bronquiectasias en adultos con IDP.
- La respuesta a la vacuna frente *Salmonella typhi* puede ser un parámetro útil para clasificar mejor los pacientes con hipogammaglobulinemia y así optimizar el seguimiento y facilitar la decisión del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Describir una cohorte de pacientes adultos afectos de inmunodeficiencias primarias controlados y seguidos periódicamente por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar las características clínicas, pruebas de imagen y de laboratorio de los pacientes diagnosticados de hipogammaglobulinemia de significado incierto con los pacientes diagnosticados de inmunodeficiencia común variable, clasificados como probables o posibles, según los criterios de Ameratunga de 2013.
2. Comparar las características clínicas y analíticas de los pacientes con Inmunodeficiencias Primarias en dos periodos de tiempo, anterior y posterior al 2009, tras la difusión y divulgación de esta entidad a la comunidad médica del área de influencia de nuestro centro.
3. Comparar las características clínicas y los datos de laboratorio entre los pacientes con y sin bronquiectasias con el fin de hallar datos que nos ayuden a predecir la aparición de las mismas.
4. Evaluar la respuesta funcional mediante la titulación de anticuerpos pre y post vacuna *Salmonella typhi* en pacientes adultos afectos de inmunodeficiencias primarias.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Objetivo General: estudio observacional retrospectivo de una base de datos recogida prospectivamente.
- Objetivo específico nº 1: estudio observacional comparativo retrospectivo sobre una base de datos recogida prospectivamente.
- Objetivo específico nº2: estudio de intervención cuasi experimental.
- Objetivo específico nº3: estudio multicéntrico observacional comparativo retrospectivo sobre una base de datos recogida prospectivamente.
- Objetivo específico nº 4: estudio prospectivo descriptivo de una serie de pacientes con inmunodeficiencia primaria, por déficit predominantemente de anticuerpos.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO:

La parte clínica del estudio se ha realizado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HGTiP y la parte analítica en el Laboratorio de Inmunología (Lirad) del *Banc de Sang i Teixits de Catalunya del HGTiP*.

Para el objetivo específico nº3 ha participado el Hospital Clínic de Barcelona.

3. PERIODO DE ESTUDIO:

- Objetivo general, específicos nº1, nº2 y nº3: de Mayo de 1989 a Mayo de 2016.
- Objetivo específico nº2: se han comparado el número y las características de los pacientes con diagnóstico “de novo” en dos períodos de tiempo, antes y después del 2009.
- Objetivo específico nº 4: de Marzo de 2014 a Mayo de 2016.

4. METODOLOGÍA:

• CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable y deficiencia de IgA según los criterios establecidos por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y el grupo Panamericano de inmunodeficiencias ⁴, y aquellos pacientes con deficiencia de subclases de IgG que no han reunido criterios para el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común durante el seguimiento clínico efectuado por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HGTiP y que estuvieron de acuerdo en su participación en este estudio mediante consentimiento informado.

Para el objetivo específico nº 3 se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de IDP adultos que tenían realizado TC torácica.

• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos pacientes con inmunodeficiencias secundarias.

Para el objetivo específico nº 2 se excluyeron los pacientes con deficiencia selectiva de IgA.

Para el objetivo específico nº 3 se excluyeron todos los pacientes diagnosticados de IDP adultos a los que no se había realizado TC torácica.

• VARIABLES A ESTUDIO

1. Datos epidemiológicos: tipo de IDP, progresión de una a otra entidad, edad, sexo, año de nacimiento, edad, edad al diagnóstico, retraso en el diagnóstico y antecedentes familiares de IDP.

2. Clasificación de inmunodeficiencias primarias: clasificación según los criterios de Ameratunga de 2013⁶ y clasificación según los criterios de la sociedad europea de Inmunodeficiencias de 2014⁴.
3. Enfermedades subyacentes otras que la insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, patología cerebrovascular, demencia, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad del tejido conectivo, hepatopatía crónica, diabetes, diabetes complicada, insuficiencia renal crónica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hábito tabáquico.
4. Datos relativos a las manifestaciones clínicas de la IDP: infecciones respiratorias de repetición, neumonía, neumonías de repetición, infecciones de vías respiratorias bajas, infecciones respiratorias de vías altas, otitis, sinusitis, rinitis, bronquiectasias, episodios de diarreas, documentación microbiológica de infección por bacterias capsuladas, infecciones por *Giardia lamblia*, infecciones en otras localizaciones diferentes a las citadas previamente, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades neoplásicas, historia de alergias y motivo de sospecha para el diagnóstico de la IDP.
5. Datos inmunológicos en relación a la IDP:
 - 5.1. Determinación cuantitativa de Ig y subclases de Ig .
 - 5.2. Valoración de la respuesta humoral:
 - 5.2.1. Respuesta a la vacuna de 23 polisacáridos neumocócica
 - 5.2.2. Respuesta a la vacuna *Salmonella typhi*
 - 5.2.3. Determinación de Isohemaglutininas
 - 5.3. Determinación de autoanticuerpos: Ac antinucleares, Ac anti-mitocondriales, Ac contra el citoplasma de neutrófilos, Ac contra músculo liso, Ac contra células parietales gástricas, Ac contra células hepática y renales, Ac reactivo

contra cardiolipina IgG, Ac reactivo contra cardiolipina IgM, Ac IgA contra transglutaminasa, Ac contra peroxidasa tiroidal, Ac contra tiroglobulina;

5.4. Estudio celular de poblaciones:

5.4.1. Estudio de poblaciones de linfocitos B memoria: número absoluto y porcentaje de linfocitos B, linfocitos B memoria y linfocitos B memoria IgM, grupo según poblaciones de linfocitos B memoria IgM.

5.4.2. Estudio de poblaciones de células dendríticas: número de células dendríticas plasmocitoides (pCDs) y número de células dendríticas convencionales (cCDs).

5.5. Estudio genético: análisis del gen TNFRSF13B

• DEFINICIÓN DE VARIABLES A ESTUDIO

1. Datos epidemiológicos:

- Edad al diagnóstico: edad del paciente en el momento que se realiza el diagnóstico de la IDP.
- Retraso diagnóstico: años desde el inicio de la clínica al diagnóstico definitivo de IDP.

2. Períodos de estudio:

- Anterior al 2009: se incluyeron todos aquellos casos diagnosticados antes del año 2009.
- Posterior al 2009: se incluyeron aquellos casos diagnosticados en el 2009 o posterior a esta fecha.

3. Datos relativos a enfermedades subyacentes:

- Enfermedad subyacente: Se consideró que un paciente tenía enfermedades subyacentes cuando presentaba al menos una de las siguientes patologías:

infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, patología cerebrovascular, demencia, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad del tejido conjuntivo, hepatopatía crónica, diabetes, diabetes complicada, insuficiencia renal crónica, SIDA.

- Datos observacionales por revisión de historia clínica:
 - Infarto agudo de miocardio: pacientes con diagnóstico previo de infarto agudo de miocardio.
 - Insuficiencia cardíaca: pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca.
 - Enfermedad arterial periférica: pacientes con el diagnóstico previo de enfermedad arterial periférica.
 - Patología cerebrovascular: pacientes con el diagnóstico previo de infarto isquémico o hemorrágico cerebral.
 - Demencia: pacientes con el diagnóstico previo de demencia.
 - Enfermedad respiratoria crónica: pacientes con el diagnóstico previo de enfermedad respiratoria crónica, ya sea pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de asma respiratorio por pruebas funcionales respiratorias.
 - Enfermedad del tejido conectivo: pacientes con el diagnóstico previo de enfermedad del tejido conectivo.
 - Hepatopatía crónica: pacientes con alteración de la función hepática evidenciada mediante la realización de pruebas analíticas o de imagen y de cualquier etiología, ya sea vírica, enólica, infecciosa o congénita.

- Diabetes: pacientes con el diagnóstico previo de diabetes 1 o 2, en tratamiento dietético, insulina, o antidiabéticos orales con o sin complicaciones macro o microangiopáticas.
 - Diabetes complicada: pacientes con el diagnóstico previo de diabetes 1 o 2, en tratamiento dietético, insulina, o antidiabéticos orales con complicaciones macro o microangiopáticas.
 - Insuficiencia renal crónica: pacientes con el diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica que realicen o no tratamiento sustitutivo con diálisis y que presenten concentraciones séricas de creatinina superiores a 1,4mg/dl en mujeres y a 1,6mg/dl en hombres.
 - Neoplasia sólida: pacientes con el diagnóstico previo de neoplasia sólida.
 - Leucemia: pacientes con el diagnóstico previo de leucemia.
 - Linfoma.: pacientes con el diagnóstico previo de linfoma.
 - SIDA: pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que cumplan criterios de SIDA.
- Hábito tabáquico: consumo de ≥ 10 cigarrillos, ≥ 1 cigarros puros, o \geq pipas diarias de forma continuada o habitual en los últimos 5 años.
4. Datos relativos a las manifestaciones clínicas de la IDP:
- Infecciones respiratorias de repetición: historia de más de un episodio de infección respiratoria tanto de vías superiores como inferiores al año.
 - Neumonía: diagnóstico de al menos un episodio de neumonía por datos clínicos, radiológicos y analíticos, con o sin documentación microbiológica.

- Neumonías de repetición: antecedente de más de un episodio de neumonía por datos clínicos, radiológicos y analíticos, con o sin documentación microbiológica al año.
- Infecciones respiratorias de vías bajas no neumonía: diagnóstico de más de un episodio de bronquitis, traqueobronquitis, bronqueolitis o traqueítis. Pacientes sin ningún signo evidente ni clínico, ni radiológico de neumonía que presenten dos de los siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), tos, aparición o aumento de la producción de esputo, roncus o sibilantes.
- Infecciones respiratorias de vías altas: diagnóstico de más de un episodio de rinosinusitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis y otitis media.
- Bronquiectasias: presencia de bronquiectasias evidencias por TC torácica.
- Diarreas: presencia de episodios de diarreas de repetición (más de un episodio al año) o de diarrea crónica (más de tres meses con clínica de diarrea).
- Meningitis: diagnóstico de meningitis por clínica, análisis bioquímico de líquido cefalorraquídeo patológico y cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo.
- Infecciones por bacterias capsuladas: infecciones microbiológicamente documentadas por bacterias capsuladas ya sea por cultivo de sangre, esputo, líquido articular o líquido cefalorraquídeo, como por detección de antígeno en orina en el caso de *S. pneumoniae*.
- Infecciones por *Giardia lamblia*: infecciones microbiológicamente documentadas por *G. lamblia*.

- Infecciones en otras localizaciones: infecciones en otras localizaciones diferentes a las respiratorias, gastro-intestinales y meningitis (artritis, corioretinitis por toxoplasma).
- Enfermedades autoinmunitarias: enfermedades producidas por la alteración de los mecanismos de reconocimiento del sistema inmunitario, que reacciona contra el propio organismo. Diagnóstico de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, Sd de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, miastenia gravis o hepatitis autoinmune.
- Enfermedades neoplásicas: diagnóstico de enfermedades neoplásicas tanto sólidas como hematológicas previas y durante el seguimiento de la IDP.
- Historia de alergias: paciente con antecedente en su historia de alergias medicamentosas o ambientales documentadas o no por pruebas específicas.
- Motivo de sospecha de la inmunodeficiencia primaria: motivo por lo que se sospechó en un inicio la IDP y se solicitó la determinación de Ig.

5. Datos inmunológicos en relación a la IDP

- Respuesta a la vacuna de 23 polisacáridos neumocócica: se consideraron como respondedores aquellos pacientes cuya diferencia entre los valores pre y postvacunales de IgG frente neumococo fue superior a 395U/ml. Este estudio se realizó en el laboratorio de Inmuno-hematología del *Hospital Clínic de Barcelona* y del *Hospital de la Vall d'Hebron*.
- Respuesta a la vacuna *Salmonella typhi*: se evaluaron las concentraciones de Acs específicos mediante VaccZymeTM Anti-S.typhi Vi human IgG EIA from The Binding Site Group Ltd., Birmingham, UK pre administración de Vacuna Typhim ViTM y a las 4 semanas de la administración. Se

consideraron como respondedores aquellos pacientes con un aumento superior o igual a cuatro veces entre los valores pre y post vacunales de IgG frente a *Salmonella typhi*.

- Isohemaglutininas: se determinó el grupo sanguíneo y los anticuerpos IgG y IgM anti A y anti B. Se consideró que no había producción de isohemaglutininas cuando los títulos eran iguales o inferiores a 1/8. En aquellos pacientes en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, que no se había realizado la determinación previamente al inicio del tratamiento, se realizó la determinación en el período valle, es decir antes de la administración de la nueva dosis.
- Poblaciones de linfocitos B: se realizó una inmunofenotipificación de poblaciones celulares de cada paciente incluido en el estudio por citometría de flujo. Así se obtuvieron el número absoluto y el porcentaje de linfocitos B, linfocitos B memoria y linfocitos B memoria IgM.
- Grupo según poblaciones de linfocitos B memoria IgM: se clasificaron los pacientes en dos grupos según criterios de Carsetti *et al*³⁴ :
 - Grupo 1: se incluyeron pacientes con un porcentaje de linfocitos B memoria IgM+ inferior al 15%.
 - Grupo 2: se incluyeron pacientes con un porcentaje de linfocitos B memoria IgM+ superior al 15%.
- Células dendríticas: se realizó una inmunofenotipificación de poblaciones dendríticas de cada paciente incluido en el estudio por citometría de flujo y se determinó el número de células dendríticas convencionales , y de células dendríticas plasmacitoides.

- Número de células dendríticas plasmacitoides bajo: según los valores de referencia publicados en el trabajo de Perez-Cabeza *et al*⁵³, se consideró que un paciente tenía el número de células dendríticas plasmacitoides bajo cuando éste fue inferior a 5 células/ μ l.

- **METODOLOGÍA DE LA RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN:**

A todo paciente con el diagnóstico de IDP visitado regularmente en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HGTiP se le aplicó un protocolo de recogida de datos (ver anexo 1), y se le efectuaron las exploraciones complementarias que se detallan a continuación:

- Analíticos:
 - ✓ Hemograma, glucemia, proteinograma, FA, AST, ALT, GGT, bilirrubina, creatinina, dosificación de inmunoglobulinas, marcadores tumorales (CEA, AFP, β 2microglobulina, Ca19.9, Ca15.3, Ca125, PSA), determinación de autoanticuerpos (Ac antinucleares, Ac anti-mitocondriales, Ac contra el citoplasma de neutrófilos, Ac contra músculo liso, AC contra células parietales, Ac contra células hepática y renales, Ac reactivo contra cardiolipina IgG, Ac reactivo contra cardiolipina IgM, Ac IgA contra transglutaminasa, Ac contra peroxidasa tiroidal, Ac contra tiroglobulina). Estas determinaciones se hacen al inicio, anualmente y siempre que sean necesarias por la clínica del paciente.
 - ✓ Serología para VHC y VIH: al inicio y anualmente.

- Pruebas funcionales respiratorias (PFR)

Al inicio y anualmente.

- Rx de tórax:

Al inicio y siempre que sea necesario por la clínica del paciente.

- TC torácica:

Bianual

TC abdominal:

Bianual y si es necesaria por la clínica del paciente.

- Ecografía abdominal:

Bianual, alternada con la TC abdominal y siempre que sea necesaria por la clínica del paciente.

Todos estos datos se incluyeron en una base de datos.

Los pacientes fueron seguidos en consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas un promedio de 2 veces al año siempre que estuvieran asintomáticos y con mayor frecuencia si requerían tratamiento sustitutivo con Igs o requerían asistencia médica por presentar síntomas de infección. Durante la visita se les realizaba una exploración física y se les facilitaba un cuestionario con escalas analógicas sobre síntomas relacionados con infecciones y el tratamiento que habían recibido para las mismas que debían de devolver relleno en el próximo control clínico (ver anexo 2).

• INTERVENCIÓN

Para desarrollar el objetivo específico n°2 se ha diseñado una intervención que se detalla a continuación:

En el año 2009, el Comité de IDP de nuestro centro puso en marcha un conjunto de medidas con el fin de dar a conocer las IDP tanto en atención primaria como en el ámbito hospitalario. Con este objetivo se impartieron charlas en diferentes centros de atención primaria de nuestra área, Barcelonés Nord y Maresme. El fin de éstas fue difundir conocimientos sobre la entidad para así aumentar la sospecha diagnóstica por parte de los médicos de atención primaria y crear un canal de comunicación entre los centros de atención primaria y el hospital. Asimismo y en el ámbito hospitalario se organizó una sesión general hospitalaria y en 2013 unas Jornadas de Inmunodeficiencias Primarias dirigidas específicamente a facultativos de atención primaria y de hospitales comarcales de nuestra área. Finalmente en 2015 el Comité impartió un curso sobre Inmunodeficiencias Primarias dirigido a residentes de nuestro centro. Ver anexo 3 y 4.

5. ANALÍISIS ESTADÍSTICO:

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Se efectuó un análisis descriptivo de los datos epidemiológicos, clasificación de inmunodeficiencias primarias, enfermedades subyacentes, datos relativos a manifestaciones clínicas de la IDP, datos inmunológicos, pruebas de imagen y motivo que llevó al diagnóstico. El estudio se realizó con el programa estadístico IBM SPSS versión 21.

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

-Objetivo secundario nº1:

Se compararon los datos epidemiológicos, enfermedades subyacentes, retraso en el diagnóstico, manifestaciones clínicas, pruebas de imagen y de laboratorio entre los pacientes diagnosticados de hipogammaglobulinemia de significado incierto y

los diagnosticados de inmunodeficiencia común variable según los criterios de Ameratunga de 2013⁶ mediante un análisis de variables cualitativas del estadístico T de student o el estadístico exacto de Fisher, así como una comparación de las medias para muestras independientes. El estudio se realizó con el programa estadístico IBM SPSS versión 21.

-Objetivo secundario n°2:

Se compararon los datos epidemiológicos, enfermedades subyacentes, retraso en el diagnóstico, manifestaciones clínicas, pruebas de imagen y de laboratorio entre los dos periodos de tiempo, anterior y posterior al 2009 mediante un análisis de variables cualitativas del estadístico T de student o el estadístico exacto de Fisher, así como una comparación de las medias para muestras independientes. El estudio se realizó con el programa estadístico IBM SPSS versión 21.

-Objetivo secundario n°3:

Se compararon los datos epidemiológicos, enfermedades subyacentes, retraso en el diagnóstico, manifestaciones clínicas, pruebas de imagen y de laboratorio entre los pacientes con y sin bronquiectasias mediante un análisis de variables cualitativas del estadístico T de student o el estadístico exacto de Fisher, así como una comparación de las medias para muestras independientes. Se realizó un modelo de regresión logística por el método pasos hacia adelante para analizar las variables predictoras de bronquiectasias. Se incluyeron aquellas variables que en el análisis univariable tenían un $p < 0,10$ y aquellas en las que teníamos datos de más del 75% de los casos. El estudio se realizó con el programa estadístico IBM SPSS versión 21.

-Objetivo secundario nº4:

Se efectuó un análisis descriptivo de la clasificación de inmunodeficiencias primarias, respuesta a vacuna frente neumococo, isohemaglutininas, respuesta a vacuna frente *Salmonella typhi*, situación clínica y tratamiento. Se compararon los datos epidemiológicos, enfermedades subyacentes, retraso en el diagnóstico, manifestaciones clínicas, pruebas de imagen y de laboratorio entre los pacientes respondedores y no respondedores a vacuna frente *Salmonella typhi* mediante un análisis de variables cualitativas del estadístico T de student o el estadístico exacto de Fisher, así como una comparación de las medias para muestras independientes. El estudio se realizó con el programa estadístico IBM SPSS versión 21.

RESULTADOS

RESULTADOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir una cohorte de pacientes adultos afectos de inmunodeficiencias primarias controlados y seguidos periódicamente por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

Se incluyeron un total de 85 pacientes con IDP. En la tabla nº 1 podemos ver la distribución de los pacientes según la clasificación de 2014 de la Sociedad Europea y el grupo Pan Americano de inmunodeficiencias. Un 54,1% (46) de los pacientes pertenecieron al grupo de reducción de un isotipo de Ig o cadena ligera con células B normales, seguido por el grupo que presentaron reducción de al menos dos Igs con células B normales o disminuidas (33 pacientes, 38,8%)

Tabla nº 1 Clasificación 2014 de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y Grupo Pan Americano de Inmunodeficiencias

Reducción severa de todas las Igs con Células B muy disminuidas o ausentes	2 (2,4%)
Reducción de al menos dos Igs con Células B normales o disminuidas	33 (38,8%)
Reducción de IgG i IgA con IgM normal o alta y Células B normales	3 (3,5%)
Reducción de un isotipo o cadena ligera con Células B normales	46 (54,1%)
Déficit de anticuerpo con Igs y Células B normales	1 (1,2%)

Según los Criterios de Ameratunga, 31 (36,4%) pacientes pertenecieron al grupo de HGSI y 41(48,2%) al grupo de ICV. Dentro del grupo de ICV, 27 pacientes estuvieron dentro del grupo de ICV probable (65,9%) y 14 ICV posible (34,1%). 13 pacientes (15,3%) tuvieron un déficit de IgA de los cuales el 30,8% (4 pacientes) presentaron un déficit de IgG4 sin déficit de IG total y un paciente (7,7%) un déficit de IgG2 y 4 con IgG totales normales.

RESULTADOS

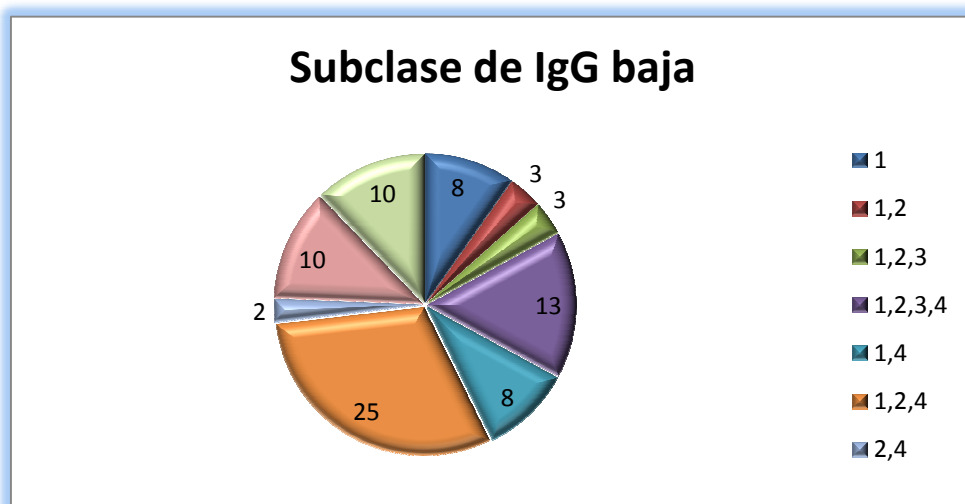
Como se observa en el gráfico n° 1, cuando se analiza el tipo de Ig disminuida, 30 (35,3%) pacientes presentaron únicamente una IgG baja, 21 pacientes (24,7%) presentaron un déficit de IgG, IgA y IgM, 12 pacientes (14,1%) de IgG e IgM y 9 pacientes (10,6%) de IgG e IgA.

Gráfico n° 1 Isotipos deficitarios de inmunoglobulinas



En cuanto a los subclases, observamos que el déficit predominante es el de IgG1, 2, 4 presente en un 20,44 % de los pacientes (25), seguido por el déficit de todas las subclases en un 15,3% (13).

Gráfico n° 2 Subclases de Ig G deficitarias



RESULTADOS

La edad media al diagnóstico de los pacientes fue de 49,4 años, con un predominio del sexo femenino en un 58,8% (50 pacientes). El tiempo de retraso en el diagnóstico constó en la historia clínica en tan solo 32 pacientes (37,6%), con una media de 6,14 años. Un 4,8% de los pacientes tuvieron antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria. En la tabla nº2 podemos ver las características generales de estos pacientes. Un 30,6% de los pacientes fueron fumadores. En lo concerniente a las enfermedades subyacentes, más de la mitad de los pacientes (55,3%) tuvieron enfermedades de base, entre las que destacan la enfermedad respiratoria crónica presente en 26 pacientes (30,6%), las enfermedades del tejido conectivo en 4 (4,7%), la neoplasia en 6 (7,1%) y las neoplasias hematológicas presentes también en 6 pacientes.

Tabla nº 2 Características generales

N	85
Edad (años, media(rango))	49,4 (7-83)
Sexo (masculino)	35 (41,2%)
Retraso en el diagnóstico en años media (n)	6,14 (32)
Historia familiar	4/83 (4,8%)
Tabaco	26 (30,6%)
Alcohol	4 (4,7%)
Enfermedades de base	47 (55,3%)
Enfermedad respiratoria crónica	26 (30,6%)
Enfermedad del tejido conectivo	4 (4,7%)
Hepatopatía	1 (1,2%)
Diabetes mellitus	12 (14,1%)
Diabetes mellitus complicada	2 (2,4%)
Insuficiencia renal crónica	3 (3,5%)
Neoplasia sólida	6 (7,1%)
Leucemia	1 (1,2%)
Linfoma	5 (5,9%)

En cuanto a las manifestaciones clínicas (tabla nº3), las infecciones respiratorias de repetición fueron la manifestación más frecuente, presente en 67 pacientes (78,2%), tanto de vías respiratorias superiores (68,2%), como del tracto respiratorio bajo (67,1%). 44 pacientes (51,8%) habían presentado un episodio de neumonía y 19 (22,4%) más de un episodio. Diecinueve pacientes (22,4%) presentaron otitis de repetición, 8 (9,4%) sinusitis y 14 (16,5%)

RESULTADOS

rinitis. Más de la mitad, el 54,1% (46 pacientes) presentaron clínica de broncoespasmo, y un 28,2% (24) síndrome diarreico, entre los que sólo en 3 pacientes se documentó infección por *Giardia lamblia*. El 10,6% de los pacientes había presentado al menos un episodio de meningitis. En un 20% de los pacientes (17) existía el antecedente de infección microbiológicamente documentada por *S. pneumoniae* y en 24 (28,2%) por bacterias capsuladas, que incluyeron también las causadas por neumococo. En cuanto a las neoplasias, 12 pacientes presentaron durante la evolución o previamente al diagnóstico neoplasias, la mitad de ellos sólidas y la otra mitad hematológicas. Seis pacientes (7,1%) presentaron enfermedades autoinmunes y 2 (2,4%) fueron diagnosticados de sarcoidosis-like y requirieron tratamiento con corticoides. La historia de alergias, en especial medicamentosas, estuvo presente en un 22,4% de los pacientes (19). Veintiún pacientes (24,7%) recibieron tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, de los cuales 17 (81%) por vía endovenosa y 4 (19%) por vía subcutánea

Tabla nº 3: Manifestaciones clínicas

	N=85
Infecciones respiratorias de repetición	67 (78,8%)
Infecciones respiratorias de vías altas	58 (68,2%)
Infecciones respiratorias de vías bajas	57 (67,1%)
Neumonía	44 (51,8%)
Neumonías de repetición	29 (34,1%)
Otitis	19 (22,4%)
Sinusitis	8 (9,4%)
Rinitis	14 (16,5%)
Broncoespasmo	46 (54,1%)
Diarreas	24 (28,2%)
Infección por <i>Giardia lamblia</i>	3 (3,5%)
Meningitis	9 (10,6%)
Infección documentada por neumococo	17 (20%)
Infección documentada por bacterias capsuladas	24 (28,2%)
Neoplasia sólida	6 (7,1%)
Linfoma	6 (7,1%)
Enfermedades autoinmunes	6 (7,1%)
Sarcoidosis-like	2 (2,4%)
PTI	4 (4,7%)
Historia de alergias	19 (22,4%)
Tratamiento	21 (24,7%)

En la tabla nº 4 describimos los hallazgos en las pruebas de imagen y de laboratorio más relevantes. En 73 de los 85 pacientes incluidos en este estudio (85,9%) se realizó TC torácica, un 31,5% tuvieron bronquiectasias, un 6,8% granulomas en distintas localizaciones, un 23,3% adenopatías mediastínicas y/o abdominales de tamaño significativo y en 11 pacientes (15%) se evidenciaron nódulos o micronódulos pulmonares. De los 80 pacientes, 23 (28,7%) tuvieron una espirometría patológica. En este sentido, la media del porcentaje de FEV1 fue de 84,1%, de la FVC de 85,4% y del índice FEV1/FVC del 91,1%. Un 22,9% de los pacientes (n=19) presentaron autoanticuerpos elevados, siendo la alteración más frecuente la elevación de los ANAs, presente en 14 pacientes. En cuanto a la valoración funcional, en 43 pacientes se evaluó la respuesta a la vacuna polisacárida neumocócica, de los que 18 (41,9%) se consideraron no respondedores. De los 59 pacientes a los que se determinaron las isohemaglutininas, un 39% (23 pacientes) tuvieron títulos iguales o inferiores a 1/8. Las concentraciones medias de la IgG, IgA e IGM fueron de 649, 105 y 73mg/dL, respectivamente. Al analizar los linfocitos B y subpoblaciones, destaca que la media del porcentaje de linfocitos B fue del 8,7%, con un porcentaje de linfocitos B memoria del 23,4%, de linfocitos B memoria IgM del 5% y de células B switched del 12,4%. El 90,9% de los 55 pacientes pertenecieron al grupo 1 de linfocitos B memoria IgM. Si analizamos los linfocitos T, en número y porcentaje, observamos que un 48,1 y un 20,4% de los pacientes tuvieron unos valores disminuidos de CD4 y, en el caso de los CD8, un 55,6% y un 16,7% respectivamente. El estudio de células dendríticas se realizó en 37 pacientes y un 43,2% presentaron un número de células dendríticas plasmacitoides disminuido. En 20 pacientes se realizó estudio genético y tres (15%) presentaron mutaciones en el gen que codifica para TACI. Las mutaciones detectadas fueron la S144X, C104R y Y79C.

RESULTADOS

Tabla nº 4 Pruebas de imagen y laboratorio

	n=85
TC patológico	44/73 (51,8%)
Bronquiectasias al diagnóstico o evolución	23/73 (31,5%)
Granulomas por TC	5/73 (6,8%)
Adenopatías por TC	17/73(23,3%)
Nódulos pulmonares por TC	11/73 (15%)
Espirometría patológica	23/80 (28,7%)
FEV1 (%) media; DT (n)	84,11;20 (52)
FEV1 (L) media; DT (n)	2,4;0,8 (54)
FVC (%) media; DT (n)	85,8;16 (50)
FVC (L) media; DT (n)	30,9 (52)
FEV1/FVC (5) media;DT (n)	91,1;15,4 (55)
Autoanticuerpos	19/83 (22,9%)
No respuesta vacuna neumococo	18/43 (41,9%)
No isohemaglutininas	23/59(39%)
IgG (mg/dL) media; DT	649;398,1
IgA (mg/dL) media; DT	105,5;108
IgM (mg/dL) media; DT	73,7;23,2
% Linfocitos media; DT (n)	28,8;8,2 (79)
% Linfocitos B media; DT (n)	8,7;5,2(67)
% Linfocitos B memoria media; DT (n)	23,4 ;20,5 (55)
% Linfocitos B memoria IgM media, DT (n)	5,8(56)
% Linfocitos B transicionales media, DT (n)	5,6;6 (34)
% Linfocitos B switched media, DT (n)	12,4;11,6 (39)
Grupo 1 linfocitos B memoria IgM	50/55 (90,9%)
NºCD4 disminuido	26/54 (48,1%)
%CD4 disminuido	11/54(20,4%)
NºCD8 disminuido	30/54 (55,6%)
%CD8 disminuido	9/54 (16,7%)
Nº Células dendríticas convencionales media; DT (n)	23,1;15,9 (37)
Nº Células dendríticas plasmacitoides media; DT (n)	5,9;3,7 (37)
Células dendríticas plasmacitoides bajas	16/37 (43,2%)

En la tabla nº 5 se expresan los motivos que llevaron a la sospecha diagnóstica, según datos clínicos recogidos en la historia clínica en 79 pacientes. El principal motivo de sospecha fueron las neumonías de repetición que alcanzó un 25,3% de los casos, seguido por las infecciones respiratorias de repetición (sin neumonía), en un 22,4% de los pacientes. A destacar que en 11 pacientes el diagnóstico se realizó de forma casual por alteraciones en analítica realizadas por otros motivos.

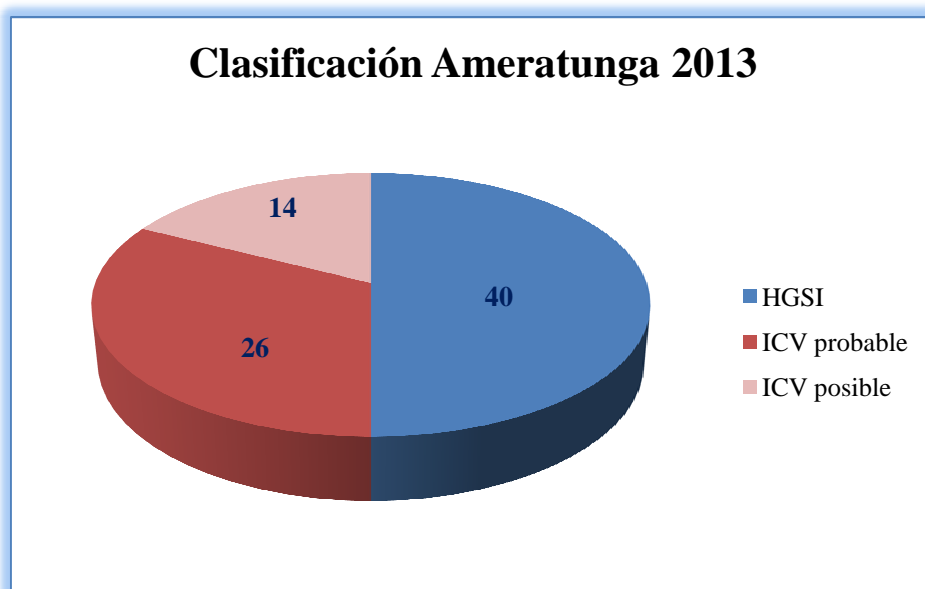
Tabla n°5 Motivo diagnóstico

	79
Infecciones respiratorias de repetición	18 (22,4%)
Neumonía	5 (6,3%)
Neumonías de repetición	20 (25,3%)
Meningitis	5 (6,3%)
Diarreas	8 (10,1%)
Rinitis	1 (1,3%)
Infecciones repetición	2 (2,5%)
Alteraciones cutáneas	2 (2,5%)
Asma	2 (2,5%)
Sd febril	1 (1,3%)
Corioretinitis repetición	1 (1,3%)
Analítica	11 (13,9%)
Sinovitis granulomatosa	1 (1,3%)
Sd tóxico	1 (1,3%)
Esplenomegalia	1 (1,3%)

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar las características clínicas, pruebas de imagen y de laboratorio de los pacientes diagnosticados de hipogammaglobulinemia de significado incierto con los pacientes diagnosticados de inmunodeficiencia común variable, clasificados como probables o posibles, según los criterios de Ameratunga de 2013.

Para el análisis de este objetivo excluimos los pacientes con déficit selectivo de IgA. Estudiamos un total de 71 pacientes, de los cuales 31 (43,7%) pertenecieron al grupo de HGSI y 40 (56,3%) al grupo de ICV. Entre los paciente del grupo con ICV, 26 pacientes cumplieron criterios de ICV probable (65%) y 14 de ICV posible (35%).



Si se realiza un análisis según la clasificación de inmunodeficiencias del 2014 (tabla nº 1) destaca que la mayoría de los pacientes pertenecientes al grupo de HGSI (67,7%) presentaron una reducción de un isotipo o cadena ligera con células B normales, mientras que el 62,5% de los pacientes del grupo de ICV pertenecieron al subgrupo de reducción de al menos dos Igs con células B normales o disminuidas.

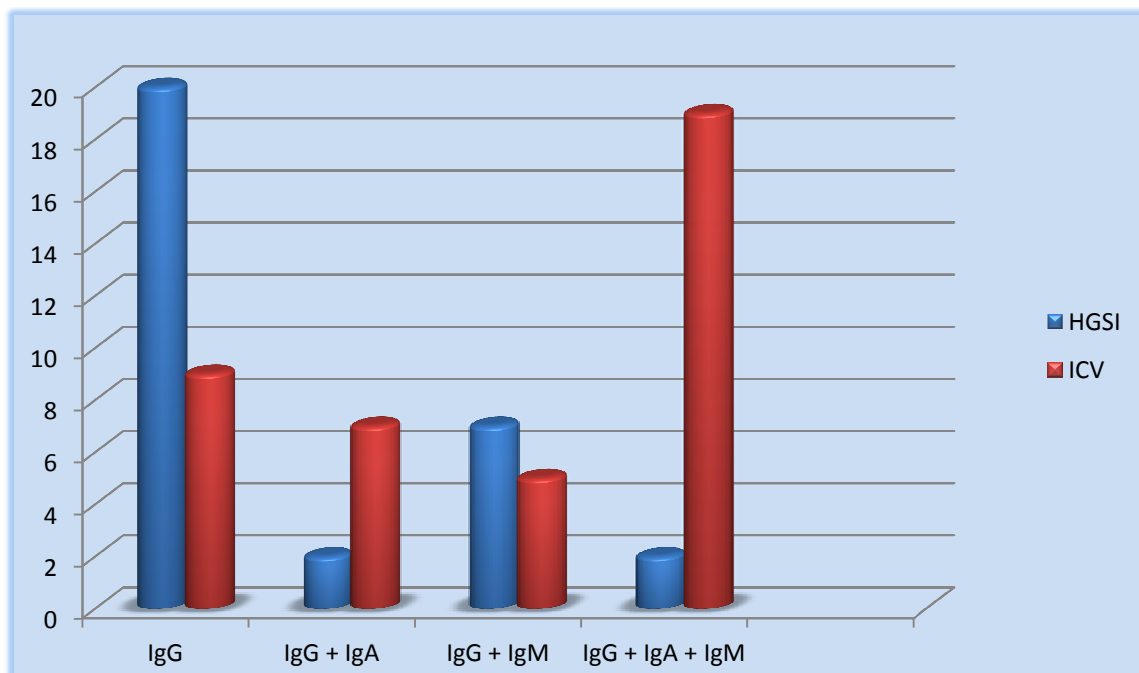
RESULTADOS

Tabla n°1 Clasificación 2014 de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y Grupo Pan Americano de Inmunodeficiencias

	HGSI	ICV
Reducción severa de todas las Igs con Células B muy disminuidas o ausentes	0	2 (5%)
Reducción de al menos dos Igs con Células B normales o disminuidas	8 (25,8%)	25 (62,5%)
Reducción de IgG i IgA con IgM normal o alta y Células B normales	1 (3,2%)	2 (5%)
Reducción de un isotipo o cadena ligera con Células B normales	21 (67,7%)	11 (27,5%)
Déficit de anticuerpo con Igs y Células B normales	1 (3,2%)	0

Al comparar las Igs deficitarias (gráfico n° 1) en el grupo de HGSI predominó el déficit aislado de IgG (20;64,5%) mientras que el déficit predominante en los pacientes afectados de ICV fue el de los tres isotipos, IgG, IgA y IgM presente en un 47,5% (19 pacientes) de los casos.

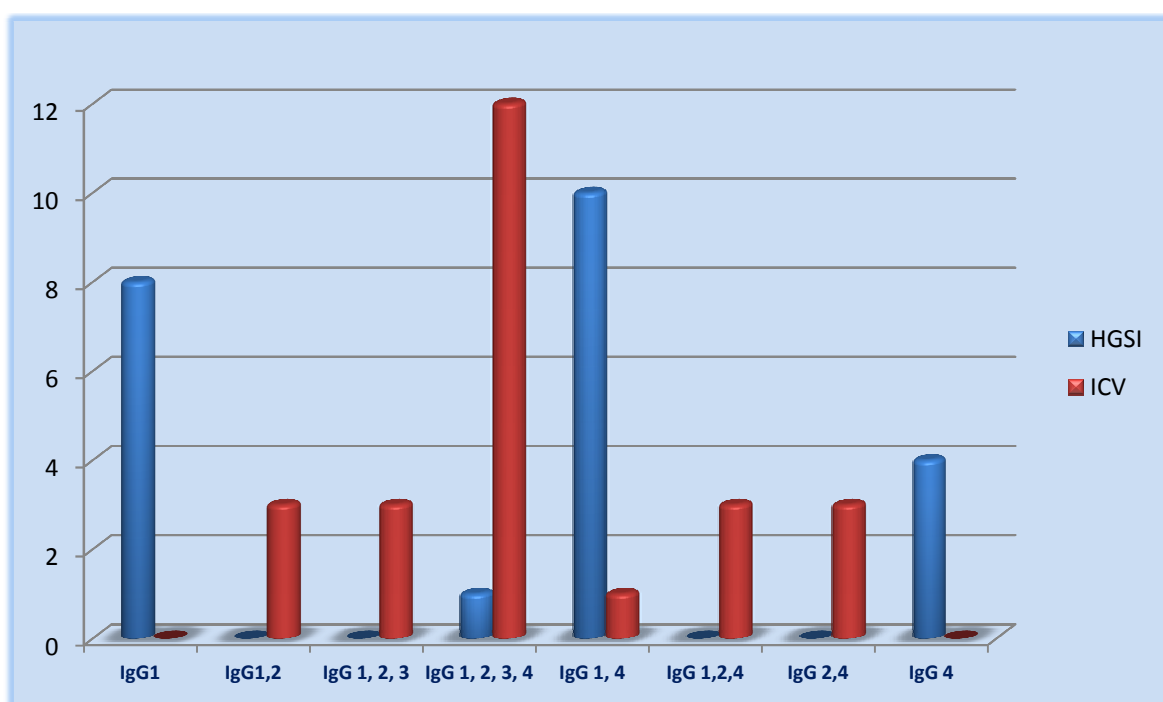
Gráfico n°1 Isotipos deficitarios de inmunoglobulinas



RESULTADOS

Cuando se analizaron con mayor detalle las subclases de IgG deficitarias (gráfico n° 2) en el caso de la HGSI, predominó el déficit combinado de IgG1 y 4 (10;33,3%), seguido por el deficit aislado de IgG1 (8;26,7%); IgG 4 (4;13,3%) y combinados de IgG2 y 4 (1;3,3%) e IgG 1,2,3,4 (1;3,3%). En el grupo de ICV predominó el déficit de todas las subclases (12 pacientes (32,4%)), seguido por los déficits combinados de IgG 1 y 2, Ig G1,2 y 3 y IgG 1,2 y 4 .

Gráfico n° 2 Subclases de Ig G deficitarias



Respecto a las características generales de los dos grupos de estudio (tabla n°2), no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la edad, sexo, retraso al diagnóstico, historia familiar ni en las enfermedades de base. En este sentido, la edad media de los pacientes con HGSI fue de 53,58 años, y de 49,95 años en los afectados de ICV. Los pacientes afectados de HGSI fueron predominantemente varones (51%), mientras que en el grupo de ICV hubo un predominio de las mujeres (60%). El retraso al diagnóstico fue similar en ambos grupos 6,13 y 6,21 años, respectivamente. El porcentaje de pacientes con patología de base fue ligeramente superior en el grupo de pacientes con HGSI 67,75 vs

RESULTADOS

52,2%, así como el porcentaje de enfermedad respiratoria crónica al diagnóstico 41,9 % vs 27,5%.

Tabla n°2 Características generales

	HGSI	ICV	p
N (%) 71	31 (43,7%)	40 (56,3%)	NS
Edad (media(DT))	53,58 (16,9)	49,95 (17,4)	NS
Sexo (masculino)	16 (51,6%)	16 (40%)	NS
Retraso en el diagnóstico en años media (n)	6,13 (15)	6,21 (16)	NS
Historia familiar	0/30	3/39 (7,7%)	NS
Tabaco	8 (25,8%)	12 (30%)	NS
Alcohol	1 (3,2%)	1 (2,5%)	NS
Enfermedades de base	21 (67,7%)	21 (52,5%)	NS
Enfermedad respiratoria crónica	13 (41,9%)	11 (27,5%)	NS
Enfermedad del tejido conectivo	1 (3,2%)	3 (7,5%)	NS
Hepatopatía	1 (3,2%)	0	NS
Diabetes mellitus	4 (12,9%)	8 (20%)	NS
Diabetes mellitus complicada	2 (6,5%)	0	NS
Insuficiencia renal crónica	1 (3,2%)	2 (5%)	NS
Neoplasia sólida	1 (3,2%)	4 (10%)	NS
Leucemia	1 (3,2%)	0	NS
Linfoma	2 (6,5%)	3 (7,5%)	NS

En la tabla n° 3 se describen las manifestaciones clínicas de los pacientes pertenecientes a ambos grupos. Las infecciones respiratorias de repetición predominaron (74,2% para HGSI y 77,5 % para ICV). Únicamente observamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la sinusitis (0, 15,8%), rinitis (3,2%, 23,7%), historia de alergias (9,7%, 33,3%) que prevalecieron en el grupo de pacientes con ICV y la meningitis (22,6%, 2,5%) que fue más frecuente en el grupo con HGSI. El 50% de los pacientes con ICV estaban en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, mientras que sólo un paciente del grupo con HGSI recibía tratamiento.

RESULTADOS

Tabla nº 3 Manifestaciones clínicas

	HGSI n=31	ICV n=40	p
Infecciones respiratorias de repetición	23 (74,2%)	31 (77,5%)	NS
Infecciones respiratorias de vías altas	18 (58,1%)	29 (72,5%)	NS
Infecciones respiratorias de vías bajas	20 (64,5%)	30 (75%)	NS
Neumonía	16(51,6%)	22(55%)	NS
Neumonías de repetición	12 (38,7%)	14(35%)	NS
Otitis	6 (19,4%)	9/39 (23,1%)	NS
Sinusitis	0	6 (15,8%)	0,029
Rinitis	1 (3,2%)	9 (23,7%)	0,019
Broncoespasmo	17 (54,8%)	24 (60%)	NS
Diarreas	4 (12,9%)	14 (35%)	0,053
Infección por <i>Giardia lamblia</i>	0	3 (7,5%)	NS
Meningitis	7 (22,6%)	1 (2,5%)	0,018
Infección documentada por neumococo	9 (29%)	6 (15%)	NS
Infección documentada por bacterias capsuladas	11 (35,5%)	12 (33,3%)	NS
Neoplasia sólida	2 (6,5%)	4 (10%)	NS
Linfoma	2 (6,5%)	4 (10%)	NS
Enfermedades autoinmunes	1 (3,2%)	4 (10%)	NS
Sarcoidosis like	0	2 (5%)	NS
Historia de alergias	3 (9,7%)	12/36 (33,3%)	0,037
Tratamiento	1 (3,2%)	20 (50%)	<0,001

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en lo referente a las pruebas de imagen o de laboratorio (tabla nº 4), a excepción de las concentraciones IgG, que fueron menores en el grupo de ICV con una media de 373,4 mg/dL y de IgA con una media de 76mg/dL. Tampoco destacaron diferencias en el estudio de la subpoblaciones de linfocitos B ni en el recuento de células dendríticas entre ambos grupos.

RESULTADOS

Tabla nº 4 Pruebas de imagen y laboratorio

	HGSI n=31	ICV n=40	P
TC patológico	12/27 (44,4%)	15/39 (38,5%)	NS
Bronquiectasias al diagnóstico o evolución	8/27 (29,6%)	12/39 (30,8%)	NS
Granulomas por TC	2/27 (7,4%)	1/39(2,6%)	NS
Adenopatías por TC	5/26 (19,2%)	10/37 (27%)	NS
Nódulos pulmonares por TC	2/27 (7,4%)	7/39 (17,9%)	NS
Espirometría patológica	10/30 (33,3%)	11/39 (28,2%)	NS
FEV1 (%) media; DT (n)	81,09;18,7 (21)	81,57;27,4 (25)	NS
FEV1/FVC (%) media; DT (n)	87,15;16 (21)	92,9;15,6 (26)	NS
Autoanticuerpos	7/30 (23,3%)	8/40 (20%)	NS
No respuesta vacuna neumococo	10/14 (71,4%)	12/23 (52,2%)	NS
No isohemaglutininas	13/22 (59,1%)	15/28 (53,6%)	NS
IgG (mg/dL) media; DT	717,4;189,6	373,4;127,8	<0,001
IgA (mg/dL) media; DT	185;111,1	76	<0,001
IgM (mg/dL) media; DT	85,73;96,2	55,95;53,4	NS
% Linfocitos B media; DT (n)	8,41;5,8 (26)	9,15;5,1 (32)	NS
% Linfocitos B memoria media; DT (n)	19,73;18,5 (21)	24,71;23,5 (27)	NS
Linfocitos B memoria IgM media, DT (n)	5,17;7,8 (21)	4,85;8,9 (28)	NS
Grupo 1 linfocitos B memoria IgM	20/21 (95,2%)	24/27 (88,9%)	NS
Nº Células dendríticas convencionales media; DT (n)	22,58;10,6 (12)	22,45;18,3 (22)	NS
Nº Células dendríticas plasmacitoides media; DT (n)	6,46;3,7(12)	5,18;3,8(22)	NS
Células dendríticas plasmacitoides bajas	8/12 (66,7%)	10/22 (45,5%)	NS

En cuanto al motivo que llevó al diagnóstico (tabla nº5), éste figuró en la historia clínica en todos los pacientes del grupo con HGSI y en 37 pacientes (92,5%) del grupo con ICV. A destacar en el grupo de HGSI las neumonías de repetición como principal causa de sospecha en un 29% de los casos, y en el grupo con ICV las infecciones respiratorias de repetición (29,7%).

RESULTADOS

Tabla nº 5 Motivo diagnóstico

	HGSI n=31	ICV n=37
Infecciones respiratorias de repetición	6 (19,4%)	11 (29,7%)
Neumonía	2 (6,5%)	2 (5,4%)
Neumonías de repetición	9 (29%)	8 (21,6%)
Meningitis	4 (12,9%)	1 (2,7%)
Diarreas	2 (6,5%)	1 (2,7%)
Infecciones repetición	2(6,5%)	
Urticaria	0	1 (2,7%)
Asma	0	2 (5,4%)
Sd febril	1 (3,2%)	0
Corioretinitis repetición	0	1 (2,7%)
Analítica	4 (12,9%)	6 (16,2%)
Sinovitis granulomatosa	0	1 (2,7%)
Sd tóxico	1 (3,2%)	0
Esplenomegalia	0	1 (2,7%)

2. Comparar las características clínicas y analíticas de los pacientes con Inmunodeficiencias Primarias en dos periodos de tiempo, anterior y posterior al 2009, tras la difusión y divulgación de esta entidad a la comunidad médica del área de influencia de nuestro centro.

Como se puede observar en el gráfico 1, se detectó un aumento de los casos de IDP diagnosticados de novo en el segundo periodo de estudio, a partir de 2009. En efecto, un 63,5% de los 85 casos registrados en nuestra base de datos fueron diagnosticados a partir del año 2009. En el gráfico nº 2 se describe la distribución anual de los nuevos casos.

Gráfico nº 1 Distribución de los casos en los dos períodos a estudio

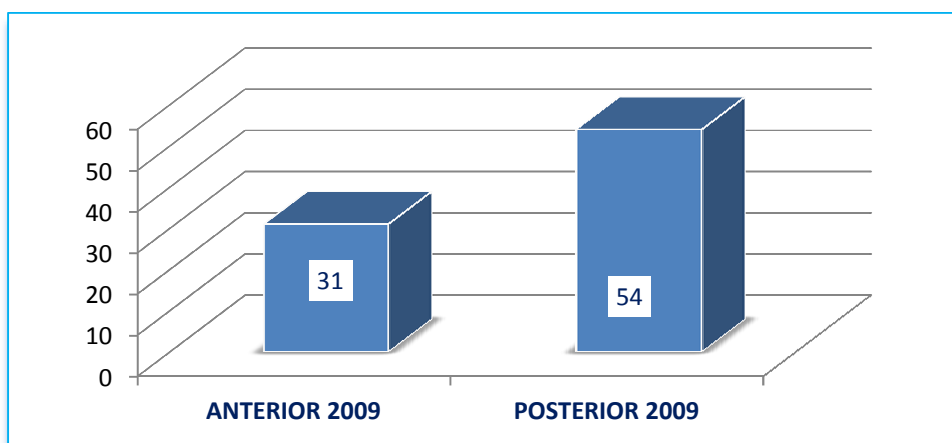
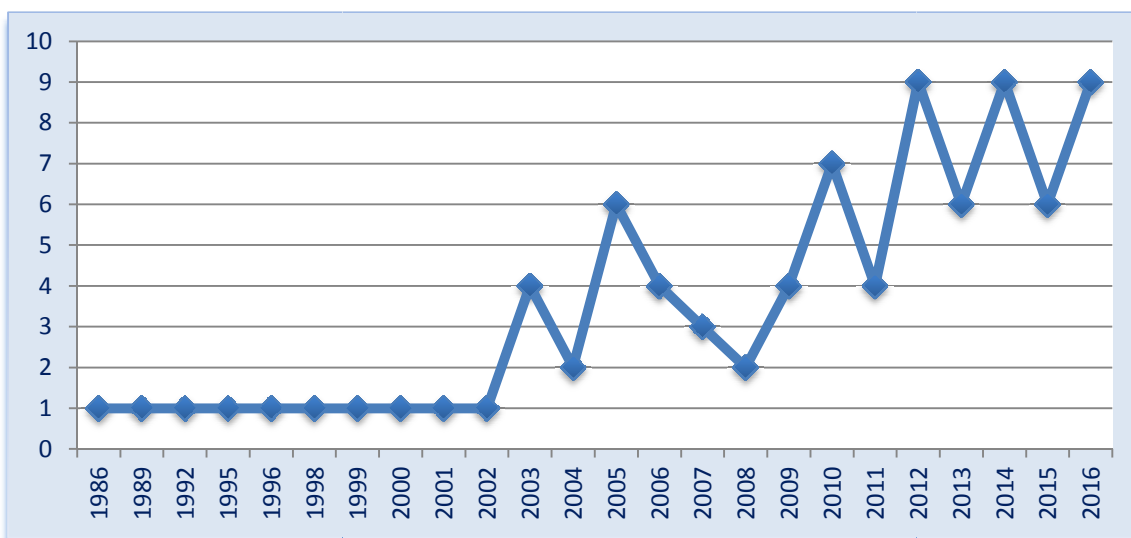


Gráfico nº2: distribución de los casos según año del diagnóstico



RESULTADOS

En cuanto a las características generales de los pacientes (tabla nº 1), observamos que la edad media al diagnóstico fue ligeramente superior en el segundo período, 51,48 vs 45,77 años, así como el porcentaje de mujeres que alcanzó un 64,8% en el segundo período ($p>0,05$). El retraso al diagnóstico, en el segundo período fue menor con una media de 5,77 años, frente a 7,25 años en el primer período, sin tener tampoco significación estadística. Tampoco se hallaron diferencias en las enfermedades subyacentes de los pacientes entre los dos períodos comparados.

Tabla nº 1 Características generales en los dos períodos estudiados.

	ANTERIOR 2009	POSTERIOR 2009	p
N (%) 85	31 (36,5%)	54 (63,5%)	NS
Edad (media(DT))	45,77 (18,01)	51,48 (16)	NS
Sexo (masculino)	16 (51,6%)	19 (35,2%)	NS
Retraso en el diagnóstico en años media (n)	7,25 (8)	5,77 (24)	NS
Tabaco	11 (35,5%)	15 (27,8%)	NS
Alcohol	2 (6,5%)	2 (3,7%)	NS
Enfermedades de base	16 (51,6%)	31 (57,4%)	NS
Enfermedad respiratoria crónica	10 (32,35)	19,6%)	NS
Hepatopatía	0	1 (1,9%)	NS
Diabetes mellitus	3 (9,7%)	9 (16,7%)	NS
Diabetes mellitus complicada	1 (3,2%)	1 (1,9%)	NS
Insuficiencia renal crónica	2 (6,5%)	1 (1,9%)	NS
Neoplasia sólida	2 (6,5%)	4 (7,4%)	NS
Leucemia	0	1 (1,9%)	NS
Linfoma	2 (6,5%)	3 (5,6%)	NS

Si clasificamos los pacientes según los criterios de 2014 de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (tabla nº 2), observamos que el mayor porcentaje de los pacientes en los dos períodos pertenecieron al grupo 2, reducción de al menos dos Igs con células B normales o disminuidas (48,4% en el período anterior al 2009 y 33,3% en el período posterior al 2009), y al grupo 4, reducción de un isotipo o cadena ligera con células B normales (48,2%; 57,4% respectivamente).

RESULTADOS

Tabla n° 2 Clasificación 2014 de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias

	ANTERIOR 2009	POSTERIOR 2009
Reducción severa de todas las Igs con Células B muy disminuidas o ausentes	0	2 (3,7%)
Reducción de al menos dos Igs con Células B normales o disminuidas	15 (48,4%)	18 (33,3%)
Reducción de IgG i IgA con IgM normal o alta y Células B normales	0	3 (5,6%)
Reducción de un isotipo o cadena ligera con Células B normales	15 (48,4%)	31 (57,4%)
Déficit de anticuerpo con Igs y Células B normales	1 (3,2%)	0

Si utilizamos los criterios propuestos por Ameratunga en 2013, y en este caso excluimos los déficits selectivos de IgA, tabla n° 3, predominaron la inmunodeficiencia común variable probable en el primer período y la hipogammaglobulinemia de significado incierto en el segundo período.

Tabla n° 3 Criterios diagnósticos Ameratunga et al.

	ANTERIOR 2009 n=27	POSTERIOR 2009 n=44
Hipogammaglobulinemia de significado incierto	9 (33,3%)	22 (50%)
Inmunodeficiencia común variable probable	13 (48,1%)	13 (29,5%)
Inmunodeficiencia común variable posible	5 (18,5%)	9 (20,5%)

En la tabla 4 resumimos las principales manifestaciones clínicas relacionadas con las inmunodeficiencias, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas a excepción de la infección de *Giardia lamblia* que fue más frecuente en el primer período. A pesar de ello llama la atención un porcentaje superior de infecciones microbiológicamente documentadas por bacterias capsuladas en el primer período de estudio (40,7% vs 18,9%). El porcentaje de pacientes que recibían tratamiento sustitutivo con

RESULTADOS

inmunoglobulinas fue similar en los dos grupos, 25,8% en el período anterior al 2009 y 24,9% en el período posterior al 2009.

Tabla n°4 Manifestaciones clínicas

	ANTERIOR 2009 n=31	POSTERIOR 2009 n=54	p
Infecciones respiratorias de repetición	24/29 (82,8%)	41/54 (75,9%)	NS
Infecciones respiratorias de vías altas	23/31 (74,2%)	35/54 (64,8%)	NS
Infecciones respiratorias de vías bajas	22/29 (75,9%)	34/54 (63%)	NS
Neumonía	19/31 (61,3%)	25 (46,3%)	NS
Neumonías de repetición	12/31 (38,7%)	21/54 (31,5%)	NS
Otitis	5/30 (16,7%)	14/54 (25,9%)	NS
Sinusitis	4/29 (13,8%)	4/54(7,4%)	NS
Rinitis	8/29 (27,6%)	6/54 (11,1%)	0,056
Broncoespasmo	17/31 (54,8%)	29/54 (53,7%)	NS
Diarreas	10/31 (32,3%)	14/54 (25,9%)	NS
Infección por <i>Giardia lamblia</i>	3/31 (9,7%)	0	0,046
Meningitis	3/31 (9,7%)	6/54 (11,1%)	NS
Infección documentada por neumococo	10/31 (32,3%)	7/54 (13%)	NS
Infección documentada por bacterias capsuladas	11/27 (40,7%)	10/53 (18,9%)	NS
Neoplasia sólida	1 (3,2%)	5 (9,3%)	NS
Linfoma	0	4 (7,4%)	NS
Enfermedades autoinmunes	1/31 (3,2%)	5 (9,3%)	NS
Sarcoidosis like	1/31 (3,2%)	1 /54 (1,8%)	NS
Historia de alergias	9/27 (33,3%)	10/53 (18,9%)	NS
Púrpura trombocitopénica idiopática	1/20 (5%)	3/50 (6%)	NS
Tratamiento	8/31 (25,8%)	13/54 (24,1%)	NS

Si analizamos las pruebas de imagen y de laboratorio (tabla n° 5), observamos un porcentaje de bronquiectasias similar en ambos grupos del 27,6% en período anterior al 2009 y de 33,3% en el segundo período. Aproximadamente un 30 % de los pacientes tenían una espirometría patológica en ambos grupos, pero el porcentaje de FEV1 fue significativamente menor en el primer período (71,2% vs 87%). Desde el punto de vista funcional no hubieron diferencias significativas en cuanto a la respuesta frente la vacuna polisacárida de *S. pneumoniae*, ni *S. typhi*, pero si en la producción de isohemaglutininas que fue menor en el segundo período

RESULTADOS

(48,8% vs 16,7%). Observamos un porcentaje menor de linfocitos B en el período anterior al 2009 respecto al 2° período, pero si analizamos el porcentaje de linfocitos B memoria IgM vemos que en el 2° período este fue menor. Así mismo el número de pacientes en el 2° período que pertenecían al grupo 1 según el porcentaje de linfocitos B memoria fue mayor, estas diferencias tuvieron significación estadística. En cuanto a las células dendríticas no observamos diferencias significativas al comparar los dos periodos de estudio.

Tabla n°5 Pruebas de imagen y laboratorio

	ANTERIOR 2009 n=31	POSTERIOR 2009 n=54	p
TC patológico	14/29 (48,3%)	30/44 (68,2%)	NS
Bronquiectasias al diagnóstico o evolución	8/29 (27,6%)	15/44 (33,3%)	NS
Granulomas por TC	2/29 (6,9%)	3/44(6,8%)	NS
Adenopatías por TC	4/29 (13,8%)	13/44 (29,5%)	NS
Nódulos pulmonares por TC	4/29 (13,8%)	5/44 (11,4%)	NS
Helicobacter pylori	1/13(7,7%)	2/48 (4,2%)	NS
Espirometría patológica	9/30 (30%)	14/52 (26,9%)	NS
FEV1 (%) media; DT (n)	71,2%;27,5 (15)	87%; 19 (38)	0,021
Autoanticuerpos	6/30 (20%)	13/53 (24,5%)	NS
No respuesta vacuna neumococo	13/24 (54,2%)	5/19 (26,3%)	0,066
No respuesta vacuna Salmonella	0/1 (0%)	6/11 (54,5%)	NS
No isohemaglutininas	3/18 (16,7%)	20/41 (48,8%)	0,023
IgG media; DT	608;407,6	672;394,6	NS
% Linfocitos B media; DT (n)	5,87;3,59 (23)	10,2;5,27 (44)	0,001
% Linfocitos B memoria media; DT (n)	29,5;23,26 (23)	19;17,36 (32)	0,062
Linfocitos B memoria IgM media; DT (n)	9,47;10,73 (24)	1,66;1,44 (32)	0,002
Grupo 1 linfocitos B memoria IgM	19/24 (79,2%)	31/31 (100%)	0,012
N° Células dendríticas convencionales media; DT (n)	29,1;18,44 (19)	16,88;9,65 (18)	NS
N° Células dendríticas plasmacitoides media;DT (n)	6,56;4,19 (19)	5,22;3,19 (18)	NS
Células dendríticas plasmacitoides bajas	7/19 (36,8%)	9/18 (50%)	NS

El motivo diagnóstico de la inmunodeficiencia fue recogido en un 93% de los pacientes, tabla n° 6. Las infecciones respiratorias de repetición fueron el principal motivo diagnóstico en los ambos períodos. Sin embargo, llama la atención que en el período posterior al 2009, un 22%

RESULTADOS

de los pacientes fueron diagnosticados casualmente por alteraciones analíticas detectadas por otros motivos.

Tabla nº 6 Motivo diagnóstico

	ANTERIOR 2009 n=29	POSTERIOR 2009 n=50
Infecciones respiratorias de repetición	8 (27,6%)	10 (20%)
Neumonía	3 (10,3%)	2 (4%)
Neumonías de repetición	8 (27,6%)	12 (24%)
Meningitis	2 (6,9%)	3 (6%)
Diarreas	2 (6,9%)	6 (12%)
Rinitis	1 (3,4%)	0
Infecciones repetición	0	2 (4%)
Alteraciones cutáneas	1 (3,4%)	1 (2%)
Asma	2 (6,9%)	0
Sd febril	1 (3,4%)	0
Corioretinitis repetición	1 (3,4%)	0
Analítica	0	11 (22%)
Sinovitis granulomatosa	0	1 (2%)
Sd tóxico	0	1 (2%)
Esplenomegalia	0	1 (2%)

3. Comparar las características clínicas y los datos de laboratorio entre los pacientes con y sin bronquiectasias con el fin de hallar datos que nos ayuden a predecir la aparición de las mismas.

En una primera parte de este objetivo incluimos todos los pacientes adultos diagnosticados de IDP en nuestro centro que tenían una TC torácica realizada. Se incluyeron un total de 74 pacientes, de los cuales se evidenciaron bronquiectasias en 21 (28,8%). El 52,4% de los pacientes afectos de bronquiectasias pertenecieron al grupo de reducción de al menos dos Igs con células B normales o disminuidas, seguido por el 38,1% que pertenecieron al grupo de reducción de un isotipo o cadena ligera con células B normales según la clasificación de 2014 de la Sociedad Europea y el Grupo Pan Americano de Inmunodeficiencias Primarias, tabla nº1. Estos datos contrastan con los observados en pacientes sin bronquiectasias en los que observamos que este porcentaje se invierte, un 52,8% pertenecieron al grupo de reducción de un isotipo o cadena ligera con células B normales y un 39,6% al grupo de reducción de al menos dos Igs con células B normales o disminuidas.

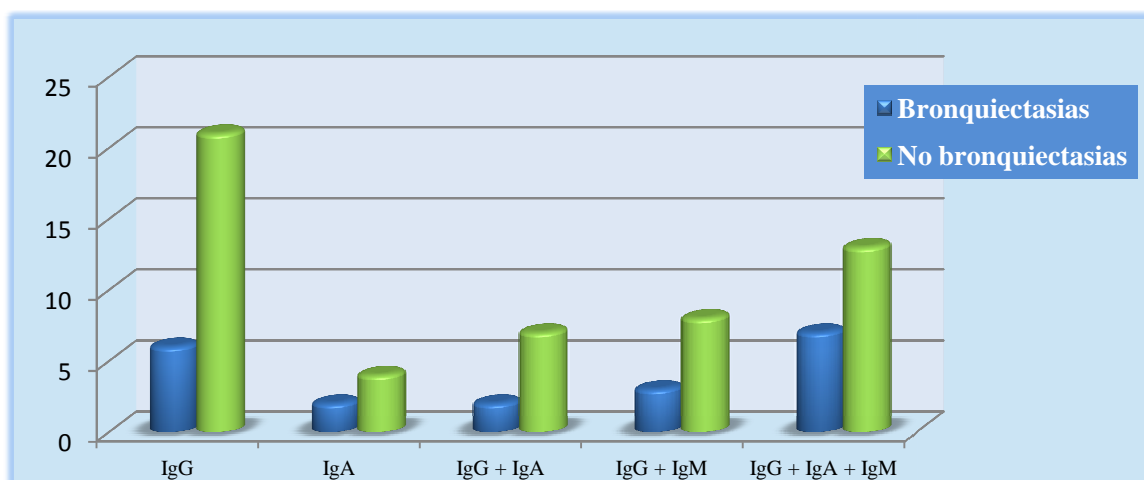
Tabla nº 1 Clasificación 2014 de la Sociedad Europea y el Grupo Pan Americano de Inmunodeficiencias

	Bronquiectasias n=21	No bronquiectasias n=53
Reducción severa de todas las Igs con Células B muy disminuidas o ausentes	2 (9,5%)	0
Reducción de al menos dos Igs con Células B normales o disminuidas	11 (52,4%)	21 (39,6%)
Reducción de IgG i IgA con IgM normal o alta y Células B normales	0	3 (5,7%)
Reducción de un isotipo o cadena ligera con Células B normales	8 (38,1%)	28 (52,8%)
Déficit de anticuerpo con Igs y Células B normales	0	1 (1,9%)

RESULTADOS

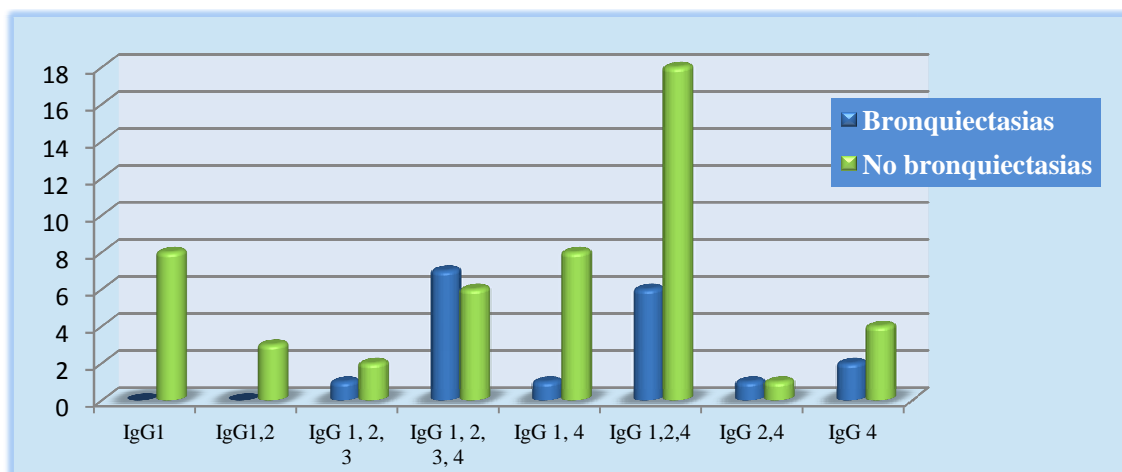
Si analizamos los isotipos deficitarios en los dos grupos, con y sin bronquiectasias, gráfico n°1, observamos que el déficit que predominó en el grupo de bronquiectasias fue el déficit de los tres isotipos (38,1% de los pacientes), mientras que en el grupo sin bronquiectasias predominó el déficit de IgG (39,6%).

Gráfico n° 1 Isotipos deficitarios de inmunoglobulinas



En el grupo con bronquiectasias predominó el déficit de las cuatro subclases de IgG en un 38,9% de los pacientes (7), mientras que en el grupo sin bronquiectasias el déficit de IgG1,2 y 4 fue el más prevalente (36,7% de los pacientes). En el gráfico n° 2 podemos observar la distribución de los déficits de subclases en ambos grupos.

Gráfico n° 2 Subclases de Ig G deficitarias



RESULTADOS

Según se puede observar en la tabla n° 2 no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, sexo o enfermedades de base. Cabe destacar, sin embargo, un mayor tendencia al retraso diagnóstico en el grupo afecto de bronquiectasias que fue de 8,2 años, respecto del grupo sin bronquiectasias que fue de 5,4 años.

Tabla n° 2 Características generales

	Bronquiectasias	No Bronquiectasias	p
N (%) 74	21	53	
Edad (media(DT))	51,8 (16,2)	49,9 (17,8)	NS
Sexo (masculino)	9 (42,9%)	23 (43,4%)	NS
Retraso en el diagnóstico en años media (n)	8,2 (9)	5,4 (19)	NS
Historia familiar	0/21	3/51 (5,9%)	NS
Tabaco	8 (38,1%)	13 (24,5%)	NS
Alcohol	2 (9,5%)	1 (1,9%)	NS
Enfermedades de base	12 (57,1%)	29 (54,7%)	NS
Enfermedad respiratoria crónica	8 (38,1%)	15 (28,3%)	NS
Enfermedad del tejido conectivo	2 (9,5%)	1 (1,9%)	NS
Diabetes mellitus	2 (9,5%)	10 (18,9%)	NS
Diabetes mellitus complicada	1 (4,8%)	1 (1,9%)	NS
Insuficiencia renal crónica	1 (4,8%)	2 (3,8%)	NS
Neoplasia sólida	3 (14,3%)	2 (3,8%)	NS
Leucemia	0	1 (1,9%)	NS
Linfoma	1 (4,8%)	4 (7,5%)	NS

En lo concerniente a las manifestaciones clínicas (tabla n°3) tanto la neumonía como las neumonías de repetición (81% vs 71,78% y 57,1% vs 30,2%), fueron significativamente más prevalentes en el grupo de pacientes con bronquiectasias. Sin embargo no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre las demás manifestaciones clínicas asociadas a la inmunodeficiencia. Cabe destacar que los pacientes con bronquiectasias pertenecieron con mayor frecuencia al grupo clínico 1 (73,7% vs 34,6%; p0,003).

RESULTADOS

Tabla nº 3 Manifestaciones clínicas

	Bronquiectasias n=21	No Bronquiectasias n=53	p
Infecciones respiratorias de repetición	19 (90,5%)	43 (81,1%)	NS
Infecciones respiratorias de vías altas	18 (85,7%)	36 (67,9%)	NS
Infecciones respiratorias de vías bajas	18 (85,7%)	38 (71,7%)	NS
Neumonía	17 (81%)	24 (45,3%)	0,009
Neumonías de repetición	12 (57,1%)	16 (30,2%)	0,031
Otitis	5 (23,8%)	13 (24,5%)	NS
Sinusitis	3 (14,3%)	5 (9,45%)	NS
Rinitis	1 (4,8%)	11 (20,8%)	NS
Broncoespasmo	12 (57,1%)	29 (54,7%)	NS
Diarreas	4 (19%)	14 (26,4%)	NS
Infección por <i>Giardia lamblia</i>	0	3 (5,7%)	NS
Meningitis	0	7 (13,2%)	NS
Infección documentada por neumococo	6 (28,6%)	11 (20,8%)	NS
Infección documentada por bacterias capsuladas	8 (38,1%)	15 (30,6%)	NS
Neoplasia sólida	2 (9,5%)	3 (5,7%)	NS
Linfoma	1 (4,8%)	5 (9,4%)	NS
Enfermedades autoinmunes	3 (14,3%)	2 (3,8%)	NS
Sarcoidosis like	0	2 (3,8%)	NS
Historia de alergias	5 (23,8%)	12 (24%)	NS
PTI	3 (16,7%)	1 (2,3%)	0,062
Tratamiento	9 (42,9%)	12 (22,6%)	NS
Grupo clínico 1	14/19 (73,7%)	18/52 (34,6%)	0,003

En la tabla nº 4 se observan los resultados de las pruebas de imagen y de laboratorio. No se hallaron diferencias significativas ni en la espirometría, ni en la concentración de Igs media, ni en los porcentajes de subpoblaciones de linfocitos B, ni en el número de las células dendríticas.

RESULTADOS

Tabla n°4 Pruebas de imagen y laboratorio

	Bronquiectasias n=21	No Bronquiectasias n=53	p
Granulomas por TC	1/21 (4,8%)	4/49 (8,2%)	NS
Adenopatías por TC	7/21 (33,3%)	10/49(20,4%)	NS
Nódulos pulmonares por TC	3/21 (14,3%)	8/49 (16,3%)	NS
Espirometría patológica	7/20 (35%)	15/52 (28,8%)	NS
FEV1 (%) media; DT (n)	76,5;20,5 (14)	85,1;20 (32)	NS
FVC (%) media; DT (n)	79,5;17,9 (13)	86,5;15,9 (31)	NS
FEV1/FVC (%) media; DT (n)	90,5;15,1 (15)	91;15,9 (34)	NS
Autoanticuerpos	6/20 (30%)	10/53 (18,9%)	NS
No respuesta vacuna neumococo	6/13 (46,2%)	16/27 (59,3%)	NS
No isohemaglutininas	7/14 (50%)	12/38 (28,9%)	NS
IgG (mg/dL) media; DT	556,7;413,7	584,4;288,5	NS
IgA (mg/dL) media; DT	108,5;124,4	111,7;104,7	NS
IgM (mg/dL) media; DT	54,8;51,2	76,9;83	NS
% Linfocitos B media; DT (n)	7,6;5,5(17)	8,7;5,1(44)	NS
% Linfocitos B memoria media; DT (n)	22;20,2(14)	24,9;21,5(37)	NS
% Linfocitos B memoria IgM media; DT (n)	5,6;10,7(14)	5,2;7,3(38)	NS
% Linfocitos B transicionales media, DT (n)	7,5;11,3(7)	4,7;3,8(23)	NS
% Linfocitos B switched media, DT (n)	7,6;8,3(11)	15,2;12,9(24)	0,08
Grupo 1 linfocitos B memoria IgM	11/13(84,6%)	35/38(92,1%)	NS
Nº CDs convencionales media; DT (n)	21;17,1(11)	24,9;16,4(23)	NS
Nº CDs plasmacitoides media; DT (n)	6,2;4(11)	5,7;3,9(23)	NS
Células dendríticas plasmacitoides bajas	6/11 (54,5%)	13/23 (56,5%)	NS

En cuanto al motivo diagnóstico (tabla n° 5), las neumonías de repetición (45%) predominaron en el grupo de pacientes con bronquiectasias mientras que en el caso de los pacientes sin bronquiectasias el diagnóstico analítico casual prevaleció (40%).

RESULTADOS

Tabla nº5 Motivo diagnóstico

	Bronquiectasias n=20	No Bronquiectasias n=50
Infecciones respiratorias de repetición	5 (25%)	13 (26%)
Neumonía	3 (15%)	2 (4%)
Neumonías de repetición	9 (45%)	10 (20%)
Meningitis	0	3 (6%)
Diarreas	0	4 (8%)
Infecciones repetición	1 (5%)	1 (2%)
Alteraciones cutáneas	0	2 (4%)
Asma	0	2 (4%)
Sd febril	0	1 (2%)
Corioretinitis repetición	1 (5%)	0
Analítica	1 (5%)	8 (40%)
Sinovitis granulomatosa	0	1 (2%)
Sd tóxica	0	1 (2%)
Esplenomegalia	0	1 (2%)

En un análisis ulterior se añadieron 16 enfermos controlados en el Hospital Clínic de Barcelona. En total se evaluaron 90 pacientes, 32 (35,6%) con bronquiectasias y 58 (64,4%) sin. Observamos que no hay diferencias en cuanto a la distribución según la clasificación de 2014, ni isotipos, ni subclases respecto el estudio realizado con los pacientes de nuestro centro (tabla nº6, gráfico 3 y 4).

Tabla nº 6 Clasificación 2014 de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y Grupo Pan Americano de Inmunodeficiencias

	Bronquiectasias (n=32)	No bronquiectasias (n=58)
Reducción severa de todas las Igs con Células B muy disminuidas o ausentes	4 (12,5%)	3 (5,2%)
Reducción de al menos dos Igs con Células B normales o disminuidas	17 (53,1%)	22 (37,9%)
Reducción de IgG i IgA con IgM normal o alta y Células B normales	0	3 (5,2%)
Reducción de un isotipo o cadena ligera con Células B normales	11 (34,4%)	29 (50%)
Déficit de anticuerpo con Igs y Células B normales	0	1 (1,7%)

Gráfico nº 3 Isotipos deficitarios de inmunoglobulinas

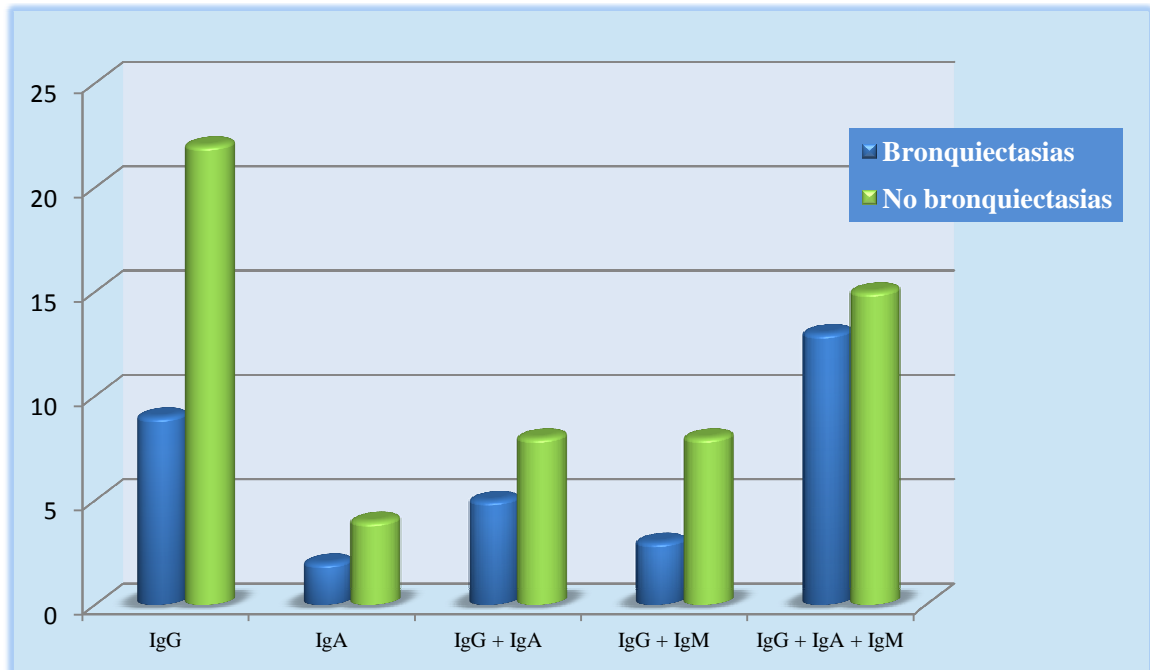
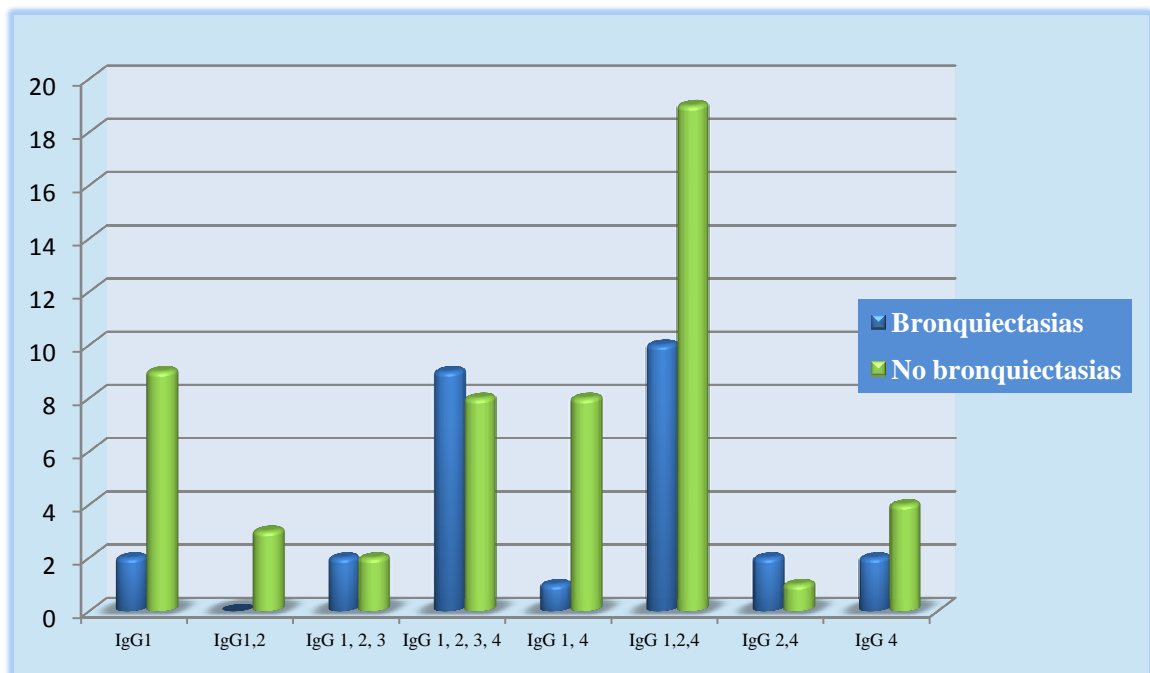


Gráfico nº 4 Subclases de Ig G deficitarias



RESULTADOS

Tampoco observamos diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la edad, sexo o enfermedades de base, tabla n°7.

Tabla n° 7 Características generales

	Bronquiectasias	No Bronquiectasias	P
N (%) 90	32 (35,6%)	58 (64,4%)	
Edad (media(DT))	53,3 (15,2)	49,6 (17,6)	NS
Sexo (masculino)	14 (43,8%)	27 (46,6%)	NS
Retraso en el diagnóstico en años media (n)	8,2 (9)	5,4 (19)	NS
Historia familiar	0/21	3/51 (5,9%)	NS
Tabaco	10 (31,3%)	15 (25,9%)	NS
Alcohol	2 (6,3%)	2 (3,4%)	NS
Enfermedades de base	16 (50%)	30 (51,7%)	NS
Enfermedad respiratoria crónica	12 (37,5%)	16 (27,6%)	NS
Enfermedad del tejido conectivo	2 (6,3%)	1 (1,7%)	NS
Diabetes mellitus	2 (6,3%)	10 (17,2%)	NS
Diabetes mellitus complicada	1 (3,1%)	1 (1,8%)	NS
Insuficiencia renal crónica	1 (3,1%)	2 (3,4%)	NS
Neoplasia sólida	3 (9,4%)	3 (5,2%)	NS
Leucemia	0	1 (1,7%)	NS
Linfoma	1 (3,1%)	4 (6,9%)	NS

En cuanto a las manifestaciones clínicas la neumonía siguió siendo significativamente más frecuente en el grupo afecto de bronquiectasias con un porcentaje de 71,92% frente al 46,6% en el grupo sin bronquiectasias. Las neumonías de repetición aunque más frecuentes en el grupo con bronquiectasias 46,9% frente el 29,3% no tuvieron significación estadística. La meningitis fue significativamente más frecuente en el grupo sin bronquiectasias (12,1% vs 0). Un 62,5% de los pacientes con bronquiectasias estaban en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, mientras que en el grupo sin bronquiectasias sólo estuvieron bajo este tratamiento el 29,3% y estas diferencias fueron estadísticamente significativas, tabla n° 8.

RESULTADOS

Tabla n°8 Manifestaciones clínicas

	Bronquiectasias n=32	No Bronquiectasias n=58	p
Infecciones respiratorias de repetición	30 (93,8%)	45 (78,9%)	0,066
Infecciones respiratorias de vías altas	18 (81,8%)	36 (65,5%)	NS
Infecciones respiratorias de vías bajas	22 (68,8%)	40 (70,2%)	NS
Neumonía	23 (71,9%)	27 (46,6%)	0,021
Neumonías de repetición	15 (46,9%)	17 (29,3%)	0,096
Otitis	8 (25%)	13 (22,4%)	NS
Sinusitis	7 (21,9%)	5 (8,6%)	0,077
Rinitis	2 (6,3%)	11 (19%)	NS
Broncoespasmo	15 (46,9%)	29 (50%)	NS
Diarreas	7 (21,9%)	14 (24,1%)	NS
Meningitis	0	7 (12,1%)	0,048
Infección documentada por neumococo	10 (31,3%)	11 (19%)	NS
Infección documentada por bacterias capsuladas	15 (46,9%)	16 (29,6%)	NS
Neoplasia sólida	2 (6,3%)	3 (5,2%)	NS
Linfoma	1 (3,1%)	5 (8,6%)	NS
Enfermedades autoinmunes	3 (9,4%)	2 (3,4%)	NS
Sarcoidosis like	0	2 (5,1%)	NS
Tratamiento	20 (62,5%)	17 (29,3%)	0,002

Si analizamos los resultados de las pruebas de imagen y de laboratorio, tabla n° 9, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, aunque se constató una tendencia a que los enfermos con bronquiectasias tuvieran una concentración media de IgG2 e IgG3 menor que los pacientes sin bronquiectasias, así como un menor porcentaje de células B switched. (31,3 vs 46,9 mg/dL).

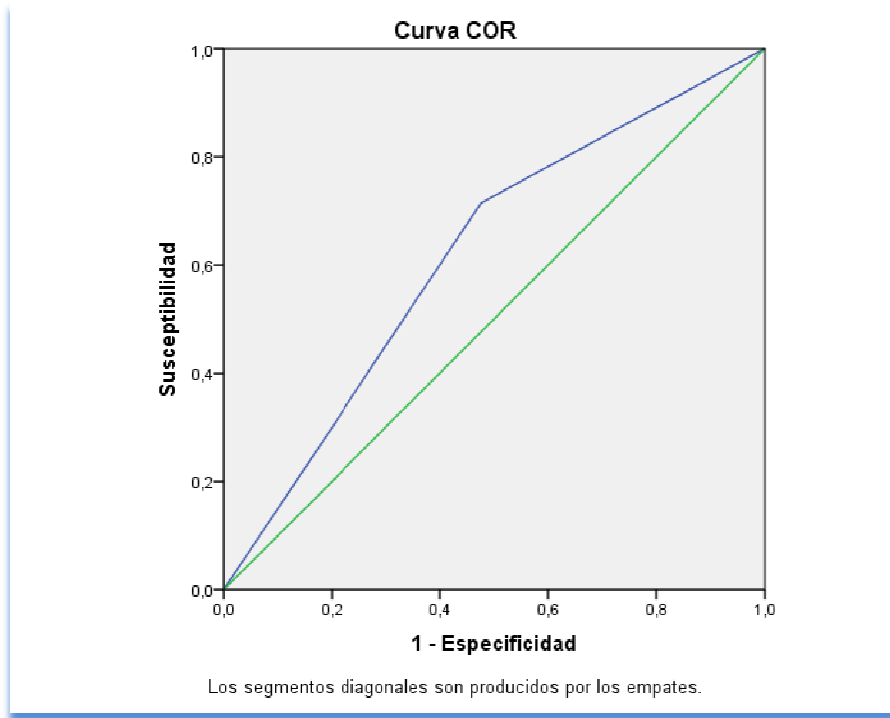
RESULTADOS

Tabla n° 9 Pruebas de imagen y laboratorio

	Bronquiectasias n=32	No Bronquiectasias n=58	p
Espirometría patológica	14/28 (50%)	18/55 (32,7%)	NS
FEV1 (%) media; DT (n)	77,7;19,9 (22)	84,3;19,5 (35)	NS
FVC (%) media; DT (n)	80,6;17,4 (22)	85,1;16,4 (34)	NS
FEV1/FVC (%) media; DT (n)	81,8;17,6 (23)	88,6;17,6 (37)	NS
Autoanticuerpos	6/20 (30%)	10/52 (19,2%)	NS
No respuesta vacuna neumococo	7/14 (50%)	13/29 (44,8%)	NS
No isohemaglutininas	8/19 (42,1%)	14/41 (34,1%)	NS
IgG (mg/dL) media; DT	529,2;352,5	580,6;293,3	NS
IgG 1 (mg/dL) media; DT	330,8;176,6	347;207,2	NS
IgG 2 (mg/dL) media; DT	134,6;106,3	182,5;120	0,078
IgG 3 (mg/dL) media; DT	31,9;31,7	46,4;33,9	0,063
IgG 4 (mg/dL) media; DT	10,2;12,3	14,9;24,3	NS
IgA (mg/dL) media; DT	90,9;105,1	109,5;101,2	NS
IgM (mg/dL) media; DT	56,9;47,2	73;80,5	NS
% Linfocitos B media; DT (n)	6,7;5(28)	7,9;5,4(49)	NS
% Linfocitos B memoria media; DT (n)	21,6;19,8(25)	22,9;21,3(42)	NS
% Linfocitos B memoria IgM media; DT (n)	5,9;9(25)	5,1;7,1(43)	NS
% Linfocitos B transicionales media, DT (n)	7,5;11,3(7)	4,7;3,8(23)	NS
% Linfocitos B switched media, DT (n)	7,6;8,3(11)	15,2;12,9(24)	0,08
Grupo 1 linfocitos B memoria IgM	21/24(87,5%)	40/43(93%)	NS
N° CDs convencionales media; DT (n)	22,8;15,5(17)	24,1;16(25)	NS
N° CDs plasmacitoides media; DT (n)	5,5;3,6(17)	5,6;3,7(25)	NS
Células dendríticas plasmacitoides bajas	8/17 (47,1%)	11/25 (44%)	NS

Realizamos un modelo de regresión logística por el método pasos hacia adelante para analizar las variables predictoras de bronquiectasias en las que la única variable asociada con significación estadística es la neumonía con una OR 2,845 y una significación estadística asociada al índice de Wald de 0,027. En el gráfico n° 1 podemos ver la curva ROC con un área bajo la curva de 0,619.

Gráfico n°1



4. Evaluar la respuesta funcional mediante la titulación de anticuerpos pre y post vacuna *Salmonella typhi* en pacientes adultos afectados de inmunodeficiencias primarias.

Para evaluar la respuesta frente a la vacuna *Salmonella typhi* se incluyeron un total de 21 pacientes, 4 con ICV probable, 6 con ICV posible, 9 con HGSI, 1 con déficit de IgA y 1 con déficit de IgA y de subclases (tabla nº1). Diecinueve (90,5%) de los pacientes estudiados en esta serie, tuvieron unos títulos iniciales indetectables.

Si consideramos como no respondedores aquellos pacientes con un incremento de los títulos de Acs post vacunación menor a cuatro veces el título inicial, 9 pacientes (42,9%) fueron considerados no respondedores, 3 afectados de ICV probable, 1 de ICV posible, 3 de HGSI, 1 de déficit IgA y 1 de déficit de IgA y subclases de IgG. La respuesta frente a la vacuna de neumococo había sido evaluada con anterioridad en 4 de estos 9 pacientes, y tres fueron considerados no respondedores, y uno respondedor. Las respuestas vacunales fueron evaluadas en períodos de tiempo diferentes. Cabe considerar que la situación clínica del paciente con respuesta discordante a ambas vacunas cambió entre la primera y la segunda evaluación. Se detectaron los títulos de isohemaglutininas en 6 de los 9 pacientes, y en uno de ellos la respuesta no fue valorable por pertenecer al grupo sanguíneo AB. Todos ellos presentaron títulos de isohemaglutininas superiores a 1/8. En lo concerniente a la situación clínica en el momento de la determinación de la respuesta frente a

vacuna de *Salmonella typhi*, 4 pacientes (44,4%) presentaban clínica de infecciones respiratorias de repetición. Cuatro (44,4%) de los pacientes no respondedores estaban en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas en el momento de la determinación.

Comparamos los pacientes respondedores con los no respondedores frente a la vacuna de *Salmonella typhi*. El porcentaje de pacientes con HGSI fue mayor en el grupo de respondedores (50% vs 33,3%), tabla nº2. Por el contrario no se hallaron diferencias en cuanto a la edad, sexo o enfermedades de base entre ambos grupos (tabla nº3), ni en las manifestaciones clínicas (tabla nº4), ni pruebas complementarias (tabla nº5). Todos los pacientes que estaban en tratamiento con inmunoglobulinas fueron considerados como no respondedores.

Finalmente se compararon los pacientes con unos títulos de Acs post vacuna de *Salmonella typhi* inferiores y superiores a 10 veces los títulos iniciales y el 71,4% de los pacientes (15), tuvieron un incremento en los títulos de Acs inferior a 10 veces.

El número de pacientes diagnosticados de HGSI en el grupo de baja respuesta aumenta (53,3%), tabla nº6. Sin embargo no hallamos diferencias estadísticamente significativas a propósito de las características generales (tabla nº7), las manifestaciones clínicas (tabla nº8), o las pruebas de laboratorio (tabla nº9) entre ambos grupos.

Tabla n°1 Valoración funcional

	Déficit	Neumococo			Isohemaglutininas			Salmonella					Situación clínica	Tratamiento	
		Fecha	IgG*	Respuesta [†]	Fecha	IgG*	Respuesta	Fecha	IgG*	Títulos pre vacuna	Títulos post vacuna	Respuesta [†]			Títulos x10
1	ICV pro			-	May 2016	449	SI	May 2016	449	<7,4	398	SI	SI	ESTABLE	NO
2	ICV pos	Oct 2012	531	SI	Nov 2013	481	SI	Nov 2015	472	<7,4	9,4	NO	NO	IN. RESP REP	NO
3	HGSI				Feb 2016	922	NO	Mar 2016	922	<7,4	48,5	SI	NO	ESTABLE	NO
4	ICV pro	Abril 2008	915	NO	-	-	-	Oct 2015	1298	8,92	9,96	NO	NO	ESTABLE	SI
5	HGSI			-	Mar 2014	570	SI	Mar 2014	538	<7,4	38,3	SI	NO	IN. RESP REP	NO
6	ICV pro	-		-	Oct 2015	381	SI	Oct 2015	381	<7,4	<7,4	NO	NO	IN. RESP REP	SI
7	HGSI				-	-	NV	Mar 2016	661	<7,4	44,4	SI	NO	ESTABLE	NO
8	HGSI	-		-	Jul 2014	625	SI	Ene 2016	625	<7,4	24,8	NO	NO	ESTABLE	SI
9	HGSI	-		-	-	-	-	Nov 2015	668	<7,4	342	SI	SI	ESTABLE	NO
10	ICV pos	-		-	-	-	NV	Jul 2015	365	<7,4	104	SI	SI	ESTABLE	NO
11	HGSI	-		-	Mar 2016	726	SI	Abr 2016	726	<7,4	41,4	SI	NO	ESTABLE	NO
12	HGSI	-		-	-	-	-	Nov 2015	713	<7,4	68,9	SI	NO	ESTABLE	NO
13	ICV pro			NO	-	-	-	Abr 2016	1020	7,69	27,6	NO	NO	ESTABLE	SI
14	ICV pos	-		-	Feb 2016	445	NO	Ene 2016	445	<7,4	47	SI	NO	ESTABLE	NO
15	HGSI			-	Dic 2014	944	SI	Nov 2015	901	<7,4	25,5	NO	NO	ESTABLE	NO
16	IgA+IgG2+ IgG4	-		-	Jul 2015	918	SI	Jul 2015	918	<7,4	<7,4	NO	NO	IN. RESP REP	NO
17	IgA	Nov 2007	1330	NO	-		-	Nov 2015	978	<7,4	<7,4	NO	NO	ESTABLE	NO
18	IVC pos	-		-	Feb 2016	490	SI	Feb 2016	490	<7,4	407	SI	SI	ESTABLE	NO
19	HGSI	-		-		908	NV	Dic 2015	908	<7,4	<7,4	NO	NO	IN. RESP REP	NO
20	POSIBLE	-		-	Nov 2014	416	SI	Ene 2015	416	<7,4	342	SI	SI	ESTABLE	NO
21	POSIBLE			NO	Nov 2015	469	SI	Nov 2015	469	<7,4	423	SI	SI	ESTABLE	NO

*IgG en el momento de la determinación de la respuesta vacuna

† Respuesta: aumento cuatro veces los títulos de Acs específicos respecto a los iniciales.

RESULTADOS

Tabla n° 2 Tipo de inmunodeficiencia

	Respondedores (12)	No respondedores (9)
Hipogammaglobulinemia de significado incierto	6 (50%)	3 (33,3%)
Inmunodeficiencia común variable probable	1 (8,3%)	3 (33,3%)
Inmunodeficiencia común variable posible	5 (41,7%)	1 (11,1%)
Déficit de IgA	-	1 (11,1%)
Déficit de IgA y subclases	-	1 (11,1%)

Tabla n°3 Características generales

	Respondedores (12)	No respondedores (9)	p
N (%) 21	12 (57,1%)	9 (42,9%)	
Edad (media(DT))	58,5 (9,8)	50,9 (16,6)	NS
Sexo (masculino)	3 (25%)	3 (33,3%)	NS
Historia familiar	1 (8,3%)	0	NS
Tabaco	4 (33,3%)	1 (11,1%)	NS
Enfermedades de base	9 (75%)	4 (44,4%)	NS
Enfermedad respiratoria crónica	5 (41,7%)	16 (27,6%)	NS
Enfermedad del tejido conectivo	0	1 (11,1%)	NS
Diabetes mellitus	4 (33,3%)	1 (11,1%)	NS
Insuficiencia renal crónica	1 (8,3%)	0	NS
Neoplasia sólida	0	0	NS
Linfoma	0	1 (11,1%)	NS

RESULTADOS

Tabla n° 4 Manifestaciones clínicas

	Respondedores (12)	No respondedores (9)	p
Infecciones respiratorias de repetición	11 (91,7%)	7 (77,8%)	NS
Infecciones respiratorias de vías altas	7 (58,3%)	7 (77,8%)	NS
Infecciones respiratorias de vías bajas	8 (66,7%)	6 (66,7%)	NS
Neumonía	7 (58,3%)	3 (33,3%)	NS
Neumonías de repetición	4 (33,3%)	2 (22,2%)	NS
Otitis	4 (33,3%)	3 (33,3%)	NS
Sinusitis	0	0	NS
Rinitis	1 (8,3%)	2 (22,2%)	NS
Broncoespasmo	9 (75%)	5 (55,6%)	NS
Diarreas	4 (33,3%)	2 (22,2%)	NS
Meningitis	1 (8,3%)	0	NS
Infección documentada por neumococo	2 (16,7%)	1 (11,1%)	NS
Infección documentada por bacterias capsuladas	3 (25%)	1 (11,1%)	NS
Neoplasia sólida	1 (8,3%)	0	NS
Linfoma	0	1 (11,1%)	NS
Historia de alergias	2 (16,7%)	2 (22,2%)	
Enfermedades autoinmunes	0	0	NS
Tratamiento	0	3 (33,3%)	0,063

Tabla n°5 Pruebas de imagen y laboratorio

	Respondedores (12)	No respondedores (9)	p
TC patológico	5/11 (45,5%)	8/9 (88,9%)	0,07
Bronquiectasias al diagnóstico o evolución	2/11 (18,2%)	1/9 (11,1%)	NS
Granulomas por TC	1/11 (9,1%)	2 (22,2%)	NS
Adenopatías por TC	2/11 (18,2%)	2 (22,2%)	NS
Helicobacter pylori	1/10(10%)	0	NS
Espirometría patológica	6/11 (54,5%)	6/9 (66,7%)	NS
FEV1 (%) media; DT (n)	85%;21,7 (9)	77,6%; 7,8 (5)	NS
Autoanticuerpos	3/12 (25%)	3/9 (33,3%)	NS
No respuesta vacuna neumococo	0/3 (0%)	3/4 (75%)	NS
No isohemaglutininas	2/8 (25%)	0/7 (0%)	NS
IgG media; DT	566,1;160,4	696;333,1	NS
% Linfocitos B media; DT (n)	11,2;3,5 (10)	7,2;5,5 (7)	NS
% Linfocitos B memoria media; DT (n)	28,3;24,6 (8)	27,2;32,8 (6)	NS
Linfocitos B memoria IgM media; DT (n)	1,7;0,7 (8)	5,1;7,5 (6)	NS
Grupo 1 linfocitos B memoria IgM	8/8 (100%)	5/6 (83,3%)	NS
N° Células dendríticas convencionales media; DT (n)	26;22,1 (8)	33,5;16,3 (2)	NS
N° Células dendríticas plasmacitoides media;DT (n)	5,4;2,7 (8)	6;1,4 (2)	NS
Células dendríticas plasmacitoides bajas	4/8 (50%)	2/2 (100%)	NS

RESULTADOS

Tabla n° 6 Tipo de inmunodeficiencia

	Incremento Acs mayor de 10 (6)	Incremento Acs menor de 10 (15)
Hipogammaglobulinemia de significado incierto	1 (16,7%)	8 (53,3%)
Inmunodeficiencia común variable probable	1 (16,7%)	3 (20%)
Inmunodeficiencia común variable posible	4 (66,7%)	2 (13,3%)
Déficit de IgA	-	1 (6,7%)
Déficit de IgA y subclases	-	1 (6,7%)

Tabla n° 7 Características generales

	Incremento Acs mayor de 10 (6)	Incremento Acs menor de 10 (15)	p
N (%) 21	6 (28,6%)	15 (71,4%)	
Edad (media(DT))	56 (10,4)	54,9 (14,6)	NS
Sexo (masculino)	0	6 (40%)	NS
Historia familiar	0	1 (6,7%)	NS
Tabaco	2 (33,3%)	3 (20%)	NS
Enfermedades de base	5 (83,3%)	8 (53,3%)	NS
Enfermedad respiratoria crónica	3 (50%)	5 (33,3%)	NS
Enfermedad del tejido conectivo	0	1 (6,7%)	NS
Diabetes mellitus	3 (50%)	2 (13,3%)	NS
Insuficiencia renal crónica	1 (16,7%)	0	NS
Neoplasia sólida	0	0	NS
Linfoma	0	1 (6,7%)	NS

RESULTADOS

Tabla n° 8 Manifestaciones clínicas

	Incremento Acs mayor de 10 (6)	Incremento menor de 10 (15)	p
Infecciones respiratorias de repetición	5 (83,3%)	13 (86,7%)	NS
Infecciones respiratorias de vías altas	4 (66,7%)	10 (66,7%)	NS
Infecciones respiratorias de vías bajas	5 (83,3%)	9 (60%)	NS
Neumonía	3 (50%)	7 (46,7%)	NS
Neumonías de repetición	2 (33,3%)	4 (26,7%)	NS
Otitis	2 (33,3%)	5 (33,3%)	NS
Sinusitis	0	0	NS
Rinitis	1 (16,7%)	2 (13,3%)	NS
Broncoespasmo	5 (83,3%)	9 (60%)	NS
Diarreas	2 (33,3%)	4 (26,7%)	NS
Meningitis	0	1 (6,7%)	NS
Infección documentada por neumococo	0	3 (20%)	NS
Infección documentada por bacterias capsuladas	1 (16,7%)	3 (20%)	NS
Neoplasia sólida	0	1 (6,7%)	NS
Linfoma	0	1 (6,7%)	NS
Historia de alergias	2 (33,3%)	2 (13,3%)	NS
Enfermedades autoinmunes	0	0	NS
Tratamiento	0	3 (20%)	NS

Tabla n° 9 Pruebas de imagen y laboratorio

	Incremento Acs mayor de 10 (6)	Incremento menor de 10 (15)	p
TC patológico	3/6 (50%)	4/14 (26,7%)	NS
Bronquiectasias al diagnóstico o evolución	2/6 (33,3%)	1/14 (7,1%)	NS
Granulomas por TC	0/6	3/14 (21,4%)	NS
Adenopatías por TC	1/6 (16,7%)	3/14 (21,4%)	NS
Helicobacter pylori	1/6(16,7%)	0/11	NS
Espirometría patológica	4/5 (80%)	4/15 (73,3%)	NS
FEV1 (%) media; DT (n)	82,5%;28,5 (4)	77,6%; 7,8 (5)	NS
Autoanticuerpos	3/6 (50%)	12/15 (80%)	NS
No respuesta vacuna neumococo	0/2 (0%)	2/5 (40%)	NS
No isohemaglutininas	0/4 (0%)	2/11 (18,2%)	NS
IgG media; DT	477,5;101,8	679,7;271,4	NS
IgG2 media; DT	126,1;14,9	211,4;99,8	0,055
% Linfocitos B media; DT (n)	11,3;3,6 (5)	8,8;5,1 (12)	NS
% Linfocitos B memoria media; DT (n)	27,6;5,2 (4)	27,9;32,5 (10)	NS
Linfocitos B memoria IgM media; DT (n)	1,8;0,6 (4)	3,7;5,6 (10)	NS
Grupo 1 linfocitos B memoria IgM	4/4 (100%)	9/10 (90%)	NS
N° Células dendríticas convencionales media; DT (n)	31;31,6 (4)	25,2;12,3 (6)	NS
N° Células dendríticas plasmacitoides media;DT (n)	4;0,8 (4)	6,5;2,7 (6)	NS
Células dendríticas plasmacitoides bajas	3/4 (75%)	1/6 (16,7%)	NS

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Las IDP están catalogadas dentro del grupo de enfermedades raras. En adultos el grupo de IDP más frecuente es el de déficit predominantemente de anticuerpos. El conocimiento de estas entidades, por parte de los facultativos no dedicados específicamente a ellas, es escaso y este hecho conlleva una baja sospecha diagnóstica. El retraso en el diagnóstico tiene un impacto directo en las manifestaciones clínicas y en la calidad de vida de los pacientes afectados.

La ICV, el déficit de subclases de IgG y el déficit selectivo de IgA aunque son entidades clasificadas como distintas comparten manifestaciones clínicas y mecanismos etiopatogénicos. Por lo tanto el límite entre ellas, aunque claro en las definiciones clásicas, no siempre se corresponde con la práctica clínica. Cabe destacar que en cuanto al déficit de IgA, en este trabajo sólo se han incluido a pacientes sintomáticos

Como objetivo principal de nuestro trabajo hemos realizado una descripción global de la situación actual de los pacientes adultos con IDP que se siguen periódicamente en el Hospital Germans Trias i Pujol.

En este sentido, la mayor parte de los pacientes pertenecen al grupo de reducción de un isotipo o cadena ligera con células B normales, seguido por el grupo de reducción de al menos dos Igs con células B normales o disminuidas, según la Clasificación de 2014 de la Sociedad Europea y el Grupo Pan Americano de Inmunodeficiencias Primarias. La media de edad al diagnóstico es de 49,4 años, superior a la media observada en otros trabajos⁸⁻¹¹, pero cabe destacar que son pocos los estudios que incluyen únicamente población adulta. En cuanto al sexo, y de forma

similar a otras series publicadas, existe un ligero predominio del sexo femenino. El porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de IDP en esta cohorte es bajo, del 4,8%. En el momento del diagnóstico un 30 % de los pacientes presentan enfermedad pulmonar crónica, aproximadamente la misma proporción presentan bronquiectasias y una espirometría patológica. Todo ello traduce un retraso en el diagnóstico y en el inicio de un tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. En cuanto a las manifestaciones clínicas, las infecciones respiratorias de repetición son las más frecuentes, tanto de vías bajas como altas, seguidas por el broncoespasmo y el síndrome diarreico, en sólo un 28,2% se documenta microbiológicamente la infección por bacterias capsuladas. El porcentaje de enfermos con neoplasia sólida y el de pacientes con neoplasia hematológica, en concreto afectados de linfoma, es del 7% para cada uno de ellos, similar al descrito en otros trabajos ^{8,10,51,54-56}. La prevalencia de enfermedades autoinmunes de esta serie es del 7%, y destaca por ser menor a la descrita en la literatura en las que alcanza hasta un 29% ^{9,51,56}. Sin embargo, es importante precisar en este punto la existencia de un factor de confusión que radica en la definición de enfermedad autoinmune y el tipo de entidades que incluyen las diferentes series. En este sentido, casi una cuarta parte de los pacientes del estudio que nos ocupa tienen concentraciones de autoanticuerpos por encima de lo normal y la mayoría de ellos sin traducción clínica. La alteración más frecuente es la presencia de unos ANAs positivos. En cuanto al tratamiento, una cuarta parte de los pacientes está en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, la mayor parte de ellos por vía intravenosa y con buena respuesta clínica. En este sentido es preciso destacar que en los pacientes en tratamiento sustitutivo, la dosificación de inmunoglobulinas es variable, en función del control de la sintomatología y no según únicamente las concentraciones de IgG en plasma. Este criterio conlleva obviamente que las dosis

administradas son variables e incluso pueden diferir en un mismo enfermo a lo largo del año. Se podría decir que el porcentaje de pacientes en tratamiento sustitutivo de la serie a estudio es bajo pero cabe destacar que el grupo investigador de este trabajo realiza un seguimiento de los pacientes con y sin tratamiento, con estrecha vigilancia clínica, radiológica y funcional mediante la realización de TC periódicas y pruebas funcionales respiratorias anuales para detectar precozmente la aparición de lesiones pulmonares tanto anatómicas como funcionales. El análisis minucioso de las pruebas de imagen permite destacar que una cuarta parte de los pacientes presentan adenopatías de tamaño significativo en múltiples territorios aún sin evidencia de malignidad tras el estudio citológico y/o histológico. En lo concerniente a la respuesta funcional de las Igs, un 39% no sintetizan isohemaglutininas adecuadamente y un 41,9% no responden frente a la administración de la vacuna polisacárida de neumococo. En cuanto a las poblaciones de linfocitos B, es de destacar que la gran mayoría de los pacientes de la serie tienen un porcentaje de linfocitos B memoria IgM disminuidos, por lo que este dato no ha sido de ayuda para caracterizar mejor los enfermos de la cohorte. En estudios previos este porcentaje es menor, predominando en aquellos pacientes con ICV y neumonías de repetición o alteraciones tomográficas pulmonares³⁴. El estudio de células dendríticas se ha realizado en un número menor de pacientes, sin embargo el 43,2% tienen un recuento de células plasmacitoides disminuido. Viillard et al.³¹ observaron un número de pCDs disminuido en pacientes con ICV respecto de controles sanos, sin embargo no relacionaron este parámetro con las manifestaciones infecciosas respiratorias. Estudios más recientes han observado una disminución de la concentración de células dendríticas en pacientes con ICV o déficit de subclases de IgG sin observar una alteración en la proporción de cCDs o pCDs⁵⁹. A pesar de los resultados de este

estudio consideramos que se deben incluir en las pruebas de laboratorio que se realizan a los pacientes con IDP adultos tanto el estudio de subpoblaciones de linfocitos B como el de células dendríticas para intentar caracterizar mejor estas entidades. En lo concerniente al estudio de las mutaciones del gen que codifica para TACI denominado TNFRSF13B, éste sólo se pudo realizar en 20 pacientes y resultó positivo en un 15% de los pacientes, porcentaje similar al descrito previamente en la literatura⁴². Las mutaciones de este gen, C104R⁴²⁻⁴⁴ y S144X⁴⁴, han sido descritas previamente en la literatura como mutaciones asociadas a la ICV. Por el contrario la mutación Y79C no ha sido descrita previamente en la literatura. El análisis del gen TNFRSF13B en 210 individuos control reveló la ausencia de dicha mutación, por lo que es poco probable que pueda tratarse de un polimorfismo inocuo del gen. En este estudio el motivo que llevó a la sospecha diagnóstica de IDP son las neumonías de repetición, seguido por las infecciones respiratorias de repetición sin neumonía.

Del total de pacientes adultos con IDP que se controlan en nuestro centro un porcentaje elevado corresponden al grupo de HSGI según los criterios de 2013 de Ameratunga⁶. Como es de esperar la mayor parte de los pacientes con HSGI según la clasificación de la sociedad Europea y el grupo Pan Americano de inmunodeficiencias pertenecen al subgrupo de reducción de un isotipo de Ig o de cadenas ligeras con células B normales. La comparación de los pacientes afectos de HSGI con los pacientes afectos de ICV probable o posible ha permitido observar que no hay diferencias en las características clínicas a excepción de la otitis, la sinusitis y el síndrome diarreico, manifestaciones propias del déficit e IgA, más prevalente en los afectos de ICV probable o posible. Por el contrario la prevalencia de neoplasias y de enfermedades autoinmunes es similar en ambos grupos. Tampoco

existen diferencias en los hallazgos radiológicos. El porcentaje de bronquiectasias al diagnóstico o en el periodo de seguimiento es similar en ambos grupos, alrededor del 30%, así como las alteraciones en la espirometría que están presentes también en un 30% de los pacientes. Tampoco se han podido hallar diferencias entre los dos grupos respecto al porcentaje de linfocitos B, ni subclases, así como tampoco en el número de células dendríticas. Asimismo hemos constatado una buena correlación entre la indicación del tratamiento sustitutivo con Igs que propone la clasificación de Ameratunga y la de la serie a estudio. Así pues, Ameratunga propone que aquellos pacientes con ICV probable, es decir que cumplan los criterios A,B,C o ABD deben recibir tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, y los pacientes con ICV posible puede que requieran o no tratamiento, mientras que en los pacientes con HGSI el tratamiento sustitutivo no será necesario. En nuestro centro la decisión de la indicación del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas no se basa en los criterios de Ameratunga, se fundamenta en una suma de factores clínicos, analíticos y radiológicos. Volviendo a nuestro estudio, de los 40 pacientes con ICV, 20 estaban bajo tratamiento sustitutivo y 18 de ellos (90%) pertenecían al subgrupo de ICV probable. A pesar de la buena correlación de los criterios de Ameratunga con la práctica clínica habitual en la indicación de tratamiento sustitutivo en la ICV, observamos discordancias importantes en el caso de los pacientes con HGSI. En efecto según los resultados de nuestro estudio, los pacientes afectados de HGSI tuvieron características clínicas y analíticas y prevalencia de bronquiectasias similares a los afectados de ICV por lo que el comportamiento similar de ambas entidades debería comportar una estrategia terapéutica similar a la de los pacientes afectados de ICV. Sin embargo el análisis de la evolución a largo plazo de pacientes con HGSI sin tratamiento sustitutivo no muestra una mala evolución, se

caracteriza por una estabilidad clínica lo que indica que probablemente existen algún o algunos factores o aspectos diferenciales entre HGSI y ICV que desconocemos por el momento.

Desde 2009 asistimos a un incremento en el número de nuevos diagnósticos de IDP en adultos en nuestro centro. En efecto, el 63,5% de los pacientes incluidos en la serie corresponden a este periodo. Además se detecta un aumento de pacientes derivados a las consultas externas por sospecha de IDP en este mismo periodo que coincide en el tiempo con una serie de acciones que hemos propulsado desde nuestro centro en pro de la divulgación de dichas entidades. A pesar de que el retraso diagnóstico sigue siendo muy elevado, se asiste a una tendencia en la reducción del mismo desde 2009. Si nos comparamos con el resto de países de la unión europea, el retraso en el diagnóstico en España y en nuestro centro es superior^{12,40,51,57,58}. Este hecho obliga a replantear las futuras estrategias a seguir. En el segundo periodo observamos un incremento en el número de casos diagnosticados por determinación de la concentración de IgG realizada por otros motivos. Este hecho podría reflejar que el aumento de la prevalencia en el segundo periodo es a expensas de pacientes con carga de enfermedad menor. Por el contrario observamos que las manifestaciones clínicas y el porcentaje de pacientes con bronquiectasias no difieren en los dos periodos estudiados. Finalmente destaca un mayor número de pacientes sin isohemaglutininas y con porcentajes de linfocitos B memoria disminuidos en el segundo periodo. La variabilidad de las manifestaciones clínicas, no siempre de índole infecciosa, la formación de los distintos facultativos que atienden a estos pacientes y el hecho de que los sucesivos episodios infecciosos, autoinmunes o neoplásicos no serán atendidos por el mismo médico complica o

dificulta el diagnóstico precoz de las IDP en adultos. A este hecho se le añade la diversidad de las especialidades y de los grados de dedicación de los diferentes facultativos que atienden pacientes con IDP que hace que el seguimiento y tratamiento de estos pacientes sea muy dispar⁵². Por este motivo es importante la creación de unidades multidisciplinares especializadas y la unificación de protocolos asistenciales.

Dadas las complicaciones potencialmente graves de los pacientes con diagnóstico tardío de IDP que conllevan una mala calidad de vida de los pacientes y un consumo importante de recursos derivados de la enfermedad respiratoria crónica y la mayor fragilidad de los mismos es imperativo diseñar intervenciones que no sólo incidan en nuestro colectivo médico más próximo (centros de atención primaria y residentes en formación). Es evidente que la relación con atención primaria y con los hospitales comarcales del área debe ser más estrecha, fomentando la formación continuada, para que el índice de sospecha diagnóstica, que ha aumentado en los últimos años, siga esta misma tendencia pero también es imprescindible aumentar el conocimiento de estas entidades en la Universidad. En la actualidad en el grado de Medicina se hace una somera descripción de estas entidades en adultos, sin concederle la importancia que creemos se le debería otorgar. Por todo ello consideramos necesario ampliar nuestra área de influencia incidiendo en los programas docentes pregrado de nuestra facultad y a nivel de postgrado creando algún curso, módulo o incorporando este tema a algún máster en el colegio de médicos.

La afectación pulmonar en los pacientes adultos con inmunodeficiencias primarias es la que condiciona una mayor morbimortalidad⁵⁵ y un mayor deterioro de

la calidad de vida ⁶⁰. Entre un 23 y un 47 % de los pacientes con ICV presentan bronquiectasias ^{10,51,56,61}. En relación a la afectación pulmonar, en el artículo de revisión de Verma se aconseja la realización de una TC torácica al diagnóstico y posteriormente cada 5 años para objetivar afectación estructural pulmonar, así como la realización de espirometrías anuales para detectar precozmente alteraciones funcionales⁶². Son escasos los trabajos que intentan relacionar la afectación pulmonar y más concretamente las bronquiectasias con factores clínicos o analíticos. Me gustaría destacar el trabajo de Gathmann en el que se incluyen 2.212 pacientes del registro europeo de inmunodeficiencias, tanto adultos como niños⁵¹. Gathmann asocia las bronquiectasias a concentraciones menores de IgM y a un mayor retraso del diagnóstico. En el trabajo de Brent, en el que se incluyen 801 pacientes con hipogammaglobulinemia, todos ellos adultos, los únicos factores de riesgo asociados a bronquiectasias son las infecciones respiratorias de repetición y el retraso en el inicio del tratamiento sustitutivo⁶¹.

En la serie que nos ocupa la prevalencia de bronquiectasias es similar a la descrita en la literatura, y alcanza un 30% ^{10,51,56,61}. En un primer análisis en el que incluimos sólo los pacientes controlados en nuestro centro, hallamos las neumonías y las neumonías de repetición como factores asociados a las bronquiectasias. Al aumentar la muestra y añadir los enfermos del Hospital Clínic, sólo la neumonía continua manteniendo significación estadística y por el contrario la meningitis es más frecuente en aquellos pacientes sin bronquiectasias. Este último dato probablemente está exento de significación dado el escaso número de pacientes. Al realizar el análisis de regresión logística la neumonía es el único factor predictor de bronquiectasias. El retraso al diagnóstico es mayor en el grupo de pacientes con bronquiectasias, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. En cuanto a los parámetros de

laboratorio hallamos que los pacientes con bronquiectasias tienen una tendencia a presentar una concentración media de IgG2 e IgG3 menor. Estudios previos han relacionado el déficit de subclases IgG2 y IgG4 con bronquiectasias en pacientes con IDP pero no el déficit de IgG3⁶³⁻⁶⁵. Al igual que en el estudio de Yazdani no hallamos diferencias en el porcentaje de linfocitos B totales entre los dos grupos, aunque en nuestro caso, no analizamos el número absoluto de linfocitos ya que se analizó sólo el porcentaje⁶⁶. Observamos una tendencia a una disminución del porcentaje de linfocitos B switched en el grupo de pacientes con bronquiectasias, aunque sin significación estadística. Es necesario realizar un estudio con un mayor número de enfermos para confirmar estos datos. Diversos estudios han evidenciado que el tratamiento sustitutivo precoz con inmunoglobulinas disminuye el riesgo de neumonías⁶⁷ y la progresión de la lesión pulmonar crónica⁶⁸. Por todo ello es importante un diagnóstico precoz tanto de las IDP como de las bronquiectasias para iniciar precozmente el tratamiento sustitutivo y así mejorar el pronóstico y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En cuanto a la valoración de la respuesta de la vacuna de *Salmonella typhi* cabe destacar unos títulos de Acs específicos pre vacunales bajos, incluso en aquellos pacientes en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. Este hecho facilita una mejor interpretación de la respuesta vacunal a este microorganismo. Cabe destacar que ninguno de los pacientes en tratamiento sustitutivo fue respondedor, pese a ello no hay estudios que evalúen la eficacia de esta vacuna en pacientes en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. En lo concerniente a la correlación con la clínica del paciente, observamos que existe una buena correlación entre las infecciones respiratorias de repetición y la respuesta vacunal en aquellos pacientes sin tratamiento sustitutivo. Todos los pacientes no

respondedores, a excepción de uno, estaban sintomáticos. Al comparar las manifestaciones clínicas y las pruebas de imagen o de laboratorio entre los paciente considerados como respondedores o no respondedores no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El número bajo de la muestra creemos que es un factor clave para los resultados obtenidos. En nuestra serie, la respuesta a esta vacuna no discrimina entre hipogammaglobulinemia y ICV a diferencia del estudio previo multicéntrico español ⁵⁰, en el los autores concluyen que un incremento en los títulos posvacunales superior a 10 veces permite diferenciar los pacientes con hipogammaglobulinemia de los afectados de ICV. A la luz de estos resultados, consideramos que son necesarios estudios que incluyan un mayor número de pacientes para evaluar el valor que aporta la respuesta frente a la vacuna de la Salmonella en los pacientes con hipogammaglobulinemia.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La mayor parte de los pacientes de la serie pertenecen al grupo de reducción de un isotipo o cadena ligera con células B normales. El diagnóstico se realiza en la quinta década de la vida. Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta enfermedad pulmonar crónica y/o bronquiectasias al diagnóstico. Más de un tercio de los pacientes presenta alteración en la respuesta funcional de síntesis de anticuerpos valorada mediante la determinación de isohemaglutininas o la respuesta frente a vacunas polisacáridas. Una cuarta parte de los pacientes requiere tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas.

La diferenciación entre HGSI y ICV que propone Ameratunga no discrimina según este estudio entre entidades clínicamente distintas. A pesar de ello, el tratamiento conservador de los pacientes catalogados de HGSI no comporta un peor pronóstico por lo que es muy probable que exista algún aspecto diferencial entre ambas entidades que desconocemos por el momento.

La divulgación de las IDP al colectivo médico a partir del año 2009 coincide con un aumento en el número de diagnósticos y una tendencia a la disminución del retraso al diagnóstico de la IDP por déficit de síntesis de anticuerpos en nuestra área de influencia. A pesar de ello el perfil clínico, analítico y radiológico de los pacientes no ha cambiado. Un elevado porcentaje de los pacientes tiene daño pulmonar crónico al diagnóstico

CONCLUSIONES

La prevalencia de bronquiectasias en la serie es del 30%. La neumonía como antecedente o durante el seguimiento es el único factor predictor de bronquiectasias en esta serie. Los pacientes con bronquiectasias tienden a presentar unas concentraciones menores en suero de IgG2 e IgG3 y un mayor retraso en el diagnóstico.

Ninguno de los pacientes en tratamiento sustitutivo responde frente a la vacuna de *Salmonella typhi*. Los pacientes sin tratamiento sustitutivo estables clínicamente responden más frecuentemente que los pacientes sintomáticos. La respuesta frente a la vacuna de *Salmonella typhi* no discrimina entre ICV y HGSI.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA RECOGIDA DE DATOS

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN ADULTOS

CENTRO	FECHA			
NOMBRE	NHC			
EDAT DX	FECHA DE NACIMIENTO			
SEXO				
AÑO DEL DIAGNÓSTICO				
TIPO DE IDP	PROGRESIÓN A OTRA IDP			
CLASSIFICACIÓN 2011				
1	Disminución todas Igs (A, M, G) con disminución severa C.B.(<1%)			
2	Disminución de al menos dos Ig con C.B normales o bajas			
3	Disminución de IgA y IgG. con IgM normal o alta y C.B. normales			
4	Disminución una Ig o subclase con C.B normales			
5	Deficit producción de Ac con Igs y C.B. normales			
DIAGNOSTICO 2013				
1.Hipogammaglobulinemia de significado incierto				
2.Posible ICV				
3. Probable ICV				
RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO (años)				
ENFERMEDADES ASOCIADAS:				
IAM	SI NO			
INSUFICIENCIA CARDÍACA	SI NO			
ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	SI NO			
PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR	SI NO			
DEMENCIA	SI NO			
ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA	SI NO			
ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO	SI NO			
HEPATOPATÍA CRÓNICA	SI NO			
DIABETES	SI NO			
DIABETES COMPLICADA	SI NO			
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	SI NO			
TUMOR SÓLIDO	SI NO			
LEUCEMIA	SI NO			
LINFOMA	SI NO			
SIDA	SI NO			
HÁBITOS TÓXICOS:				
TABACO	SI NO	ALCOHOL	SI NO	OTRAS
DROGAS				
HISTORIA FAMILIAR DE IDP:				SI NO

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN ADULTOS

MARCADORES TUMORALES:

AFP CEA B2MICROGLOBULINA CA19.9
 CA15.3 CA.125 PSA

P.IMMUNOLÒGICO:

Ac Antitejido
 ANCAS
 Ac Antitiroidals
 Perfil celíaca
 Ac antifosfolipidos
 ANA

RESPUESTA VACUNA NEUMOCO SI NO NO REALIZADA
 ISOHEMATOAGLUTININAS SI NO NO REALIZADA
 VIH POSITIVO SI NO NO REALIZADA
 RESPUESTA VACUNA SALMONELLA SI NO NO REALIZADA

LINFOCITOS

B TOTALES
 IgM memoria

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Plasmacitoides
 Convencionales

ESTUDIO GENÉTICO

Normal Alterado No realizado

INMUNOGLOBULINAS:

	IgA	IgM	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
DIAGNÓSTICO							
MÍNIMAS							
MÁXIMAS							

C3

C4

TRATAMIENTO: SI NO

FECHA DE INICIO

FÁRMACO

MOTIVO DE DIAGNÓSTICO:

ANEXO 2: HOJA SEGUIMIENTO PACIENTES

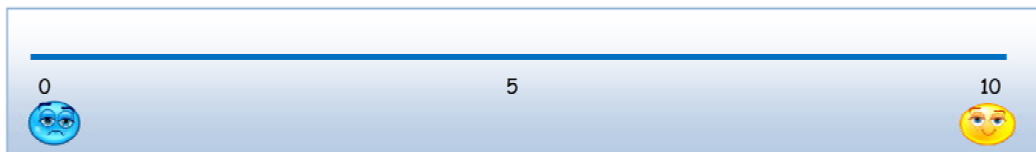
HOJA SEGUIMIENTO PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA ADULTOS

NOMBRE Y APELLIDOS:
FECHA

NHC

	MES	MES	MES	MES	MES	MES
FIEBRE						
FARINGITIS						
RINITIS						
TOS						
OTITIS						
DIARREAS						
OTROS						
INGRESOS						
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO						
¿CÓMO SE HA ENCONTRADO?	0 5 10	0 5 10	0 5 10	0 5 10	0 5 10	0 5 10

¿CÓMO SE HA ENCONTRADO DESDE LA ÚLTIMA VISITA?



ANEXO 3

 **sessió clínica hospitalària**



Presenta

María Luisa Pedro-Botet

Unitat de Malalties Infeccioses, Medicina Interna

Ponents

Estíbaliz Ruiz

LIRAD

Lourdes Mateu

Unitat de Malalties Infeccioses, Medicina Interna

Ignasi García

Servei de Pneumologia

Anna Ester Condins

Banc de Sang i Teixits

María Méndez

Servei de Pediatria

Pilar Plana

Hospital de Dia Polivalent

salad'actes
dijous 18 març



Germans Trias i Pujol
Hospital
Institut Català de la Salut

**Aquesta sessió clínica
està acreditada
per Formació Continuada.**

A partir de les 15:15 hores,
el personal que assisteixi a la sessió,
no quedarà registrat.

ANEXO 4



Germans Trias i Pujol
Hospital



Institut Català
de Salut

Formació contínua

Programa de l'activitat

Activitat IMMUNODEFICIENCIES PRIMÀRIES: QUE NO SE T'ESCAPIN!....

Codi

Pendent

Objectiu general (almenys 1)

1.- Fomentar la sospita clínica i el diagnòstic precoç de l'Immunodeficiència Primària tant en el nen com en l'adult

2.- Actualitzar els coneixements epidemiològics, immunològics, genètics, diagnòstics, preventius i terapèutics sobre les immunodeficiències primàries

Objectius específics (2 o 3)

1.- Conèixer les manifestacions clíniques i complicacions evolutives de les diferents immunodeficiències primàries

2.- Conèixer els criteris diagnòstics de les immunodeficiències primàries

3.- Saber quan i perquè és necessari un estudi genètic

4.- Quins malalts es beneficien de tractament substitutiu amb immunoglobulines per via intravenosa o subcutània?. Com i quan administrar-les?. Seguretat

5.- Bases de la vacunació en aquests malalts

Contingut

- Bases immunològiques i genètiques de les Immunodeficiències Primàries (Dra. Aina Teniente del S. d'Immunologia; Dr. I. Blanco del Programa d'Assessorament i Genètica Clínica)

- Manifestacions Clíniques de les principals Immunodeficiències Primàries en el nen i en l'adult (Dra. M. Méndez del S. de Pediatria, Dra L. Mateu i Dra. ML. Pedro-Botet de la Unitat de Malalties Infeccioses)

- Les immunodeficiències Primàries i la Hematologia (Dra. E. Alonso de la U. De Banc de Sang i Dra. M. Moreno del Servei d'Hematologia)

- Les vacunes com a prevenció i com eina per caracteritzar millor les Immunodeficiències Primàries (M. Méndez del S. de Pediatria)

- Immunoglobulines: preparats disponibles i seguretat (Dra. M. Bosch del S de Farmàcia i A. Barriocanal del S de Farmacologia Clínica)

-

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Haynes BF, Fauci AS. Introducción al sistema inmunitario. En: Fauci AS, Braunwald E. Harrison: Principios de Medicina Interna. Madrid: Mc Graw-Hill, 1998; 1991-2017.
2. Eiras, P, Castañar JL, Franco A. Introducción al sistema inmune. Manual de consulta rápida en Atención Primaria. Madrid: PBM,2002; 9-17 .
3. Matamoros N. Inmunodeficiencias primarias y secundarias. En: Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. Madrid: Elsevier España, 2000; 2751- 2763.
4. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014 Apr 22;5:162.
5. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999 Dec;93(3):190-7.
6. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2013 Nov;174(2):203-11.
7. Iglesias Alzueta J, Matamoros Florí N. Common variable immunodeficiency. Review. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2001 May-Jun;29(3):113-8.

8. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients: *Clin Immunol*. 1999 Jul;92(1):34-48.
9. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008 Jul 15;112(2):277-86.
10. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008 May 15;46(10):1547-54.
11. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):77-85.
12. Gathmann B, Goldacker S, Klima M, Belohradsky BH, Notheis G, Ehl S, Ritterbusch H, Baumann U, Meyer-Bahlburg A, Witte T, Schmidt R, Borte M, Borte S, Linde R, Schubert R, Bienemann K, Laws HJ, Dueckers G, Roesler J, Rothoefl T, Krüger R, Scharbatke EC, Masjosthusmann K, Wasmuth JC, Moser O, Kaiser P, Groß-Wieltsch U, Classen CF, Horneff G, Reiser V, Binder N, El-Helou SM, Klein C, Grimbacher B, Kindle G. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol*. 2013 Aug;173(2):372-80
13. Weiler CR, Bankers-Fulbright JL. Common variable Immunodeficiency: Test indications and Interpretations. *Mayo Clin Proc*. 2005 Sep;80(9):1187-200.
14. Pereira LF, Sapiña AM, Arroyo J, Viñuelas J, Bardají RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain. More than we thought. *Blood*. 1997 Jul 15;90(2):893.
15. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N et al. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang*. 1986;50(2):81-6.
16. Chipps BE, Talamo RC, Winkelstein JA. IgA deficiency, recurrent pneumonias, and bronchiectasis. *Chest*. 1978 Apr;73(4):519-26.

17. Gutierrez MG, Kirkpatrick CH. Progressive immunodeficiency in a patient with IgA deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997 Oct;79(4):297-301.
18. Litzman J, Burianova M, Thon V, Lokaj J. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in a 16 year old boy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1996 Jul-Aug;24(4):174-6.
19. Español T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM. Development of common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996 Sep;80(3 Pt 1):333-5.
20. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafò V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996 Oct;77(4):333-6.
21. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr.* 1997 Aug;131(2):306-8.
22. Iizuka M, Itou H, Sato M et al. Crohn's disease associated with selective immunoglobulin a deficiency. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Aug;16(8):951-2.
23. Söderström T, Söderström R, Avanzini A, Brandtzaeg P, Karlsson G, Hanson LA. Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1987;82(3-4):476-80.
24. Aucouturier P, Lacombe C, Bremard C et al. Serum IgG subclass levels in patients with primary immunodeficiency syndromes or abnormal susceptibility to infections. *Clin Immunol Immunopathol.* 1989 Apr;51(1):22-37.
25. Aucouturier P, Mariault M, Lacombe C, Preud'homme JL. Frequency of selective IgG subclass deficiency: a reappraisal. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992 Jun;63(3):289-91.

26. Herrod HG. Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr*. 1993 Dec;5(6):696-9.
27. Hanson LA, Söderström R, Avanzini A, Bengtsson U, Björkander J, Söderström T. Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 1988 May;7(5 Suppl):S17-21.
28. Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB et al. Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 1997 Jun;108(3):477-83.
29. Plebani A, Monafo V, Avanzini MA, Ugazio AG, Burgio GR. Relationship between IgA and IgG subclass deficiencies: a reappraisal. *Monogr Allergy*. 1986;20:171-8.
30. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl J Med*. 1981 Jun 11;304(24):1476-7.
31. Viallard JF, Camou F, André M, et al. Altered dendritic cell distribution in patients with common variable immunodeficiency. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1052-5.
32. Martinez Pomar N, Raga S, Ferrer J et al. Elevated serum interleukin-12p40 levels in common variable immunodeficiency disease and decreased peripheral blood dendritic cells: analysis of IL-12p40 and interferon- γ gene. *Clin Exp Immunol*. 2006 May;144(2):233-8.
33. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med*. 2003 Apr 7;197(7):939-45.
34. Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Feb;115(2):412-7.

35. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002 Mar 1;99(5):1544-51.
36. Piqueras B, La venue-Bombled C, Galiccier L, Galicier L, Bergeron-Van Der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, Debré P, Schmitt C, Oksenhendler E. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol*. 2003 Sept;23(5):385-400.
37. Detková D, de Gracia J, Lopes-da-Silva S, Vendrell M, Alvarez A, Guarner L, Vidaller A, Rodrigo MJ, Caragol I, Espanol T, Hernández M. Common variable immunodeficiency: association between memory B cells and lung diseases. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1883-9.
38. Poeck H, Wagner M, Battiany J, et al. Plasmacytoid dendritic cells, antigen, and CpG-C license human B cells for plasma cell differentiation and immunoglobulin production in the absence of T-cell help. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):3058-64.
39. Taraldsrud E, Fevang B, Aukrust P, Beiske KH, Fløisand Y, Frøland S, Rollag H, Olweus J. Common variable immunodeficiency revisited: normal generation of naturally occurring dendritic cells that respond to Toll-like receptors 7 and 9. *Clin Exp Immunol*. 2014 Mar;175(3):439-48.
40. Grimbacher B, Hutloff AM, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOs is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2003 Mar;4(3):261-8.

41. Warnatz K, Bossaller L, Salzer U et al. Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood*. 2006 Apr 15;107(8):3045-52.
42. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet*. 2005 Aug;37(8):829-34.
43. Garibyan L, Lobito AA, Siegel RM, Call ME, Wucherpfennig KW, Geha RS. Dominant-negative effect of the heterozygous C104R TACI mutation in common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Invest*. 2007 Jun;117(6):1550-7.
44. Salzer U, Chapel HM, Webster ADB, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet*. 2005 Aug;37(8):820-8.
45. Pan-Hammarström Q, Salzer U, Du L, et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet* 2007; 39:429. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005; 37:820.
46. Salzer U, Bacchelli C, Buckridge S, et al. Relevance of biallelic versus monoallelic TNFRSF13B mutations in distinguishing disease-causing from risk-increasing TNFRSF13B variants in antibody deficiency syndromes. *Blood* 2009; 113:1967.
47. Lougaris V, Gallizzi R, Vitali M, et al. A novel compound heterozygous TACI mutation in an autosomal recessive common variable immunodeficiency (CVID) family. *Hum Immunol* 2012; 73:836.
48. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common

- Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jan-Feb;4(1):38-59
49. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2013 Aug 2;31(35):3594-602.
50. Sánchez-Ramón S, de Gracia J, García-Alonso A, Rodríguez Molina JJ, Melero J, de Andrés A, García Ruiz de Morales JM, Ferreira A, Ocejo-Vinyals JG, Cid JJ, García Martínez JM, Lasheras T, Vargas ML, Gil-Herrera J, García Rodríguez MC, Castañer JL, González Granado LI, Allende LM, Soler-Palacin P, Herráiz L, López Hoyos M, Bellón JM, Silva G, Gurbindo DM, Carbone J, Rodríguez-Sáinz C, Matamoros N, Parker AR, Fernández-Cruz E; EMPATHY group. Multicenter study for the evaluation of the antibody response against salmonella typhi Vi vaccination (EMPATHY) for the diagnosis of Anti-polysaccharide antibody production deficiency in patients with primary immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2016 Aug;169:80-4.
51. Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW; Dutch WID, van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacín P, De Gracia J, Witte T, Schmidt RE, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C, Longhurst H, Helbert M, Szaflarska A, Sediva A, Belohradsky BH, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutukculer N, Wågström P, Galal NM, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z,

- Grimbacher B; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):116-26
52. Hernandez-Trujillo HS, Chapel H, Lo Re V 3rd, Notarangelo LD, Gathmann B, Grimbacher B, Boyle JM, Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Boyle ML, Orange JS. Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2012 Jul;169(1):57-69.
53. Pérez-Cabezas B, Naranjo-Gómez M, Fernández MA, Grífols JR, Pujol-Borrell R, Borràs FE. Reduced numbers of plasmacytoid dendritic cells in aged blood donors. *Exp Gerontol*. 2007 Oct;42(10):1033-8.
54. Mellemkjaer L, Hammarström L, Andersen V, Yuen j, Heilmann C, Barington T, Björkander J, Olsen JH. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combines Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002;130:495-500.
55. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunnigham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable deficiency over 4 decades. *Blood*.2012 Feb;119(7):1650-1657.
56. Mohammadinejad P, Pourhamdi S, Abolhassani H, Mirminachi B, Havaei A, Masoom SN, Sadeghi B, Ghajar A, Afarideh M, Parvaneh N, Mirsaeed-Ghazi B, Movahedi M, Gharagozlou M, Chavoushzadeh Z, Mahdaviani A, Zandieh F, Sherkat R, Sadeghi-Shabestari M, Faridhosseini R, Jabbari-Azad F, Ahanchian H, Zandkarimi M, Cherghi T, Fayezi A, Mohammadzadeh I, Amin R, Aleyasin S, Moghtaderi M, Ghaffari J, Bemanian M, Shafiei A, Kalantari N, Ahmadiafshar A, Khazaei HA, Mohammadi J, Nabavi M, Rezaei N, Aghamohammadi A. Primary

- Antibody Deficiency in a Tertiary Referral Hospital: A 30-Year Experiment. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25(6):416-25.
57. Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, Jandus P, Duppenenthaler A, Willemin WA, Rischewski J, Boyman O, Heininger U, Hauser T, Steiner U, Posfay-Barbe K, Seebach J, Recher M, Hess C, Helbling A, Reichenbach J; Swiss PID Registry Working Group. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol*. 2015 Oct;182(1):45-50.
58. Edgar JD, Buckland M, Guzman D, Conlon NP, Knerr V, Bangs C, Reiser V, Panahloo Z, Workman S, Slatter M, Gennery AR, Davies EG, Allwood Z, Arkwright PD, Helbert M, Longhurst HJ, Grigoriadou S, Devlin LA, Huissoon A, Krishna MT, Hackett S, Kumararatne DS, Condliffe AM, Baxendale H, Henderson K, Bethune C, Symons C, Wood P, Ford K, Patel S, Jain R, Jolles S, El-Shanawany T, Alachkar H, Herwadkar A, Sargur R, Shrimpton A, Hayman G, Abuzakouk M, Spickett G, Darroch CJ, Paulus S, Marshall SE, McDermott EM, Heath PT, Herriot R, Noorani S, Turner M, Khan S, Grimbacher B. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) Registry: report of the first 4 years' activity 2008-2012. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jan;175(1):68-78.
59. Bogaert DJ, De Bruyne M, Debacker V, Depuydt P, De Preter K, Bonroy C, Philippé J, Bordon V, Lambrecht BN, Kerre T, Cerutti A, Vermaelen KY, Haerynck F, Dullaers M. The immunophenotypic fingerprint of patients with primary antibody deficiencies is partially present in their asymptomatic first-degree relatives. *Haematologica*. 2017 Jan;102(1):192-202.

60. Quinti I, Di Prieto C, Martini H, Pesce AM, Lombardi F, Baumgartner M, Colantuono S, Milito C, Tabolli S. Health related quality of life in common variable immunodeficiency. *Yonsey med J* 2012; 53 (3):603-610.
61. Brent J, Guzman D, Bangs C, Grimbacher B, Fayolle C, Huissoon A, Bethune C, Thomas M, Patel S, Jolles S, Alachkar H, Kumaratne D, Baxendale H, Edgar JD, Helbert M, Hambleton S, Arkwright PD. Clinical and laboratory correlates of lung disease and cancer in adults with idiopathic. *Clin Exp Immunol.* 2016 Apr;184(1):73-82.
62. Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med.* 2015 Aug;3(8):651-60.
63. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ, Codina R, Bofill JM. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Feb;153(2):650-5.
64. Stead A, Douglas JG, Broadfoot CJ, Kaminski ER, Herriot R. Humoral immunity and bronchiectasis. *Clin Exp Immunol.* 2002 Nov;130(2):325-30.
65. Hill SL, Mitchell JL, Burnett D, Stockley RA. IgG subclasses in the serum and sputum from patients with bronchiectasis. *Thorax.* 1998 Jun;53(6):463-8.
66. Yazdani R, Seify R, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Eskandari N, Golsaz-Shirazi F, Ansari-pour B, Salehi E, Azizi G, Rezaei N, Aghamohammadi A. Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 Mar - Apr;45(2):183-192.
67. Busse PJ1, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Jun;109(6):1001-4.

68. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, Mata F, Andreu J, Morell F. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol.* 2004 Jun;4(6):745-53.
69. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet.* 2008 Aug 9;372(9637):489-502.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias, porque son ellos los que dan sentido a este trabajo y muy especialmente a Antoni por su lucha constante.

A la Dra Pedro-Botet por su apoyo, fortaleza, paciencia y amistad.

Al Dr. Miquel Sabrià por ser un gran maestro y mejor persona.

A los Dr Rey- Joly y Tor por su confianza.

A Nieves, Valentina, y Silvia por hacer el día a día más agradable.

A Marian, Sara, Laura y Noemi por su apoyo.

A la Dra Casas, Dra Esteve y Rosa Guerola por su ayuda y por no tener un no.

A todos los que han formado y a los que forman el Comité de Inmunodeficiencias primarias porque las penas compartidas son menos penas.

A la Dra Teniente por ayudarme a entender el complicado mundo de la inmunología.

A todo el personal del Hospital de Día y de consultas externas, y en especial a Ester, Pilar, Flori, Neus y Pepa porque cuidan y miman cada día a los pacientes.

A la Dra Povedano y compañeros del Hospital Clínic por su ayuda.

A los compañeros del Hospital porque muchos son más que compañeros.

Por último a toda mi familia y en especial

A mi madre por todos los esfuerzos que ha realizado para que pueda dedicarme a lo que más me gusta.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, porque éste es uno de los muchos momentos que me hubiera gustado compartir con él.

A mi hermano por ser un ejemplo a seguir.

A Lluís por ser el mejor compañero de este viaje que es la vida

A Aina i Lluís por ser el mejor regalo, por ser como sois y porque seréis lo que os propongáis ser. Us estimo.

