

## Complicaciones pulmonares en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias (IDP)

Jesús Membrilla-Mondragón<sup>1</sup>, Aidé Tamara Staines-Boone<sup>1</sup>, Luz María Sánchez-Sánchez<sup>1\*</sup> y María Dolores Ruiz-Pedraza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría; <sup>2</sup>Neumología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) N.º 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, N.L.

### Resumen

**Introducción:** Las IDP son enfermedades que comprenden alteraciones del sistema inmunitario. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por presentar infecciones respiratorias de repetición, las cuales pueden complicarse con bronquiectasias, engrosamiento peribronquial, abscesos, bulas y fibrosis pulmonar. El objetivo de este estudio fue determinar las complicaciones pulmonares en pacientes pediátricos según su tipo de IDP. **Resultados:** Se incluyeron 65 pacientes: 28 con inmunodeficiencias humorales, 4 con inmunodeficiencias celulares, 13 con síndromes bien definidos y 20 con defectos fagocíticos. Los pacientes con inmunodeficiencias celulares iniciaron la sintomatología a edades tempranas: se diagnosticaron antes del año de edad ( $p = 0.01$ ). Los pacientes con inmunodeficiencias humorales tuvieron cuadros respiratorios más frecuentes y tempranos ( $p = 0.01$ ). Las enfermedades respiratorias más frecuentes fueron otitis media aguda supurada (OMAS), sinusitis y neumonías, más frecuentes en las inmunodeficiencias humorales y los defectos fagocíticos. Las complicaciones pulmonares más frecuentes fueron bronquiectasias, daño intersticial y fibrosis pulmonar, sin diferencia estadística entre el tipo de IDP. Las pruebas de función pulmonar (PFP) mostraron mayor alteración en los pacientes con defectos fagocíticos, pero sin diferencia estadística ( $p = 0.28$ ). La presencia de complicaciones pulmonares no mostró diferencias al comparar según el tipo de inmunodeficiencia, excepto la agammaglobulinemia ( $p = 0.02$ ). **Conclusiones:** Las inmunodeficiencias celulares se diagnostican de forma más temprana, ya que el inicio de los síntomas ocurre antes del año de edad. Las inmunodeficiencias humorales presentan mayor número de infecciones respiratorias altas y bajas, así como mayor riesgo de complicaciones pulmonares, especialmente de agammaglobulinemia.

**PALABRAS CLAVE:** Inmunodeficiencias primarias. Pediatría. Complicaciones pulmonares.

### Abstract

**Introduction:** Primary immunodeficiencies comprise diseases that impair the immune system. Clinical manifestations are characterized by recurrent respiratory infections, which may be complicated by bronchiectasis, peribronchial thickening, abscesses, bullae, and pulmonary fibrosis. The aim of this study was to determine pulmonary complications in pediatric primary immunodeficiency by type. **Results.** We included 65 patients, 28 patients with humoral immunodeficiency, four with cellular immunodeficiency, 13 with well-defined syndromes, and 20 with phagocytic defects. Patients with cellular immunodeficiency with symptoms began at an early age, and were diagnosed before one year of age ( $p = 0.01$ ). Patients with humoral immunodeficiency had more frequent and early respiratory symptoms ( $p = 0.01$ ). The most common respiratory diseases were acute suppurative otitis media, with sinusitis and pneumonia more common in humoral immunodeficiencies and phagocytic defects. The most common pulmonary complications were bronchiectasis and pulmonary fibrosis interstitial damage, with

#### Correspondencia:

\*Luz María Sánchez-Sánchez  
Av. Lincoln y Gonzalitos, s/n  
Col. Morelos, C.P. 64180, Monterrey, N.L.  
E-mail: luzsanchez68@hotmail.com

Fecha de recepción: 23-10-2013  
Fecha de aceptación: 05-06-2014

no statistical difference between primary immunodeficiency type. Pulmonary function tests showed greater impairment in patients with phagocyte defects, but no statistical difference ( $p = 0.28$ ). The presence of pulmonary complications showed no difference when compared by type of immunodeficiency, agammaglobulinemia only ( $p = 0.02$ ). **Conclusions:** Cell immunodeficiencies are diagnosed as early as the onset of symptoms before the patient is one year old. Humoral immunodeficiencies present maximum upper and lower respiratory infections and increased risk of pulmonary complications, especially agammaglobulinemia. (Gac Med Mex. 2015;151:157-63)

**Corresponding author:** Luz María Sánchez-Sánchez, luzsanchez68@hotmail.com

**KEY WORDS:** Primary immunodeficiency. Pediatric. Pulmonary complication.

## Introducción

Las IDP son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que comprenden alteraciones en el desarrollo del sistema inmunitario, en su función o en ambos. Las manifestaciones clínicas ocurren frecuentemente en los primeros cinco años de vida. La edad de diagnóstico de las inmunodeficiencias ocurre entre uno y dos años después de iniciados los síntomas<sup>1-12</sup>. Las IDP se caracterizan por presentar infecciones por bacterias extracelulares capsuladas y estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad de padecer enfermedades autoinmunes, infecciosas, principalmente respiratorias, las cuales pueden complicarse con bronquiectasias, engrosamiento peribronquial, formación de tapones mucosos, sobredistensión pulmonar, bronquiolitis, alveolitis, procesos de consolidación o abscesos, bulas, enfisema y cambios fibróticos<sup>13-15,26,28, 34, 39-41</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar las complicaciones pulmonares en pacientes pediátricos según su tipo de IDP.

## Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con IDP antes de los 16 años de edad y que eran controlados en la consulta externa de inmunología pediátrica de un hospital de tercer nivel, la UMAE n.º 25 de Monterrey, en Nuevo León.

En una hoja de recolección de datos se recabó la siguiente información: sexo, tipo de IDP, edad de inicio de los síntomas, edad en el momento del diagnóstico, infecciones recurrentes, síntomas respiratorios y alteraciones radiológicas y funcionales pulmonares. Los pacientes fueron divididos para su estudio de acuerdo con el tipo de IDP: inmunodeficiencias humorales, inmunodeficiencias celulares, síndromes bien definidos y defectos fagocíticos. La información se analizó con estadística descriptiva, así como con  $\chi^2$  para determinar razón de momios (RM), con un intervalo de confianza (IC) al 95%, considerando significancia estadística  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron 65 pacientes diagnosticados con IDP en un hospital de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Monterrey, en Nuevo León, de los cuales 45 (69.2%) fueron de sexo masculino y 20 (30.7%) de sexo femenino.

Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos según el tipo de IDP: 28 (43%) pacientes con inmunodeficiencias humorales, 4 (2.6%) con inmunodeficiencias celulares, 13 (8.45%) con síndromes bien definidos y 20 (30.7%) con enfermedades fagocíticas.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 5 años (4 meses-15 años) en el caso de la inmunodeficiencia humoral, de 1 (4 meses-1 años y 6 meses) en el de las inmunodeficiencias celulares, de 2 años (10 días-7 años) en el de los síndromes bien definidos y de 3 años (10 días-15 años) en el de las enfermedades fagocíticas ( $p = 0.01$ ). La mediana de edad en que se inició el cuadro clínico fue a los 2 años (3 meses-15 años) en las inmunodeficiencias humorales, a los 6 meses (10 días-6 meses) en las inmunodeficiencias celulares, en el primer año de edad (10 días-5 años) en los síndromes bien definidos y a los 2 años (10 días-1 año y 6 meses) en las enfermedades fagocíticas ( $p = 0.05$ ). La edad mediana de aparición del primer síntoma respiratorio en los pacientes con inmunodeficiencias celulares fue de 0.5 años (0.3-3); en el grupo de inmunodeficiencias celulares ocurrió al año de edad (0.3-1.5); en los síndromes bien definidos, a los 6 años (0.01-6), y en las enfermedades fagocíticas, a los 5 años de edad (0.3-10) ( $p = 0.01$ ) (Tabla 1).

Hubo 4 (0-40) episodios de OMAS entre los pacientes con inmunodeficiencias humorales; en el grupo de pacientes con inmunodeficiencias celulares no ocurrió; en los síndromes bien definidos hubo 3 (0-11) casos y en las enfermedades fagocíticas también 3 (0-12) ( $p = 0.47$ ). En cuanto a los episodios de sinusitis, en el grupo con inmunodeficiencias humorales hubo 4 (0-20) casos, en el de inmunodeficiencias celulares 1 (0-5), en el de síndromes bien definidos 6 (0-15) y

Tabla 1. Características clínicas de 65 pacientes con IDP de un hospital de tercer nivel de Monterrey (Nuevo León)\*

	Inmunodeficiencias humorales (n = 28)	Inmunodeficiencias celulares (n = 4)	Síndromes bien definidos (n = 13)	Defectos fagocíticos (n = 20)	Valor de p	Total (n = 65)
Sexo						
Masculino	22	2	10	11		45
Femenino	6	2	3	9	0.83	20
Edad del diagnóstico (años)	5 (4 meses -15 años)	1 (4 meses -1 año y 6 meses)	2 (10 días -7 años)	3 (10 días -15 años)	0.01	
Edad de inicio del cuadro clínico	2 (3 meses -15 años)	0.5 (10 días -5 años)	1 (10 días -15 años)	2 (10 días -15 años)	0.05	
Edad del primer síntoma respiratorio (años)	0.5 (4 meses -3 años)	1 (4 meses-1.5 años)	6 (0.01-6)	4 (10 días -10 años)	0.01	

\*Valores en medianas (rangos); significancia estadística p = 0.05.

en el de defectos fagocíticos 3 (0-10) ( $p = 0.24$ ). En las inmunodeficiencias humorales se presentaron 5 (0-30) neumonías; en las inmunodeficiencias celulares, 4 (0-5); en los síndromes bien definidos, 2 (0-6), y en las enfermedades fagocíticas, 4 (0-30) ( $p = 0.27$ ). El derrame pleural se presentó en 1 (0-1) paciente con inmunodeficiencias humorales; en las inmunodeficiencias celulares, los síndromes bien definidos y las enfermedades fagocíticas no se presentó derrame pleural. La bronquitis aguda se presentó en 2 (0-2) casos del grupo de inmunodeficiencia humoral, en 1 (0-2) del de inmunodeficiencias celulares, en 1 (0-5) del de síndromes bien definidos y en 0.5 (0-5) del de enfermedad fagocítica ( $p = 0.67$ ). Hubo neumotórax en 1 (0-2) paciente con inmunodeficiencias humorales, en 1 (0-1) con inmunodeficiencias celulares, en 1 (0-1) con síndromes bien definidos y en 2 (0-2) con enfermedades fagocíticas (Tabla 2).

Entre los pacientes con inmunodeficiencias humorales hubo 14 (50%) con complicaciones pulmonares, compli-

caciones que se presentaron en 3 (75%) pacientes con inmunodeficiencias celulares, en 4 (30%) con síndromes bien definidos y en 12 (60%) con enfermedades fagocíticas ( $p = 0.29$ ). Se detectaron dos casos de fibrosis pulmonar en el grupo de pacientes con inmunodeficiencias humorales; en los grupos con inmunodeficiencias celulares y síndromes bien definidos no se detectó ningún caso, y entre los pacientes con enfermedades fagocíticas uno presentó dicha alteración ( $p = 0.52$ ). Hubo un caso de atelectasia crónica en el grupo de inmunodeficiencias humorales; entre los pacientes con inmunodeficiencias celulares, síndromes bien definidos y enfermedades fagocíticas no hubo ningún caso ( $p = 0.72$ ). Se detectó bronquiectasias en cinco pacientes con inmunodeficiencias humorales, en tres con inmunodeficiencias celulares, en dos con síndromes bien definidos y en cinco con enfermedades fagocíticas ( $p = 0.12$ ). En cuanto a la alteración intersticial, se presentó en seis pacientes con inmunodeficiencias humorales; en el grupo de inmunodeficiencias celulares no hubo ningún caso; y

Tabla 2. Enfermedades respiratorias de 65 pacientes con IDP de un hospital de tercer nivel de Monterrey (Nuevo León)\*

	Inmunodeficiencias humorales (n = 28)	Inmunodeficiencias celulares (n = 4)	Síndromes bien definidos (n = 13)	Defectos fagocíticos (n = 20)	Valor de p
Episodios de OMAS	4 (0-40)	0 (0-5)	3 (0-11)	3 (0-12)	0.47
Episodios de sinusitis	4 (0-20)	1 (0-5)	6 (0-15)	3 (0-10)	0.24
Episodios de neumonías	5 (0-30)	4 (0-5)	2 (0-6)	4 (0-30)	0.27
Episodios de derrame pleural	1 (0-1)	0 (0)	0	0	-
Episodios de bronquitis	2 (0-2)	1 (0-5)	1 (0-5)	0.5 (0-5)	0.67
Episodios de neumotórax	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-1)	2 (0-2)	-

\*Valores en medianas (rangos); significancia estadística p = 0.05.

Tabla 3. Complicaciones pulmonares en 65 pacientes con IDP de un hospital de tercer nivel de Monterrey (Nuevo León)\*

	Inmunodeficiencias humorales (n = 28)	Inmunodeficiencias celulares (n = 4)	Síndromes bien definidos (n = 13)	Defectos fagocíticos (n = 20)	Valor de p
Complicación pulmonar	14 (50%)	3 (75%)	4 (30%)	12 (60%)	0.29
Fibrosis pulmonar	2	0	0	1	0.52
Atelectasia crónica	1	0	0	0	0.72
Bronquiectasias	5	3	2	5	0.12
Hipertensión pulmonar	0	0	0	0	–
Daño intersticial	6	0	2	4	0.28
Alteración en las PFP	12 (42%)	1 (25%)	4 (30%)	8 (70%)	0.28
Trasplante MO	0	2	3	0	–
Defunciones	6	2	2	1	0.13

\*Valores en medianas (rangos); significancia estadística p = 0.05.

hubo dos afectados entre el grupo con síndromes bien definidos y cuatro en el de enfermedades fagocíticas ( $p = 0.28$ ). La hipertensión pulmonar no se presentó en ningún paciente. Las alteraciones en las PFP de los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias humorales ocurrieron en 12 casos (42%), así como en 3 (75%) de los pacientes con inmunodeficiencias celulares y en 8 (40%) de los pacientes con síndromes bien definidos ( $p = 0.28$ ). Se realizó un trasplante de células hematopoyéticas en dos pacientes con inmunodeficiencias celulares y en tres con síndromes bien definidos. Sobrevivieron 22 pacientes (78%) con inmunodeficiencias humorales, 2 (50%) con inmunodeficiencias celulares, 11 (84%) con síndromes bien definidos y 19 (95%) con enfermedades fagocíticas ( $p = 0.13$ ) (Tabla 3).

De los 28 pacientes con inmunodeficiencias humorales, 13 (46%) tenían agammaglobulinemia; 6 (21.4%), inmunodeficiencia común variable; 4 (14%), síndrome de hiperinmunoglobulina M (Hiper IgM); 4 (14%), defecto en subclases, y 1 (3.5%), defecto de polisacáridos. En el grupo de inmunodeficiencias celulares se diagnosticó inmunodeficiencia combinada severa en cuatro pacientes. Dentro de los síndromes bien definidos se incluyeron 13 pacientes, de los cuales 6 (46%) tenían síndrome de Wiskott Aldrich (SWA); 3 (23%), ataxia-telangiectasia; 3 (23%), síndrome de Di George, y 1 (15%), candidiasis mucocutánea crónica. En el grupo de enfermedades fagocíticas se incluyeron 20 pacientes, de los cuales 4 (20%) tenían enfermedad de Chediak-Higashi; 3 (15%), enfermedad granulomatosa crónica, y 13 (65%), síndrome de hiperinmunoglobulina E (Hiper IgE).

De los pacientes con inmunodeficiencia humoral, los de agammaglobulinemia fueron los que tuvieron una mayor frecuencia de complicaciones pulmonares al

comparar con las demás inmunodeficiencias (RM: 1.85; IC 95%: 1.1-9.3;  $p = 0.02$ ).

En las inmunodeficiencias celulares la inmunodeficiencia combinada severa presentó complicaciones pulmonares en tres pacientes (RM: 3; IC 95%: 0.66-17.95;  $p = 0.22$ ). En síndromes bien definidos hubo cuatro pacientes con complicaciones pulmonares y nueve sin complicaciones (RM: 0.5; IC 95%: 0.17-1.7;  $p = 0.283$ ). Doce de los pacientes con enfermedades fagocíticas presentaron complicaciones pulmonares, y las más frecuentes fueron la enfermedad granulomatosa crónica y el síndrome de Hiper IgE (RM: 2.56; IC 95%: 0.41-17.23;  $p = 0.24$ ) (Tabla 4).

## Discusión

Las IDP son un grupo de enfermedades que se caracterizan por alteración en la inmunidad celular (linfocitos T) y humoral (linfocitos B) específica o en los mecanismos de defensa del huésped (células fagocíticas, citocinas, proteínas del complemento, entre otros). Estos desórdenes en el sistema inmune causan una incrementada susceptibilidad a las infecciones y el posible desarrollo de enfermedades autoinmunes<sup>1-4</sup>.

Con respecto a su distribución por sexo, casi todos los registros demuestran un gran predominio masculino (60-80%), con una relación 5:1 con respecto a las mujeres<sup>16,17,19</sup>. En este estudio la relación hombre: mujer fue de 2:1.

Las manifestaciones clínicas ocurren frecuentemente en los primeros cinco años de vida; no obstante, pueden presentarse a cualquier edad, incluida la edad adulta<sup>17,19</sup>. En este estudio el inicio del cuadro clínico ocurrió en edades más tempranas y antes del año de edad en el caso de las inmunodeficiencias celulares;

**Tabla 4. Complicaciones pulmonares de acuerdo con el tipo de IDP en 65 pacientes de un hospital de tercer nivel de Monterrey (Nuevo León)\***

Tipo de inmunodeficiencia	Con complicaciones pulmonares	Sin complicaciones pulmonares	p	RM (IC 95%)
Humorales (n = 28)	14	14	0.02	1.85 (1.1-9.3)
Agamaglobulinemia (n = 13)	10	3		
Inmunodeficiencia común variable (n = 6)	3	3		
Síndrome de Hiper IgM (n = 4)	1	3		
Defecto de subclases (n = 4)	0	4		
Defecto de polisacáridos (n = 1)	0	1		
Celulares (n = 4)				
Inmunodeficiencia combinada severa	3	1	0.22	3 (0.66-17.95)
Síndromes bien definidos (n = 13)	4	9	0.28	(0.17-1.77)
SWA (n = 6)	2	4		-
Ataxia-telangiectasia (n = 3)	1	2		
Síndrome de Di George (n = 3)	0	3		
Candidiasis mucocutánea (n = 1)	1	0		
Fagocíticas (n = 20)	12	8	0.24	(0.41-17.0)
Chediak-Higashi (n = 4)	1	3		
Enfermedad granulomatosa crónica (n = 3)	3	0		
Síndrome de Hiper IgE (n = 13)	8	5		
Total	33	32		

\*Valores en medianas (rangos).

en las demás inmunodeficiencias sucedió en etapas más tardías de la infancia, pero la mayoría antes de los cinco años de edad, tal y como se reporta en la literatura. La edad de diagnóstico de las inmunodeficiencias ocurre en promedio entre uno y dos años después de iniciados los síntomas; sin embargo, las inmunodeficiencias celulares se diagnostican de forma más temprana por la severidad de la sintomatología, que puede iniciar desde los primeros días de vida con infecciones severas que ponen en riesgo la vida, mientras que las inmunodeficiencias humorales y los defectos fagocíticos tienen una edad de inicio variable, que puede ir desde la infancia temprana hasta la edad adulta. La edad de diagnóstico de la IDP es variable; otros estudios reportan el promedio de diagnóstico a los 4.3 y 6 años<sup>39,40</sup>, lo que refleja la escasa información adecuada de las IDP que tiene el área médica. En este estudio la edad en promedio de diagnóstico de la IDP fue más temprana: 2.7 años.

Las manifestaciones clínicas de las IDP pueden ser muy variadas, en función del defecto inmunológico; presentan falla de medro por las infecciones de repetición que se padecen durante los primeros años de vida; los defectos que implican alguna alteración en la función de los linfocitos B dan lugar a infecciones pulmonares recurrentes, a menudo relacionadas con septicemia bacteriana<sup>1-4,21</sup>. En las inmunodeficiencias humorales y las celulares los síntomas respiratorios aparecen durante el primer año de vida, y en los síndromes

bien definidos y los defectos fagocíticos, de forma posterior a esta edad.

Las infecciones respiratorias superiores se presentan en más del 80% de los pacientes con IDP, incluyendo OMAS y sinusitis; las infecciones respiratorias bajas incluyen bronquitis y neumonías, y sus complicaciones. En estudios previos se reporta que los pacientes con inmunodeficiencias humorales, sobre todo con diagnóstico de agamaglobulinemia e inmunodeficiencia común variable, cursan con cuadros de sinusitis crónica en más de la mitad de los casos<sup>22-25</sup>. Los defectos que implican alguna alteración en la función de la célula de B dan lugar a infecciones pulmonares recurrentes que a menudo, y según el compromiso de la respuesta humoral, pueden terminar en sepsis<sup>16</sup>. Otra complicación de la IDP es la sinusitis crónica, que en algunos estudios llega a ser del 70.6%<sup>41</sup>. Mógica Martínez, et al. reportaron que 19 sujetos (79%) tenían este padecimiento, en particular sinusitis maxilar<sup>39</sup>. Los episodios de bronquitis aguda y neumonías, que son cuadros infecciosos severos, afectan a los pacientes con IDP, sobre todo de tipo humoral<sup>24,25</sup>. En este estudio los cuadros de OMAS y sinusitis predominaron en los pacientes con inmunodeficiencias humorales y síndromes bien definidos, mientras que las neumonías fueron más frecuentes en las inmunodeficiencias humorales, las celulares y las enfermedades fagocíticas. Los pacientes que presentaron más complicaciones, como derrame pleural y neumotórax, fueron los de los

grupos de inmunodeficiencia humoral y defectos fagocíticos, pero la diferencia no fue estadística. El paciente que presenta una complicación pulmonar puede llegar a padecer fibrosis si tiene cifras elevadas del factor de transformación y crecimiento  $\beta$ , lo cual se ha comprobado en las células epiteliales, en los macrófagos de las vías respiratorias terminales y en los alvéolos. Este fenómeno precede a las alteraciones fibróticas visibles y a las anomalías de la función pulmonar y de la remodelación tisular<sup>38</sup>.

Las infecciones repetidas pueden convertirse en complicaciones pulmonares como bronquiectasias, engrosamiento peribronquial, formación de tapones mucosos, sobredistensión pulmonar, bronquiolitis, alveolitis, procesos de consolidación o abscesos, bulas, enfisema y cambios fibróticos. En un reporte de 19 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias humorales evaluados con tomografía computarizada torácica de alta resolución se encontraron como principales complicaciones pulmonares las bronquiectasias, los tapones de moco, las alteraciones intersticiales, el engrosamiento peribronquial, las atelectasias y las áreas de consolidación<sup>27</sup>. Otros estudios reportan una importante afección pulmonar en pacientes con agammaglobulinemia: engrosamiento bronquial (30%), bronquiectasias (12%), infiltrado intersticial (6%), atelectasias (2%), engrosamiento pleural (1%) y bulas (1%)<sup>27-29</sup>. Algunos autores han reportado bronquiectasias y abscesos pulmonares en el 26% de los casos<sup>36,37</sup>. Mogica Martínez, et al. reportaron que a dos tercios de 24 pacientes con diferentes tipos de IDP se les detectaron neumopatías crónicas, y las bronquiectasias fueron la complicación más frecuente (75%)<sup>39</sup>. En este estudio las complicaciones pulmonares más frecuentes fueron las bronquiectasias, seguidas del daño intersticial y de la fibrosis pulmonar, que fueron más frecuentes en los pacientes con inmunodeficiencia humoral y en los que presentaban defectos fagocíticos.

Las alteraciones en las PFP en pacientes con IDP no se han estudiado de manera exhaustiva. Rusconi, et al. evaluaron a un grupo de pacientes con episodios respiratorios recurrentes de agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, déficit de inmunoglobulina A (IgA) e inmunodeficiencia combinada severa; de los 21 pacientes reportados, 17 presentaron una espirometría normal, y sólo en cuatro fue anormal, con un patrón de tipo obstructivo leve<sup>34</sup>. Otro estudio ha reportado alteraciones en la PFP sólo en el 33.3% de los casos, con predominio del patrón obstructivo de grado moderado a severo<sup>37</sup>. En este estudio la alteración en las PFP fue más frecuente en las enfermedades

fagocíticas y en las inmunodeficiencias humorales, pero sin diferencia estadísticamente significativa. Cabe mencionar que es importante instituir un tratamiento antiinflamatorio y broncodilatador cuando se requiera.

En el grupo de las inmunodeficiencias humorales, la agammaglobulinemia presentó mayor incidencia de complicaciones pulmonares, con una diferencia estadísticamente significativa, al comparar con las otras enfermedades de tipo humoral y con las demás inmunodeficiencias.

La agammaglobulinemia presentó complicaciones pulmonares hasta en el 71% de los casos de un reporte realizado por Rusconi, et al. y Lederman, et al.<sup>34,35</sup>. En el presente estudio ocurrió en el 66% de los pacientes con complicaciones pulmonares. En la inmunodeficiencia común variable se han reportado complicaciones pulmonares en el 85% de los casos<sup>33</sup>, a diferencia del 50% de este trabajo. Los pacientes que presentan defecto de subclases de inmunoglobulina G (IgG) tienen infecciones sinopulmonares recurrentes, en especial los de tipo IgG2, por una falta de producción de anticuerpos contra polisacáridos e infecciones recurrentes de bacterias encapsuladas<sup>29</sup>; en este estudio sólo hubo un paciente que no tuvo ninguna complicación pulmonar. Por otro lado, en el síndrome de Hiper IgM, la presentación pulmonar refleja una pérdida de la resistencia a bacterias encapsuladas, que se caracteriza por infecciones sinobronquiales recurrentes; en un reporte con 79 pacientes, la aparición de los síntomas respiratorios antes de los cuatro años de edad ocurrió en el 90% de los casos<sup>30,31</sup>. Buckley reportó que el 15% de los pacientes con inmunodeficiencia combinada presentaron complicaciones pulmonares<sup>32</sup>; en este trabajo las presentaron el 75% de los pacientes. En el grupo de enfermedades fagocíticas las manifestaciones pulmonares son recurrentes, ya sea virales y/o bacterianas, son causadas principalmente por *Staphylococcus aureus* y posteriormente se complican con neumopatías crónicas<sup>30-32</sup>; en este trabajo, el 40% de los pacientes presentaron complicaciones pulmonares.

En cuanto a la prevalencia de las IDP, existen diferentes reportes, como el publicado por el *Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases* (LAGID) en 1998, según el cual, en 1,428 pacientes, las IDP por defectos en los anticuerpos fueron las más frecuentes (58%), seguidas por los síndromes bien definidos (18%), los desórdenes fagocíticos (9%), las anomalías asociadas a defectos en los granulocitos (8%), la inmunodeficiencia combinada severa (5%) y las deficiencias de complemento (2%)<sup>20</sup>. Las inmunodeficiencias humorales fueron el grupo con más predominio en la población estudiada y la agammaglobulinemia,



la enfermedad más frecuente de este grupo; en los defectos fagocíticos el síndrome de Hiper IgE fue la enfermedad más reportada, coincidiendo con la literatura<sup>19,20</sup>. En este estudio, en el grupo de inmunodeficiencias celulares y de anticuerpos asociadas con otros defectos mayores (síndromes bien definidos), el SWA fue el diagnóstico más frecuente, a diferencia de lo reportado en Colombia, en donde la candidiasis mucocutánea crónica fue la enfermedad más frecuente del grupo<sup>19,20</sup>.

Las IDP constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por defectos en el complejo inmunitario que deben considerarse en pacientes que sufren infecciones recurrentes, ya que un diagnóstico y un tratamiento oportunos pueden prevenir las complicaciones asociadas a estos procesos, principalmente las de origen respiratorio. Las principales complicaciones pulmonares encontradas en este estudio fueron las bronquiectasias, el daño intersticial y la fibrosis pulmonar, que, junto con la inmunodeficiencia de fondo, favorecen la recurrencia de las infecciones de vías respiratorias bajas por un acúmulo de secreciones. Las inmunodeficiencias humorales como la agammaglobulinemia son las que presentan mayores complicaciones pulmonares, seguidas de la enfermedad granulomatosa crónica y la inmunodeficiencia combinada severa. Estas complicaciones pueden afectar a la calidad de vida de los niños con estas enfermedades inmunitarias y poner en riesgo su vida, por lo que es necesario detectar de forma temprana a los pacientes susceptibles y ofrecer un tratamiento adecuado.

## Bibliografía

- International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1161-78.
- Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(3):410-23.
- Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol*. 1999;118 Suppl 1:1-28.
- Primary immune deficiency. NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) National Institutes of Health. 2001:1-7.
- Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 2):99-108.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48.
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007;27(3):308-16.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(5 Suppl 1):S1-63.
- Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(3):281-3.
- Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency overview. *Prim Care Clin Office Pract*. 2008;35(1):59-173.
- Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo de Luigi M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: First report from eight countries participating in the LAGID. *J Clin Immunol*. 1998;18(2):61-6.
- Leiva LE, Zelazko M, Oleastro M, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry. *J Clin Immunol*. 2007;27(1):101-8.
- Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med*. 1993;86(1):31-42.
- Biery G, MD, Boileau J, Barnig C, et al. Thoracic manifestations of primary humoral immunodeficiency: a comprehensive review. *Radiographics*. 2009;29(7):1909-20.
- Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):545-56.
- Lim MS, Elenitoba-Johnson KS. The molecular pathology of primary immunodeficiencies. *J Mol Diagn*. 2004;6(2):59-83.
- Montoya C. Inmunodeficiencias primarias. En: Rugeles MT, Patiño PJ, eds. *Inmunología. Una ciencia activa*. Colombia: Biogenesis; 2004.
- Jones AM, Gaspar HB. Immunogenetics: changing the face of immunodeficiency. *J Clin Pathol*. 2000;53(1):60-5.
- Oleastro M, Galicchio M, Krasovec S. Inmunodeficiencias primarias. 2001. [Internet] Disponible en: [www.emc.ahlgia.org.ar/enfoq5\\_1\\_12\\_2001.pdf](http://www.emc.ahlgia.org.ar/enfoq5_1_12_2001.pdf).
- Abolhassani H, Rezaei N, Mohammadnejad P, Mirminachi B, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Important differences in the diagnostic spectrum of primary immunodeficiency in adults versus children. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 Feb;11(2):289-302.
- Al- Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T et al. 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.
- Bonilla PA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S571-81.
- Quartier P, Debré M, De Blic J, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr*. 1999;134(5):589-96.
- Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C. Common variable hypogammaglobulinemia in children. *Am J Dis Child*. 1983;137(9):833-7.
- Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine*. 1985;64(3):145-56.
- Dagli E. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Respir Rev*. 2000;1(1):64-70.
- Gattoni F, Tagliaferri B, Boioli F, Mazzoleni C, Uslenghi CM. [Computerized tomography of the lungs in patients with congenital immunodeficiency. Comparison with clinicoradiologic assessment]. *Radiol Med*. 1999;98(1-2):26-35.
- Obregon RG, Lynch DA, Kaske T, Newell JD Jr, Kirkpatrick CH. Radiologic findings of adult primary immunodeficiency disorders. Contribution of CT. *Chest*. 1994;106(2):490-5.
- Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases. En: Adkinson NF, Bochner BS, Yunginger JW, Holgate ST, Busse W, Simons FER, eds. *Middleton's allergy principles and practice*. 6.ª ed. Filadelfia, PA: Mosby; 2003. p. 1015-42.
- Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr*. 2014; 2: 77. doi: 10.3389/fped.2014.00077.
- Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine*. 2003;82(6):373-84.
- Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases. En: Adkinson NF, Bochner BS, Yunginger JW, Holgate ST, Busse W, Simons FER, eds. *Middleton's allergy principles and practice*. 6.ª ed. Filadelfia, PA: Mosby; 2003. p. 1015-42.
- Newson T, Chippindale AJ, Cant AJ. Computed tomography scan assessment of lung disease in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr*. 1999;158(1):29-31.
- Rusconi F, Panisi C, Dellepiane R, Cardinale R, Chini L, Martire B. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1101-5.
- Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(3):145-56.
- Sacher RA; IVIG Advisory Panel. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4 Suppl):S139-46.
- Busse PJ, Ravi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(6):1001-4.
- Ulrike B, Christian P. Importancia del factor de transformación y crecimiento b en el desarrollo y patología pulmonar. *Chest*. 2004;125:754-65.
- Mogica Martínez MD, García Lara S, Silva Vera R, et al. [Neuropathies in patients with primary immunodeficiencies in treatment with intravenous gammaglobulin]. *Rev Alerg Mex*. 2007;54(1):14-9.
- Pérez Ruiz E, Pérez Frias J, García Martín FJ, Vázquez López R, González Martínez B, Martínez Valverde A. [Pulmonary symptoms of primary immunodeficiency diseases]. *An Esp Pediatr*. 1998;48(3):238-44.
- Lai SH, Wong KS, Liao SL. Clinical analysis of bronchiectasis in Taiwanese children. *Chang Gung Med J*. 2004;27(2):122-8.