

INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES EN PACIENTES ADULTOS. CUATRO DÉCADAS DE SEGUIMIENTO

MARÍA VIRGINIA PAOLINI, ANA LAURA LÓPEZ, DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO

Unidad Inmunología e Histocompatibilidad, Hospital Dr. Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

Resumen Las inmunodeficiencias humorales (IDH) comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por una deficiente respuesta mediada por anticuerpos. Se clasifican en primarias (IDHP), causadas por defectos propios del sistema inmune, o secundarias (IDHS) a otras enfermedades o fármacos. Nuestro objetivo fue revisar la evolución de las IDH asistidas en la Unidad Inmunología del Hospital Durand entre 1982 y 2020, dividido en dos periodos, Periodo I (1982-2009) y Periodo II (2010-2020); para evaluar el crecimiento de éstas, sus características epidemiológicas y las formas de tratamiento. Se evaluaron 205 pacientes, 176 (85.8%) IDHP y 29 (14.2%) IDHS. Las IDHP más diagnosticadas fueron: inmunodeficiencia común variable en 104 (59%) pacientes, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X en 17 (9.6%) y deficiencia selectiva de IgA en 26 (14.8%). En 25 (14.2%) IDHP se realizó un diagnóstico molecular. Las causas de IDHS fueron: secundaria a rituximab en 21 (72.4%) pacientes, enfermedades hematológicas en tres (10.2%) y fármacos antiepilépticos en tres. Un total de 161 (78.5%) pacientes recibieron gammaglobulina, 140 (87%) IDHP y 21 (13%) IDHS; 152 (94.4%) fueron tratados con gammaglobulina endovenosa y nueve (5.6%) con gammaglobulina subcutánea. De los tratados inicialmente con forma endovenosa, 30 (19.7%) cambiaron a subcutánea. El crecimiento en la cantidad de pacientes entre ambos periodos del estudio fue mayor al 250%, y al 700% en pacientes incorporados por año. El crecimiento de las IDHS con relación al de las IDHP fue más del doble. Al finalizar el estudio 125 pacientes continuaban en seguimiento, 80% IDHP y 20% IDHS, y 14 fallecieron.

Palabras clave: inmunodeficiencia humoral, anticuerpos, rituximab, inmunodeficiencia primaria, inmunodeficiencia secundaria

Abstract *Antibody deficiencies in adults. Forty years of follow up.* Antibody deficiencies (AD) are characterized by low or absent immunoglobulin levels or the inability to develop a specific antibody response. They are classified in primary (PAD) when there is an intrinsic immune defect, or secondary (SAD) to other diseases or drugs. The aim of our study was to review the evolution of AD assisted at the Immunology Unit, Hospital Durand between 1982 and 2020, divided into two periods: Period I (1982-2009) and Period II (2010-2020); to evaluate their growth, epidemiologic features and treatment options. A total of 205 patients were identified, 176 (85.8%) with PAD and 29 (14.2%) with SAD. The most frequent PAD were common variable immunodeficiency in 104 (59%) patients, X linked agammaglobulinemia in 17 (9.6%) and selective IgA deficiency in 26 (14.8%). Genetic defects were found in 25 (14.2%) patients with PAD. SAD cases were associated with rituximab in 21 (72.4%) subjects, haematological disease in three (10.2%) and with antiepileptic drugs in other three; 161 (78.5%) patients were treated with immunoglobulins, 140 (87%) PAD y 21 (13%) SAD; 152 (94.4%) received intravenous immunoglobulins and nine (5.6%) subcutaneous immunoglobulins. Thirty (19.7%) patients treated at first with intravenous immunoglobulins changed to subcutaneous formulations. The increase in number of patients between both periods was greater than 250%, and more than 700% in patients added per year. SAD growth was greater than twice times comparing with PAD. By the end of the study 125 patients continued in follow up, 80% PAD y 20% SAD and 14 died.

Key words: humoral immunodeficiency, antibody, rituximab, primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- Las inmunodeficiencias humorales son la causa más frecuente de inmunodeficiencia primaria, mientras que no hay datos concluyentes sobre la prevalencia de las inmunodeficiencias humorales secundarias, principalmente en Latinoamérica.

Contribución del artículo

- Observamos aumento del número de inmunodeficiencias humorales en los últimos 10 años: mayor diagnóstico de formas primarias e incremento importante de las secundarias asociado al uso creciente de terapias dirigidas a componentes del sistema inmune.
- El diagnóstico molecular fue de utilidad para reclasificar enfermedades, lo que permitirá ofrecer mejores opciones terapéuticas.

Las inmunodeficiencias humorales (IDH) son enfermedades caracterizadas por niveles ausentes o disminuidos de inmunoglobulinas o por la imposibilidad de desarrollar respuestas específicas de anticuerpos¹⁻³. Se clasifican en primarias (IDHP), causadas por defectos intrínsecos del sistema inmune, o secundarias (IDHS) como consecuencia de otra enfermedad o del uso de fármacos^{4,5}. Las IDHP comprenden alrededor del 56% de las inmunodeficiencias primarias, siendo la prevalencia de estas últimas variable, afectando a 6/100 000 personas en Europa y a 1/1200 en EE.UU, aunque probablemente estas cifras sean mayores considerando el posible subdiagnóstico, principalmente de las formas leves^{6,7}. No hay datos concluyentes sobre la prevalencia de las IDHS.

Algunas IDHP se originan en defectos genéticos bien establecidos mientras que en otras las causas permanecen desconocidas⁸. Las manifestaciones clínicas de las IDHP pueden ser tardías y expresarse a cualquier edad^{3,9-11}. Los pacientes con IDH suelen presentar infecciones recurrentes o graves, principalmente por bacterias capsuladas, del tracto respiratorio y/o gastrointestinal, así como mayor predisposición a enfermedades autoinmunes y neoplasias^{2,3,9}. El diagnóstico de las IDH se basa en la disminución significativa de la concentración sérica de una o más clases o subclases de inmunoglobulinas o la comprobación de una respuesta de anticuerpos funcional alterada mediante la determinación de niveles de IgG específicos pre y post vacunación con polisacáridos de neumococo^{4,5,12-14}. Los estudios genéticos son útiles para determinar diferentes mutaciones responsables de algunas IDHP^{8,13}.

El abordaje terapéutico involucra principalmente el uso de antibióticos en forma profiláctica y ante procesos infecciosos, y la terapia sustitutiva con gammaglobulina endovenosa (IVIG) o subcutánea (SCIG)^{1,3,13,14}. El trata-

miento de reemplazo con gammaglobulina ha cambiado el pronóstico de las IDH disminuyendo la morbilidad asociada a las infecciones recurrentes y graves¹⁵⁻¹⁹.

Debido a que el número de pacientes adultos con diagnóstico de IDH parece haber aumentado en forma acelerada con el correr de los años, sumado a los cambios epidemiológicos y terapéuticos, decidimos realizar una revisión de la evolución de los pacientes con IDH asistidos en nuestra Unidad en las últimas cuatro décadas, desde que consultó el primer paciente a nuestra Unidad en 1982 hasta diciembre de 2020, con el fin de poder objetivar el crecimiento de estas enfermedades, sus características epidemiológicas y la evolución en la forma de tratamiento.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes adultos, mayores de 18 años al momento de la última consulta, con diagnóstico de IDH asistidos en la Unidad Inmunología e Histocompatibilidad del Hospital C. G. Durand entre diciembre 1982, fecha en que consultó el primer paciente registrado, y diciembre de 2020.

Para el diagnóstico de IDH consideramos a la deficiencia cuantitativa en una o más clases de inmunoglobulinas, de sus subclases o a la deficiencia funcional de las mismas^{12,20}. Los niveles de anticuerpos séricos fueron determinados por inmunodifusión radial o por nefelometría. Se definió deficiencia cuantitativa a todo valor menor a la media menos dos desvíos estándar de la población normal para cada inmunoglobulina o subtipo, de acuerdo con los valores normales de referencia de los distintos laboratorios^{12,20}. Las pruebas funcionales se realizaron mediante la determinación de niveles de IgG específicos pre y post vacunación con polisacáridos de neumococo. Los estudios genéticos se realizaron solo en pacientes con IDHP con sospecha clínica de una alteración genética en centros de referencia.

Revisamos las historias clínicas de los pacientes incluidos consignando el sexo, la edad al momento de la última consulta, diagnóstico, tipo de tratamiento de reemplazo con gammaglobulina y cambios en el mismo durante su evolución.

Los dividimos en dos grupos: IDHP e IDHS. Para el diagnóstico de las IDHP se utilizaron los criterios internacionales para inmunodeficiencias primarias^{2,8}. Se consideró inmunodeficiencia no clasificada (IDNC) a aquella inmunodeficiencia humoral en la que no se pudo llegar a un diagnóstico definitivo de enfermedad dentro de las clasificaciones para inmunodeficiencias primarias, y se la incluyó como IDHP. Consideramos pacientes en seguimiento a aquellos que fueron evaluados en los dos meses previos a la finalización de la recolección de datos.

Registramos las características epidemiológicas, sexo y edad al momento de la última consulta o del fallecimiento, cantidad total de pacientes asistidos con IDH, cantidad con IDHP y con IDHS, los diagnósticos dentro de la clasificación de IDHP, causas de IDHS, diagnósticos genéticos realizados y la modalidad de tratamiento. Para el análisis de los datos dividimos al tiempo total de duración del estudio en dos periodos, el primero comprendido entre diciembre de 1982 y diciembre de 2009, Periodo I, y el segundo entre enero 2010 y mayo 2020, Periodo II. Determinamos el promedio de incorporación de pacientes por año por periodo dividiendo la cantidad de pacientes asistidos en la cantidad de años de duración del periodo.

Resultados

Se evaluaron 205 pacientes con diagnóstico de IDH asistidos entre 1982 y 2020 en la Unidad Inmunología e Histocompatibilidad del Hospital Dr. Carlos G. Durand, 103 (50.2%) mujeres y 102 (49.8%) varones con una edad promedio de 41.4 años $\pm$ 15.9, rango 18 a 83 al momento de la última consulta, 176 (85.8%) con diagnóstico de IDHP y 29 (14.2%) de IDHS (Tabla 1).

Al finalizar el estudio 125 (60.9%) pacientes continuaban en seguimiento, 66 (32.1%) se habían perdido del seguimiento y 14 (6.8%) habían fallecido. De los que se encontraban en seguimiento 100 (80%) tenían diagnóstico de IDHP y 25 (20%) de IDHS, de los 66 que discontinuaron

el seguimiento 64 (97%) tenían diagnóstico de IDHP y 2 (3%) de IDHS, y de los 14 fallecidos 12 (85.7%) tenían diagnóstico de IDHP y 2 (14.2%) de IDHS. Durante la totalidad de la duración del estudio se incorporaron 5.3 pacientes por año.

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) fue la IDHP más diagnosticada en 104 (59%) pacientes. (Tabla 2). En 25 (14.2%) pacientes con IDHP se realizó diagnóstico molecular, lo cual permitió en dos de ellos cambiar su diagnóstico inicial de IDCV: en uno a enfermedad por mutación con ganancia de función en el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (*STAT3* GOF) y en otro a síndrome WHIM (verrugas cutáneo-mucosas, hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas recurrentes

TABLA 1.— *Pacientes con inmunodeficiencias humores en los dos periodos del estudio: I (1982-2009) y II (2010-2020)*

	Pacientes. N (%)		
	Periodo I	Periodo II	Total
IDHP	53(93)	123 (83.1)	176 (85.8)
IDHS	4(7)	25 (16.9)	29 (14.2)
IDHT	57(100)	148(100)	205 (100)

N: número de pacientes; IDHP inmunodeficiencias humores primarias; IDHS: inmunodeficiencias humores secundarias; IDHT: inmunodeficiencias humores totales

TABLA 2.— *Diagnósticos de los pacientes con inmunodeficiencias humores primarias asistidos en los diferentes periodos del estudio*

IDHP	Pacientes N (%)			
	Periodo I	Periodo II	Total	Diag. gen.
IDCV	35 (66)	69 (56.1)	104 (59)	1 (4)*
Def. de IgA	3 (5.7)	23 (18.7)	26 (14.8)	
XLA	10 (18.8)	7 (5.7)	17 (9.6)	17 (68)
IDNC	0	10 (8.1)	10 (5.7)	
Def. de Igs	0	6 (4.9)	6 (3.4)	
IDF	1 (1.9)	5 (4.1)	6 (3.4)	
SHIM	3 (5.7)	2 (1.6)	5 (2.9)	5 (20)**
IDCV/WHIM		1 (0.8)	1 (0.6)	1 (4)*
IDCV/STAT3 GOF	1 (1.9)		1 (0.6)	1 (4)*
Total	53 (100)	123 (100)	176 (100)	25 (100)

N: número de pacientes; IDHP: inmunodeficiencias humores primarias; Diag. gen.: diagnóstico genético; IDCV: inmunodeficiencia común variable; Def. de IgA: deficiencia selectiva de IgA; XLA: agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; IDNC: inmunodeficiencia no caracterizada; Def. de Igs: deficiencia selectiva de inmunoglobulinas; IDF: inmunodeficiencia funcional de anticuerpos; SHIM: síndrome de hiper-IgM; WHIM: síndrome WHIM; STAT3 GOF: enfermedad por STAT3 GOF *En pacientes con IDCV se realizaron estudios genéticos: en uno se diagnosticó una mutación en *NFKB 1*, en otro ingresado en el periodo I se diagnosticó una mutación de tipo ganancia de función en *STAT3* y se le cambió el diagnóstico a enfermedad por *STAT3* GOF. En el restante se diagnosticó una mutación en *CXCR4* y se cambió el diagnóstico a síndrome WHIM

**En cuatro pacientes se diagnosticó una mutación en *CD40L* y en el restante en *AID*

y mielocitosis) por mutación en *CXCR4*²¹. En el primer caso la enfermedad por la mutación de *STAT3* fue descrita por primera vez años después de la caracterización inicial como IDCV y a partir de las manifestaciones clínicas ante un nuevo posible diagnóstico se solicitó el estudio genético. El paciente con síndrome WHIM, presentó tardíamente las manifestaciones clínicas características del síndrome que orientaron el estudio molecular (Tabla 2).

La causa más frecuente de IDHS fue la secundaria a rituximab (RTX) diagnosticada en 21 (72.4%) pacientes. (Tabla 3).

Del total de pacientes, 161 (78.5%) realizaron tratamiento de reemplazo con gammaglobulina, 140 (87%) con IDHP y 21 (13%) con IDHS. De los 44 (21.5%) que no realizaron tratamiento de reemplazo, 36 (81.8%) tenían IDHP y 8 (18.2%) IDHS. Durante el estudio 6 (3.7%) pacientes discontinuaron tratamiento, 3 (2.1%) con IDHP y 3 (14.2%) con IDHS (Tablas 4 y 5).

De los 36 pacientes con IDHP que no recibieron tratamiento de reemplazo con gammaglobulina, en 31 (86.1%) se consideró que no tenían indicación clara de tratamiento. Los cinco (13.9%) restantes tenían diagnóstico de IDCV y se les indicó el tratamiento, dos no accedieron a la medicación hasta que se discontinuó el seguimiento, uno no accedió al tratamiento por motivos personales, otro se encontraba a la espera de la medicación al finalizar el estudio y el restante presentó reacciones adversas graves con IVIG cuando aún no se disponía en el país de la SCIG y luego discontinuó el seguimiento. En los ocho pacientes con IDHS que no recibieron tratamiento se consideró que no tenían indicación. (Tablas 4 y 5).

De los 161 pacientes que realizaron tratamiento de reemplazo con gammaglobulina 152 (94.4%) fueron tratados de inicio con IVIG y nueve (5.6%) con SCIG. (Tablas 4 y 5).

Al finalizar el estudio de los 125 pacientes en seguimiento, 103 (82.4%) se encontraban en tratamiento de reemplazo, 69 (66.9%) con IVIG y 34 (33%) con SCIG. De los 100 con IDHP 89 (89%) se encontraban en tratamiento, 61 (68.5%) con IVIG y 28 (31.5%) con SCIG, y de los 25 con IDHS 14 (56%) se encontraban en tratamiento, ocho (57.1%) con IVIG y seis (42.9%) con SCIG.

En el periodo I, se evaluaron 57 pacientes, 22 (38.6%) mujeres y 35 (61.4%) varones con una edad promedio de 37.7 ± 16.1 años, rango 18 a 82 al momento de la última consulta, (Tabla 1).

Al finalizar el periodo I, 48 (84.2%) continuaban en seguimiento, nueve (15.7%) se habían perdido del seguimiento y ninguno había fallecido. De los que se encontraban en seguimiento 44 (91.6%) tenían diagnóstico de IDHP y cuatro (8.4%) de IDHS, de los nueve que discontinuaron el seguimiento todos tenían diagnóstico de IDHP. Durante el periodo I se incorporaron 2.1 pacientes por año.

Durante este periodo la IDCV fue la IDHP más diagnosticada en 35 (66%) y la enfermedad hematológica fue la causa más frecuentemente asociada a IDHS en 2 (50%). En 13 (25%) pacientes se realizó un diagnóstico molecular. (Tablas 2 y 3).

De los 57 pacientes evaluados en el periodo I, 54 (94.7%) recibieron tratamiento con IVIG, 50 (92.5%) con IDHP y cuatro (7.5%) con IDHS.

En el periodo II, se evaluaron 148 pacientes nuevos, 81 (54.7%) mujeres y 67 (45.3%) varones con una edad promedio de 41 años $\pm$ 15.9, rango 18 a 77 a la última consulta. (Tabla 1).

Al finalizar el periodo II, 98 (66.2%) de los pacientes incorporados durante este periodo continuaban en seguimiento, 46 (31.1%) se habían perdido del seguimiento y cuatro (2.7%) habían fallecido. De los que se encontraban

TABLA 3.— Causas de inmunodeficiencias humorales secundarias de los pacientes asistidos en los diferentes periodos del estudio

	Pacientes. N (%)		
	Periodo I	Periodo II	Total
RTX	0	21 (84)	21 (72.4)
LNH	1 (25)	0	1 (3.4)
LLA	0	1 (4)	1 (3.4)
MW	1 (25)	0	1 (3.4)
S. Good	0	1 (4)	1 (3.4)
Fenitoína	1 (25)	1 (4)	2 (6.8)
Lamotrigina	0	1 (4)	1 (3.4)
Nefrop-Inmunos	1 (25)	0	1 (3.4)
Total	4 (100)	25 (100)	29 (100)

N: número de pacientes; IDHP: inmunodeficiencias humorales primarias; LNH: linfoma no Hodgkin; LLA: leucemia linfocítica aguda; MW: macroglobulinemia de Waldenström; S. Good: síndrome de Good; Nefrop-Inmunos: nefropatía más inmunosupresión

TABLA 4.— Tratamiento de reemplazo con gammaglobulina en pacientes con inmunodeficiencias humorales primarias

IDHP	Pacientes N (%)				
	Sin trat.	IVIG inic.	SCIG inic.	SCIG camb.	Disc.
IDCV	5 (13.9)	93 (69.9)	6 (85.7)	18 (69.23)	2**
Def. de IgA	25 (69.4)	1 (0.75)	0	0	0
XLA	0	17 (12.7)	0	1 (3.9)	0
IDNC	0	9 (6.7)	1 (14.3)	2 (7.7)	1*
Def. Sel. Igs	6 (16.7)	0	0	0	0
IDF	0	6 (4.5)	0	1 (3.9)	0
SHIM	0	5 (3.7)	0	2 (7.7)	0
WHIM	0	1 (0.75)	0	1 (3.9)	0
STAT3 GOF	0	1 (0.75)	0	1 (3.9)	0
Total	36 (100)	133 (100)	7 (100)	26 (100)	3

N: número de pacientes; Sin trat.: sin tratamiento; IVIG inic.: gammaglobulina endovenosa de inicio; SCIG inic.: gammaglobulina subcutánea de inicio; SCIG camb.: cambio a gammaglobulina subcutánea; IDHP: inmunodeficiencias humorales primarias; IDCV: inmunodeficiencia común variable; Def. de IgA: deficiencia selectiva de IgA; XLA: agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; IDNC: inmunodeficiencia no caracterizada; Def. de Igs: deficiencia selectiva de inmunoglobulinas; IDF: inmunodeficiencia funcional de anticuerpos; SHIM: síndrome hiper-IgM; WHIM: síndrome WHIM; STAT3 GOF: enfermedad por STAT3 GOF; Disc: discontinúa el tratamiento.

*Un paciente con IDNC discontinúa el tratamiento tras presentarse años asintomático y con valores de inmunoglobulinas normales

** Dos pacientes que se encontraban en tratamiento dejan de recibirlo uno por falta de acceso y otro por elección

TABLA 5.— Tratamiento de reemplazo con gammaglobulina en pacientes con inmunodeficiencias humorales secundarias

IDHP	Pacientes N (%)				
	Sin trat.	IVIG inic.	SCIG inic.	SCIG camb.	Disc.
RTX	7 (87.5)	12 (63)	2	4	1 (33.3)
LNH	0	1 (5.3)	0	0	0
LLA	0	1 (5.3)	0	0	0
Gammapatías	0	1 (5.3)	0	0	0
S. Good	0	1 (5.3)	0	0	0
FAE	1 (12.5)	2 (10.5)	0	0	1 (33.3)
Nefro-IS	0	1 (5.3)	0	0	1 (33.3)
Total	8 (100)	19 (100)	2 (100)	4 (100)	3 (100)

IDHS: inmunodeficiencias humorales secundarias; N: número de pacientes; Sin trat.: sin tratamiento; IVIG inic.: gammaglobulina endovenosa de inicio; SCIG inic.: gammaglobulina subcutánea de inicio; SCIG camb.: cambio a gammaglobulina subcutánea; RTX: rituximab; LNH: linfoma no Hodgkin; LLA: leucemia linfóide aguda; S. Good: síndrome de Good; FAE: fármacos antiepilépticos; Nefro-IS: nefropatía más inmunosupresión; Disc: discontinúa el tratamiento.

en seguimiento 75 (76.5%) tenían diagnóstico de IDHP y 23 (23.5%) de IDHS, de los 46 que discontinuaron el seguimiento 45 (97.8 %) tenían diagnóstico de IDHP y uno (2.2%) de IDHS, y de los cuatro fallecidos tres (75%) tenían diagnóstico de IDHP y uno (25%) de IDHS. Durante este periodo de los 48 pacientes que continuaban en

seguimiento del periodo anterior 11 (22.9%) discontinuaron el seguimiento, nueve con IDHP y dos con IDHS, y 10(20.8%) fallecieron, nueve con IDHP y uno con IDHS. En el periodo II se incorporaron 14.8 pacientes por año.

La IDCV, también en este periodo, fue la IDHP más diagnosticada en 69 (56.1%) pacientes. En 11 (8.9%)

pacientes incluidos durante este periodo con IDHP se realizó un diagnóstico molecular. (Tabla 2).

De los 25 pacientes con IDHS, en 21 (84%) se consideró secundaria a RTX. (Tabla 3).

De los 148 evaluados en el periodo II 107 (72.2%) recibieron tratamiento; 98 (91.5%) con IVIG y nueve (8.4%) con SCIG de inicio, 90 (84.1%) tenían una IDHP y 17 (15.8%) una IDHS. De los 98 tratados con IVIG 20 (20.4%) pasaron al tratamiento con SCIG. De 54 tratados con IVIG durante el periodo I, 10 (18.5%) cambiaron a SCIG durante el periodo II, todos con diagnóstico de IDHP.

Discusión

A fines de los años cuarenta, con la utilización de los primeros tratamientos antibióticos, se comenzaron a observar cuadros infrecuentes de niños con infecciones graves recurrentes hasta entonces ocultos debido a su alta mortalidad en la era pre-antibiótica. El análisis electroforético de proteínas séricas le permitió a Ogden C. Bruton, en 1952, determinar la ausencia de la fracción gamma en un niño de 8 años con infecciones graves recurrentes por neumococo, siendo el primer caso descrito de inmunodeficiencia primaria por déficit de anticuerpos²². La información sobre pacientes adultos con IDH ha aumentado considerablemente desde entonces^{10,11,23-29}. Publicaciones recientes muestran este aumento, en particular en Latinoamérica, en parte por la incorporación de centros especializados y un mayor registro de pacientes, pero también por una mejor identificación y diagnóstico de las ID^{27,30}.

Al analizar los dos periodos de nuestro estudio se observó que el crecimiento en la cantidad de pacientes entre ambas etapas fue mayor al 250%. Considerando cantidad de pacientes incorporados por año en cada fase este incremento fue mayor a un 700%. Esto muestra claramente un aumento importante de estas enfermedades, principalmente, en los últimos 10 años. El número de pacientes con IDHP sufrió un incremento de 232%, mientras que para las IDHS fue de 625%. Si bien el crecimiento de ambos grupos fue considerable, el de las IDHS fue mayor al doble que el de las IDHP. Posiblemente en el futuro, éstas últimas puedan ser las IDH más frecuentes.

Con respecto a la distribución según sexo los porcentajes fueron variando durante el estudio. En el primer periodo el predominio fue en varones mientras que en la segunda etapa la diferencia se inclinó levemente hacia el sexo femenino, resultando en una distribución casi igual entre hombres y mujeres analizando la totalidad de pacientes del estudio.

Este aumento en la incorporación de mujeres en los últimos años puede deberse a que tanto la IDCV, la IDHP más frecuente, como las IDHS no tienen predilección por un sexo y con el aumento del número de pacientes es

esperable que la proporción se aproxime a lo descripto para la población general, que para la República Argentina es de 94 varones cada 100 mujeres^{14,24,26,28,31}. La edad promedio al finalizar el estudio fue mayor a la edad promedio al finalizar el periodo I. Esto podría deberse a una tendencia creciente de diagnóstico de IDHP en adultos cada vez mayores y un incremento en la cantidad de pacientes con diagnóstico de IDHS, los cuales tienen un promedio de edad mayor que los pacientes con IDHP^{14,32}.

Las IDHP se observaron en el 86% de nuestra serie. Al igual que en otras publicaciones, la IDCV fue la enfermedad con expresión clínica más frecuente, seguida por la XLA^{7, 27, 30, 33-35}. La IDCV se diagnosticó en el 59% con IDHP, mayor a lo comunicado en otras series, de entre el 35 y 52.3%, lo cual podría deberse a que en nuestro estudio incluimos solo adultos y en este grupo etario la IDCV es la forma clínica más frecuente^{10, 11, 24, 26, 28, 34}. La XLA se observó en el 9.6%, similar a lo publicado en otras series de entre el 6.4% y el 12.7%^{7, 30, 33, 34}. La XLA, al ser una enfermedad cuyas manifestaciones clínicas comienzan en los primeros años de vida, se suele diagnosticar en centros pediátricos, por lo cual la cantidad de pacientes en nuestro estudio estuvo sujeta a la derivación desde estos centros. Es esperable que, en los próximos años, mientras el número de pacientes en las instituciones pediátricas se incremente debido al aumento de la población, a un mejor diagnóstico y a la mejor supervivencia alcanzada con los tratamientos, esto se refleje en los centros de adultos debido al acúmulo de pacientes derivados^{30,33,35}. Los individuos con deficiencia de IgA suelen ser asintomáticos y su diagnóstico incidental, como en la mayoría de nuestros pacientes donde todos, excepto uno, fueron asintomáticos. En nuestro estudio la deficiencia de IgA se presentó en el 14.8% de los casos de IDHP, similar a lo informado por otras series, mientras que otros registros de IDP sitúan al déficit de IgA por orden de frecuencia luego de la IDCV, la XLA, los déficits funcionales y de subclases de Ig en valores menores al de nuestra serie^{30, 33-36}. Estas diferencias podrían ser la expresión de una condición que por ser mayormente asintomática presenta dificultades en la consideración diagnóstica. El déficit selectivo de Ig y el déficit funcional de anticuerpos se observaron en un 3.4% de los pacientes del estudio respectivamente a diferencia de lo informado en otras series donde varían entre el 10 y el 15%^{30, 33}. Estas enfermedades podrían estar subdiagnosticadas por falta de sospecha clínica para el diagnóstico debido a que son tipos de IDHP posiblemente poco conocidas que pueden cursar con valores de Ig normales³⁷⁻⁴⁰. Las IDNC descriptas en el 10 al 19.2% en diferentes series fueron observadas en el 5.7% de nuestros pacientes, posiblemente este menor porcentaje se deba a que en otras series se incluyen a todas las IDP, algunas de las cuales no tienen una clara IDH, y en la nuestra solo se incluyeron aquellos con IDH^{30, 33, 34}. El 13.7% tuvo diagnóstico molecular, similar a lo publicado

en otras series^{30, 33}. En la mayoría de los casos, XLA y síndrome de hiperinmunoglobulina M (SHIM), tuvieron un comienzo en su infancia temprana con características clínicas o de laboratorio que orientaron al diagnóstico genético de una mutación determinada. En dos pacientes el defecto genético se detectó durante la edad adulta, luego de varios años del comienzo de su IDHP, lo cual permitió identificar con mayor exactitud su afección, cambiando el diagnóstico original. En ambos casos las enfermedades no se conocían en el momento del inicio de su IDHP, lo que resalta la importancia de revisar los diagnósticos a la luz de los nuevos y permanentes avances. Asimismo, el hallazgo molecular puede tener repercusiones terapéuticas, pronósticas y en el consejo genético^{10, 13, 33}.

Las IDHS, seguramente mucho más frecuentes que las IDHP en la población adulta, presentan diferentes causas, manifestaciones clínicas y grados de gravedad, siendo complicaciones infrecuentes de diversas enfermedades en distintas especialidades, lo que hace que no se cuente con datos sobre su incidencia real. En nuestra serie las IDHS representan el 14.2% del total de las IDH, y si se toma solo el periodo II del estudio el 16.9%, más del doble del 7% comunicado previamente en pacientes con IDH asistidos en tres centros de referencia de la Ciudad de Buenos Aires en 2011²⁷. El importante aumento del número de pacientes con IDHS en el tiempo se manifiesta claramente al observar que el número de aquellos con IDHS incorporados durante el periodo II fue cuatro veces mayor que durante el periodo I, el cual tuvo una duración de casi el triple que el periodo II. La IDHS más diagnosticada fue la asociada a RTX. Durante el periodo I las IDHS más diagnosticadas fueron las secundarias a enfermedad hematológica seguidas por la secundaria a fenitoína, y a nefropatía asociada a inmunosupresión por ciclofosfamida y glucocorticoides, similar a lo publicado previamente²⁷. Todos los que tuvieron diagnóstico de IDHS asociada a RTX fueron incluidos durante el periodo II, en concordancia con el amplio uso de esta droga en diversas enfermedades y su incorporación en esquemas de tratamiento prolongados durante este periodo. La IDHS asociada a RTX podría estar subdiagnosticada ya que no existen recomendaciones, en la mayoría de los tratados con RTX, de realizar estudios de la inmunidad humoral previos ni durante el tratamiento. Esto sería un elemento crucial para identificar a aquellos que podrían desarrollar hipogammaglobulinemia sostenida e infecciones con necesidad de tratamiento^{41, 42}. La aparición de una nueva causa de IDHS como la asociada a RTX hace pensar que, en el futuro, drogas que afectan al sistema inmune que ya se están utilizando y que posiblemente se utilizarán cada vez más frecuentemente, así como otras que se encuentran en desarrollo, sean futuras causa de IDHS.

Considerando la totalidad de pacientes con IDH, más del 70% se trató con gammaglobulina. La vía de administración de inicio más común fue la endovenosa. El porcentaje de los tratados entre los dos periodos difiere, siendo mayor al 90% en el primero versus un 78.7% en el segundo. Esto puede explicarse por la incorporación durante el último periodo de aquellos con diagnóstico de IDH con indicación de tratamiento sustitutivo poco clara, como por ejemplo déficit de IgA, algunos déficits selectivos de Ig e IDHS a RTX asintomáticos. Si consideramos a los que se encuentran actualmente en seguimiento, el 82% está recibiendo tratamiento sustitutivo. En aquellos con IDHP el valor llega al 89%. Si consideramos enfermedades como la IDCV y XLA 94% y 100% utilizan gammaglobulina, sin diferencias importantes en ambos periodos, y similares a los informados en la bibliografía^{27, 33, 34}.

Al comparar este estudio con el publicado previamente en pacientes con IDH asistidos en tres centros de referencia de la Ciudad de Buenos Aires en 2011, surge la introducción de la vía de administración subcutánea en el periodo II, de elección en algunos casos por ser considerada más cómoda, que permitió dar solución en otros con falta de accesos venosos y eventos adversos asociados a la infusión IVIG²⁷. En el año 2010 se aprueba en Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) la SCIG. Desde el año 2013 se observa en forma general un aumento en el uso de la SCIG³⁰. Al finalizar el estudio, de los pacientes en seguimiento alrededor del 30% se encontraban en tratamiento con SCIG. El uso de SCIG en IDP se observa según diferentes publicaciones entre el 23% y el 47% de casos con IDP en países de Europa y el 32% a nivel mundial. En el caso de Latinoamérica el 12% recibe SCIG^{30, 33}.

Durante el periodo II, 26 (19.5%) pacientes con IDHP en tratamiento con IVIG y cuatro (21%) con IDHS pasaron a SCIG. Ninguno con tratamiento con IVIG que pasaron a SCIG volvió a IVIG, lo que podría indicar una preferencia por el tratamiento con SCIG.

En las últimas cuatro décadas el número de adultos con IDH aumentó considerablemente, en especial en los últimos 10 años, asociado al mayor diagnóstico de las IDHP, fundamentalmente IDCV, a su derivación desde centros pediátricos y a un incremento importante de IDHS, principalmente asociada a RTX. El diagnóstico molecular de las IDHP fue de utilidad para reclasificar enfermedades, lo que posiblemente permitirá ofrecer mejores opciones terapéuticas. El tratamiento con SCIG se consolidó como una alternativa sencilla, segura, práctica e igualmente eficaz a la IVIG, que podría convertirse en la principal forma de terapia sustitutiva.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. UK Primary Immunodeficiency Network. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 410-23.
- Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 1-28.
- Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 99-108.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-7.
- Stiehm ER. Secondary Immune Deficiencies. En: Sullivan KE, Stiehm ER, Stiehm's Immune Deficiencies, 2nd ed. London: Academic Press. Elsevier 2020, p 805-907.
- Grimbacher B on behalf of the ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol* 2014; 178 (Suppl 1):18-20.
- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007; 27: 497-502.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol* 2020; 40: 66-81.
- Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86: 31-42.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27: 308-16.
- Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 281-3.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1186-205.e2078.
- Patel S.Y, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis and management. *Front Immunol* 2019; 10: 33.
- Liu ZAE, Hyde C. The effectiveness and cost-effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and economic evaluation. West Midlands Health Technology Assessment Group, Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham, 2006: 54.
- De Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4:745-53.
- Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001-4.
- Quinti I, Soresina A, Guerra A, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol* 2011; 31: 315-22.
- Van Kessel D A, Hoffman T W, Van Velzen-Blad H, et al. long-term clinical outcome of antibody replacement therapy in humoral immunodeficient adults with respiratory tract infections. *EBioMedicine* 2017; 18, 254-60.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: S1-S63.
- Paolini MV, Danielian S, Prieto E, et al. Diagnóstico tardío de síndrome WHIM. *Medicina (B Aires)*. 2018; 78: 123-126.
- Bruton, O C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9, 722-8.
- Azizi G, Tavakol M, Rafiemanesh H, et al. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13:1099-106.
- Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J of Rare Dis* 2018; 13: 201.
- Shin JJ, Liauw D, Siddiqui S, et al. Immunological and clinical phenotyping in primary antibody deficiencies: a growing disease spectrum. *J Clin Immunol* 2020; 40: 592-601.
- Ho H, Cunningham-Rundles C. Non-infectious complications of common variable immunodeficiency: updated clinical spectrum, sequelae, and insights to pathogenesis. *Front Immunol* 2020; 7; 11: 149.
- Fernández Romero DS, Juri MC, Paolini MV, et al. Inmunodeficiencias humorales. Un estudio de tres centros de Inmunología clínica de adultos en la ciudad de Buenos Aires manifestaciones clínicas en 69 pacientes. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 350-6.
- Fernández Romero DS, Juri MC, Paolini MV, et al. Inmunodeficiencia común variable. Epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 315-23.
- Giorgetti OB, Paolini MV, Oleastro MM, et al. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X en adultos. Evolución clínica. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 65-70.
- Modell V, Orange JS, Quinn J, et al. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res* 2018; 66: 367-80.
- Instituto nacional de estadística y censos de la República Argentina. En: <http://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-18-77>; consultado septiembre 2021.
- Friman V, Winqvist O, Blimark C, et al. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol* 2016; 34, 121-32.
- The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin and Exp Immunol* 2009; 157 (Suppl 1): 3-11.
- El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, et al. The German national registry of primary immunodeficiencies (2012-2017). *Front Immunol* 2019; 10:1272.
- Azizi G, Tavakol M, Rafiemanesh H, et al. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13:1099-6.

36. Hanson LA, Bjorkander J, Carlsson B, et al. The heterogeneity of IgA deficiency. *J Clin Immunol* 1988; 8:159-62.
37. Schur PH, Borel H, Gelfand E W, et al. Selective gamma-globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *N Engl J Med* 1970; 283: 631-4.
38. Lacombe C, Aucouturier P, Preud'homme JL. Selective IgG1 deficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 194-201.
39. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 291-8.
40. Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, et al. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 306-11.
41. Fernández Romero DS, Torre MG, Larrauri BJ et al. Rituximab and hypogammaglobulinemia. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 319-23.
42. Barmettler, S, Ong M, Farmer JR, et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *J JAMA Network Open* 2018; 1: 1-14.

La obra humana debe ser ininterrumpida durante toda la vida hasta que la detenga la muerte. Cada hombre debe trabajar continuamente para sí y sus semejantes, mientras lo permitan su salud física y mental. No considero un ideal humano aconsejable el querer jubilarse para ser inactivo, lo que daña el cuerpo y el alma y a la sociedad. Siempre he creído que un fisiólogo auténtico debe experimentar, pensar, leer, e intercambiar ideas todos los días, sin excluir ninguno de ellos. Trabajar en algo que interesa o apasiona es un placer, es una de las felicidades humanas más grandes. El trabajo es la diversión más barata y permite ser útil a sus semejantes.

Bernardo A. Houssay (1887-1971) (*)

(*) Citado por C. Dosne Pasqualini, en: La vida te regala 30 años. Aprovechalos. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 48-50