

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**CARACTERÍSTIQUES  
CLINICO-IMMUNOLÒGIQUES DE LA  
IMMUNODEFICIÈNCIA COMUNA VARIABLE A  
L'EDAT PEDIÀTRICA**

**PILAR LLOBET AGULLÓ**

**2005**

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
**FACULTAT DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA I**  
**MEDICINA PREVENTIVA**  
**ÀREA DE PEDIATRIA**

**CARACTERÍSTIQUES CLINICO-IMMUNOLÒGIQUES DE**  
**LA IMMUNODEFICIÈNCIA COMUNA VARIABLE A**  
**L'EDAT PEDIÀTRICA**

**TESI PRESENTADA PER OPTAR AL GRAU DE DOCTORA EN MEDICINA**

**PER:**

**PILAR LLOBET AGULLÓ**

**DIRECTORA: Prof. Dra. TERESA ESPAÑOL BOREN.**

**TUTOR: Prof. Dr. ALFRED GALLART CATALÀ.**

**BARCELONA, 2005**

## SUMARI

<b>1. <u>Introducció</u></b> .....	1
1.1. El sistema immune.....	3
1.2. Elements cel·lulars del sistema immune.....	5
1.3. La resposta immune humoral.....	13
1.4. Les immunodeficiències primàries.....	21
1.5. Immunodeficiència comuna variable (IDCV).....	29
1.5.1. Definició i incidència .....	29
1.5.2. Manifestacions clíniques.....	29
1.5.3. Dades immunològiques .....	33
1.5.4. Etiopatogènia .....	36
1.5.5. Diagnòstic .....	37
1.5.6. Diagnòstic diferencial .....	38
1.5.7. Tractament .....	40
1.5.8. Pronòstic .....	43
1.6. Dèficit d'IgA (DIgA) .....	45
1.6.1. Definició i incidència .....	45
1.6.2. Característiques de la IgA .....	45
1.6.3. Manifestacions clíniques del DIgA.....	49
1.6.5. Diagnòstic.....	51
1.6.6. Diagnòstic diferencial .....	52
1.6.8. Tractament .....	54
1.6.8. Pronòstic .....	55
1.7. Incidència de casos familiars de DIgA i IDCV .....	57
<b>2. <u>Objectius</u></b> .....	59
<b>3. <u>Material i mètodes</u></b> .....	63
3.1. Subjectes de l'estudi.....	65
3.2. Base de dades: breu definició.....	67
3.3. Valoració de les subpoblacions limfocitàries.....	69
3.4. Valoració funció limfocitària B .....	75
3.4.1. Immunoglobulines (IgG, IgA, IgM)	
3.4.2. Subclasses IgG.	
3.4.3. Producció d'anticossos: postvacunals, naturals, autoanticossos.	
3.5. Valoració de la funció limfocitària T.....	77
3.6. Estudis estadístics.....	79
<b>4. <u>Resultats i discussió</u></b> .....	81
4.1. <u>Resultats en els casos d'IDCV:</u> .....	83
4.1.1. Descripció dels casos.....	83
4.1.2. Dades immunològiques.....	88
4.1.4.1. Xifra d'Ig.....	88
4.1.4.2. Immunitat cel·lular.....	92
4.1.3. Manifestacions clíniques.....	99
4.1.4. Infeccions.....	102
4.1.5. Bronquiectàsies.....	115
4.1.6. Autoimmunitat.....	125
4.1.7. Al·lèrgia.....	127

4.1.8. Altres manifestacions clíniques: casos severos.....	130
4.1.9. Tractament administrat.....	134
4.1.10 Efectes adversos fàrmacs.....	137
4.1.11. Evolució i seqüeles.....	139
4.1.12. Antecedents familiars.....	140
4.1.13. Casos familiars d'IDCV.....	141
4.1.14. Resultats estadístics.....	143
4.2 <u>Resultats en el grup de DIgA:</u> .....	145
4.2.2. Dades immunològiques.....	147
4.2.3. Manifestacions clíniques.....	148
4.2.4. Antecedents familiars.....	151
4.2.5 Casos familiars d'IDCV i DIgA.....	153
<b>5. <u>Conclusions</u></b> .....	<b>155</b>
<b>6. <u>Índex d'abreujaments</u></b> .....	<b>159</b>
<b>7. <u>Annexes</u></b> .....	<b>165</b>
• <b>Annex 1: Criteris diagnòstics d'IDCV</b> .....	<b>167</b>
• <b>Annex 2: Criteris diagnòstics de DIgA</b> .....	<b>169</b>
• <b>Annex 3: Base de dades emprada</b> .....	<b>171</b>
• <b>Annex 4: Subpoblacions limfocitàries en sang perifèrica per Grups d'edat</b> .....	<b>173</b>
• <b>Annex 5: Xifres d'immunoglobulines en sang perifèrica per grups d'edat</b> .....	<b>175</b>
• <b>Annex 6: Subclasses d'IgG per grups d'edat</b> .....	<b>177</b>
<b>8. <u>Bibliografia</u></b> .....	<b>179</b>

## **AGRAÏMENTS**

***Molt especialment a la Dra. Español pel seu entusiasme constant, el seu encoratjament, la seva alegria i per compartir incansable els seus coneixements.***

***Al Dr. Gallart per ser el meu tutor i pel seu inestimable ajut.***

***Al Manolo Hernández i la Isabel Caragol per les seves explicacions al laboratori i per les imatges de citologia.***

***A la Drahomira Detkova pels seus comentaris.***

***A la Susana, l'Encarna i l'Eva, i a tota la gent del laboratori, per la seva amabilitat i paciència.***

***A tot el personal d'arxius de l'Hospital Vall d'Hebron, de l'Hospital St. Jaume de Calella i de l'Hospital General de Granollers i a tots aquells que han omplert les històries clíniques...***

***Al Dr. Joaquim Piqueras per les imatges de radiologia.***

***Al Dr. Miquel Layola pel seu cop de mà amb l'estadística.***

***Al Dr. Bertran, a l'Anna i a la Maria José per la seva amistat i per deixar-me el seu despatx.***

***Al meu fill Ferran per ajudar-me a fer els dibuixos amb el Power Point.***

***Al Francesc per solucionar-me els problemes i misteris informàtics.***

***Als meus pares i als sogres pels incomptables "canguros" que han fet i pel seu suport incondicional.***

***A la meva família, en especial als meus fills, per les hores que m'he passat lluny o davant l'ordinador.***

***A tots, moltes gràcies.***

## **1. INTRODUCCIÓ**



## 1.1. EL SISTEMA I LA RESPOSTA IMMUNE

El sistema immune<sup>1,2</sup> està constituït per una sèrie de cèl·lules i molècules sintetitzades en aquestes cèl·lules que treballen per discriminar les substàncies que l'organisme reconeix com estranyes, processar-les i eliminar-les.

Hi ha una resposta immune innata (o natural) i una d'adquirida (o adaptativa).

La **immunitat innata** està constituïda pels mecanismes que impedeixen l'entrada de l'antigen a l'organisme. Es caracteritza perquè és ràpida, no està influïda per l'exposició repetida, està present des del naixement i comprèn diversos elements no específics. Així doncs, tenim les barreres anatòmiques (pell i mucoses), mecàniques (cilis de l'aparell respiratori) i químiques (pH de l'estómac, lisozima de les secrecions...), que constitueixen la primera línia de defensa de l'organisme. Posteriorment hi ha el sistema fagocític i les cèl·lules natural killer (NK) que eliminaran els microorganismes que hagin pogut travessar la primera defensa. També contribuiran el sistema complement i les citocines i els interferons junt amb el sistema inflamatori per tal d'eliminar els patògens. Així doncs, la immunitat innata es basa en l'activació dels fagocits, les cèl·lules inflamatòries, els limfòcits NK i el complement.

La **immunitat adquirida**, específica o adaptativa es caracteritza per la seva especificitat per l'antigen i per la seva memòria, és a dir, l'antigen (Ag) o agent estrany desencadena una sèrie de respostes que s'intensifiquen en cada trobada i que són específics per aquell agent. Els principals components de la resposta adquirida són els limfòcits T i B (LT i LB), els anticossos i les citocines sintetitzades pels limfòcits activats. Els limfòcits són capaços de reconèixer el patògen tant a fora (LB) com a dins de les cèl·lules de l'organisme (LT). Els



limfòcits B secreten una forma soluble del receptor de membrana, que s'anomena anticòs (Ac), pel qual reconeix al patògen constituint la resposta immune específica humoral. Les estructures dels patògens reconegudes pels anticòs s'anomenen antigens (Ag). Els Ac no eliminen directament als Ag sinó que faciliten la seva destrucció pels mecanismes de la immunitat innata (fagòcits i complement). Els limfòcits T reconeixen l'Ag per fragments d'ells associats a les molècules d'histocompatibilitat (CMH). Segons la naturalesa de l'Ag es poden activar diverses subpoblacions de LT: els LT cooperadors o col·laboradors (que ajuden als LB a produir Ac i als macròfags a destruir els patògens fagocitats) i els LT citolítics (que destrueixen les cèl·lules infectades per virus). La immunitat específica es basa en la selecció clonal dels limfòcits T i B.

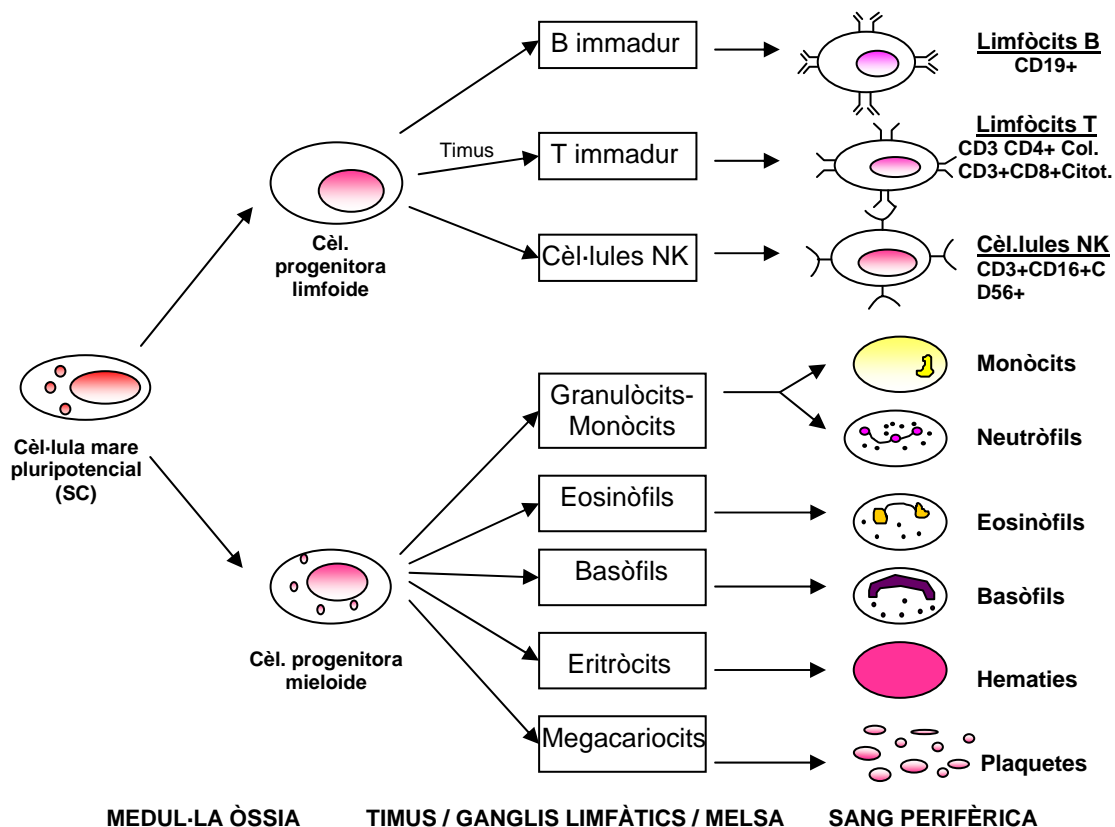
Per tal de poder eliminar totalment alguns patògens és necessària la participació integrada de tots els components del sistema immune.

## 1.2. ELEMENTS CEL·LULARS DEL SISTEMA IMMUNE.

Les cèl·lules que constitueixen el sistema immune estan distribuïdes per tot l'organisme però s'acumulen predominantment als òrgans limfoides. Hi ha dos tipus d'òrgans limfoides: els primaris (medul·la òssia i timus) i els secundaris (la melsa, els ganglis limfàtics i els teixits limfoides de les mucoses, anomenats MALT, de l'intestí - plaques de Peyer i folicles limfoides - i de l'aparell respiratori).

Les cèl·lules del sistema immune tenen un origen comú en una cèl·lula progenitora hematopoietica pluripotencial o stem cell (SC) localitzada a la medul·la òssia. A partir de les SC es diferencien les diverses cèl·lules hematopoietiques primàries que donen lloc a totes les cèl·lules sanguínies. Podem veure aquest procés esquematitzat en la Figura 1.

**Figura 1-** Representació Esquemàtica de l'Hematopoesi Humana.



Per tal de poder comprendre la resposta immune cal que diferenciem en primer lloc entre els limfòcits B i T i també exposarem breument la resta d'elements cel·lulars que intervenen.

### **1.2.1. Limfòcits B**

La resposta immune adaptativa humoral està mediada pels LB. Aquestes cèl·lules són capaces de reconèixer antigens solubles i sintetitzar anticossos específics, per la qual cosa requereixen una estructura de membrana.

Els LB tenen moltes molècules en la seva membrana però n'hi ha una que els identifica: es tracta del seu receptor per l'antígen que s'anomena **complex BCR** (B cell receptor). El complex BCR consta de diverses cadenes, que corresponen a una porció variable i una porció invariable.

La porció invariable són cadenes comunes a tots els LB i s'anomenen CD79<sub>a</sub> i b (Ig alfa i beta). La cadena CD79<sub>b</sub> és comú a totes les Ig de superfície però la cadena a és específica d'isotipus. Totes dues transduïxen senyals d'activació al nucli.

La porció variable del complex BCR (diferent en cada LB) és una Ig lleugerament modificada perquè es mantingui anclada en la membrana. Pot tractar-se d'Ig de qualsevol isotipus i aquesta porció és el component del BCR implicat en l'unió amb el lligant o antígen. Podem agrupar els LB d'acord amb l'isotipus de la Ig de membrana, que coincideix amb l'isotipus que pot sintetitzar. La majoria dels LB expressen BCR amb IgM i sovint simultàniament IgD; es tracta de LB madurs que no han sigut estimulats per l'antígen que reconeixen. Una petita part dels LB expressen BCR amb altres isotipus (G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>,

G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, E, D) i corresponen a LB que ja han reconegut algun antígen i s'han especialitzat en la síntesi d'alguna Ig.

Les cèl·lules B tenen diversos marcadors o antigens de diferenciació (CD) específics dels LB, com són els CD19 i CD20, a més d'altres receptors. Corresponen al 10-15% dels limfòcits de sang perifèrica, 20-25% dels ganglis limfàtics i 40-45% de la melsa. La interacció dels antigens (Ag) amb els receptors de membrana dels LB dona lloc a l'activació dels mateixos que finalitzarà amb el desenvolupament de cèl·lules efectores secretores d'anticossos específics per l'Ag desencadenant.

La funció fisiològica dels anticossos és neutralitzar i eliminar l'antígen que ha induït la seva formació. El sistema immunitari humoral té la capacitat de respondre a diversos tipus d'Ag produint diversos tipus de d'anticossos o Ig. Per exemple per l'eliminació de bacteris encapsulats es requereix IgM ja que aquesta activa el sistema complement donant lloc a l'opsonització i fagocitosi dels bacteris i, en canvi, la resposta a molts virus és mitjançant IgG d'alta afinitat que bloquegen l'entrada del virus a les cèl·lules hoste i afavoreixen la seva fagocitosi per macròfags.

### **1.2.2. Limfòcits T**

Els LT constitueixen un grup heterogeni de cèl·lules que comparteixen un receptor per Ag i una manera peculiar de reconèixer l'Ag. Hi ha diversos subtipus de LT que es diferencien per les seves molècules de membrana i les seves funcions, malgrat que morfològicament són iguals. Provenen de la medul·la òssia però maduren en el timus, essent crucial per la seva diferenciació la interacció amb altres cèl·lules del timus.

La molècula de membrana que identifica els LT madurs és el seu receptor per Ag, anomenat **complex TCR** . Hi ha dos tipus de TCR però cada LT només n'expressa un: TCR  $\alpha\beta$  (alfa-beta) ó TCR  $\gamma\delta$  (gamma-delta), donant lloc a dos tipus de LT. Els LT  $\alpha\beta$  són els majoritaris i els LT  $\gamma\delta$  els minoritaris i menys coneguts. Ambdós tipus comparteixen un grup de proteïnes que s'anomena CD3 i que és un marcador útil per identificar tots els LT.

El TCR està format per cadenes variables i cadenes invariables. Les cadenes variables són diferents en cada clon de LT i són les que reconeixen a l'Ag. Les cadenes invariables són dímers de la cadena  $\zeta$  (zeta) i s'encarreguen de transmetre senyals.

Altres proteïnes de membrana defineixen els subtipus de LT. Els LT $\alpha\beta$  poden subdividir-se en dos grans subtipus: CD4+ i CD8+, mútuament excloents. Una altra proteïna de membrana que subdivideix els LT és la CD45: els CD45RA es creu que són els LT que no han estat activats per l'Ag i els CD45RO són els LT sensibilitzats, constituint per exemple els LT de memòria. La majoria dels LT CD45RO+ són també CD29+ i expressen moltes altres molècules d'adhesió.

Les anomenades molècules d'activació s'expressen en un % baix de LT en condicions normals (<10%). S'indueixen per l'activació dels LT durant curts períodes de temps (dies) per després desaparèixer : receptor de la IL-2 (IL-2R $\alpha$  o CD25), receptor de la transferrina (CD71), molècules HLA classe II, CD95L i altres. Algunes d'aquestes molècules participen en l'expansió i activació dels clons seleccionats per l'Ag.

Els LT tenen un paper central en la funció i regulació del sistema immune ja que, a més de tenir funcions directes com la citotoxicitat i la citòlisi,

també regulen el funcionament del seu propi llinatge i el d'altres llinatges (com el dels LB, monòcits, etcètera) mitjançant contactes cel·lulars i/o mediadors solubles (citocines).

Els limfòcits T només reconeixen Ag a través del TCR i combinat amb molècules del CMH. Quan el LT s'aproxima a una cèl·lula presentadora o diana es distingeixen 2 fases:

- 1) Fase d'adhesió inespecífica: on participen un conjunt de molècules invariables anomenades accessòries i que tenen un paper essencial perquè transmeten senyals d'activació ó inhibició. Entre les molècules accessòries destaquen: la superfamília de les Ig (CD4, CD8, CD2, CD28), la superfamília de les integrines (CD11 a CD18, CD49 a CD29) i el CD5 de la superfamília de les netejadores.
- 2) Fase de reconeixement específic: pel TCR.

Hi ha dos grans grups de LT alfa-beta: els col·laboradors o helper (LTh) i els citolítics (LTc):

Els LTh o CD4+ en resposta a l'estimulació antigènica secreten diverses proteïnes anomenades citocines. Aquestes citocines promouen la proliferació de cèl·lules T i també altres cèl·lules com LB i macròfags. Les citocines també atrauen i activen les cèl·lules inflamatòries donant lloc a connexions entre la immunitat específica i la natural.

Els LTc o CD8+ també representen un subgrup de LT i interaccionen amb les cèl·lules diana (generalment infectades per virus o tumorals) i alliberen proteïnes anomenades perforines, que les lisen. També pot tenir lloc la lisi mitjançant el contacte del CD95L del LT amb el CD 95 de la cèl·lula diana,

induïnt la lisi programada o apoptosi de la cèl·lula diana. L'apoptosi és un mecanisme important en l'extinció de les respostes immunes.

Els LTh o CD4+ només reconeixen Ag presentats per HLA tipus II i els LTc o CD8+ només ho fan amb HLA tipus I.

Els LTh es classifiquen en Th1 i Th2 depenent de les citocines que produeixen. Els Th1 secreten IL-2, TNF $\beta$  i interfero-g i són els responsables de la cooperació amb els macròfags i altres LT. Els Th2 secreten IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13 i es concentren més en la col·laboració amb els LB.

Respecte els LT gd (gamma-delta), no es coneixen encara les característiques del reconeixement d'Ag.

Tots els LT necessiten activar-se per desenvolupar les seves funcions de col·laboració o citòlisi, es a dir, els LT efectors (CD4 o CD8) són activats en els òrgans limfoides secundaris a partir de LT de memòria o verges mitjançant el contacte amb la cèl·lula presentadora (pel CD3/TCR) o bé per citocines.

### **1.2.3. Cèl·lules citotòxiques naturals**

Les cèl·lules citotòxiques naturals o natural killer (NK) s'han identificat com a limfòcits amb funció citotòxica o citocida espontània o innata enfront diverses cèl·lules diana (cèl·lules tumorals o infectades per virus) i no està restringida pel CMH, a diferència dels LT CD8+. Aquestes cèl·lules tenen característiques morfològiques úniques amb alguns marcadors de membrana de limfòcits i de monòcits. Corresponen a un 10% dels limfòcits de sang perifèrica i dels teixits limfoides com la melsa. El seu marcador específic és el CD16+CD56+. No tenen marcadors de LT (CD3) ni de LB (CD19), no

expressen TCR ni maduren en el timus. En canvi, presenten receptors innats capaços de detectar l'absència de molècules d'histocompatibilitat (CMH).

#### **1.2.4 Fagocits mononuclears**

Els fagocits mononuclears (monòcits-macròfags) inclouen els promonòcits i cèl·lules precursoras de la medul·la òssia, els monòcits de sang perifèrica i els macròfags tisulars, que estan presents en diversos teixits i òrgans (teixit connectiu, pell, fetge, melsa, ganglis limfàtics, timus, medul·la òssia, os, sinovial, pulmó, MALT, aparell digestiu i genito-urinari, glàndules endocrines i sistema nerviós central) i cavitats seroses (pleura i peritoni). Els macròfags poden tenir una forma i funció diferent segons els teixits on es trobin i fins i tot reben noms diferents: macròfags alveolars (pulmó), cèl·lules de Kupffer (fetge), etcètera. Hi ha un ampli espectre de característiques morfològiques en els diversos tipus de fagocits mononuclears, essent característica la superfície de membrana amb ondulacions i microvellositats prominents. La principal funció dels macròfags-monòcits és la ingesta de partícules menors de 0,1  $\mu\text{m}$  mitjançant pinocitosi i l'englobament de partícules majors de 0,1  $\mu\text{m}$  mitjançant la fagocitosi. La fagocitosi pot ser immunològica i no immunològica. Té receptors de membrana que reconeixen la porció Fc de la IgG1 i la IgG3. També tenen un sistema de receptor independent que reconeix el sistema complement, el C3 activat.

#### **1.2.5 Fagocits polimorfonuclears**

Es tracta d'un altre grup de cèl·lules amb activitat fagocítica, però amb una vida mitja més curta que els macròfags: dies. Es troben a sang perifèrica i



responen a diversos agents quimiotàctics, essent capaços d'adherir-se a les cèl·lules endotelials i sortir dels vasos sanguinis cap a un teixit infectat en un procés que s'anomena diapedesi.

Presenten un nucli multilobulat i abundants grànuls en el seu citoplasma, que els diferencia en neutròfils, eosinòfils i basòfils.

A partir d'aquestes cèl·lules i de proteïnes circulants (components del complement, coagulació, fibrinolisi i via de la cinina) es pot generar la resposta inflamatòria, que va dirigida a defensar-se de la infecció i reparar el dany.

Els neutròfils són els leucòcits predominants a la circulació perifèrica (90%) i són elements essencials en la inflamació aguda. Responen a una varietat d'agents quimiotàctics (proteïnes del complement C5a, factors del sistema fibrinolític, productes alliberats per altres leucòcits o per bacteris...). Són capaços de fagocitar i destruir diversos patògens com bacteris, virus i fongs i també poden alliberar els seus grànuls a l'exterior produint inflamació.

Els eosinòfils constitueixen el 2-5 % dels leucòcits sanguinis i són eminentment tisulars. Poden augmentar en sang en processos al·lèrgics i parasitosis. Responen a agents quimiotàctics i tenen certa capacitat fagocítica, però generalment alliberen el contingut dels seus grànuls en resposta a paràsits que no poden fagocitar.

Els basòfils en sang (o mastòcits en teixits) són cèl·lules que actuen alliberant grans quantitats de mediadors inflamatoris. Els basòfils corresponen a menys del 0,2% dels leucòcits sanguinis.

Les plaquetes també participen en la inflamació i reparació tisular posterior.

## **1.3. LA RESPOSTA IMMUNE HUMORAL**

### **1.3.1. Activació dels limfòcits B.**

La producció d'anticossos o resposta humoral requereix l'activació dels LB i la seva diferenciació en cèl·lules plasmàtiques productores d'Ig.

A més del reconeixement de l'Ag per part del BCR hi ha altres molècules que participen en l'activació dels LB, que s'anomenen molècules accessòries:

- Complex correceptor del BCR, constituït per l'associació no covalent de CD19, CD21 i CD81.
- El CD45, amb activitat tirosina-fosfatasa.
- Altres molècules accessòries: CD22, CD40, CD72, CMH classe II, que participen en l'intercanvi de senyals entre LT i LB, essent els seus lligants al LT les proteïnes sialitzades, el CD40L, CD5 i TCR/CD4, respectivament.

Per l'activació dels LB es requereix la participació dels LTh o col·laboradors. Les cèl·lules dendrítiques, els fagòcits mononuclears i els LB són les cèl·lules presentadores de l'Ag, ja que expressen les molècules del CMH tipus II en la seva superfície, i són les úniques capaces de presentar pèptids als LTh, essent una resposta restringida pel CMH de classe II. Els LB presenten els Ag que reconeix el seu BCR.

El primer pas per l'activació dels LB és la unió de l'antígen a la Ig de membrana (IgMm, IgGm) del LB Ag-específic. Aleshores l'Ag és endocitat i processat pel LB expressant-se posteriorment a la seva membrana junt a les molècules del CMH classe II. D'aquesta manera es presenta l'antígen als LTh antígen-específics. En unir-se el receptor de la cèl·lula T (TCR) amb el CD4 i el CMH II amb l'Ag, el LTh s'activa. Aquesta activació del LTh dóna lloc a la

producció de limfocines que activaran als LB i induiran la seva proliferació i diferenciació en cèl·lules plasmàtiques o bé cèl·lules B de memòria. Les cèl·lules plasmàtiques produiran les immunoglobulines (Ig) o Ac i les cèl·lules B de memòria formaran un grup que podrà respondre a futures trobades amb l'antígen específic.

Les cèl·lules T regulen la resposta immune humoral induint la diferenciació dels LB i la secreció d'anticossos. La interacció entre cèl·lules Th i B és un procés dinàmic, del qual podem distingir tres fases:

a) Fase de reconeixement: Interacciona el TCR amb el complex Ag-CMH de classe II i alhora hi ha nombrosos contactes LTh i LB. Les parelles lligant-receptor conegudes són: CD4-CMH classe II, antígen de limfòcit associat a funció (LFA-!) - molècula d'adhesió intercel·lular (ICAM-1), CD2-LFA-3, CD28-B7/bb1, entre d'altres. Algunes de les molècules d'adhesió expressades pels LTh poden actuar com a molècules co-estimuladores en l'activació d'aquestes cèl·lules, com el CD28-B7. Tot això ens mostra que són necessaris múltiples contactes o co-estímuls per l'activació del LTh.

b) Fase efectora: Un cop activats els LTh per les cèl·lules presentadores de l'antígen (LB), expressen una funció efectora que activa les cèl·lules B de manera no restringida pel CMH classe II i no específica d'antígen. El responsable d'aquesta activació és una proteïna anomenada CD40L que s'expressa als LT activats, fonamentalment als CD4+, tant Th1 com Th2. Es tracta del lligant de CD40, antígen de membrana del LB. La unió d'aquestes molècules produeix les senyals necessàries pel creixement dels LB i el canvi d'isotipus d'Ig o "switch".

c) Fase dependent de citocines: Un cop activat per la via del CD40, el creixement i la diferenciació són mediats per la interleucina-4 (IL-4) i la IL-5. Hi ha treballs que demostren que la IL-4 és suficient per produir un bon creixement dels LB, mentre que ambdues són essencials per una expressió òptima de tots els isotipus de les immunoglobulines (Ig).

Els LB es diferencien en cèl·lules plasmàtiques secretores d'Ig M i posteriorment canvien el isotipus d'Ig cap a IgD, IgG, IgA o IgE. Aquest canvi, anomenat "switch" també és dependent de les cèl·lules T i les seves citocines i del CD40L-CD40.

### **1.3.2. Diferenciació de les cèl·lules B.**

Les cèl·lules B es generen durant tota la vida<sup>3</sup>. A l'inici en el fetge fetal a partir d'SC, però posteriorment passa de seguit al moll d'os (MO). El desenvolupament de les cèl·lules B en el MO des de pro-B i pre-B a cèl·lules B immadures i madures es caracteritza per canvis en:

- Rearranjaments en els gens de les cadenes pesades (H) i lleugeres (L) de les Ig.
- Expressió de marcadors intracel·lulars i de superfície.
- Estatus del cicle cel·lular.
- Propietats del creixement in vitro i expectativa de vida in vivo.

En el MO les cèl·lules precursoras de LB encara no manifesten Ig de membrana i requereixen la participació de les cèl·lules de l'estroma del MO per la seva diferenciació, tant amb contactes directes com amb factors solubles. En les cèl·lules pre-B hi ha cadenes pesades  $\mu$ , formant part de l'anomenat pre-BCR. Les Ig de membrana s'expressen a partir de la fase de cèl·lula B

imadura. Només el LB madur presenta IgM i IgD alhora a la membrana i posteriorment migra a òrgans limfoides secundaris, on entrarà en contacte amb l'Ag pel qual és específic, s'activarà i es diferenciarà a cèl·lules plasmàtiques i de memòria.

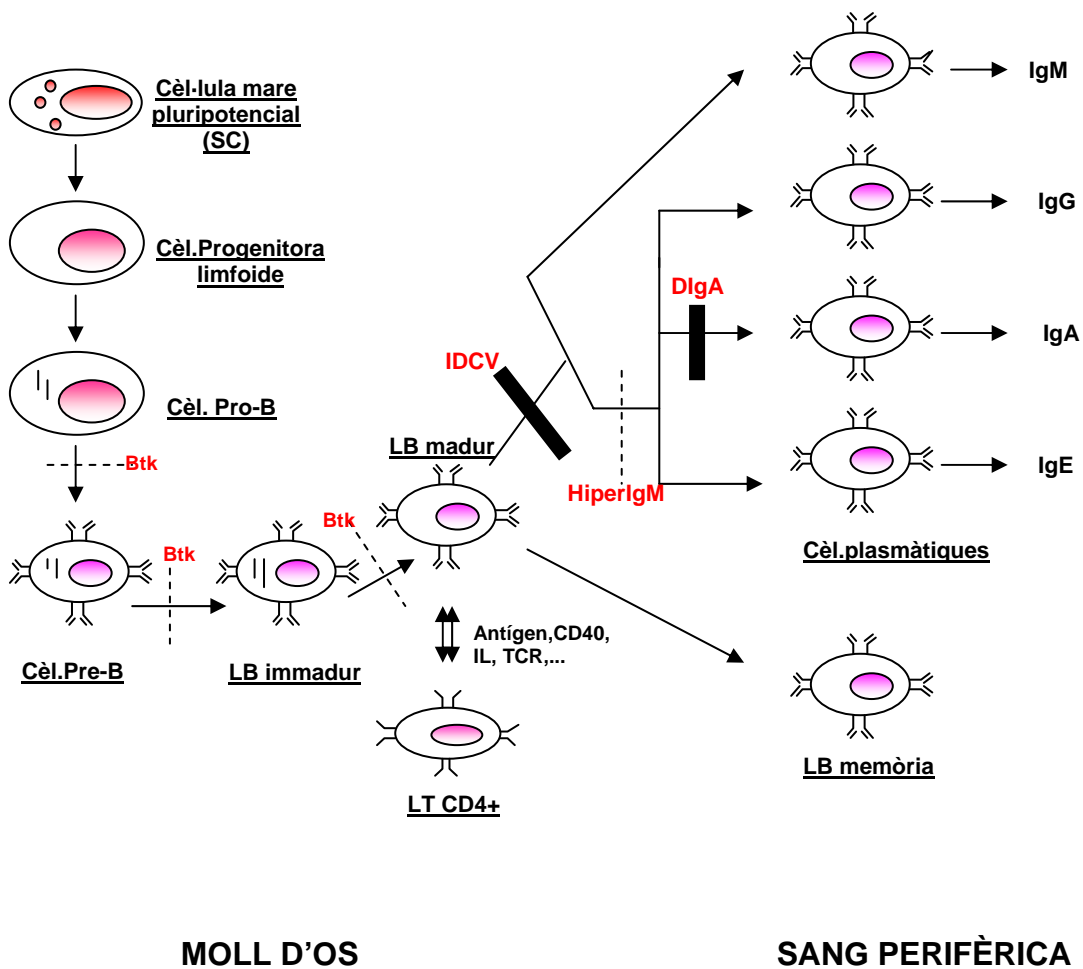
Hi ha una selecció negativa de les cèl·lules B immadures dins del MO: les cèl·lules B immadures (que expressen IgM sola, no IgD) són eliminades o inactivades si interaccionen amb Ag abundants al medi (MO), amb l'objectiu de que els LB madurs respectin després les pròpies cèl·lules.

Hi ha aproximadament  $10^{11}$  LB i LT diferents, cadascun amb un receptor específic per un Ag diferent, per la qual cosa podem reconèixer pràcticament qualsevol estructura molecular d'una forma específica. D'altra banda, com que hi ha pocs limfòcits específics per cada Ag, en la resposta immunitària primària cal que aquests es multipliquin abans de poder eliminar al patògen i per això caldrà almenys una setmana durant la qual la supervivència depèn dels mecanismes innats de defensa. La immunitat adaptativa és la base de la memòria immunològica i aquesta permet una resposta secundària més ràpida i eficaç que la primària.

En la Figura 2 veiem esquemàticament la maduració de les cèl·lules B cap a cèl·lules plasmàtiques i cèl·lules B de memòria, amb la col·laboració de les cèl·lules T CD4+. També s'hi representa els bloqueigs que donen lloc a diverses IDP (diversos defectes, que s'explicaran més endavant en l'apartat 1.4): la mutació en la Btk impedeix la formació de LB madurs donant lloc a l'Agammaglobulinèmia lligada a X (XLA); el bloqueig en el switch cap a les IgG, IgA i IgE dóna als síndromes d'HiperIgM; el bloqueig en el pas de LB madur a cèl·lules plasmàtiques dóna lloc a la IDCV probablement per un defecte en la

col·laboració de les cèl·lules T-B; i quan aquest bloqueig afecta només la producció de la IgA dona lloc al DIgA.

**Figura 2:** Representació esquemàtica de la maduració de les cèl·lules B.



### 1.3.3 Producció d'immunoglobulines

#### 1.3.3.1. Producció d'Ig en l'adult.

En adults sans la producció d'Ig es calcula aproximadament en: 66 mg/kg/dia d'IgA, 34 mg/kg/dia d'IgG, 7,9 mg/kg/dia d'IgM, 0,4 mg/kg/dia d'IgD i 0,02 mg/kg/dia d'IgE.

Els nivells en plasma no es corresponen a aquests nivells de síntesis: en un adult el nivell sèric d' IgA és de 200+/- 61 mg/dl i en canvi el nivells d'IgG és de 1158+/- 305 mg/dl, cinc vegades superior. Això és donat per la vida mitja més curta de la IgA, aproximadament de 3 a 6 dies.

#### 1.3.3.2. Maduració de la resposta immune específica en el nen<sup>4</sup>.

Una altra característica a assenyalar és la variabilitat en la producció d'Ig que es presenta al llarg de la vida per la immaduresa del sistema immune del nen.

En el nen hi ha una clara limfocitosi T, tant CD4+ com CD8+. A més els limfòcits T del nen presenten en les primeres èpoques de la vida diferències funcionals respecte dels LT de l'adult: cooperen malament amb el LB en la producció d'Ig , expressen dèbilment el CD40L post-activació, produeixen escasses quantitats de limfocines amb TNF<sub>a</sub>, interfero- $\gamma$  (INF $\gamma$ ) i IL-4 i proliferen poc després d'estimular-los amb anti-CD3 i anti-CD2. La majoria expressen a la superfície CD45 Ra, que s'associa a limfòcits verges. La instauració progressiva d'estímuls antigènics canviarà progressivament el fenotip majoritari CD4+ CD45 Ra cap a CD4+ CD45+ Ro, característic de les cèl·lules T de memòria, que són les que cooperen amb els LB i produeixen limfocines.

Els limfòcits B durant la infància estan augmentats, tant en nombre absolut com en percentatge i presenten un fenotip immadur, com els LT, ja que són majoritàriament CD5+ i expressen IgD a la membrana. Les respostes a estímuls antigènics estan mediades fonamentalment per IgM i és escassa la producció d'IgG i IgA. La immaduresa dels LB sembla que és secundària a la

immaduresa de les cèl·lules T que no expressen el CD40L i produeixen poques limfocines que permetin la transformació de la cèl·lula B en cèl·lula B madura capaç de donar lloc a cèl·lules plasmàtiques productores d'IgG i IgA. Així doncs, tenim una immaduresa funcional per absència de cèl·lules de memòria.

L'escassa producció d'anticossos contra antigens polisacàrids fins els dos o tres anys es relaciona amb l'escassa presència de LB a la zona marginal de la melsa.

El nadó neix amb la IgG que la mare li ha transferit per via placentària fonamentalment durant l'últim trimestre de la gestació. Generalment no té IgA sèrica ni IgM, ja que aquestes Ig no atravessen la placenta. El fetus generalment no forma anticossos excepte els casos d'infecció congènita o connatal. El primer contacte amb un antígen dona lloc a IgM i posteriors contactes podran donar lloc a la producció d'IgG i IgA.

D'aquesta manera veiem com després de la caiguda catabòlica de la IgG materna que dona lloc a un nivell mínim d'IgG al voltant dels 3-6 mesos d'edat, posteriorment la IgG mostra una xifra ascendent aconseguint-se valors d'IgG semblants als de l'adult als 6-8 anys i d'IgA sèrica més tardanament.

Així doncs, per avaluar les xifres d'Ig en el nen haurem de referir-nos als valors propis de l'edat, essent d'especial importància en la valoració de la IgA i de les subclasses d'IgG, ja que el seu creixement és més lent. Hem de tenir en compte que els nivells d'IgG<sub>2</sub> tenen un escàs valor abans dels tres anys, ja que és la subclasse d'IgG de creixement més lent.

En conclusió, veiem que hi ha una sèrie de característiques que s'han de tenir en compte a l'hora d'avaluar l'estat immunològic d'un nen: dades com el



nombre absolut de limfòcits i de les seves subpoblacions (annex 4), les Ig sèriques (annex 5 i 6) i la capacitat de formació d'anticossos han de ser interpretats en el context de l'edat del nen per tal de fer un diagnòstic correcte de les IDP.

## **1.4. LES IMMUNODEFICIÈNCIES PRIMÀRIES.**

El defecte en algun dels components o funcions del sistema immune dona lloc a les immunodeficiències (ID). Les ID que poden ser secundàries o primàries.

Les ID més freqüents són les secundàries o adquirides, essent les causes més comunes: malnutrició, infeccions (virus, bacteris, fongs, protozous) i fàrmacs immunosupressors (citostàtics, corticoides...).

Les ID primàries (IDP) són malalties genètiques<sup>5</sup> del sistema immune que solen presentar-se en l'edat pediàtrica però també poden presentar-se en l'adult. La seva freqüència és aproximadament d'1 cas cada 10.000 naixements, tot i que es sospita que actualment encara estan infradiagnosticades. El seu coneixement i sobretot les bases moleculars i genètiques s'han desenvolupat molt en les darrers anys, essent motiu de canvis constants en la classificació.

### **1.4.1 Classificació de les IDP.**

La classificació actual de les IDP<sup>6,7,8,9</sup> comprèn els següents grups:

- ID severes combinades de cèl·lules T i B.
- Defectes predominantment d'anticossos.
- Defectes del sistema fagocític, de l'INF- $\gamma$  i IL-12.
- Defectes d'apoptosi.
- Altres ID ben definides.
- Defectes de les proteïnes de la cascada del complement i de les proteïnes reguladores del complement
- Síndromes associats a ruptura i modificació del DNA.

Les IDP més freqüents són els Defectes predominantment d'anticossos, que corresponen aproximadament a un 70% dels casos d'IDP, segons el Registre de la Societat Europea de IDP (ESID) i el Registre Espanyol (REDIP)<sup>10</sup>.

Els Defectes combinats de cèl·lules T i B corresponen a un 15-17%.

Els Defectes del complement a un 6%.

Els Defectes de la fagocitosi a un 5-7%.

Altres ID ben definides a un 2% de les IDP, aproximadament.

En el present treball ens referirem fonamentalment al grup de Defectes predominantment d'anticossos. Per resumir i destacar les característiques clíniques principals que els diferencia dels altres grups principals d'ID ens referirem al quadre nº 1, a manera de breu resum.

	<b>Defectes Predominant d'Ac.</b>	<b>Defectes combinats cèl.T i B</b>	<b>Defectes fagocitosi</b>
<b>Edat inici</b>	3-6 mesos	Naixement	Naixement
<b>Clínica</b>	Inf. respiratòries. Malabsorció. Inf. disseminades. Meningoencefal. (enterovirus)	Retard Pondo-estatural Diarrea perllongada Candidiasi oral. Pneumònies Neopl. limforeticular	Abscessos cut. Adenitis Abscessos visc. Pneumònia Osteomielitis
<b>Gèrmens</b>	<u>Capsulats:</u> Pn., Hib., St.aureus, Pseudomonas Enterovirus Giardia lamblia	<u>Oportunistes:</u> Pn.carinii, Cryptosporidium Aspergillus. VEB, CMV, VHS	St.aureus, Salmonella, Serratia, Pseudomona, E.coli, Candida
<b>Altres manifest. clíniques</b>	<u>Autoimmunitat</u>	<u>Anomalies facials o esquel.</u> <u>Telangiectàsies.</u> <u>Úlceres or./rec.</u>	Lupus discoide Aftes orals.
<b>Tractament</b>	<u>GGEV</u>	<u>TMO</u> <u>Teràpia gènica</u>	Profílaxi ATB. TMO Gamma-INF

Quadre nº1

### **1.4.2 Defectes predominantment d'anticossos.**

Els defectes predominantment d'anticossos són el grup més freqüent d'IDP, com dèiem, i es caracteritzen per un dèficit d'immunoglobulines (Ig) que donen lloc fonamentalment a una major freqüència i gravetat d'infeccions i a infeccions recurrents. Correspon a un grup heterogeni de desordres immunològics però les manifestacions clíniques solen ser similars entre els diversos síndromes que s'engloben, encara que alguns presenten alguns trets diferencials. Els defectes moleculars i cel·lulars són molt diversos, essent alguns encara desconeguts.

En la classificació actual de les IDP<sup>7</sup> predominantment d'anticossos s'inclou:

- Agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X.(XLA)
- Agammaglobulinèmia autosòmica recessiva.
- Deleccions en el gen de la cadena pesada de les Ig.
- Dèficit autosòmic recessiu de la cadena kappa.
- Deficiència selectiva d'Ig:
  - a) Dèficit de subclasses d'IgG.
  - b) Dèficit d'IgA (DIgA).
- Dèficit d'anticossos amb concentració normal o elevada d'Ig.
- ID comuna variable (IDCV).
- Hipogammaglobulinèmia transitòria de la infància.
- Dèficit d'AID.

Entre les IDP per Defectes predominantment d'Ac., el diagnòstic diferencial es planteja més freqüentment entre tres entitats:

l'Agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X (XLA), la IDCV i la ID amb HiperIgM.

Un breu diagnòstic diferencial dels Defectes predominantment d'Ac. es pot esquematitzar en: la clínica, la història familiar, la xifra d'Ig i de limfòcits B (Veure Quadre nº2).

	<b>XLA</b>	<b>IDCV</b>	<b>HiperIgM</b>
<b>Nivells Ig</b>	No IgG,IgM,IgA	IgG <2ds IgA,M variables	IgM elevada IgG,A baixes
<b>Cèl·lules B</b>	< 2%	N	N
<b>Història familiar</b>	Sí	Poca	Sí
<b>Defecte(-s)</b>	Btk	Desconegut	CD40, CD40L, AID
<b>Clínica</b>	l. bacterianes  Inici precoç	Inf. bacterianes Autoimmunitat  Inici variable	Inf. bacterianes +/-Inf oportun. Autoimmunitat  Inici precoç

**Quadre nº2**

#### 1.4.2.1. Agammaglobulinèmia lligada al X

L' XLA és una ID predominantment d'Ac. causada per mutacions en el gen de la Btk (Bruton-tirosin-kinasa) que es caracteritza perquè totes les Ig estan molt baixes i per l'absència de LB. El fenotip clínic pot ser variable i el diagnòstic de certesa s'aconsegueix per determinació de les mutacions en la Btk.

#### 1.4.2.2. HiperIgM

La HiperIgM sol presentar la IgM elevada però pot ser normal, mentre la resta d'Ig són baixes i els LB són normals.

Cal dir que la ID amb HiperIgM actualment es classifica en quatre defectes diferents i probablement es descriuran més tipus properament. D'aquests defectes només el Dèficit d'AID (o HiperIgM tipus II) correspon al grup de Dèficits predominantment d'anticossos.

La HiperIgM tipus I o lligada al cromosoma X (per defecte en el CD40L) i la HiperIgM tipus III (per defecte en el CD40) es classifiquen en el grup d'ID severes combinades. Finalment la HiperIgM amb Displàsia ectodèrmica es classifica en el grup d'Altres ID ben definides. Les manifestacions clíniques de les HiperIgM I i III solen mostrar més severitat i mal pronòstic.

Actualment el diagnòstic diferencial de certesa es pot fer per citometria de flux (valorant CD40L i CD40) per la HiperIgM I i II i amb tècniques de biologia molecular per determinació de les mutacions en el gen AID en la HiperIgM II (o Dèficit d'AID ). (Veure quadre nº 3)

	<b>HiperIgM tipus I</b>	<b>HiperIgM tipus II</b>	<b>HiperIgM tipus III</b>	<b>HiperIgM ED</b>
<b>Herència</b>	Lligada a X	Autosòmica recessiva	Autosòmica recessiva	Lligada a X
<b>Defecte</b>	CD40L	AID	CD40	NEMO-IKK $\gamma$
<b>Clínica</b>	Inf. bacterianes Inf. oportunistes Autoimmunitat	Inf. bacterianes	Inf. bacterianes Inf. oportunistes Autoimmunitat	Inf. bacterianes Inf. oportunistes Inf. micobacteris Displàsia ED
<b>Classific.</b> <b>IUIS PID<sup>7</sup></b> <b>Abril/03</b>	ID Combinada	ID Predomini Dèficit d' Ac.	ID Combinada	Altres Sd. ID

### Quadre n<sup>o</sup>3

#### 1.4.2.3. IDCV

La IDCV sol tenir un inici no tant precoç respecte les altres ID. Predominantment d'anticossos i no hi ha tanta història familiar. Els LB solen ser normals, tot i que com veurem hi ha un petit percentatge de pacients que tenen LB molt baixos. En la IDCV no es coneix el defecte genètic i per tant el diagnòstic s'establirà en descartar les altres patologies. (Veure més endavant en el capítol corresponent a la IDCV- Diagnòstic diferencial - apartat 1.5.6)



Entre els Defectes Predominantment d'anticossos els més freqüents són el DlgA i la IDCv, ambdós sense defecte genètic conegut i, per tant, desconeixem el mecanisme patogènic causal. Sobre aquests ens centrarem en el present treball.

## **1.5. IMMUNODEFICIÈNCIA COMUNA VARIABLE (IDCV)**

### **1.5.1 Definició i incidència**

La IDCV <sup>11-17</sup> comprèn un grup heterogeni de pacients caracteritzats per una deficiència de producció d'anticossos amb una xifra baixa d'anticossos a partir dels dos anys d'edat com a mínim, i que compleixen els criteris diagnòstics de l'OMS (Organització Mundial de la Salut) i de l'ESID (Societat Europea per les IDP), que podem trobar en diversos articles <sup>11</sup>, però ens referirem als adoptats per l'ESID<sup>10</sup> i recollits en l'Annex 1.

És una de les IDP més freqüents, després del DIgA. Es calcula actualment que afecta 1 de cada 25.000 nascuts de raça caucàsica, tant homes com dones. Es tracta d'una patologia que s'adquireix i pot presentar-se a qualsevol edat, essent el debut més freqüent cap als 20-30 anys i a la infància en forma de dos pics d'incidència.

D'altra banda, comentar que pacients afectes de Dèficit d'IgA (DIgA) i Dèficit de subclasses d'IgG poden tenir manifestacions clíniques molt semblants, malgrat que la IgG total és normal. Actualment alguns autors assenyalen que aquestes tres patologies poden representar diverses gradacions d'un mateix defecte. De tota manera en el present treball s'ha tingut en compte la definició referida per l'ESID pel seu diagnòstic i, per tant, es diferencien cadascuna de les tres entitats.

### **1.5.2 Manifestacions clíniques**

Les manifestacions clíniques són molt heterogènies. En primer lloc cal destacar les infeccions respiratòries recurrents, que es presenten en

pràcticament tots els casos i solen ser la primera manifestació clínica de la malaltia i el motiu de consulta. D'altra banda hi ha tot un ampli ventall de manifestacions que seguidament resumirem.

Les infeccions respiratòries<sup>12-20</sup> més freqüents són: pneumònies (85%), sinusitis (60%), bronquitis (45%), otitis (29%), conjuntivitis bacterianes, sobreinfeccions respiratòries de repetició, bronquiectàsies, pneumopatia crònica, etc. La majoria presenten infeccions respiratòries de repetició amb almenys una pneumònia abans d'iniciar el tractament. Les infeccions repetides del sistema respiratori donen lloc a un deteriorament de la funció pulmonar i sovint ens trobem amb bronquiectàsies, essent presents ja al diagnòstic en un bon nombre de casos ( fins 17% en un recull finlandès de l'any 2001)<sup>20</sup>.

Els bacteris més freqüents implicats són els encapsulats (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*...), ja que requereixen d'anticossos opsonitzants (tipus IgG) per la seva fagocitosi. També hi ha certa tendència a infeccions per *Mycoplasma pneumoniae*. En canvi, les infeccions víriques no són característiques, excepte cert augment de les infeccions per herpes simple, varicel·la-zóster, enterovirus i citomegalovirus. Les infeccions per mycobacteris, fongs o per *Pneumocystis carinii* són rares<sup>17</sup> però també estan augmentades respecte la població general.

Altres manifestacions respiratòries<sup>19,20</sup> més rares descrites són: pneumònia intersticial limfoide, granulomatosi pulmonar i limfoma pulmonar. Cal tenir en compte que actualment les complicacions respiratòries encara són les responsables d'un terç de la mortalitat tardana, malgrat que el tractament amb gammaglobulina endovenosa (GGEV) ha reduït molt el nombre d'infeccions respiratòries<sup>19,20</sup>.

Les manifestacions gastrointestinals<sup>12,13</sup> afecten aproximadament un 32% dels pacients afectes d'IDCV. Es tracta fonamentalment d'infeccions per *Giardia lamblia*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* i rotavirus. Altres manifestacions digestives no infeccioses que podem trobar són: diarrea crònica, malabsorció, malaltia celíaca<sup>21</sup>, malaltia inflamatòria intestinal i intolerància a la lactosa. Entre les troballes d'anatomia patològica del budell és característic trobar hiperplàsia nodular limfoide, atròfia de vellositats i /o absència de cèl·lules plasmàtiques<sup>22</sup>.

Altres infeccions comunes són les conjuntivitis i les cutànies. Les septicèmies, les infeccions del sistema nerviós central i les infeccions genito-urinàries són més rares, si bé estan descrites també a la literatura.

Les manifestacions autoimmunes<sup>23</sup> també es troben en els pacients afectes d'IDCV en una freqüència superior a la de la població general. Entre les malalties autoimmunes descrites a la infància trobem: púrpura trombocitopènica idiopàtica, anèmia hemolítica autoimmune<sup>24</sup>, diarrea secretora, artritis reumatoide i artritis crònica juvenil, neutropènia<sup>25</sup>, anèmia perniciosa, lupus eritematós sistèmic<sup>26</sup>, hepatitis crònica activa, síndrome nefròtica, parotiditis i síndrome de Guillain-Barré. L'autoimmunitat també pot manifestar-se en forma d'afeccions endocrines tals com: diabetes mellitus<sup>21,27,28</sup>, hipertiroidisme, dèficit d'hormona del creixement, panhipopituitarisme<sup>29</sup> i defectes en l'eix neuro-endocrí<sup>30</sup>. Altres manifestacions descrites: miocarditis de cèl·lules gegants<sup>31</sup>. Aquests pacients componen un subgrup on l'autoimmunitat és la manifestació principal i corresponen fins a un 20 % dels casos de IDCV i principalment del sexe femení.

Respecte la incidència de càncer en els pacients afectes d'IDCV és superior a la de la població general <sup>32-38</sup>. El risc més elevat es troba fonamentalment en els limfomes ( generalment no Hodgkin i tendeixen a ser de tipus B extranodals) i en el càncer gàstric. La incidència atribuïda és variable en les diverses publicacions però es calcula de 8-13 vegades superior a la població general. En el sexe femení aquest risc és encara més elevat, assenyalant algunes publicacions que el risc més elevat de limfoma afecta el sexe femení a la 6ena dècada d'edat. Altres autors calculen que si la IDCV debuta abans dels 16 anys d'edat la incidència de càncer és d'aproximadament 2,5%, mentre que si l'inici és posterior la incidència augmenta fins a 8,5%. El limfoma no Hodgkin en els pacients amb IDCV representa aproximadament la meitat dels casos de càncer, corresponent a un risc 30 vegades més elevat que a la població general i es calcula entre 1,4-7%. Els tumors epitelials representen el 16% dels tumors en nens amb IDCV, essent els més freqüents els d'estómac, però també s'han descrit a pulmó, bufeta urinària i cèrvix. Les leucosis representen el 7-19% dels casos de càncer en nens afectes d'IDCV i la malaltia de Hodgkin representa un 4-8%. També s'han descrit en aquests pacients proliferacions monoclonals dels ganglis limfàtics sense progressió. D'altra banda, hi ha dades que mostren un augment de casos de càncer en familiars de pacients amb IDCV i en casos amb DIgA, però no sempre es demostra, com veiem en la bibliografia referida.

Una altra manifestació clínica menys freqüent és l'aparició de granulomes<sup>39-41</sup>, que s'han descrit en pell, nòduls limfàtics, melsa, fetge, sistema nerviós central, moll d'os i ronyó. Alguns autors <sup>36</sup> refereixen que fins a un 15% dels afectes d'IDCV desenvoluparan limfadenopaties granulomatoses.

Aquests granulomes són de patogènesi desconeguda però s'atribueixen a alteracions en la funció cel·lular T i s'han associat <sup>42</sup> a pacients amb esplenomegàlia, linfoèmia T i B, reducció de LT CD4+CD45RA+, limfocitosi CD8+CD57+ i amb la presència de l'alel TNF+488A, independent d'associacions amb HLA tipus I i II.

Les vasculitis són també una altra manifestació clínica descrita en els pacients amb IDCV <sup>43</sup>.

### **1.5.3.Dades immunològiques.**

#### **1.5.3.1 Dèficit d'immunoglobulines.**

La IDCV es caracteritza per una xifra baixa d'immunoglobulines, fonamentalment la IgG, i una resposta baixa a la producció d'anticossos.

En general trobem un nivell d'IgG total dues desviacions estàndard per sota de la normalitat i al menys un altre tipus d'Ig (IgA i/o IgM) també per sota de la normalitat. En la bibliografia <sup>13</sup> trobem un nivell d'IgA < 10 mg/dl en el 70% dels casos i IgM < 25 mg/dl en el 82 % dels casos. També refereixen que en el sexe femení el nivell d'IgA és significativament més elevat que en el sexe masculí al diagnòstic i que el nivell d'IgM és menor al diagnòstic en els menors de 30 anys.

Respecte la producció d'anticossos veiem que la resposta a antigens vacunals (Tètanus, Haemophilus, Pneumococ...) i a antigens naturals (isohemaglutinines, ASLO,...) és baixa. S'ha descrit una pèrdua progressiva de les Ig i de la resposta d'anticossos, essent generalment més precoç la pèrdua de resposta als antigens polisacàrids que als antigens proteics <sup>44</sup>.

### 1.5.3.2. Defectes cel·lulars.

Respecte les anomalies cel·lulars descrites en la IDCV<sup>45-53</sup> també podem assenyalar una gran heterogeneïtat. Així doncs, en la majoria trobem defectes en les cèl·lules B, però també s'han descrit defectes de les cèl·lules T i s'apunta com a possible patogènesi de la IDCV un defecte en la interacció de les cèl·lules T-B.

En primer lloc destacar que hi ha un petit grup de pacients que no té cèl·lules B, tant homes com dones; en ells cal descartar l'Agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X (en els homes) i l'Agammaglobulinèmia autosòmica recessiva (en ambdós sexes) i generalment corresponen als casos amb major afectació hepàtica i esplènica i amb una major mortalitat<sup>12</sup>.

D'altra banda, la majoria dels afectes d'IDCV presenten limfòcits B circulants amb un fenotip de superfície normal però amb defectes que són potencialment reversibles. Hi ha diverses classificacions que posen de manifest fenotips anormals dels LB en els afectes d'IDCV. La majoria de les classificacions es basen en la capacitat de secreció d'IgM i /o IgG pels LB en resposta a diversos estímuls, tant estímuls T-depenents com T-independents. Almenys hi ha cinc subgrups diferents de IDCV basats en la caracterització de les cèl·lules B i poden correspondre a bloqueigs a diversos nivells de la producció d'Ig per les cèl·lules B o bé correspondre a defectes diversos en la interacció T-B. En alguns s'han descrit defectes en el procés de secreció de les Ig, altres mostren anomalies en el control dels gens de les Ig, citocines i en els seus receptors i també pot estar involucrat en la patogènesi d'aquesta malaltia l'arquitectura dels òrgans limfoides o el tràfic de les cèl·lules limfoides. Així trobem publicacions<sup>49,50</sup> que assenyalen que un dèficit de cèl·lules B de

memòria es correlaciona amb els afectes d'IDCV, un defecte en l'expressió de CD27 (correceptor per LTh que promou la diferenciació de les cèl·lules B a cèl·lules plasmàtiques) pot contribuir en la patogènesi de formes severes d'IDCV i un augment de les cèl·lules B CD21(-) es relaciona amb els pacients amb esplenomegàlia i citopènies autoimmunes. Darrerament <sup>51</sup> s'ha descrit una classificació dels pacients afectats d'IDCV (Classificació de Paris) basada en la proporció de cèl·lules B naive o de memòria, tenint en compte l'expressió d'IgD i CD27 a la seva membrana. Es descriuen 3 grups: MB2, MB1 i MB0. El grup MB2 presenta cèl·lules B de memòria normals. El grup MB1 mostra les cèl·lules B de memòria naive (IgD+ CD27+) normals però defecte en les cèl·lules B de memòria amb canvi d'isotipus (IgD – CD27+). El grup MB0 presenta defectes en totes les cèl·lules B de memòria. Aquesta classificació es correlaciona amb aspectes clínics: hi ha un augment de prevalença de l'esplenomegàlia, la proliferació limfoide i els granulomes en el grup MB0, l'esplenomegàlia també es veu en el grup MB1 i, en canvi, l'autoimmunitat es descriu en els tres grups.

Respecte dels defectes de les cèl·lules T <sup>52,53</sup> cal assenyalar que alguns pacients mostren defectes severes en la proliferació de cèl·lules T per mitògens i alhora mostren anèrgia cutània als tests d'hipersensibilitat retardada i, en canvi, no desenvolupen les malalties oportunistes clàssicament associades als defectes cel·lulars. S'han descrit diversos defectes de les cèl·lules T. Una altra troballa freqüent és la linfopènia T CD4+ i CD4+CD45RA+, essent l'apoptosi incrementada un dels possibles mecanismes implicats<sup>46</sup>. També hi ha descrits diversos defectes en la resposta a mitògens i citocines i aquests semblen relacionats amb els defectes de col·laboració T-B. Altres apunten cap a un defecte de les cèl·lules T col·laboradores o helper, independent de



manifestacions clíniques i paràmetres immunològics, amb alteració de l'índex col·laborador/citotòxic. També s'han mostrat defectes enzimàtics en els LT d'alguns IDCV, així com anomalies en el TCR<sup>52</sup>. Un altre defecte descrit és la disminució en la producció d'IL-2<sup>48</sup>, IL-10<sup>53</sup> i altres citocines. Així doncs, s'han descrit diverses anomalies en les cèl·lules T de molts pacients amb IDCV, essent molt important la interacció bidireccional T-B.

En conclusió, en els pacients afectes d'IDCV podem trobar defectes en els LB, amb defectes addicionals en els LT i les cèl·lules accessòries, encara no ben definits.

#### **1.5.4. Etiopatogènia**

L'etiologia de la IDCV és desconeguda.

S'han descrit diversos defectes en la immunitat, però la causa fonamental no la coneixem. Hi ha un defecte en la diferenciació de les cèl·lules B amb una producció d'Ig disminuïdes i d'altra banda les anomalies de les cèl·lules T són comunes. L'ampli rang d'alteracions immunològiques identificades en la IDCV (comentades en l'apartat 1.3.3) i la variabilitat clínica han dificultat l'aclariment de l'etiologia, essent la hipòtesi actual un bloqueig del pas del LB madur a cèl·lula plasmàtica secretora d'anticossos per un defecte en l'activació T-depenent de les cèl·lules B. Pot correspondre a: un defecte intrínsec dels LB, una activitat reguladora alterada dels LT o de les citocines que sintetitza, una col·laboració T-B defectuosa o bé anomalies en les cèl·lules presentadores de l'antigen.

La majoria dels casos són esporàdics però s'han descrit diversos casos familiars<sup>54-56</sup> i associacions familiars amb Dèficits d'IgA i autoimmunitat, motiu

pel qual deduïm una predisposició genètica. També incideix en el mateix sentit l'associació amb determinats haplotips HLA<sup>58-60,63</sup>, essent comuns en molts casos a DIgA i Dèficits de subclasses d'IgG selectius, com veurem més endavant.

Hi ha altres gens no relacionats amb el CMH que s'associen a susceptibilitat per la IDCV i el seu fenotip clínic: així algun polimorfisme en TNF-alfa i IL-10 s'associa a susceptibilitat per granulomes en IDCV, el polimorfisme en el receptor per l'IL-6 i vitamina D s'associa a anomalies en sang perifèrica<sup>61,62,63</sup>.

D'altra banda, no es coneix la base de la variabilitat clínica i de l'edat de presentació de la IDCV però alguns treballs associen la severitat i el fenotip de la ID amb defectes de la immunitat innata com són les manosa-binding-lectins (MBL)<sup>64</sup>: els pacients amb al·lels de baixa producció de MBL s'associen a una edat precoç d'inici dels símptomes i a autoimmunitat en IDCV.

Així doncs, actualment desconeixem el defecte o defectes causants de la IDCV i només podem intuir que podria ser multifactorial, amb un clar component genètic i altres factors desencadenants.

### **1.5.5. Diagnòstic**

Els criteris diagnòstics emprats en el present treball són els adoptats per l'OMS<sup>9</sup> i l'ESID<sup>10</sup>. (Veure Annex 1).

Generalment trobem una clínica compatible associada a:

- Hipogammaglobulinèmia IgG i IgA (< 2 DS), amb IgM normal o disminuïda
- Resposta a vacunes disminuïda
- Resposta a isohemaglutinines disminuïda

- LB normals o baixos
- Alteracions dels LT sovint.

Així doncs, pel diagnòstic d'IDCV valorem la IgG total, que ha de ser inferior a  $-2DS$  per l'edat, però també cal tenir en compte la resposta a Ag (com els Ac. vacunals, les isohemaglutinines, ASLO...) que ha de ser disminuïda.

### **1.5.6. Diagnòstic diferencial**

Donat que no disposem d'un diagnòstic de certesa, cal descartar altres patologies.

En primer lloc cal fer el diagnòstic diferencial amb altres IDP, però també amb l'ús de certs fàrmacs, desordres genètics, infeccions, neoplàsies i alguns desordres sistèmics, com veiem en l'Annex 1, Taula 1.

#### **1.5.6.1 Altres Immunodeficiències Primàries**

Entre les IDP que cal diferenciar tenim el Dèficit selectiu d'IgA (DIgA), el Dèficit de subclasses d'IgG (fonamentalment d'IgG<sub>2</sub> sense dèficit d'IgG total) i també els Dèficits de producció d'anticossos funcionals, que es classifiquen separatament tot i que presenten característiques clíniques similars<sup>65</sup>. No està clar si representen malalties diferents o bé si es tracta de diverses manifestacions d'un ampli espectre de malalties que inclouen la IDCV, com apunta algun autor; però de moment s'han de considerar entitats separades segons les classificacions actuals. Més endavant detallarem les dificultats que comporta en ocasions el seu diagnòstic diferencial.

Una altra dificultat alhora de fer el diagnòstic diferencial d'IDCV en el nen petit, fonamentalment en el menor de 2 anys, és la possibilitat que es tracti d'una ID transitòria de la infància<sup>66,67</sup>, on veurem una resposta baixa d'anticossos autolimitada en el temps amb una progressiva normalització. Generalment es resol abans dels 2 anys però pot persistir fins els 4 anys.

Entre els pacients que mostren LB absents o molt baixos caldrà fer l'estudi de la Btk (Bruton-tyrosin-kinasa)<sup>68-71</sup> per tal de descartar l'Agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X, tal i com referiem en el punt 1.4.2. També cal diferenciar de l'Agammaglobulinèmia autosòmica recessiva, en ambdós sexes.

Un altre diagnòstic diferencial inclou els síndromes d'Hiper-IgM<sup>72</sup>. (Veure apartat 1.4.2.). Per tal de descartar l'HiperIgM lligat al cromosoma X farem l'estudi del CD40 lligant (CD40L). Pel Dèficit d'AID disposem de tècniques de biologia molecular. Per la Hiper-IgM autosòmica recessiva disposem de l'estudi del CD40.

En els pacients amb símptomes limfoproliferatius s'ha de descartar la Síndrome limfoproliferativa lligada al cromosoma X<sup>73-75</sup> ja que poden compartir un fenotip immunològic similar. Coneixem el defecte genètic i podem estudiar les mutacions del seu gen o bé l'expressió de la proteïna que codifica (SAP).

#### 1.5.6.2. Fàrmacs

Alguns fàrmacs<sup>54</sup> poden induir deficiències d'Ig, inclosa la IDCV, com veiem també en l'Annex 1 (Taula 1): sulfasalazina, hidantoïnes, carbamacepina, levamisol,...

Caldrà valora-ho en cada cas per tal de descartar aquesta possibilitat. També ho comentarem més endavant (apartat 1.6.6.3).

#### 1.3.6.3 Defectes genètics

També cal excloure defectes genètics, tal i com s'apunta en l'Annex 1, que poden induir Hipogammaglobulinèmia: Atàxia-telangiectàsia (AT), trisomies 8 i 18, altres cromosomopaties,...

#### 1.3.6.4 Infeccions

Hi ha diverses infeccions que cal descartar per tal d'arribar al diagnòstic d'IDCV: virus de la immunodeficiència humana (VIH), citomegalovirus (CMV), Virus d'Epstein-Bar (VEB), Toxoplasmosi congènita, Rubèola congènita.

#### 1.5.6.5 Neoplàsies

S'ha de fer diagnòstic diferencial amb leucosis i neoplàsies de cèl·lules B, fonamentalment. En els pacients afectes d'IDCV es troben aquestes neoplàsies amb major freqüència que a la població general i alhora estan descrites anomalies en la histologia dels ganglis limfàtics, per la qual cosa el seu diagnòstic diferencial pot ser complex<sup>33,34</sup>.

#### 1.5.6.6 Desordres sistèmics

D'altra banda cal diferenciar de les ID secundàries com les malalties intestinals que perden proteïnes, la diarrea severa, la síndrome nefròtica i les cremades severes, en les que trobem una Hipogammaglobulinèmia secundària.

També cal fer el diagnòstic diferencial de fibrosi quística i altres patologies com la síndrome de cilis immòbils, tot i que generalment no hi ha hipogammaglobulinèmia, per les manifestacions clíniques comunes.

### **1.5.7 Tractament**

El tractament<sup>76,77</sup> de base fonamental és l'administració de gammaglobulina humana (GG) com a substitució dels anticossos que els

falten. El tractament substitutiu amb GG als pacients amb IDCV ha de fer-se continuat i de per vida, encara que hi hagi fases clíniques asimptomàtiques. Les GG comercials actuals es poden administrar per via endovenosa (EV), o subcutània (SC).

La via més utilitzada per l'administració de GG és l'EV, a dosis de 0,2 a 0,6 g/Kg de pes, cada 2-3 setmanes<sup>12-17</sup>. Habitualment s'administra en medi hospitalari però hi ha força programes d'administració domiciliària en pacients seleccionats amb bons resultats i millora de la seva qualitat de vida. Les dosis i el temps d'interval d'administració s'ajustaran segons el pacient i la via d'administració, però en general l'objectiu serà aconseguir el control de la simptomatologia i una IgG sèrica superior a 500-600 mg/dl (prèvia a la següent dosi, es a dir, a la vall). El tractament continuat amb GGEV és l'únic capaç de prevenir l'aparició de les complicacions<sup>77,78</sup> respiratòries, digestives i de la patologia associada. Influïran en el resultat: el diagnòstic precoç de la malaltia, la presència o no de lesions cròniques al diagnòstic i la instauració del tractament permanent i a dosis suficients. En el cas de dones gestants l'administració de GGEV requereix un augment de la dosi administrada per tal d'assegurar una xifra correcta en la pacient i un pas suficient d'IgG al fetus.

L'administració de GG subcutània, molt utilitzada en els darrers anys en les països nòrdics<sup>79,80</sup>, consisteix en l'administració de la mateixa dosi de GG però per via SC amb infusió ràpida en bomba i es realitza 2-3 cops per setmana, aconseguint uns nivells adequats i més regulars.

Un altre tractament de suport essencial és l'antibioticoteràpia, tant per fer front a les infeccions agudes intercurrents, com per a la profilaxi de les

infeccions cròniques. Cal un tractament eficaç i precoç de les infeccions i de les seves complicacions.

La fisioteràpia respiratòria en cas d'afeccions cròniques pulmonars també és un tractament comú, semblant a les teràpies que s'utilitzen en les fibrosis quístiques.

En alguns pacients amb malalties autoimmunes està indicat el tractament amb corticoides<sup>23,41</sup> i fins i tot en algun cas s'ha administrat immunosupressors (metotrexate, ciclosporina A) per tal de controlar la simptomatologia. També en les complicacions granulomatoses s'han utilitzat, malgrat que actualment no estan ben definides les teràpies òptimes. En aquests casos la immunosupressió crònica farmacològica pot donar lloc a complicacions (limfomes addicionals o recurrents, pneumònies per *Pneumocystis carinii*...) <sup>12</sup> i cal utilitzar-los amb prudència.

S'han realitzat estudis que mostren la possibilitat d'un tractament adjuvant amb IL-2, una forma recombinant amb polietilenglicol (IL-2r-PEG), que mostra una millora de la funció cel·lular T in vitro, amb alguna millora de la producció d'anticossos de novo i alguna millora en la simptomatologia, malgrat que poc significativa<sup>81,82</sup>. Es pot administrar per via endovenosa o subcutània i la durada dels treballs va ser de 12 a 18 mesos. Actualment no hi ha suficients evidències que justifiquin el seu ús<sup>76</sup>.

Una altra opció de tractament ha estat l'àcid retinoic 13-cis, un agent que pot induir la diferenciació de cèl·lules B in vitro, encara pendent de valoració.

Una altra hipòtesi és la reposició de MBL en els casos d'IDCV amb dèficit de MBL per tal de millorar la seva opsonització, però calen més estudis<sup>64</sup>.

### **1.5.8 Pronòstic.**

El pronòstic depèn d'un diagnòstic precoç i d'un tractament adequat, ja que les complicacions i la mortalitat augmenten quan s'endarrereix l'administració de GGEV respecte l'inici de la simptomatologia <sup>83</sup>.

En llargues sèries de pacients afectes de IDCV<sup>13</sup> es calcula una mortalitat d'aproximadament 23-27 % dels casos, essent la primera causa de mort els limfomes i en segon lloc les complicacions de les infeccions cròniques pulmonars que deriven en cor pulmonale. La supervivència als 20 anys en homes afectes de IDCV es calcula en 64% enlloc del 92% esperada en la població general masculina. La supervivència en les dones és del 67% enlloc del 94% de la població general femenina. Així doncs la supervivència en homes i dones és similar, essent ambdues significativament disminuïdes. La supervivència dels pacients amb limfomes és baixa<sup>36</sup> (37%) respecte dels que no tenen de limfomes, amb una diferència estadísticament significativa.

Els paràmetres immunològics associats a un pitjor pronòstic són el percentatge de LB baix, el nivell baix d'IgG al diagnòstic i la resposta pobre a PHA dels LT.

Respecte la qualitat de vida, la majoria dels pacients poden dur una activitat normal (66%), tenint en compte el compliment del tractament. Altres presenten discapacitats (24%), essent atribuïdes a la malaltia en un 75% dels casos.

Entre les gestacions registrades en dones afectes d'IDCV, generalment no hi ha complicacions, però s'ha descrit empitjorament en la funció pulmonar postpart de dones que ja prèviament tenien establerta la malaltia pulmonar.





## **1.6. DÈFICIT SELECTIU D'IMMUNOGLOBULINA A (DIgA).**

### **1.6.1. Definició i incidència.**

El DIgA <sup>84,85</sup> es defineix per un nivell d'IgA en sèrum inferior a 7 mg/dl (o 5 mg/dl, segons els autors) sense dèficit d'altres Ig ni de la producció d'anticossos en majors de 4 anys. En nens hi ha una sèrie de peculiaritats, que comentarem més endavant, que ens dificulten el diagnòstic.

Es tracta de la IDP més freqüent i s'engloba dins del grup de Dèficits predominantment d'anticossos. La seva incidència es calcula aproximadament en 1 de cada 600 individus. Hi ha una gran variabilitat ètnica, observant-se en 1 de cada 500-700 individus de raça caucàsica a Europa i Nord-Amèrica, mentre que en els afro-americans és menys freqüent, a la Xina es troba 1 cas de cada 4.000 individus i al Japó s'observa la incidència més baixa (1 de cada 18.000).

### **1.6.2 Característiques de la IgA**

La IgA és la principal Ig de les mucoses i es pot trobar en saliva, llàgrimes, calostre, fluids gastrointestinals, orina i secrecions nasal i bronquial. D'altra banda hi ha la IgA sèrica.

La IgA de les superfícies mucoses és sintetitzada a les cèl·lules plasmàtiques locals, mentre la IgA sèrica deriva de les cèl·lules plasmàtiques del moll d'os. Aquests dos compartiments són relativament independents, amb mínima contribució de la IgA sèrica en la mucosa i a la inversa.

En les secrecions es transporten molècules dimèriques d'IgA a través de les cèl·lules epitelials per tal d'arribar a les superfícies mucoses.

En sèrum la majoria de la IgA es troba en forma monomèrica.

Hi ha dos subclasses d'IgA: IgA<sub>1</sub> i IgA<sub>2</sub>, que es diferencien en 22 aminoàcids, conferint a la IgA<sub>2</sub> insensibilitat a les IgA proteases d'alguns patògens com l'*Streptococcus pneumoniae*, la *Neisseria gonorrhoea* i l'*Haemophilus influenzae*. L'IgA<sub>1</sub> predomina a sèrum (80-90%) mentre la IgA<sub>2</sub> i la IgA<sub>1</sub> estan en proporcions iguals a les mucoses.

La funció principal de les IgA és la protecció de l'organisme contra els microorganismes que poden envair les mucoses. La IgA secretora inhibeix l'adherència de patògens a les mucoses (per exemple *Escherichia coli* o *Vibrio cholerae*), també disminueix l'entrada de diverses infeccions víriques (parainfluenzae, rinovirus, virus respiratori sincitial) i evita l'entrada de diversos antígens (poliomielitis, mitjançant la vacuna atenuada oral). La funció de la IgA sèrica és menys coneguda ja que la majoria són monòmers i no es poden transportar a les mucoses. També són ineficients per a activar el complement i la fagocitosi. Es pensa que contribueixen en la fase inflamatòria de la resposta immune però d'altra banda s'han descrit receptors d'IgA en cèl·lules sanguínies i, per tant, calen més estudis per a completar el coneixement de les funcions de la IgA.

### **1.6.3 Manifestacions clíniques del DlgA**

Les manifestacions clíniques del DlgA són també molt variables. La majoria no presenten cap simptomatologia valorable mentre que és possible la presència d'infeccions recurrents, desordres gastrointestinals, malalties autoimmunes, al·lèrgies i neoplàsies. També s'associa a anomalies genètiques. La incidència d'aquestes patologies és difícil de precisar, però en base a diversos treballs<sup>84,85</sup> sobre DlgA simptomàtics s'estima que la freqüència

relativa d'aquestes manifestacions és: Infeccions 43%, Al·lèrgia 20%, Malalties autoimmunes 14%, Desordres gastrointestinals 12% i Neoplàsies 1%. No hi ha treballs per a poder fer estimacions sobre la seva incidència en la totalitat dels DIgA sinó que es basen en els casos que han requerit assistència mèdica.

Respecte les infeccions, aproximadament un terç dels DIgA mostren infeccions del tracte respiratori superior, d'inici a la infància i posteriorment poden millorar o bé persistir a l'edat adulta. Alguns DIgA presenten infeccions respiratòries de vies baixes en forma de pneumònies, bronquitis i fins i tot bronquiectàsies, encara que en freqüència menor que en la IDCV. Les infeccions gastrointestinals cròniques són rares, així com la candidiasi mucocutània. Les infeccions sistèmiques són menys freqüents que les de superfícies mucoses però també podem trobar-nos amb hepatitis víriques severes, septicèmies i meningoencefalitis. Tot i això, es calcula que dos terços dels DIgA no mostren una tendència a la infecció.

La severitat de les infeccions en el DIgA s'ha associat amb un nivell baix d'IgG2 i a un nivell baix d'anticossos anti-pneumococ<sup>86</sup>; en canvi no es correlaciona amb el nivell d'IgA, es a dir no hi ha diferències en la severitat de les infeccions quan la IgA és <1 mg/dl o superior (<7 mg/dl). Tampoc s'ha correlacionat amb el dèficit de mannan-binding-lectin (MBL)<sup>87</sup>.

L'al·lèrgia es pot manifestar de diverses formes: conjuntivitis, rinitis, urticària, èczema atòpic, asma i al·lèrgia alimentària. En el DIgA aquestes patologies són més freqüents que en la població general i alhora tenen una evolució pitjor.

Hi ha una àmplia varietat de manifestacions autoimmunes associades al DIgA<sup>88</sup>. Les més freqüents són l'artritis reumatoïda i el lupus eritematós

sistèmic, que poden afectar fins a 5-7% dels DLGA. Altres manifestacions autoimmunes associades són: anèmia hemolítica, nefritis crònica, sarcoidosi, diabetis mellitus juvenil, tiroiditis, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, hepatitis lupoide, malaltia d'Addison, púrpura trombocitopènica idiopàtica i hemosiderosi pulmonar. Cal destacar que en el DLGA no s'observa el predomini del sexe femení que trobem en els processos autoimmunes. En canvi, l'elevada incidència de processos autoimmunes pot correspondre a la seva tendència a produir autoanticossos, probablement per un defecte en les cèl·lules T reguladores, podent trobar anticossos contra tiroglobulina, proteïnes nuclears, cèl·lules adrenals, cèl·lules parietals, múscul llis, cèl·lules pancreàtiques, IgA, IgM i IgG.

Les manifestacions gastrointestinals més freqüents són: malaltia celíaca, insuficiència pancreàtica, deficiència de dissacaridassa, enteritis regional, colitis ulcerosa. Altres patologies que també presenten són la hiperplàsia nodular limfoide i l'anèmia perniciosa. Entre les manifestacions hepàtiques trobem la cirrosi biliar primària, l'hepatitis crònica activa i la colelitiasi.

Els DLGA també s'associen a diversos processos dermatològics com el pioderma gangrenós, el vitíligen i la púrpura de Schönlein-Henoch.

Les neoplàsies més freqüents observades en pacients afectes de DLGA són els adenocarcinomes gàstrics i de colon, que corresponen a un 75% dels tumors dels DLGA<sup>32</sup>, a diferència dels pacients afectes d'IDCV on el percentatge és menor. Els limfomes no Hodgkin també estan descrits. Altres neoplàsies menys freqüents són: leucosi linfooblàstica aguda, linfofibrosarcoma, melanoma, carcinoma d'ovari, hepatoma, mieloma múltiple, carcinoma de cèl·lula escamosa i timoma maligne.

#### **1.6.4 Etiopatogènia.**

La causa del DIgA és desconeguda. El defecte consisteix en una aturada de la diferenciació de la cèl·lula B cap a cèl·lula plasmàtica productora d'IgA, però no coneixem el mecanisme molecular responsable.

En els pacients amb DIgA es poden trobar els precursors dels LB amb IgA de membrana i fins i tot LB-IgA presents a la circulació, però aquest LB semblen immadurs i la majoria contenen IgM a més d'IgA i pocs expressen IgA sola (<10%). Aquestes cèl·lules B-IgA no responen als estímuls i no es diferencien a cèl·lules plasmàtiques.

A més, el defecte ja és present a nivell de les cèl·lules mare o stem-cells (SC) ja que en fer un trasplantament de moll d'os (TMO) d'un donant amb DIgA cap a un receptor sense DIgA dona lloc a un DIgA en el receptor, mentre que un TMO d'un individu normal cap a un DIgA corregeix el defecte<sup>89</sup>.

En els casos amb Atàxia -telangiectàsia els defectes cel·lulars poden explicar el defecte de diferenciació dels LB, però en algun treball es mostren LT de pacients amb DIgA que són capaços de col·laborar en la diferenciació dels LB de controls sans cap a cèl·lules plasmàtiques productores d'IgA. També s'ha descrit un augment de la resposta Th1 amb un augment d'IL-12, TNF-alfa i TNF-beta<sup>90</sup>.

Un aspecte a destacar és la variabilitat de les manifestacions clíniques en el DIgA i hi ha diverses teories que intenten explicar-la. Una possible explicació seria per mecanismes compensatoris amb una capacitat variable de pas d'IgM a les secrecions mucoses. Una altra teoria més avalada és la diferent capacitat dels pacients amb DIgA de produir Ig d'altres isotipus<sup>86</sup>. En la majoria dels DIgA trobem nivells d'IgG normals, però en alguns casos la producció

d'IgG<sub>2</sub> i IgG<sub>4</sub> són deficients, així com la producció d'anticossos contra antigens polisacàrids (fonamentalment del tipus IgG<sub>2</sub>).

D'altra banda, com assenyàvem anteriorment, hi ha autors que consideren que el DIgA i la IDCV poden representar els diversos graus d'un mateix defecte en la producció d'anticossos, reflectint un possible defecte genètic comú<sup>91</sup>. Les bases d'aquesta hipòtesis es fonamenten en que: ambdós desordres corresponen a una aturada en la diferenciació de la cèl·lula B en un estadi relativament precoç; les dues patologies tenen lloc sovint en membres d'una mateixa família; els haplotips del CMH associats al DIgA també es troben en els pacients amb IDCV; i, finalment, les dues patologies són molt variables tant clínicament com en les troballes immunològiques. A més s'han descrit casos de progressió entre DIgA i IDCV. D'altra banda el risc relatiu pels bessons dels pacients afectes de DIgA s'estima en aproximadament 50 i un 30% de les famílies amb múltiples casos presenten alhora DIgA i IDCV<sup>58</sup>.

Així doncs en l'etiopatogènia del DIgA podem assenyalar susceptibilitat genètica i cal avaluar la seva relació amb la IDCV.

S'han descrit diverses associacions amb antigens limfocitaris d'histocompatibilitat humans (HLA)<sup>58,59,61,62,84,95</sup>:

- En DIgA asimptomàtics (estudis en donants de sang) l'associació amb HLA-B8 i DR3 eren estadísticament significatives.

- En nens afectes de DIgA, comparat amb controls sans, es troba una incidència augmentada de HLA-A1, -B8, -B13, -Cw6 i -DR3. De tota manera hi ha casos familiars amb el mateix haplotip i que no presenten el DIgA, per tant cal concloure que el possible gen o gens associats tenen una penetrància limitada.

- Els pacients afectes de DlgA amb malalties autoimmunes, atòpia o bé epilèptics en tractament amb fenitoïna mostraven una associació amb HLA-A1, -A2 i B8. Aquesta associació pot indicar-nos que aquests antigens HLA predisposen a la malaltia de base o bé a ambdues condicions.

- En DlgA afectes d'infeccions respiratòries de repetició trobem associació amb HLA- B40, -Cw3, -Cw6 i –DR7.

- En nens amb malaltia celíaca i DlgA (respecte nens celíacs no DlgA) trobem un augment de HLA-B8, -Cw6 i –DR3.

Hi ha una sèrie de factors que influeixen en aquesta estudis i provoquen discrepàncies: variabilitat del DlgA, origen ètnic i població inclosa. Estudis recents indiquen l'associació del DlgA amb un nombre petit d'haplotips i suggereixen que el gen o gens que contribueixen al desenvolupament del DlgA pot estar localitzat al CMH classe III. A més, les dades indiquen que aquesta susceptibilitat genètica és compartida pel DlgA i per la IDCV . De tota manera sembla que el possible gen o gens del CMH són necessaris però no suficients per a desenvolupar el DlgA o bé la IDCV. Calen més estudis per identificar la susceptibilitat genètica en el DlgA i en la IDCV.

#### **1.6.5.Diagnòstic**

Pel diagnòstic caldrà constatar IgA < 7 mg/dl i absència d'altres alteracions en els nivells d'Ig i la immunitat cel·lular a partir dels 4 anys d'edat, com veiem en els criteris diagnòstics de l'ESID<sup>10</sup> que exposem en l'Annex 2.

En adults aquest diagnòstic no planteja problemes. En nens no podem assegurar-lo fins als 4 anys <sup>84,92</sup>, donat que els nivells d'IgA poden augmentar fins aleshores. Un factor que pot indicar que el DlgA serà persistent és



l'absència concomitant d'IgG<sub>2</sub> i IgG<sub>4</sub> i aleshores si hi ha clínica d'infeccions cal descartar el Dèficit de producció d'anticossos.

En el present treball, donat que ens centrarem en l'edat pediàtrica, considerem DIgA quan observem una IgA mantingudamanet < 7 mg/dl en nens d'edat superior a quatre anys. En el moment que això no es compleix s'exclou el cas i només valorarem els que presenten IgA < 7 en tots els controls.

### **1.6.6 Diagnòstic diferencial**

Hi ha una sèrie de factors que poden donar lloc a un DIgA, generalment en persones predisposades, però que caldrà excloure per tal de fer el diagnòstic de DIgA selectiu:

#### **1.6.6.1. Infeccions congènites.**

La infecció congènita per rubèola pot donar lloc a DIgA i més rarament IDCV. Altres infeccions congènites com el citomegalovirus (CMV) i el *Toxoplasma gondii* també s'han associat a DIgA, essent aquest DIgA transitori en alguns casos en eliminar la infecció.

#### **1.6.6.3. Fàrmacs.**

D'altra banda hi ha una sèrie de fàrmacs que s'associen al DIgA, tal i com vèiem també en la IDCV (apartat 1.5.6.2).

El més conegut és la fenitoïna: un 20-40% dels casos d'epilèpsia tractats amb aquest fàrmac desenvolupen un DIgA, generalment parcial però en alguns casos la IgA és inferior a 5 mg/dl. Altres fàrmacs associats són els usats en malalties inflamatòries intestinals i malalties reumàtiques, fonamentalment sals d'or, sulfasalazina, antimalàrics, captopril i fenclofenac. També l'ús de D-

penicilamina en la malaltia de Wilson s'ha associat al desenvolupament de DIgA.

Cal assenyalar que els casos de DIgA induïts per fàrmacs es caracteritzen perquè requereixen l'administració continuada dels fàrmacs i alhora es veuen en individus amb una associació elevada a haplotips del Complexe Major d'Histocompatibilitat (CMH) concrets. També cal assenyalar que les malalties per les quals necessiten els fàrmacs s'associen als mateixos haplotips que predominen en el DIgA i en la IDCV i que la majoria dels fàrmacs implicats ho estan també per les dues patologies<sup>54,84</sup>.

#### 1.6.6.4. Malalties genètiques.

D'altra banda el DIgA forma part de les anomalies immunològiques presents a una sèrie de malalties genètiques, com l'atàxia-telangiectàsia (AT). L'AT es una malaltia autosòmica recessiva caracteritzada per una progressiva atàxia, telangiectàsies oculo-cutànies i una tendència elevada a les neoplàsies i a infeccions de repetició per defectes diversos en la immunitat cel·lular i humoral. La hipoplàsia tímica d'aquests pacients probablement és la responsable dels defectes cel·lulars T i indirectament de les deficiències d' IgA i IgG.

Altres associacions més esporàdiques són amb deleccions dels cromosomes 18, 22, 21 i 22.

Ocasionalment s'ha descrit DIgA en pacients afectes de alfa-1-antitripsina, malaltia granulomatosa crònica, angioedema hereditari, fibrosi quística, pseudocondroplàsia i síndrome de Turner; però cal dir que probablement aquestes associacions es deuen a l'elevada incidència del DIgA en la raça caucàsica.

#### 1.6.6.5. Altres Immunodeficiències.

Fonamentalment caldrà diferenciar el DIgA de la ID transitòria de la infància, tal i com comentàvem en l'apartat 1.5.6.1.

#### **1.6.7. Tractament.**

El tractament de DIgA s'adreça només a les manifestacions clíniques específiques que presentin. En general les manifestacions autoimmunes, al·lèrgiques i gastrointestinals s'han de tractar com a la població general. En cas d'infeccions de repetició caldrà una antibioticoteràpia més agressiva, fonamentalment en els casos que mostrin un dèficit de subclasses d'IgG.

El tractament substitutiu amb GG no està indicat per diverses raons. En primer lloc perquè no hi ha un defecte d'IgG ni de la producció d'anticossos que justifiqui el seu ús. En segon lloc pot donar lloc a reaccions anafilàctiques mediades per la producció d'IgG o IgE anti-IgA, amb el consegüent risc vital. D'altra banda, la funció de la IgA secretora (a les mucoses) no es pot substituir, ja que la IgA sèrica a més de tenir una vida mitja molt curta no és una bona font d'IgA secretora i no tenim altres vies útils per a la seva administració.

De tota manera hi ha un grup reduït de pacients amb DIgA que alhora presenten defectes funcionals en la producció d'anticossos i infeccions de repetició, en els quals estaria indicada teràpia de substitució amb GG però només per aquests anticossos IgG defectuosos i aleshores ja no es considera un DIgA.

Les vacunes es poden administrar amb seguretat als pacients amb DIgA. Només haurem de vigilar a l'hora d'administrar vacunes atenuades en cas d'associacions amb defectes cel·lulars, com en els afectes d'AT.

Així doncs, no disposem de cap tractament satisfactori i haurem d'esperar a noves investigacions per tal de conèixer el defecte bàsic en la maduració del LB.

#### **1.6.8 Pronòstic.**

És difícil quantificar un pronòstic en una entitat tant variable, que presenta una gran proporció d'individus asimptomàtics (que generalment no requeriran assistència) i, en canvi, té individus amb força simptomatologia que podem identificar amb major facilitat.

D'altra banda hi ha diversos casos documentats de millora o reducció del nivell d'Ig<sup>84</sup>. En alguns casos es pot donar la normalització dels nivells d'IgA fins als 11 anys d'edat. En el mateix estudi es recullen casos familiars de DIgA parcials que evolucionen posteriorment cap a DIgA total, fins a la segona dècada de vida, en absència de fàrmacs o infeccions identificables que ho poguessin explicar. També es documenten casos de DIgA que han progressat cap a IDCV<sup>92-94</sup>, amb reducció progressiva dels nivells d'Ig durant mesos o anys (fins a una dècada) després de diagnosticar el DIgA.

Calen més estudis per avaluar el seguiment d'aquests pacients però sembla que la transició de DIgA cap a IDCV pot ser una via relativament freqüent en els casos familiars de DIgA i IDCV. Pot ser per una pèrdua progressiva de la funció o bé un augment del bloqueig del desenvolupament normal de la producció d'anticossos.

Així doncs, es recomanen revisions periòdiques dels nivells d'Ig i de la resposta immunitària en els pacients amb DIgA o IDCV i en els seus familiars, sobretot quan hi ha canvis clínics.



## **1.7. CASOS FAMILIARS DE DLgA I IDCV.**

Hi ha diverses observacions que corroboren la hipòtesi que ambdues patologies poden ser manifestacions diferents d'un mateix desordre genètic:

- Ambdues es presenten en membres d'una mateixa família.
- Comparteixen haplotips HLA comuns.
- Alguns casos de DLgA progressen a IDCV.
- Les manifestacions clíniques sovint són comunes i mostren variabilitat entre els diversos pacients tant en una com en l'altra patologia.
- Els tipus d'infeccions i els gèrmens implicats són els mateixos, malgrat que en general es correlaciona la gravetat de les manifestacions amb el grau de dèficit d'Ig, essent més severes en la IDCV.
- També comparteixen la tendència a manifestar les mateixes malalties autoimmunes i la tendència a les mateixes neoplàsies, amb algunes diferències ja comentades.

La majoria dels pacients afectes de DLgA i de IDCV són casos esporàdics, però hi ha nombrosos casos familiars. Al voltant del 20-25% dels casos presenten antecedents familiars de DLgA i/o IDCV<sup>54,94</sup>. En la literatura veiem referides tant herències dominants com recessives i en alguns casos en diverses generacions consecutives. Generalment en les famílies on trobem ambdues patologies alhora, els nens presenten DLgA mentre els adults IDCV i es pensa que pot tractar-se d'un patró d'herència dominant amb penetrància reduïda<sup>93</sup>. En aquests casos familiars cal avaluar curosament la importància del consell genètic així com la necessitat de fer prevenció de les infeccions.

La clau per entendre la patogènesi de la IDCV i del DIgA motiva aquest estudi. Per la posterior identificació del gen o gens involucrats caldrà l'estudi de llargues cohorts de casos múltiples familiars.

## **2. OBJECTIUS**





Els objectius del present treball són els següents:

2.1. Definir els paràmetres clínics i immunològics de la IDCV en l'edat pediàtrica i avaluar la dificultat del seu diagnòstic.

2.2. Definir els paràmetres clínics i immunològics diferencials de la IDCV respecte del DlgA a l'edat pediàtrica.

2.3. Determinar les necessitats de tractament, l'aparició de seqüeles i la morbimortalitat de la IDCV a l'edat pediàtrica.

2.4. Estudi dels antecedents familiars en els casos de IDCV i de DlgA a l'edat pediàtrica.



### **3. MATERIAL I MÈTODES**



### **3.1. SUBJECTES DE L'ESTUDI**

Es tracta d'un estudi retrospectiu dels casos d'IDCV i DIgA a l'Hospital Infantil Vall d'Hebron en els darrers 23 anys (diagnosticats des de 1 de gener de 1980 fins a 31 de desembre 2003). S'han inclòs tots els casos que en el moment de la primera consulta tenien 15 anys o menys, que compleixen criteris diagnòstics de IDCv o bé DIgA i dels quals en consta un seguiment mínim de 6 mesos. Els criteris diagnòstics IDCv i DIgA han estat els donats per l'ESID (European Society for Immunodeficiency Diseases)<sup>10</sup>. Comprèn 19 casos de IDCv i 30 casos de DIgA.

Respecte els 19 casos de IDCv, es tracta d'una recollida de dades exhaustiva, donat que són pacients seguits regularment a l'hospital. Inclou tots els pacients diagnosticats de IDCv en edat pediàtrica al nostre centre. S'han exclòs els casos que no complien els criteris diagnòstics abans exposats, malgrat que en algun moment es classifiuessin com a tal.

Respecte els 30 casos de DIgA la mostra inclou els pacients que complien criteris de DIgA, eren majors de 2 anys al diagnòstic i es disposa de seguiment que confirmi que es mantenen els criteris de diagnòstic als 4 anys com a mínim. S'han exclòs els que posteriorment normalitzaven el nivell d'IgA (o augmentaven per sobre de 7 mg/dl) i tots aquells que no disposen de seguiment. Cal tenir en compte que es tracta d'un estudi retrospectiu i que els DIgA inclosos són casos simptomàtics. Els assintomàtics o poc simptomàtics eren donats d'alta sense seguiment hospitalari. Per aquest motiu els DIgA dels quals disposem dades són relativament pocs i es tracta de casos simptomàtics que han estat remesos a la consulta per alguna patologia o bé son seguits a altres serveis de l'hospital (al·lèrgia, pneumologia, hematologia,

endocrinologia...). Així doncs, els casos amb DIgA inclosos són casos simptomàtics i això ens facilita el fet de poder comparar tipus de patologies amb els casos d'IDCV.

### **3.2. BASE DE DADES**

La base de dades s'ha recollit amb el programa Excel i inclou per ambdues patologies diverses variables (veure Annex nº 3): Edat al diagnòstic, sexe, temps d'evolució i de seguiment, infeccions prèvies i durant el seguiment, cultius positius previs i durant el seguiment, manifestacions clíniques autoimmunes, al·lèrgiques, tumorals o altres, antecedents familiars de primer grau, nivells d'Ig (IgG, IgA, IgM, subclasses IgG, IgE), ANA, antiDNA i fenotip linfocitari (LT o CD3+, LB o CD19+, LT CD4+, LT CD8+, NK). També s'ha recollit en els casos en què es disposava la resposta a fitohemaglutinina (PHA) i nivells d'interleucines. Altres dades que s'han tingut en compte alhora de fer el diagnòstic han estat: anticossos naturals (ASLO, isohemaglutinines) i resposta a vacunes (anti-toxina tetànica, anti-Haemophilus...). Totes les dades analítiques es recullen en una taula triple amb dades del diagnòstic, als 6 mesos o més de seguiment i als 2 anys o més de seguiment.

En els casos d'IDCV, també s'han recollit dades referents al tractament: Data d'inici del tractament amb GG, tipus de GG utilitzada, dosi i via d'administració, efectes secundaris observats, nivells d'Ig posteriors a l'administració, infeccions i cultius enregistrats després de l'inici del tractament amb GG, antibiòtics utilitzats com a profilaxi i antibiòtics utilitzats en processos aguts.





### **3.3. VALORACIÓ DE LES SUBPOBLACIONS LIMFOCITÀRIES.**

L'estudi de les subpoblacions limfocitàries T, B i Natural Killer (NK) es va realitzar mitjançant Citometria de Fluxe, en citòmetre FACSCAN B-D (R) amb anticossos monoclonals (AcMo) marcats amb fluorocroms específics per a cada subpoblació:

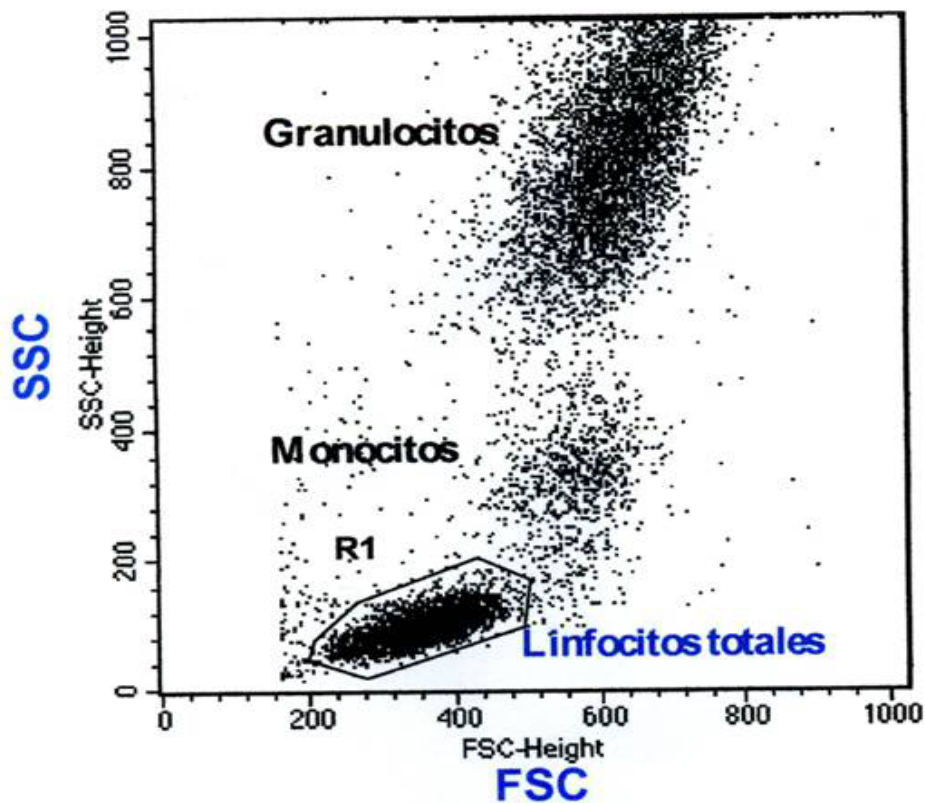
- Subpoblació de limfòcits T total – CD3+
- Subpoblació de limfòcits T col·laboradors – CD3+ CD4+
- Subpoblació de limfòcits T citotòxics – CD3+ CD8+
- Subpoblació de limfòcits B – CD19+
- Cèl·lules NK – CD3- CD16+/CD56+
- Subpoblacions de LB de memòria – CD 27+ IgD

Les mostres es van obtenir de sang venosa perifèrica (3 ml amb anticoagulant) junt amb altres mostres per estudis de rutina de seguiment.

En la tècnica d'Immunofenotipatge de les subpoblacions limfocitàries s'utilitza 200 ml de sang total per determinació amb 5 ml de l'Ac. monoclonal marcat amb el fluorocrom que li pertoca. En el primer tub es col·loca anti-CD3<sup>FITC</sup>, anti-CD4<sup>PE</sup> i anti-CD45<sup>PerCP</sup>. El segon tub amb anti-CD3<sup>FICT</sup>, anti-CD8<sup>PerCP</sup> i anti-CD45<sup>PerCP</sup>. El tercer tub amb anti-CD3<sup>FICT</sup> i anti-CD19. Un quart tub amb anti-CD3<sup>FICT</sup> i anti-CD16-CD56. En un cinquè tub es col·loca control d'isotipus. Es mesclen uniformement i s'incuben a temperatura ambient a la foscor durant trenta minuts. Després s'afegeix 2 ml de solució lisant (FACS<sup>TM</sup>, Becton & Dickinson, USA) a cadascun i es tornen a incubar 5 minuts més a les mateixes condicions. Posteriorment es centrifuguen els tubs a 1200 rpm durant 10 minuts i es descarten els sobrenadants. Es recuperen els botons cel·lulars

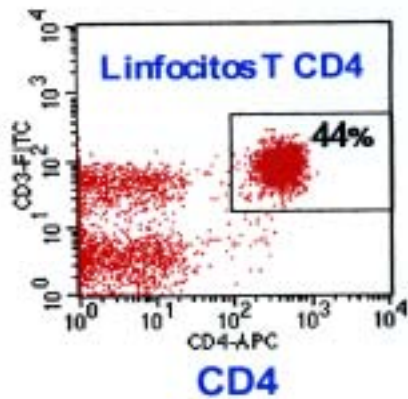
en 0,3 ml de solució tamponada (PBS) per tal de ser analitzada en un citòmetre de fluxe model FACSCalibur amb dos làsers (Becton&Dickinson, USA).

En les figures 3 i 4 podem veure imatges de citometria de controls normals.

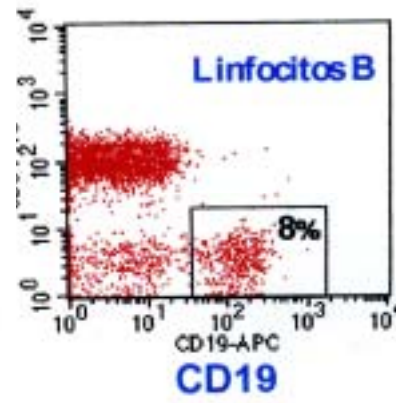
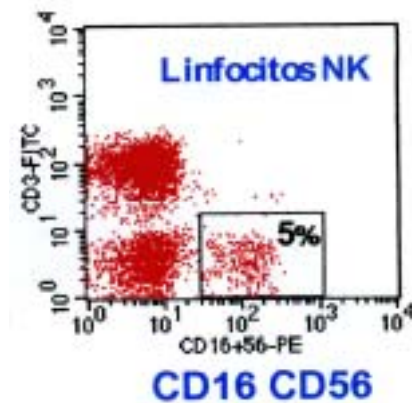
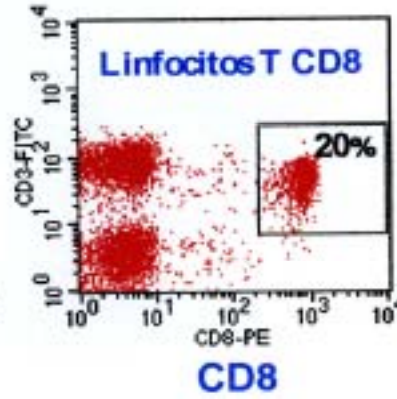


**Figura 3:** Imatge de la distribució de leucòcits en sang perifèrica segons tamany (FSC) i granularitat (SSC) creada en el citòmetre de fluxe. Està seleccionada la regió R1 amb els limfòcits totals per la posterior valoració de les subpoblacions.

(1)



(2)



(3)

(4)

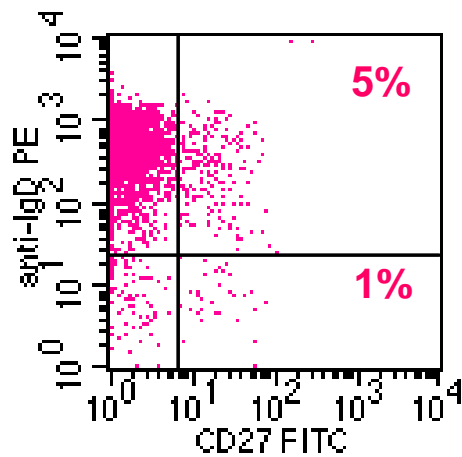
**Figura 4:** (1) Els limfòcits T CD4 són les cèl·lules CD3+ CD4+. (2) Els limfòcits T CD8 són cèl·lules CD3+CD8+. (3) Els limfòcits NK són cèl·lules CD3-CD56+. Els limfòcits B són cèl·lules CD19+CD3-. El número en cada requadre indica el percentatge dels limfòcits de cada tipus del total dels limfòcits seleccionats en la regió R1.

Els valors normals considerats per les variables estudiades es van obtenir de les taules de referència de l'estudi de Comans-Biter et al. sobre mostres de nens sans<sup>97</sup>. En l'Annex 4 veiem aquests valors simplificats. Altres

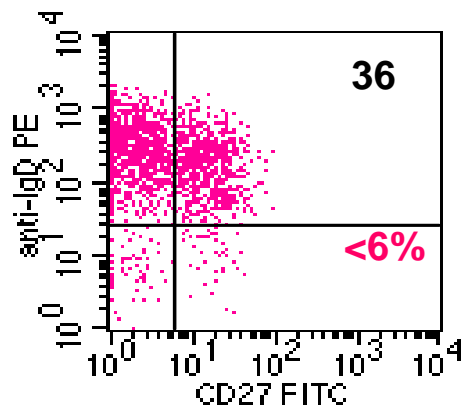
referències a les subpoblacions limfocitàries en nens les trobem a múltiples bibliografies <sup>96-101</sup>, que resumim seguidament:

- S'observa una disminució del nombre absolut de leucòcits, limfòcits, LB, LT i NK des de la infància fins a l'edat adulta.
- Hi ha discordància entre el nombre absolut i els percentatges de les subpoblacions limfocitàries donat que el ritme de disminució no és proporcional, de manera que el percentatge de LB disminueix mentre el de LT augmenta.
- Disminueix sobretot el percentatge de LT CD4, donant lloc a disminució de l'índex CD4/CD8: passa de 3 (+/-1) al néixer, a índex de 2 als 2 anys i fins a 1,5 als 10 anys que es manté fins a l'edat adulta.
- Els marcadors d'immaduresa (CD45RA en cèl·lules CD4 i CD38 en cèl·lules CD8) disminueixen tant pel nombre absolut com en percentatge, mentre els marcadors d'activació (com l'HLA-DR en cèl·lules CD8 i IL-2R en cèl·lules CD3) augmenten en percentatge.

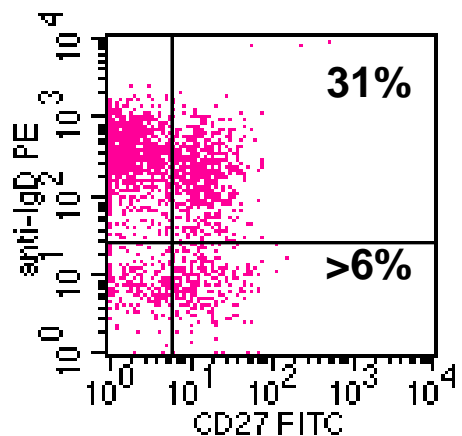
Per valorar les cèl·lules B de memòria, es a dir, per la realització de la classificació de Paris, es van emprar els AcMo CD27 i IgD. Els limfòcits B (CD19+) que mostren CD27+ corresponen als LB de memòria i d'aquests els IgD+ són els naive i els IgD – són els LB de memòria amb canvi d'isotipus. En la següent Figura 5 podem veure imatges de citometria de fluxe corresponents als grups MB0, MB1 i MB2 respectivament.



**Grup MB0:** s'aprecia una important disminució de tots els LB de memòria (CD27+), tant IgD+ com IgD-.



**Grup MB1:** s'aprecia una important disminució dels LB de memòria amb canvi d'isotipus (CD27+ IgD-).



**Grup MB2:** s'observa una distribució dels LB de memòria similar a la dels controls sans.

**CD27+>13% y CD27IgD- >6%**

**Figura 5:** Imatges de citometria de LB de memòria segons els grups MB o classificació de Paris ( B.Piqueras et al. J.Clin.Immunol 2003)



### **3.4. VALORACIÓ DE LA FUNCIÓ LIMFOCITÀRIA B.**

#### **3.4.1 Xifra d'Immunoglobulines (IgA,IgG, IgM)**

Les xifres d'Ig s'han obtingut per Nefelometria<sup>102-103</sup>. Els valors considerats normals es van obtenir de les Taules de Normalitat i controls propis de laboratori. S'adjunta l'Annex 5 amb els valors de les Ig per edat<sup>104</sup>.

Les mostres de sang en tots els casos tractats amb GG es van obtenir just abans de l'administració de la mateixa.

#### **3.4.2. Xifra de subclasses d'IgG**

Les subclasses d'IgG es van obtenir pel mètode d' ELISA amb anticossos monoclonals (AcMo) enfront les subclasses d'IgG<sup>105,106</sup>. En l'annex 6 s'exposen els valors normals per l'edat de subclasses d'IgG.

#### **3.4.3. Producció d'anticossos**

##### **a) Producció d'anticossos postvacunals**

La mesura de la producció d'anticossos postvacuna s'ha realitzat fonamentalment amb la mesura dels anticossos anti-toxoide-tetànic. Es va realitzar per la tècnica d'Enzimoimmunoassaig ELISA<sup>107</sup>. Els valors d'anticossos considerats protectors al nostre estudi van ser categoritzats en els següents intervals segons dades del laboratori que els realitza:

< 0.01 IU/ml = No resposta

0.01-0.1 UI/ml = Resposta parcial

> 0.1 IU/ml = Bona resposta



Generalment els casos en què consta la mesura d'anticossos postvacunals a la història clínica és per valorar la presència d'anticossos previs. En algunes ocasions es realitza una nova determinació després d'una dosi vacunal de record per valorar la producció en el moment.

Altres anticossos postvacunals enregistrats han estat: anti-xarampió, anti-Haemophilus i anti-Pneumococ, encara que amb menys freqüència, donat que es tracta d'un estudi retrospectiu i sovint no consten totes les dades que es poden valorar.

b) Producció d'anticossos naturals: Antistreptolisina O ( ASLO) i Isohemaglutinines.

La producció d'anticossos naturals es mesura per la determinació d'ASLO per la tècnica clàssica de la inhibició de l'hemòlisi<sup>108</sup>. Els valors de referència també canvien amb l'edat, considerant-se normals si és >100 UI/ml en nens de 2 a 5 anys o > 166 UI/ml en escolars o adults joves. En menors de dos anys és poc valorable.

També es pot mesurar la producció d'Ac.naturals per les isoheamaglutinines, que s'enregistren en alguns casos. Tampoc és valorable en els menors de dos anys i cal tenir en compte el grup sanguini del pacient avaluat.

c) Producció d'autoanticossos.

Els anticossos antinuclears (ANA) es van determinar per immunofluorescència indirecta (IFI).

Els anticossos antiDNA per tècnica radioimmunoassaig (RIA).

### **3.5. VALORACIÓ DE LA FUNCIO LIMFOCITÀRIA T.**

La funció limfocitària T es va estudiar a través de la capacitat de transformació limfoblàstica per estimulació amb mitògens: fitohemaglutinina (PHA) i anticòs monoclonal anti-CD3 (OKT3).

La tècnica de cultiu de limfòcits per estimulació amb mitògens<sup>109,110</sup> consisteix en purificar els limfòcits a partir de sang perifèrica heparinitzada per centrifugació en gradient de densitat de Ficoll-Hypaque. Els cultius es fan en plaques de 96 pouets a una concentració cel·lular d'aproximadament  $1 \times 10^6$  limfòcits / 2 ml (200 ml / pouet). Aleshores s'afegeixen els mitògens en diverses concentracions sobre els pouets de la placa per duplicat. En general es fa un negatiu i dues concentracions diferents per OKT3 (6 pouets) i negatiu i tres concentracions diferents per la PHA (8 pouets), per cada pacient. Els cultius s'incuben a estufa a  $37^{\circ}$  amb  $\text{CO}_2$  a 5% durant 72 hores. En aquest temps els mitògens produeixen el màxim efecte sobre la síntesis de DNA. S'afegeix timidina tritiada ( $^3\text{H-Tdr}$ ) durant les últimes 4 hores del cultiu (25 ml/ pouet). Aquest precursor de nucleòsid s'incorpora al DNA recent sintetitzat marcant-lo. Aquest es recull i es fixa en suport de paper de filtre (Cell Harvest-Skatron) i junt al líquid de centelleig es llegeix en comptador  $\beta$  (Tri-Carb 1500).

L'índex d'estimulació s'obté en dividir les comptes per minut (cpm) en la fracció estimulada per les cpm en la fracció control o no estimulada. Es considera un valor normal si és superior a 20 en la PHA i superior a 10 en l'OKT3.



### **3.6. ESTUDIS ESTADÍSTICS**

Donada la baixa incidència de la IDCV (1 de cada 25.000 persones al nostre medi, aproximadament), el nombre encara menor de nens amb la malaltia i a l'absència de dades en població pediàtrica es fa necessària una valoració especialitzada. En totes les dades podrem parlar de tendències i no d'afirmacions categòriques ja que la mostra és necessàriament petita.

El treball és fonamentalment descriptiu i per a cada variable s'ha calculat la mitjana i l'error típic. S'ha comprovat que els valors de les variables es distribueixen normalment. Els fulls de càlcul són el resultat d'aplicar la prova de comparació de mitjanes per a dades comparatives (t d'Student). S'han considerat significatives diferències amb  $p < 0,05$ .

Els estudis estadístics s'han realitzat amb el programa d'explotació estadística SPSS 10.0.



## **4. RESULTATS I DISCUSSIÓ**

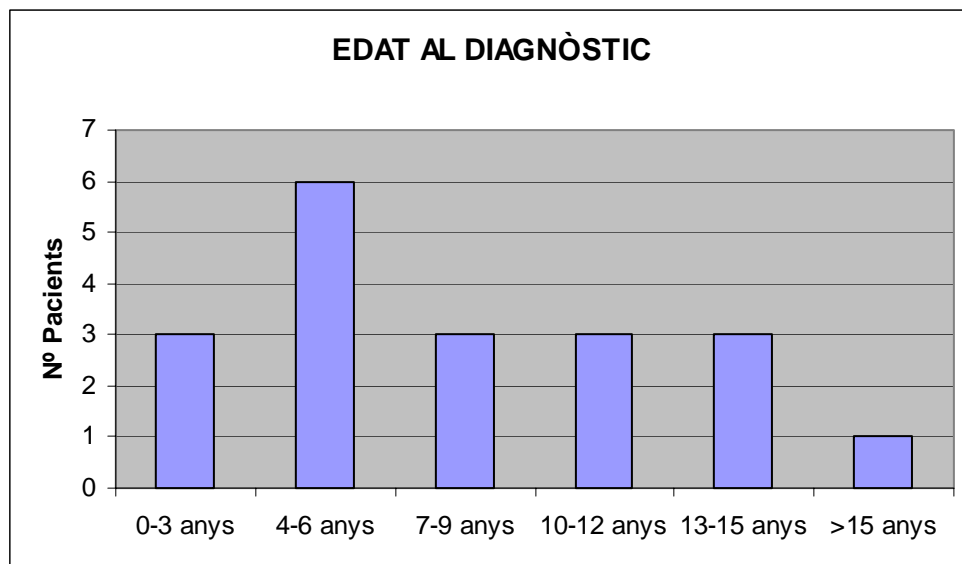


## **4.1 RESULTATS I DISCUSSIÓ DELS CASOS D'IDCV.**

### **4.1.1. DESCRIPCIÓ DELS CASOS: EDAT, SEXE I SEGUIMENT.**

#### **4.1.1.1 Edat al diagnòstic**

L'edat al diagnòstic va des de 6 mesos fins a 21 anys, essent l'edat mitja al diagnòstic d'IDCV en el nostre grup de 8,5 anys. (Veure gràfica nº 1)



Gràfica nº 1

Veiem com l'edat al diagnòstic és molt variable: aproximadament la meitat abans dels 7 anys i l'altra meitat després dels 7 anys amb una gradació força contínua, sense pics importants d'incidència durant l'edat pediàtrica.



Hi ha tres pacients que considerem diagnosticats abans dels 2 anys, però que van requerir confirmació posterior per tal que es pogués fer el diagnòstic correctament. Així doncs, els 2 pacients diagnosticats abans de 12 mesos d'edat corresponen a 2 casos familiars on la sospita clínica es va fer precoçment pels antecedents familiars junt a les manifestacions clíniques i les dades analítiques. El pacient nº 3 correspon a un nen que inicialment es va catalogar de possible ID transitòria de la infància. Tots tres casos van ser confirmats a partir dels 2 anys d'edat segons els criteris adoptats pel diagnòstic, prèvia retirada transitòria del tractament amb GGEV. Mantenim com edat al diagnòstic l'edat en la que es va iniciar la GGEV per primera vegada ja que pensem que això pot influir en la seva evolució posterior.

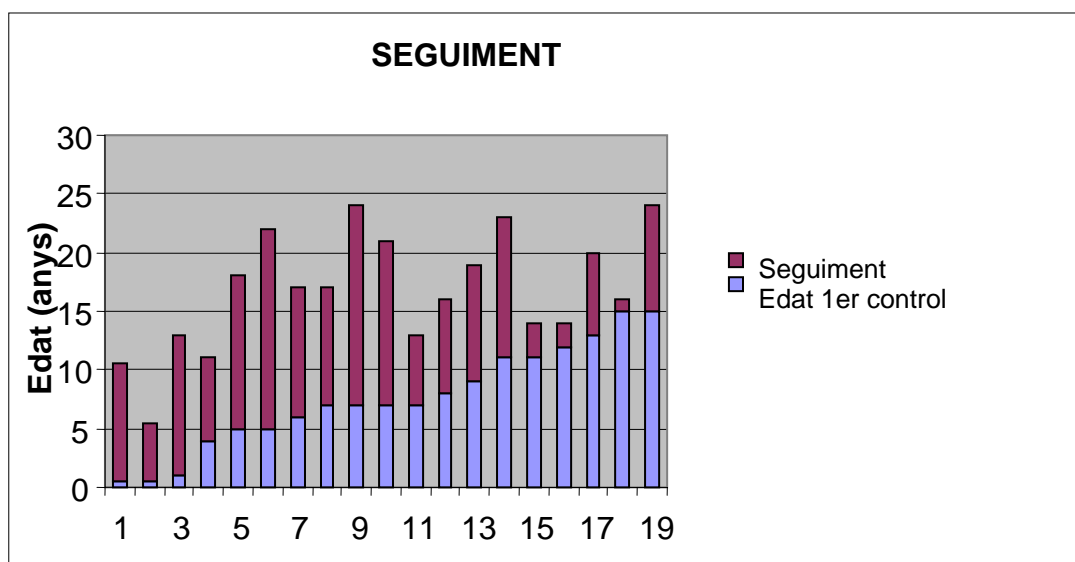
D'altra banda, el cas diagnosticat als 21 anys (l'únic major de 15 anys) no s'ha exclòs perquè abans dels 15 anys ja es seguia com a DIgA simptomàtic i per tant podem considerar que es tracta d'un cas pediàtric malgrat que el tractament s'inicia a l'edat adulta.

#### **4.1.1.2 Seguiment**

El temps de seguiment que disposem d'aquests pacients ve definit com el temps transcorregut entre l'edat al primer control enregistrat (tant si es va fer el diagnòstic com si no) i l'edat a l'última visita realitzada o bé la data en tancar la recollida de dades (31 de desembre de 2003) si es mantenen en control. La majoria es mantenen a la consulta passats els 15 anys. En els majors de 20 anys i que han passat a controlar-se a consultes d'adults s'ha aconseguit la informació en tots ells de la seva evolució al llarg de l'any 2003.

Es tracta de seguiments perllongats essent la mitja de 11,8 anys, amb una variació des de 4 anys fins a 24 anys.

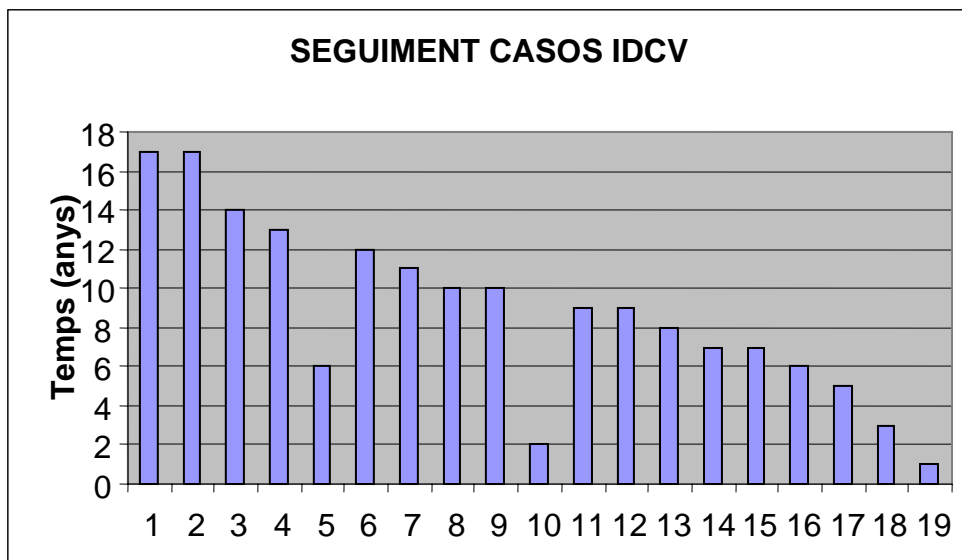
En la gràfica nº 2 s'ha ordenat els pacients respecte la variable "Edat al 1er control": en cinc casos l'edat al primer control era inferior a 12 mesos, la majoria (onze casos) tenien entre dos i deu anys a la primera visita i en tres casos l'edat a la primera visita va ser de 13 a 15 anys,. (Veure gràfica nº 2).



Gràfica nº2

El temps transcorregut des del diagnòstic de IDCV i inici del tractament amb GG (IM o EV) fins a tancar l'estudi (temps de tractament) ha estat de 9,1 anys de mitja, amb una variació des de 0,5 anys fins a 17 anys. En aquesta gràfica mantenim l'edat a l'inici del tractament amb GG, es a dir 6 mesos en els 2 casos familiars i 12 mesos en el tercer cas esmentat (menor de 2 anys),

malgrat que el diagnòstic es confirmés posteriorment, per tal de poder avaluar el temps de tractament administrat. (Veure gràfica n° 3).



Gràfica n°3

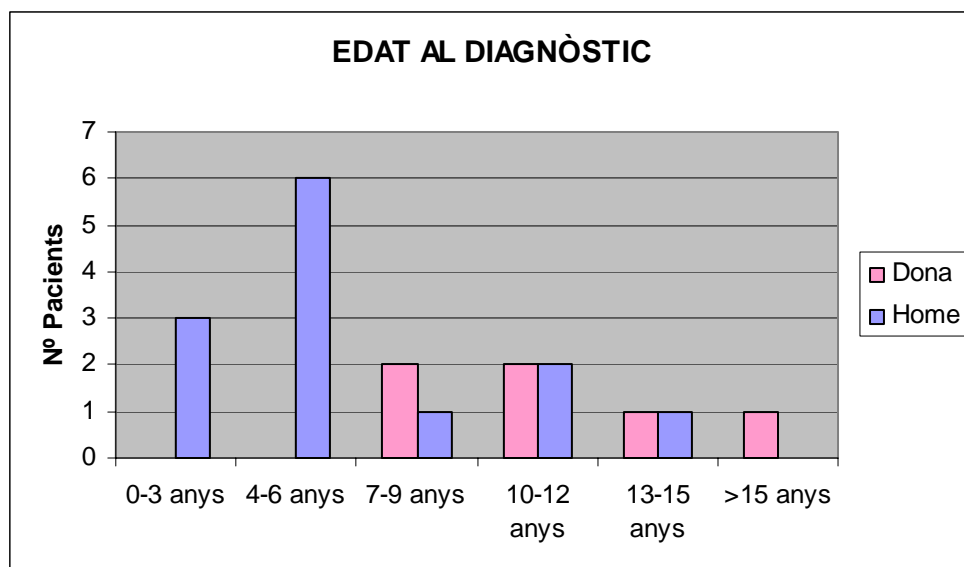
El nombre de casos diagnosticats cada any en els darrers 23 anys oscil·la entre 0 i 3 casos per any, essent el primer l'any 1982 i els darrers l'any 2001. No podem fer referència a un pic d'incidència sinó que es veu una aparició força estable, tot i les dificultats pel seu diagnòstic i els canvis en el coneixement de les IDP que han transcorregut en el període d'observació.

#### **4.1.1.3 Sexe**

S'inclouen 19 pacients diagnosticats d'IDCV a l'edat pediàtrica. Es tracta de 13 pacients de sexe masculí (68%) i 5 pacients de sexe femení (32%). Així doncs, hi ha un predomini del sexe masculí.

Respecte l'edat al diagnòstic en el sexe femení és major que en el sexe masculí, essent respectivament de mitja: 10,6 anys i 6,5 anys.

En conclusió, segons la nostra sèrie, a l'edat pediàtrica la IDCV presenta un clar predomini de la incidència en el sexe masculí (que no observem en reculls d'adults). A més, el diagnòstic en els nens és anterior respecte de les nenes, tal i com també s'apunta en la bibliografia<sup>12</sup> de sèries molt llargues de totes les edats. (Veure gràfica n<sup>o</sup>4). Aquests dos fets ens fan pensar en un possible condicionant genètic que dóna lloc a l'aparició de la ID més precoçment en el sexe masculí.



Gràfica n<sup>o</sup>4

## **4.1.2. DADES IMMUNOLÒGIQUES**

### **4.1.2.1 Xifra d'Immunoglobulines**

#### **4.1.2.1.1. Xifra d' IgG al diagnòstic d'IDCV en l'edat pediàtrica**

Els valors d'IgG que trobem al diagnòstic oscil·len des de 82 fins a 580 mg/dl, essent la mitja de 342 mg/dl. Donat que les xifres d'IgG varien amb l'edat (veure annex nº4), hem valorat en primer lloc l'edat al diagnòstic com un factor a tenir en compte. Altres factors que hem relacionat han estat: el sexe i la gravetat de la simptomatologia.

Edat al diagnòstic: Veure gràfica nº5. La xifra d'IgG al diagnòstic en menors de 4 anys corresponen en general a les xifres més baixes, tal i com és d'esperar. Així veiem com els 3 casos diagnosticats abans dels 2 anys presenten tots valors inferiors a 251 mg/dl (158 a 251).

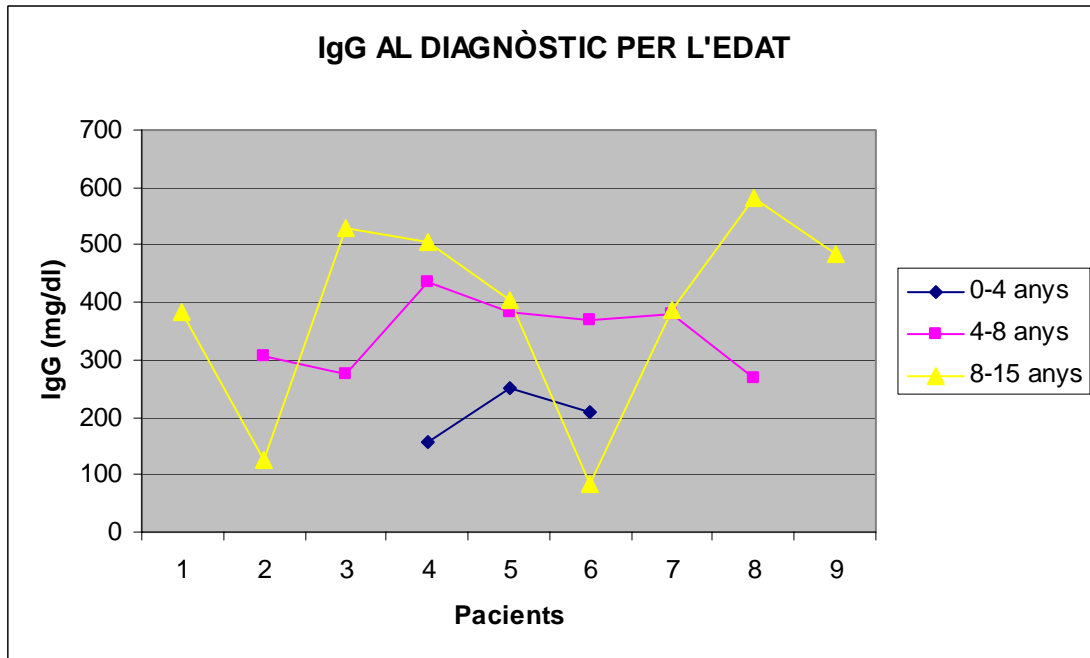
Entre els majors de 8 anys trobem les xifres d'IgG més altes (380 a 580 mg/dl), però de també observem en aquest grup les dues determinacions d'IgG al diagnòstic més baixes: 82 i 125 mg/dl respectivament.

Així doncs, hi ha excepcions importants a la norma de xifres més baixes en els diagnosticats a menor edat, com podem observar en la gràfica nº 5.

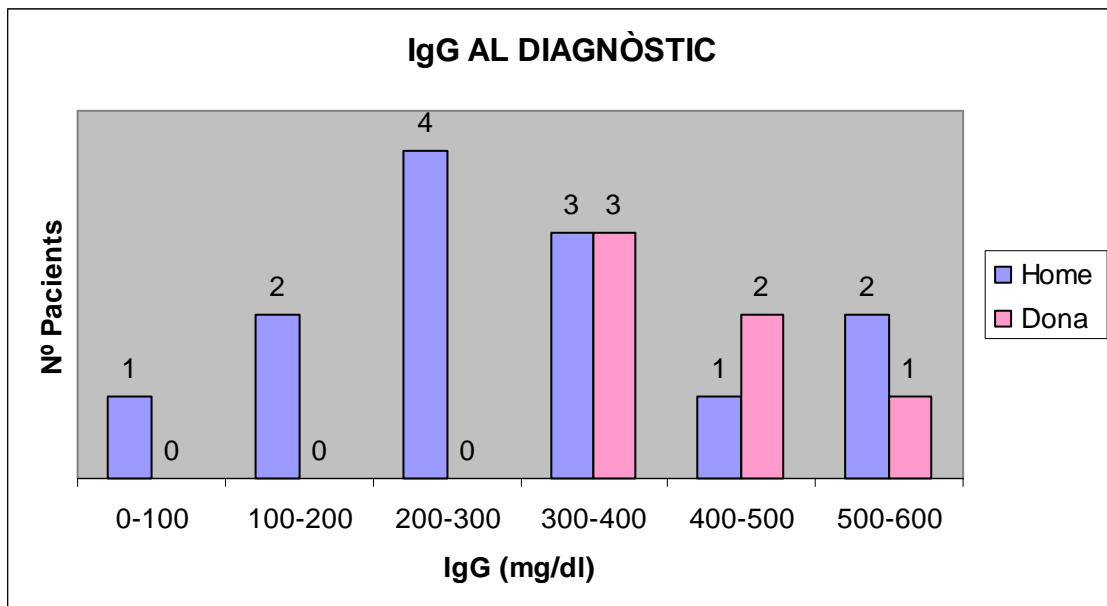
Sexe: La IgG al diagnòstic en el sexe femení tendeix a ser major que en el masculí: la mitja en el sexe femení és de 424 mg/dl respecte una mitja de 305 mg/dl en el masculí (Veure gràfica nº 6)

Donat que l'edat al diagnòstic de les nenes és major que la dels nens (com veiem anteriorment), podem deduir que aquesta variable pot estar influent i cal categoritzar per edats. Aleshores també observem en la nostra sèrie que la

xifra d'IgG al diagnòstic tendeix a ser més elevada en el sexe femení, independentment de l'edat.



Gràfica n°5 : IgG al diagnòstic segons edat.



Gràfica n°6: IgG al diagnòstic segons sexe.

Gravetat de la simptomatologia: no trobem correlació entre la xifra d'IgG al diagnòstic en l'edat pediàtrica i la gravetat de la simptomatologia.

Així veiem com els casos familiars, que es van diagnosticar precoçment, presenten IgG al diagnòstic molt baixes i en canvi la simptomatologia no és severa.

D'altra banda, els casos amb la IgG per l'edat al diagnòstic més baixa tampoc corresponen als de major severitat, ja que la majoria són casos sense complicacions destacables. Només un cas amb la xifra d'IgG al diagnòstic més baixa en valor absolut sí correspon a un cas de simptomatologia severa.

En conclusió: no observem correlació entre IgG al diagnòstic i gravetat de la simptomatologia, però sí entre la IgG al diagnòstic i l'edat i el sexe. En l'apartat de resultats estadístics (4.1.13) concretarem aquestes observacions de manera quantitativa.

#### 4.1.2.1.2. Xifra d'IgA

Observem dèficit d'IgA previ al diagnòstic d'IDCV en alguns casos, en altres s'observa alhora en fer el diagnòstic d'IDCV i en altres s'objectiva posterior al diagnòstic durant el seu seguiment

Anteriorment al diagnòstic d'IDCV s'ha pogut documentar un DIgA (amb xifra d'IgG normal, es a dir, sense criteris d'IDCV però sí de DIgA selectiu) en 4 casos, que corresponen al 21% de la sèrie. La majoria corresponen al sexe femení (3 casos) i només 1 de sexe masculí. Els 3 casos femenins debutaren amb autoimmunitat (lupus eritematós sistèmic, hepatitis autoimmune i artritis crònica juvenil+celiaquia, respectivament). El cas de sexe masculí debutà amb infeccions. En conclusió: fins a un 21% de la nostra sèrie presentaven DIgA

simptomàtic abans de ser diagnosticats d'IDCV i això reforça la recomanació de fer seguiment periòdic de tots els casos de DIgA simptomàtics.

En el moment del diagnòstic (edats des de 6 mesos a 21 anys) presenten dèficit d'IgA un 36,8% (7 dels 19 pacients) i dèficit parcial en altres 7 casos. La IgA és normal en 3 pacients (15,7%). En els tres casos diagnosticats abans dels 2 anys observem una xifra d' IgA de 7, 10 i 13 mg/dl respectivament. En la seva evolució es manté un dèficit parcial.

En el seguiment de tots els pacients estudiats observem com el nombre de pacients amb dèficit d'IgA ( $IgA < 5$  mg/dl) augmenta, malgrat que l'edat dels nens és major, passant a representar fins a un 52,6% dels pacients (10 dels 19 casos). En la majoria el dèficit d'IgA inicial es manté des del diagnòstic durant tot el seguiment (6 casos). Només 1 cas amb IgA indetectable al diagnòstic posteriorment presenta valors compatibles amb dèficit parcial d'IgA (13 mg/dl). D'altra banda, hi ha 9 casos que presentaven IgA amb xifres baixes al diagnòstic: 3 casos evolucionen cap a dèficit d'IgA i els altres 6 es mantenen amb xifres baixes. Els tres pacients amb IgA normal al diagnòstic mantenen xifres d'IgA normals.

En general, al final del seguiment dels casos pediàtrics d'IDCV trobem: IgA inferior a 5 mg/dl en el 52 %, IgA inferior a 2 DS per l'edat en 31% dels nens i normal només en 16% dels casos.

#### 4.1.2.1.3 Xifra d'IgM.

La xifra d'IgM al diagnòstic és inferior a 25 mg/dl en 4 pacients (21%) i inferior a 50 mg/dl en 10 pacients (52%). Només un cas presenta una xifra



elevada corresponent a un pacient amb infecció per CMV, en el qual s'han descartat les diverses HiperIgM.

La mitja de les xifres d'IgM al diagnòstic és de 79 mg/dl; si fem la mitja de tots els valors excepte aquest cas amb IgM elevada, és de 46 mg/dl.

En l'evolució al llarg del seguiment dels 19 pacients, la xifra d'IgM no presenta variacions destacades, excepte una tendència a disminuir no significativa.

#### **4.1.2.2 Immunitat cel·lular al diagnòstic d'IDCV a l'edat pediàtrica**

##### **4.1.2.2.1 Limfòcits B**

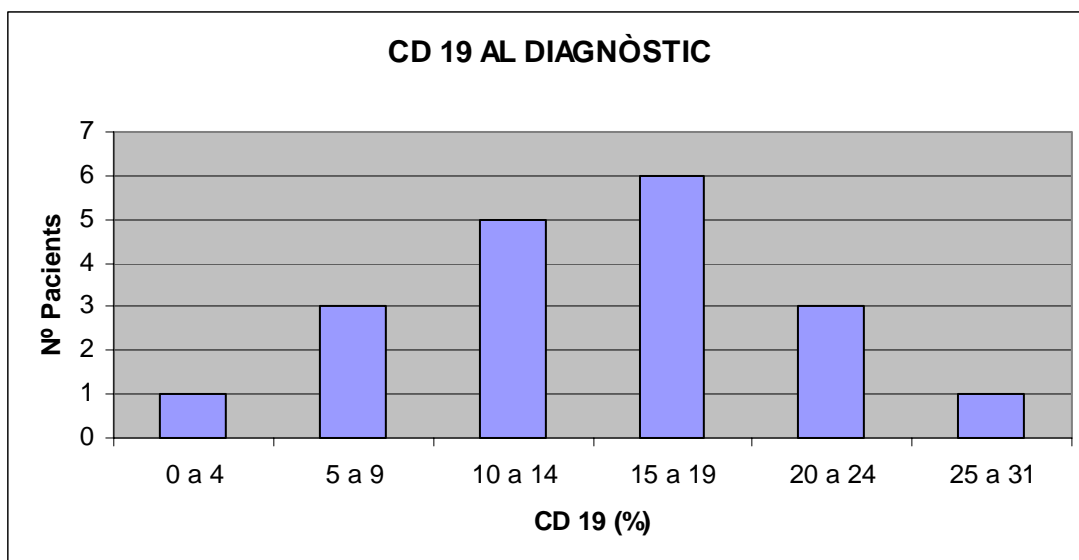
El nombre de LB al diagnòstic oscil·la entre 0,4% i 32%. Només 1 cas presenta LB < 5 % i, per tant es va fa el diagnòstic diferencial amb l'Agammaglobulinèmia. La resta de pacients mostren LB (CD 19) en nombre i percentatge normals. Veure gràfica nº 7.

L'únic cas amb LB absents a sang perifèrica, correspon a un pacient de sexe masculí que presentava la xifra d'IgG més baixa al diagnòstic (82 mg/dl), amb dèficit total d'IgA i IgM baixa. Correspon també a l'únic cas de vasculitis enregistrat a la nostra sèrie i que va requerir cures intensives. Podem veure una imatge de citometria de fluxe amb LB molt baixos (1%) en la Figura nº6.

Els altres casos amb LB baixos (6-7%) corresponen també a casos amb simptomatologia severa: el primer es tracta d'un pacient de sexe masculí amb retard de creixement, insuficiència respiratòria i infecció per CMV; el segon és de sexe femení i presenta una afectació multisistèmica amb diversos ingressos; el tercer és de sexe masculí i correspon al cas que no havia rebut GGEV per negativa dels pares i que ha mostrat bronquiectàsies i infeccions de repetició.

Els casos amb LB més elevats al diagnòstic (20-31%) corresponen tots a pacients que han presentat una clínica de predomini infeccions, amb bona evolució, tot i que en un d'ells està afecte de bronquiectàsies i un altre pateix malaltia celíaca, sense requerir ingressos hospitalaris.

Per tant, la xifra baixa de LB es relaciona amb la gravetat i mostra altra vegada un predomini masculí en l'edat pediàtrica, encara que el baix nombre de casos de la nostra sèrie no ens permet confirmar-ho.

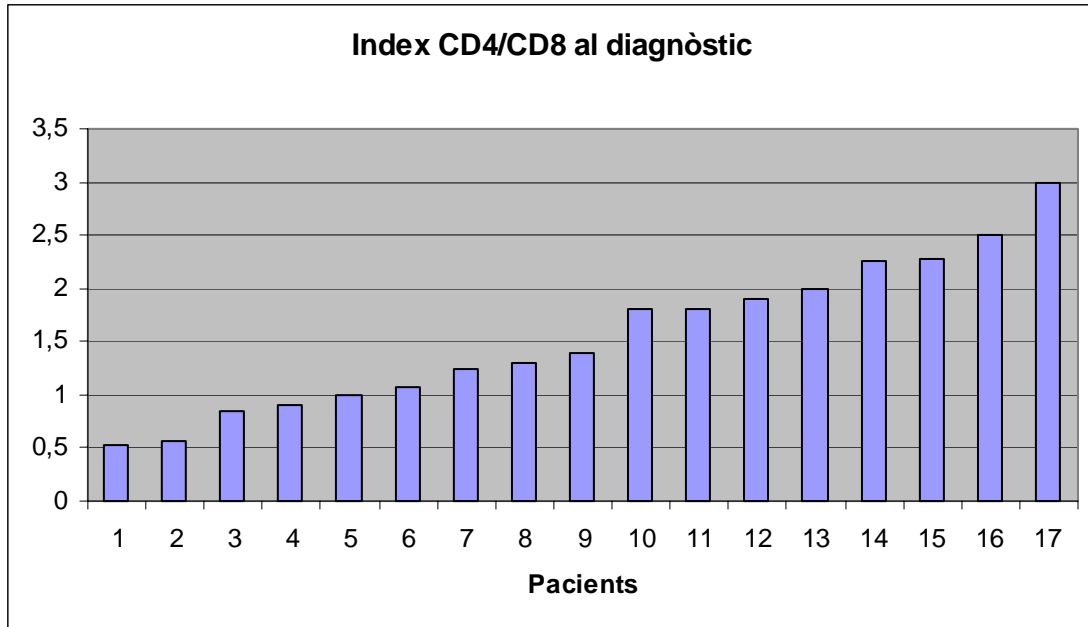


Gràfica nº 7.

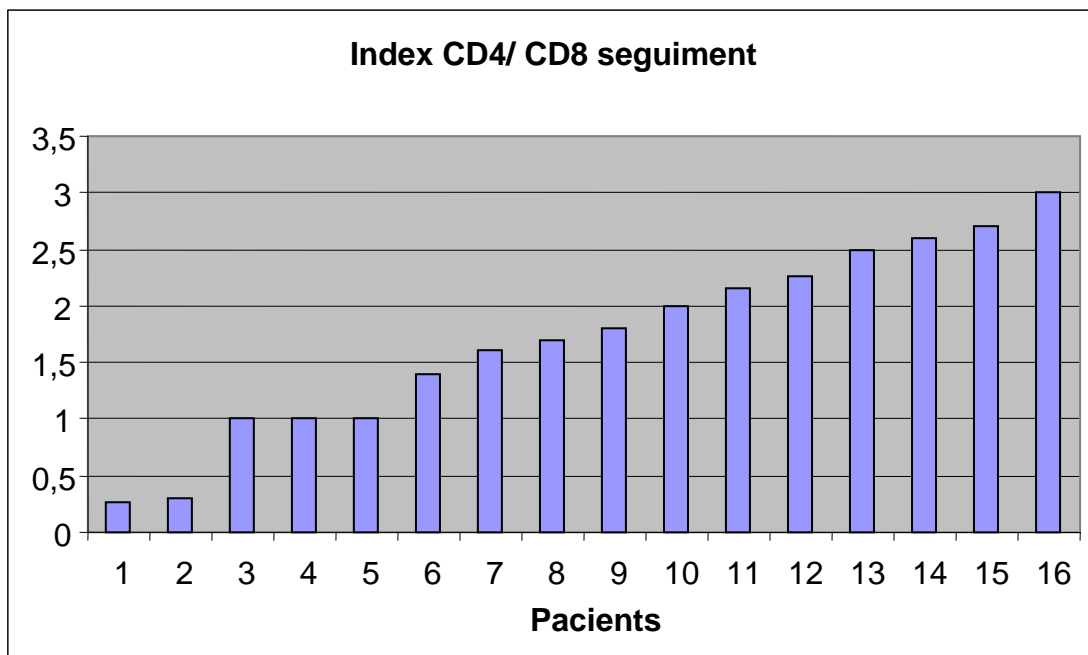
#### 4.1.2.2.2 Quocient CD4/CD8

L'índex CD4/CD8 al diagnòstic generalment és superior a 1. La mitja és de 1,55. Només en 4 casos és inferior a 1. Així doncs, la inversió de quocient no s'observa probablement per l'edat dels pacients malgrat l'alta incidència d'infeccions al diagnòstic que presenten (com veurem més endavant). En la

gràfica nº 8 representem el quocient CD4/CD8 en ordre ascendent per a facilitar la lectura.



Gràfica nº 8: Índex CD4/CD8 al diagnòstic en ordre creixent.



Gràfica nº9: Índex CD4/CD8 al següiment en ordre creixent.

En el seguiment (gràfica nº 9, ordenat de la mateixa manera per valor creixent de l'índex) observem que aquest índex tendeix molt discretament a augmentar passant a una mitja de 1,7. Només 2 pacients tenen l'índex CD4/CD8 inferior a 1, corresponent a dos dels 6 casos que presenten bronquiectàsies. Un d'ells va debutar amb autoimmunitat a més d' infeccions i actualment manté clínica infecciosa únicament. L'altra va debutar amb infeccions i les manté en el moment de tancar l'estudi donat que rebutjava el tractament amb GGEV fins aleshores (posteriorment ha acceptat la GGEV).

En la Figura nº 6 (a continuació) podem veure imatges de citometria de fluxe corresponents a un dels nostres casos amb IDCV a l'edat pediàtrica. En elles podem observar un percentatge molt baix de LB i una inversió de quocient. En l'apartat (1) de la Figura 6 s'assenyala un requadre R1 que mostra els limfòcits totals, sobre els que es farà la valoració.

En (2) es calcula el percentatge de LB, que distingim per CD19+ i CD3-, i en aquest cas és molt baix: 1%

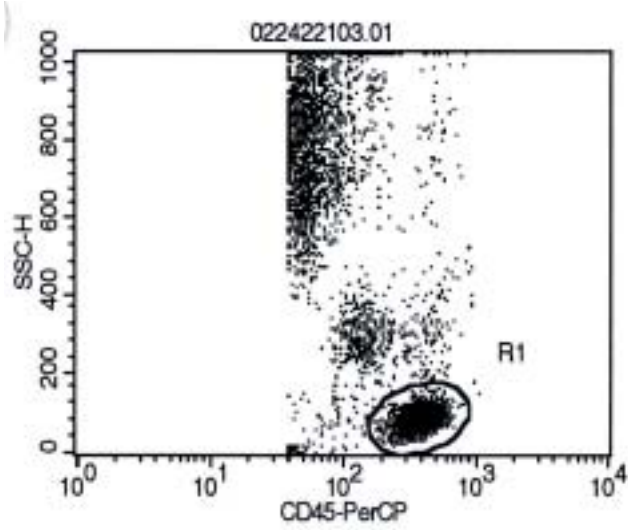
L' apartat (3) mostra la proporció de LTCD4+ (es a dir CD3+ i CD4+) que és 21%.

L'apartat (4) ens assenyala la proporció de LTCD8+ (que mostren CD3+ CD8+) i correspon a 71%.

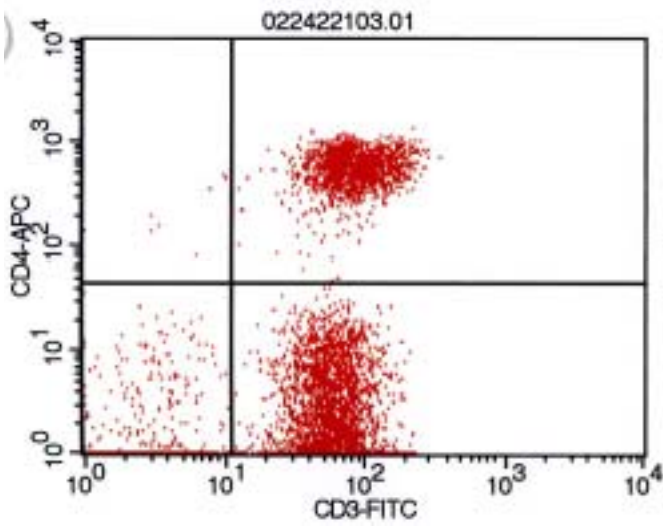
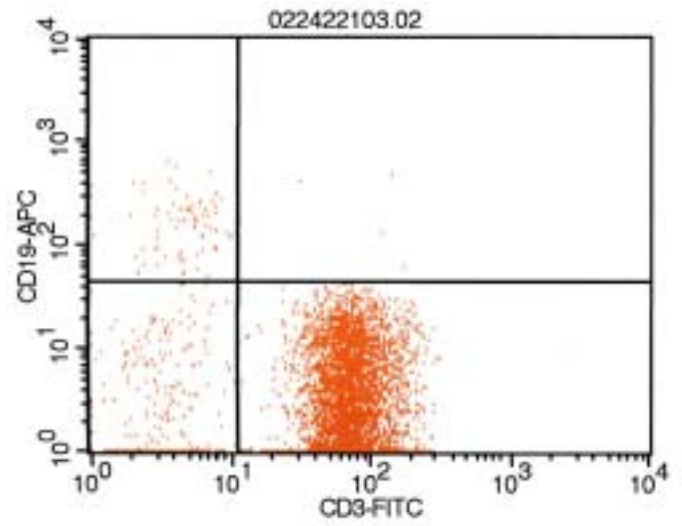
Es calcula l'índex CD4/CD8 a partir d'aquestes dades i, en aquest cas, resulta de 0,29.

Veure les imatges seguidament:

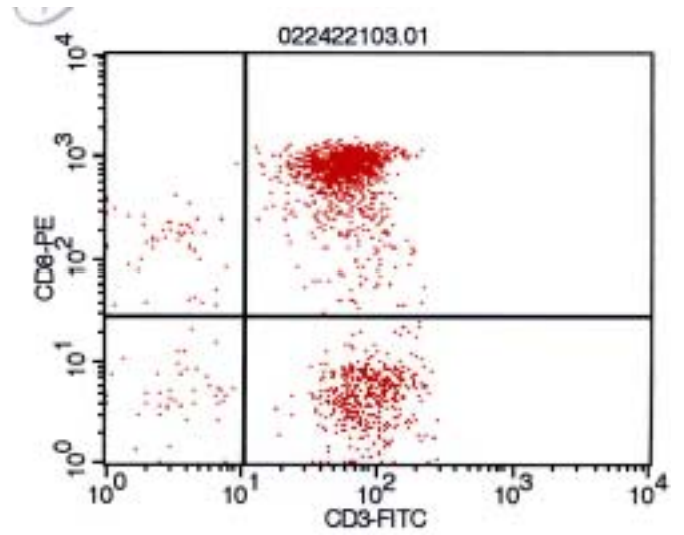
(1)



(2)



(3)



(4)

**Figura 6:** Imatges de citometria de fluxe en nens afectes d'IDCV.

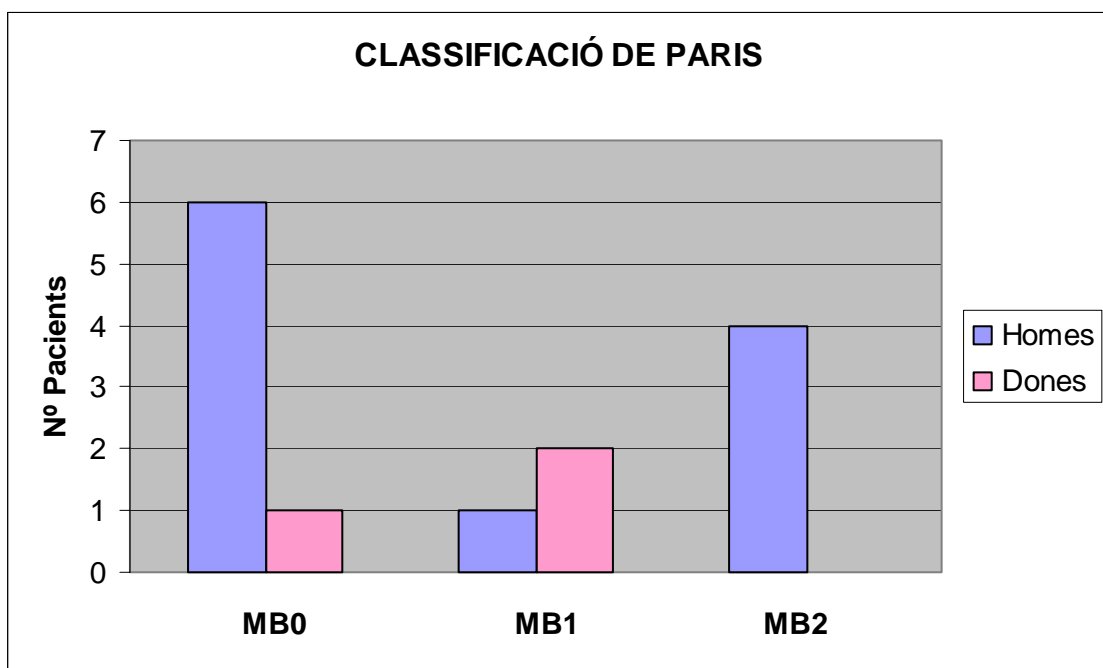
#### 4.1.2.2.3 Classificació de Paris

Aquesta classificació es basa en la proporció de cèl·lules B de memòria i naive, tenint en compte l'expressió de IgD i CD27 a la seva membrana.

Disposem de les dades en 14 dels 19 casos, obtenint els següents resultats:

- Grup MB 0 (sense cèl·lules B de memòria): 7 pacients (50%).
- Grup MB 1 (defecte de cèl·lules B de memòria amb canvi d'isotipus, cel·lules B de memòria naive normals): 3 pacients (21%).
- Grup MB 2 (amb cèl·lules B de memòria normals): 4 pacients (29%).

Veure gràfica nº 10, on s'exposa el nombre de casos per sexe en cada grup.



Gràfica nº 10: N° Pacients per sexe en cadascun dels grups MB0, MB1 i MB2.

Aquesta classificació s'ha associat a factors pronòstic, essent els de pitjor pronòstic els del grup MB 0 i els de millor pronòstic els del MB 2, com citavem anteriorment en la introducció.

En la nostra sèrie en el grup MB 0 (7 casos) observem:

- tenen bronquiectàsies 3 dels 7 casos (42%).
- dels 14 casos avaluats només 1 ha requerit cures intensives i ingressos perllongats i correspon a aquest grup.
- s'inclouen 4 dels 5 casos familiars (80%): els 3 germans (nens) i 1 altre cas familiar (nena).

En el grup MB 1 (3 casos):

- 1 sol cas presenta bronquiectàsies (33%).
- no hi ha cap cas familiar.

En el grup MB 2 (4 casos):

- No hi ha cap cas de bronquiectàsies ni seqüeles.
- Hi ha 1 cas familiar (20% dels casos familiars detectats).

En conclusió, segons el nostre treball, a l'edat pediàtrica hi ha predomini del grup MB 0 i aquest s'associa a major gravetat de les manifestacions clíniques, comparable a la bibliografia referida a l'edat adulta.

La realització d'aquests grups més ben definits ens permetrà realitzar un pronòstic i alhora ens servirà per acostar-nos més a l'estudi genètic.

### **4.1.3. MANIFESTACIONS CLÍNiques**

Les manifestacions clíniques observades en la IDCV a l'edat pediàtrica del nostre grup són fonamentalment: infeccions, alteracions del sistema respiratori, fenòmens al·lèrgics, fenòmens autoimmunes i vasculitis.

Seguidament exposarem les manifestacions clíniques que es van presentar al diagnòstic i durant el seu seguiment.

#### **4.1.3.1 Manifestacions clíniques al diagnòstic**

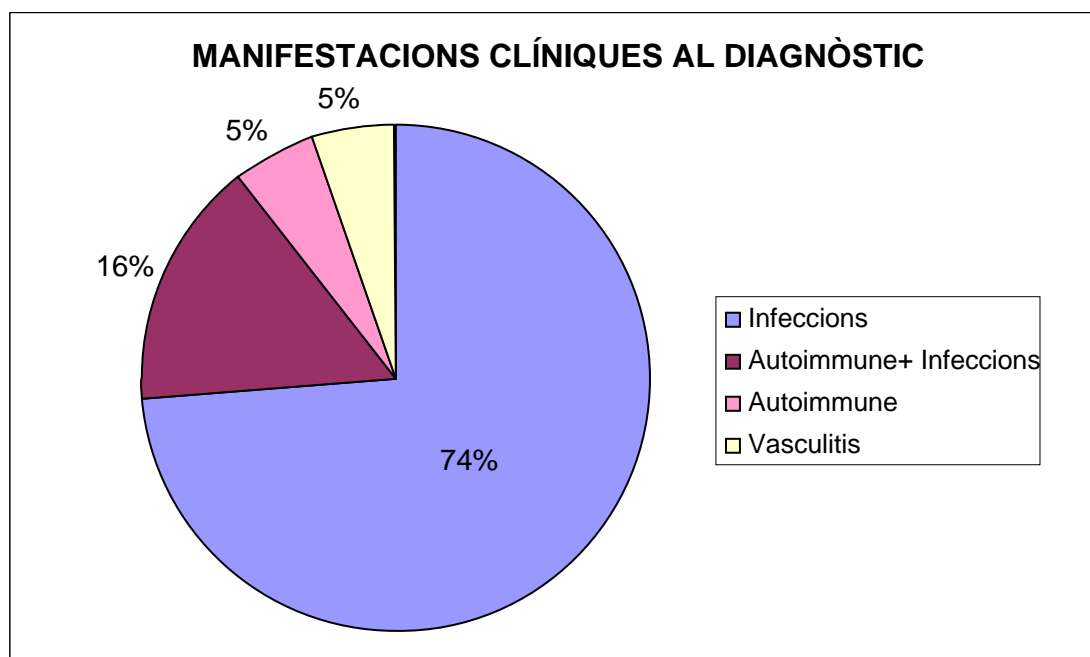
En primer lloc desglossarem les manifestacions que es presenten al diagnòstic d'IDCV en l'edat pediàtrica que van ser predominants o motiu de consulta i posteriorment altres manifestacions no predominants.

Les manifestacions clíniques predominants al diagnòstic es poden classificar-les en 4 grups: Infeccions (74%), Infeccions+Autoimmunitat (16%), Autoimmunitat (5%) i Vasculitis (5%). Veure gràfica nº 11. Així doncs, les infeccions són les manifestacions clíniques més freqüents, afectant un 89% dels casos abans del diagnòstic. L'autoimmunitat també és una manifestació freqüent i que pot considerar-se predominant en un 21% dels casos, però en la majoria s'observen alhora infeccions, essent només un 5% (un cas) on és la única manifestació al diagnòstic. La vasculitis, també un sol cas (5%), és la manifestació clínica menys freqüent.

L'al·lèrgia, tot i ser un tipus de manifestació clínica freqüent, no es mostra com una simptomatologia predominant al diagnòstic sinó que es tracta d'una manifestació concomitant a altres. Els fenòmens al·lèrgics es descriuen en un 63% dels pacients (12 casos). No hem inclòs aquest grup de manifestacions clíniques en la gràfica nº 11 perquè en cap cas les



manifestacions al·lèrgiques va ser predominants sinó que es presentaven amb altres manifestacions que motivaven l'estudi: en 9 casos s'associaven a infeccions, en 2 a infeccions + autoimmunitat i en 1 cas a autoimmunitat, corresponent al rang de freqüències observades en tots els subgrups exposats. Per tant, podem assumir que l'al·lèrgia és una manifestació associada a la majoria dels casos sense predomini en cap dels casos al diagnòstic. Vegeu amb més detall aquest capítol d'al·lèrgia més endavant.



Gràfica n°11.

#### **4.1.3.2 Manifestacions clíniques al seguiment.**

Entre les manifestacions clíniques al seguiment destaquen: les infeccions, l'al·lèrgia, altres alteracions del sistema respiratori i les reaccions adverses al tractament.

No s'han enregistrat nous casos de fenòmens autoimmunes ni vasculitis en el seguiment dels 19 casos d'IDCV en l'edat pediàtrica.

En cap cas s'han descrit neoplàsies en el seguiment dels casos d'IDCV en l'edat pediàtrica de la nostra sèrie i en el moment de tancar l'estudi no hi ha cap exitus.

En els apartats que segueixen avaluarem les manifestacions clíniques des del diagnòstic i durant el seu seguiment: infeccions, bronquiectàsies, altres alteracions del sistema respiratori, autoimmunitat, al·lèrgia i reaccions adverses al tractament.

#### **4.1.4 INFECCIONS**

Les infeccions són la manifestació clínica més freqüent tant abans del diagnòstic (presentació clínica) com en el seguiment. S'observen infeccions en un 89% dels casos abans del diagnòstic i en un 69% dels casos durant la seva evolució enregistrada (mitja de 9,1 anys). Els tipus d'infecció i els cultius positius obtinguts canvien tenint en compte si es tracta d'abans del diagnòstic respecte de després del diagnòstic. Probablement el tractament amb GGEV i antibioticoteràpia emprats en aquests pacients influeixen fonamentalment en aquests grup de manifestacions més que en altres i és per això que en fem l'avaluació separatament : en primer lloc les infeccions que s'observen abans d'iniciar el tractament i després les que s'observen durant el seguiment.

##### **4.1.4.1. INFECCIONS ABANS DEL DIAGNÒSTIC**

###### **4.1.4.1.1. Tipus d'infeccions abans del diagnòstic**

La majoria dels pacients afectes d'IDCV a l'edat pediàtrica presenten infeccions abans de ser diagnosticats (89%), essent el principal motiu de consulta; però hi ha un 11% dels casos en què no s'enregistren infeccions destacades.

La majoria de les infeccions recollides abans del diagnòstic són infeccions de les vies respiratòries, tant altes com baixes, corresponent a un 60% del total d'infeccions i afectant a un 73% dels casos (13 dels 19 pacients). Hi ha un 27% dels pacients on no trobem infeccions respiratòries destacades. (Veure gràfica nº 12)

Entre les infeccions respiratòries de vies altes destaquen les sinusitis i les otitis de repetició. Entre les infeccions respiratòries de vies baixes

predominen les pneumònies, en molts d'ells de repetició i, com veurem, en alguns amb bronquiectàsies.

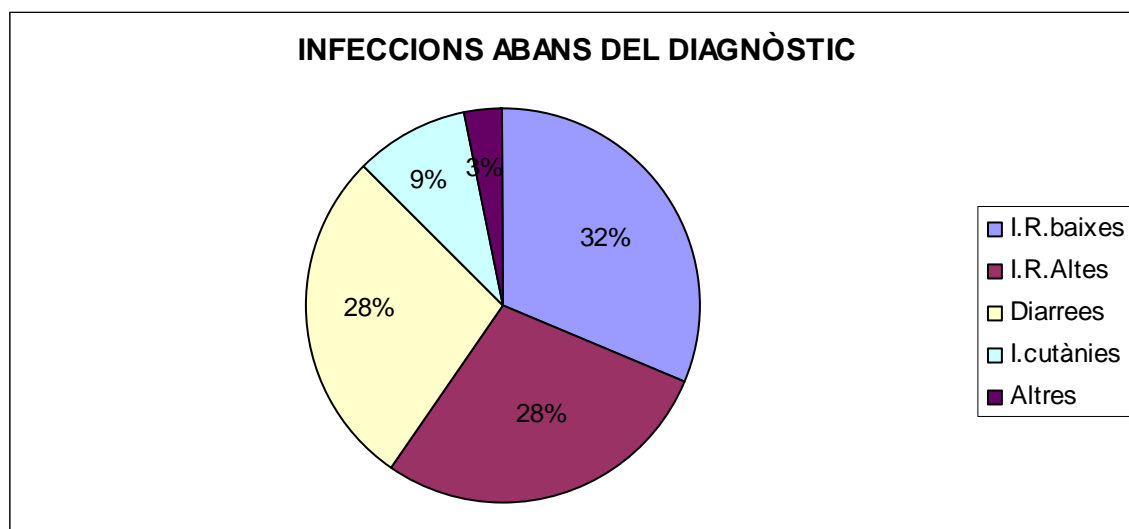
Les diarrees són una manifestació clínica també comú en els nens amb IDCV. En alguns casos es tracta de diarrees per malabsorció (malaltia celíaca) i han estat exclosos per aquest apartat. Les infeccions gastrointestinals (IGI) aproximadament corresponen a un 28% del total de les infeccions abans del diagnòstic i afecten un 47% dels casos (9 dels 19 pacients). Veure gràfica nº12.

Altres infeccions menys freqüents enregistrades abans del diagnòstic van ser les infeccions cutànies (impetigen, cel·lulitis) amb tres casos i un cas de varicel·la classificat com "Altres" en la gràfica nº12.

Hi ha dos hemocultius positius, en el context d'una pneumònia i d'una cel·lulitis. Més endavant comentarem els cultius positius enregistrats (4.1.4.1.2.)

No es va diagnosticar cap infecció del SNC ni Genito-urinària.

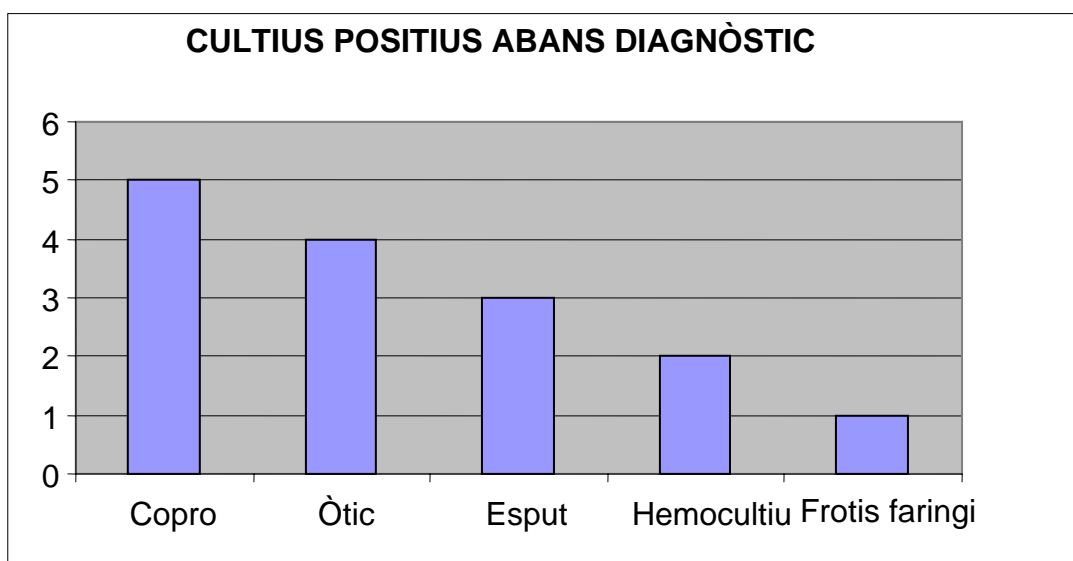
Veure gràfica nº 12.



Gràfica nº 12

#### 4.1.4.1.2 Cultius positius abans del diagnòstic

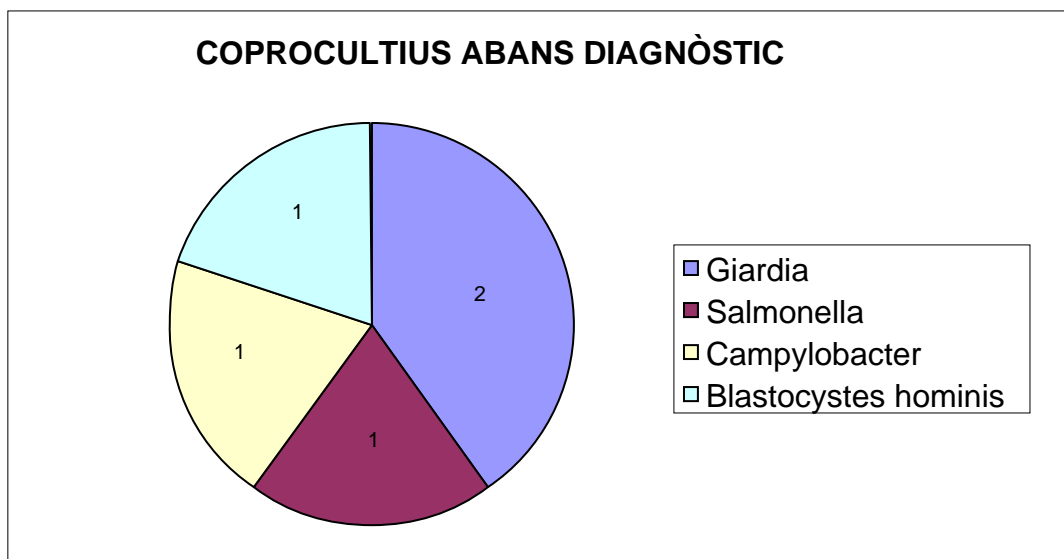
La majoria de cultius positius corresponen a cultius de vies respiratòries (òtic, esput i frotis faringi) i coprocultius, d'acord amb els tipus d'infeccions més freqüents. També hi ha dos hemocultius positius . Veure gràfica nº13.



Gràfica nº13: N° de cultius positius enregistrats abans del diagnòstic.

#### 4.1.4.1.2. a) Coprocultius

Els gèrmens aïllats als coprocultius dels nens afectes d'IDCV abans d'iniciar el tractament han estat: Giardia lamblia (2 casos), Salmonella (1 cas), Campylobacter jejuni (1 cas) i Blastocystes hominis (1 cas). Veure gràfica nº 14.



Gràfica nº14

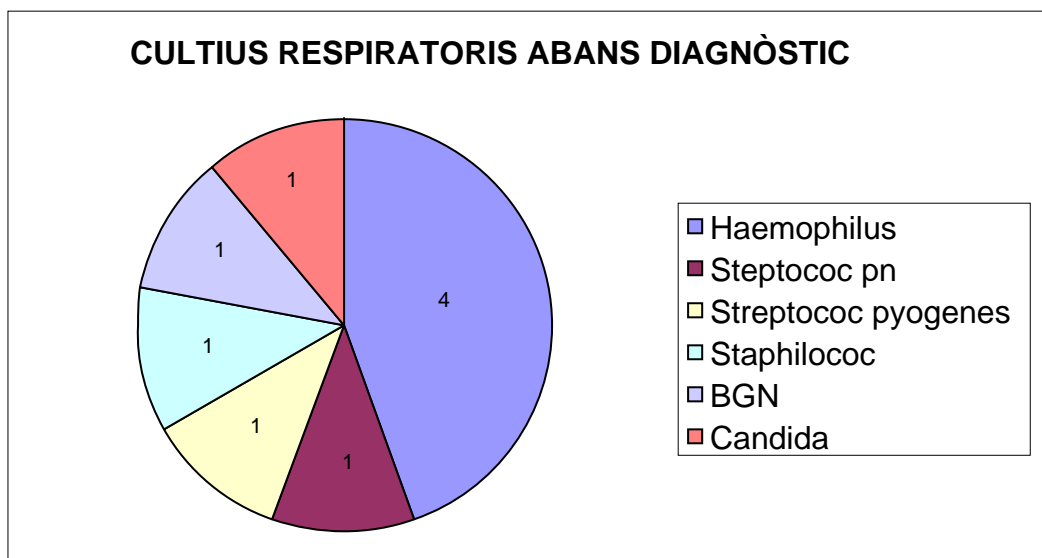
#### 4.1.4.1.2. b) Cultius de vies respiratòries.

Es van enregistrar 8 pacients amb cultius positius de vies respiratòries superiors abans d'iniciar el tractament . La majoria es tracta de cultius òtics i d'esput i un cultiu correspon a un frotis faringi. Només s'ha comptabilitzat un cultiu per gèrmen i pacient , malgrat que en alguns casos persistia la clínica i es repetia el cultiu al mateix gèrmen en diverses ocasions. En un pacient s'aïllaren dos gèrmens a vies respiratòries superiors i en aquest cas es comptabilitza com a dos cultius positius.

Cal assenyalar la dificultat tècnica d'aconseguir cultius valorables d'esput en nens. També volem destacar el fet que es tracta d'un estudi retrospectiu i de llarga evolució, motiu pel qual el nombre de cultius cursats i, per tant també de cultius positius, és relativament petit. Per aquestes raons pensem que els cultius enregistrats són molt significatius.

Entre els gèrmens aïllats a vies respiratòries superiors destaca l'Haemophilus influenzae en 4 pacients: correspon al 50% dels pacients amb cultius positius de vies respiratòries i al 44% del total de cultius respiratoris positius.

La resta de gèrmens aïllats abans del tractament han estat: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Bacil Gram Negatiu (no especificat) i Cànida. Veure gràfica n°15.



Gràfica n°15.

#### 4.1.4.1.2. c) Hemocultius.

Hi Ha dos hemocultius positius en dos pacients diferents. Corresponen al 10 % dels casos d'IDCV en l'edat pediàtrica de la nostra sèrie i pensem que es tracta d'una xifra no despreciable, malgrat el baix nombre absolut.

D'altra banda tots dos hemocultius corresponen a *Haemophilus influenzae*. En un cas correspon a un quadre clínic de pneumònia i en el segon cas a una cel·lulitis facial.

Així doncs, veiem un clar predomini d'aquest germen en els hemocultius positius dels nens afectes d'IDCV abans del diagnòstic.

#### **4.1.4.2. INFECCIONS DESPRÉS DEL DIAGNÒSTIC.**

##### **4.1.4.2.1 Tipus d'infeccions després del diagnòstic.**

Un cop iniciat el tractament s'observa una disminució del nombre de pacients que tenen infeccions però encara un 74% dels pacients (vers 89%) presenten en algun moment al llarg del seguiment enregistrat una o més infeccions. Així doncs, per contra hi ha un 26% dels casos en què no es detecta cap infecció valorable en seu el seguiment. Veure gràfica nº 16.

Els tipus d'infeccions enregistrats després del diagnòstic són semblants als indicats abans del diagnòstic, amb un predomini de les infeccions de vies respiratòries i les gastrointestinals. No obstant, observem un augment de les infeccions cutànies i d'infeccions classificades com "Altres". Veure gràfica nº 16.

Observem infeccions de vies respiratòries baixes en 8 casos (corresponent a 42% dels pacients) i en 5 casos infeccions de vies respiratòries altes en forma de sinusitis i otitis repetició (corresponent a 26% dels pacients). En alguns d'ells (3 casos) s'enregistraren infeccions respiratòries tant altes com baixes i, per tant, el nombre de pacients amb infeccions de vies respiratòries (IVR) és en total de 9 (47% dels casos d'IDCV). Un d'ells correspon al cas que



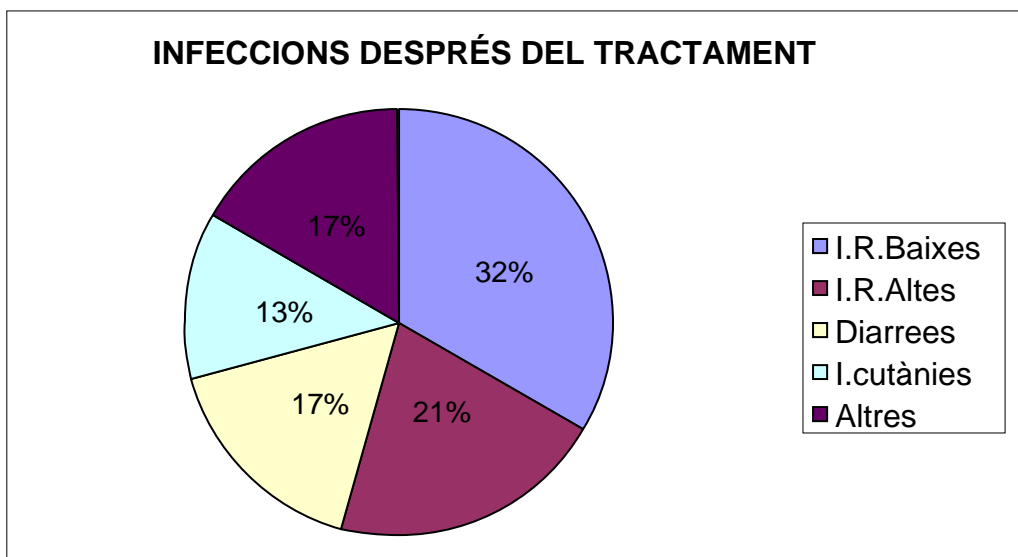
s'ha fet seguiment sense tractament amb GGEV per negativa familiar i, per tant, considerem que podria ser menor el nombre d'infeccions.

En 4 casos s'objectiven infeccions gastrointestinals (IGI), corresponent a 21% dels pacients.

Les infeccions cutànies (IC) s'han observat en 3 pacients (16% del total de pacients amb IDCV). Corresponen a dos abscessos (un sacre i un gluti) i a una cel·lulitis facial. L'abscess sacre també es va enregistrar en el seguiment del pacient que no havia rebut GGEV per negativa familiar.

En el grup "Altres infeccions" s'inclouen 4 pacients (21% del total): un cas de varicel·la, un herpes zóster, una candidiasi oral i un flemó submandibular. Tots aquest casos corresponen a nens que han tingut també alguna de les infeccions abans esmentades (IVR, IGI o IC), es a dir en nens amb infeccions de repetició. A destacar el diagnòstic de varicel·la que va tenir lloc poc després de reintroduir el tractament amb GGEV en un dels casos en què es va retirar per confirmar el diagnòstic i, per tant, podem considerar que els nivells d'IgG sèrics aconseguits no eren òptims.

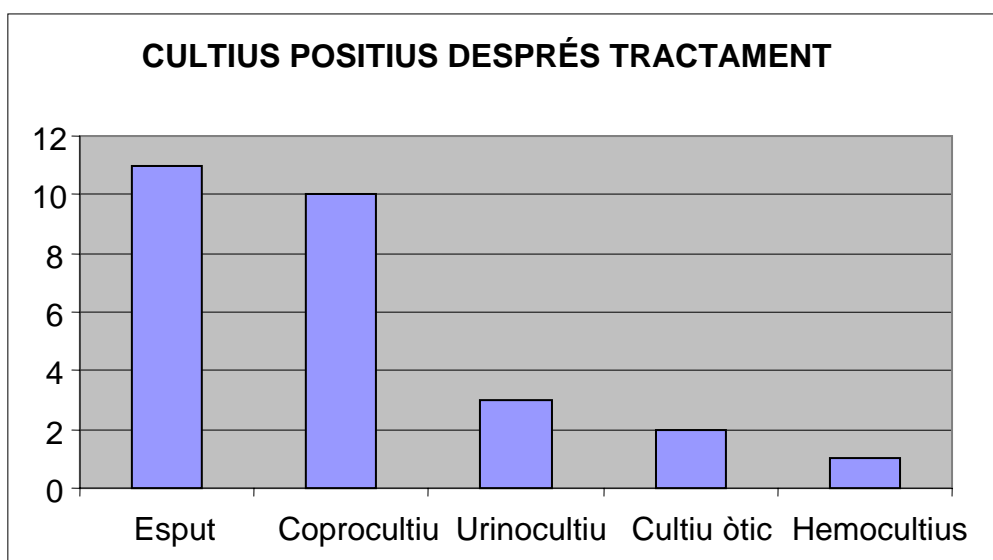
Entre la totalitat d'infeccions enregistrades en el seguiment d'aquests pacients, només podem atribuir 3 infeccions a la falta d'administració del tractament amb GGEV: pneumònies de repetició i un abscess sacre en el pacient que no rebia GGEV; la varicel·la en un altre durant la fase de reintroducció de la GGEV. La resta d'infeccions s'han diagnosticat durant l'administració correcta de la teràpia substitutiva i en 6 d'ells amb profilaxi antibiòtica per bronquiectàsies. (Veure capítol "Tractament").



Gràfica nº16

#### **4.1.4.2.2 Cultius positius després del diagnòstic**

El nombre de cultius positius enregistrats des del diagnòstic fins al final del seguiment és relativament més elevat que el nombre de cultius enregistrats abans del diagnòstic, probablement degut al llarg seguiment i a la millor disponibilitat actual. Els tipus de cultius positius predominats són els mateixos: respiratoris i coprocultius. Apareixen els urinocultius positius, encara que poc freqüents i poc simptomàtics. D'altra banda només s'ha comptabilitzat un hemocultiu positiu. Veure gràfica nº 17.



Gràfica nº 17: N° de cultius positius enregistrats durant el seguiment.

#### 4.1.4.2.2. a) Coprocultius.

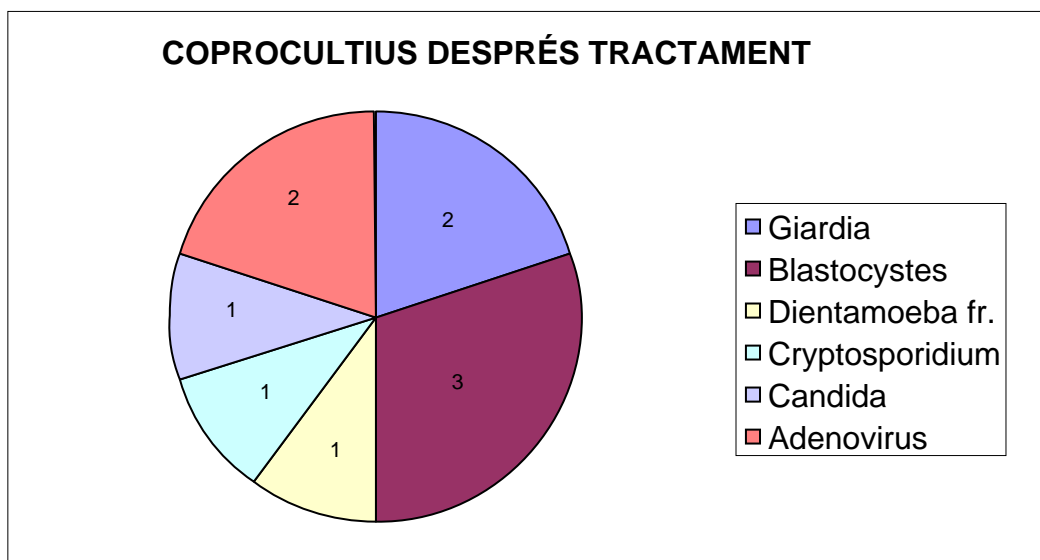
En 8 pacients (42%) s'han detectat 10 coprocultius positius. Comptabilitzem com a diferents els cultius que donen com a resultat un altre germen en un mateix pacient. No comptabilitzem els cultius positius a un mateix germen que resulten en diverses determinacions, es a dir, un coprocultiu que es repeteix en l'evolució d'un mateix pacient no es torna a comptabilitzar.

Entre els coprocultius positius després del diagnòstic destaca el *Blastocystes hominis* i la *Giardia lamblia.*, constituint el 50% dels coprocultius positius. Veure gràfica nº 18.

Altres gèrmens aïllats són: virus (*Adenovirus*), fongs (*Càndida*) i paràsits (*Dientamoeba fragilis* i *Cryptosporidium*).

No s'aïllen patògens comuns bacterians. Pensem que es tracta d'una conseqüència del tractament amb GGEV, que els protegeix envers aquestes

infeccions però no és suficient per les altres. També pot influir l'administració d'antibiòtics per altres causes.



Gràfica nº18.

#### 4.1.4.2.2. b) Cultius de vies respiratòries.

La majoria dels cultius de vies respiratòries corresponen a cultius d'esput. Com en els cultius anteriorment citats, només comptabilitzem un cultiu per gèrmen i pacient, sense tenir en compte si és persistent però diferenciant-los si es tracta de gèrmens diferents en un mateix pacient. Així tenim 11 gèrmens en cultius d'esput que corresponen a 5 pacients (26% del total de casos). Veure gràfica nº19.

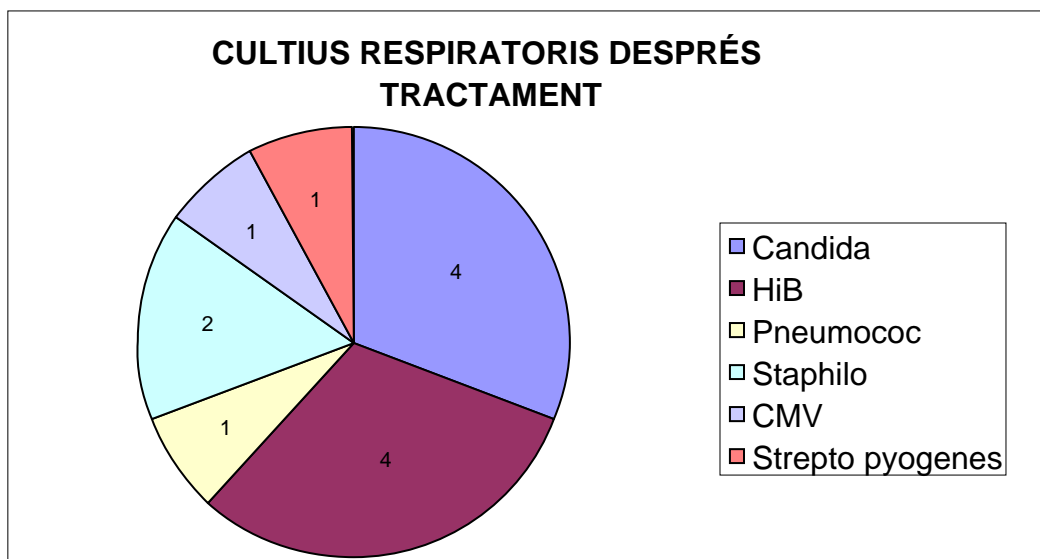
Els gèrmens aïllats amb més freqüència han estat l'*Haemophilus influenzae* i la *Càndida*, amb un 36% cadascún.

Observem el predomini de l'*Haemophilus influenzae* (Hib) en els cultius de vies respiratòries, tant abans del diagnòstic com després. Cal destacar que l'Hib en el seguiment es veu majoritàriament en casos que ja el presentaven abans d'iniciar la GGEV: en 3 dels 4 casos l'Hib ja s'havia detectat abans del diagnòstic i en 1 cas (en què no consta el cultiu positiu anterior al diagnòstic) sí que consten antecedents de bronquitis i pneumònies prèvies al diagnòstic. Per tant, com a conclusió podem dir que l'administració de la GG evita noves infeccions per Hib i, per tant, la seva administració precoç pot millorar la qualitat de vida d'aquests nens.

En canvi, la presència de cultius positius a *Càndida* augmenta molt després del diagnòstic, fins a equiparar-se amb l'*Haemophilus*. Probablement aquest fet ve donat per l'ús de profilaxi antibiòtica emprada en els casos amb bronquiectàsies: 3 dels 4 casos amb càndides a esput corresponen a nens amb profilaxi antibiòtica per bronquiectàsies i esput positiu a altres gèrmens; el 4rt correspon al cas que ja presentava càndides abans de l'inici del tractament.

Els altres dos gèrmens aïllats a esput corresponen a gèrmens habituals descrits en vies respiratòries tant de nens com adults i en les sèries publicades d'IDCV: *Pneumococ* i *Staphylococ*.

S'ha aïllat també un cultiu d'esput positiu a *Citomegalovirus* (CMV) en un pacient on aquesta infecció ha estat predominant i alhora s'ha aïllat el CMV a orina i a sang.



Gràfica nº19.

Altres cultius de vies respiratòries superiors positius han estat dos cultius òtics corresponents a un mateix pacient en dos episodis separats: un per Streptococcus pyogenes i un per Staphylococcus.

#### 4.1.4.2.2 c) Hemocultius

Només s'ha aïllat un hemocultiu positiu en tot el seguiment i correspon a l'esmentat cas d'infecció per CMV, que ha requerit teràpia perllongada amb ganciclovir endovenós per a negativitzar-lo finalment.

No s'ha enregistrat cap cas de sèpsia bacteriana ni sospita.

#### 4.1.4.2.2. d) Urinocultius

Hem trobat tres urinocultius positius en 2 pacients, que corresponen a 10% dels casos, però amb poca significació clínica en totes les ocasions.

Un dels casos es tracta d'un urinocultiu positiu a CMV en el cas esmentat anteriorment.

Els altres dos gèrmens aïllats són: un *Streptococcus agalactiae* i un Poliovirus en mostres diferents d'orina d'un mateix pacient. Ambdues mostres es van obtenir per rutina en absència de simptomatologia valorable i posteriorment es van negativitzar.

Així doncs, podem concloure que els urinocultius en els casos d'IDCV en l'edat pediàtrica no ens aporten informació rellevant, probablement perquè no hi ha un augment de la susceptibilitat a les infeccions urinàries.

#### **4.1.4.2.3. Hepatitis.**

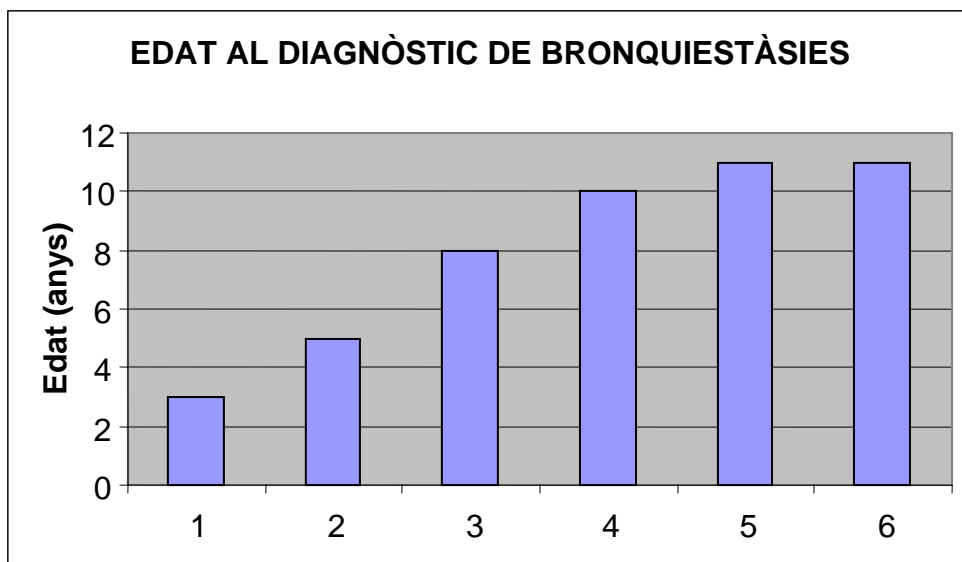
S'ha valorat la incidència d'hepatitis víriques donat que la majoria han rebut GGEV per llargs períodes de temps (Veure apartat Tractament administrat). En cap cas hi ha constància d'hepatitis víriques. S'ha realitzat PCR a hepatitis C en 18 dels 19 casos essent totes elles negatives. En un dels pacients no s'ha pogut realitzar i segueix controls actualment a un altre centre.

#### **4.1.5. BRONQUIECTÀSIES**

##### **4.1.5.1 Incidència, sexe i edat al diagnòstic.**

Observem la presència de bronquiectàsies en 6 dels pacients diagnosticats d'IDCV en l'edat pediàtrica, corresponent a un 32% del total. L'edat al diagnòstic de les bronquiectàsies varia des de 2,5 anys fins a 10,5 anys. Veure gràfica nº 20.

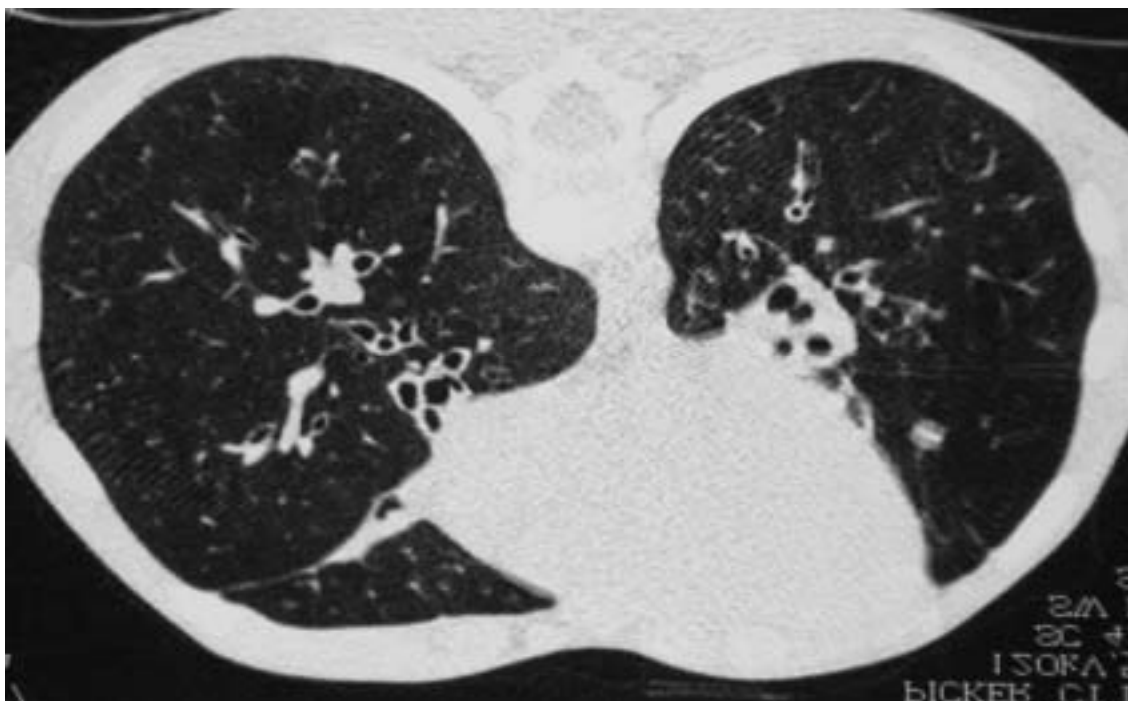
Respecte el sexe dels casos afectes de bronquiectàsies i IDCV en l'edat pediàtrica trobem que 4 casos són de sexe masculí i 2 de sexe femení, comparable a la distribució per sexes de la sèrie (66% i 33%, respectivament), per tant no hi ha un predomini per sexe.



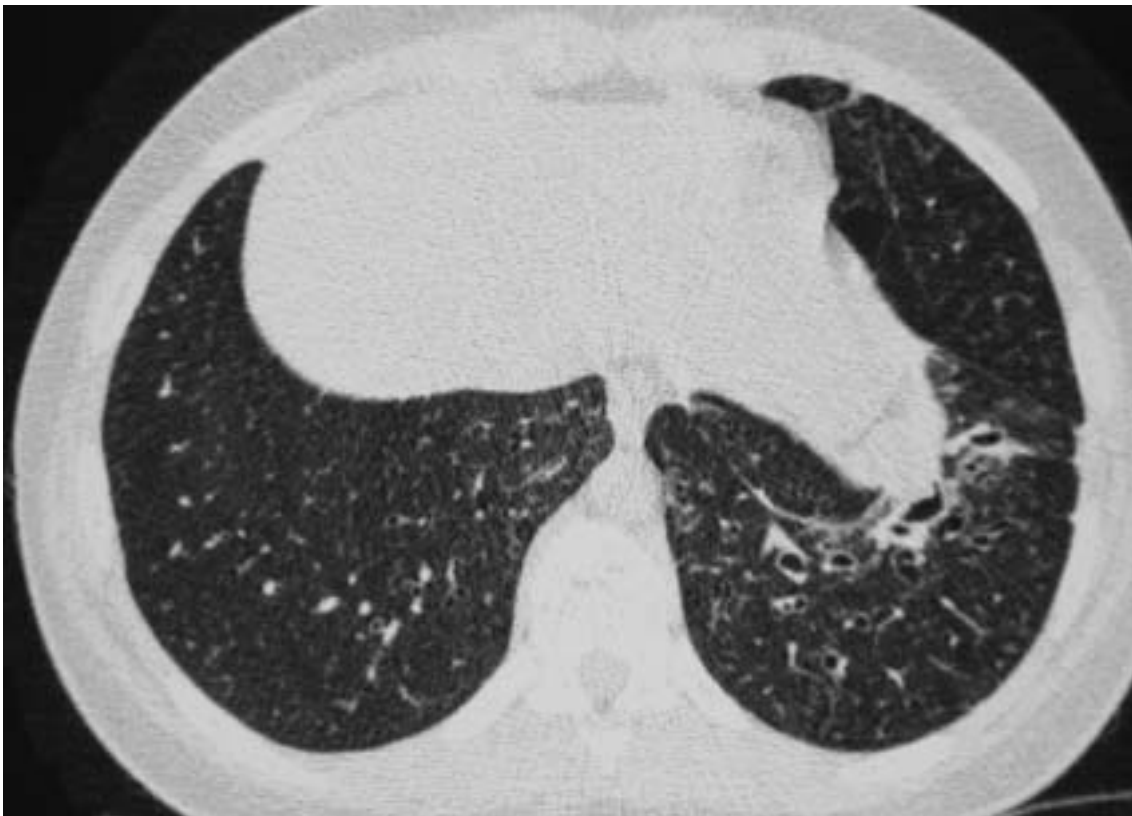
Gràfica nº20



En les figures 7 i 8 podem veure imatges radiològiques de 2 casos (cas 1 i cas 5 de la gràfica nº 20, respectivament), on s'aprecien les bronquiectàsies.



**Figura 7** : Bronquiectàsies (diagnosticades als 3 anys d'edat) en nen afecte d'IDCV,

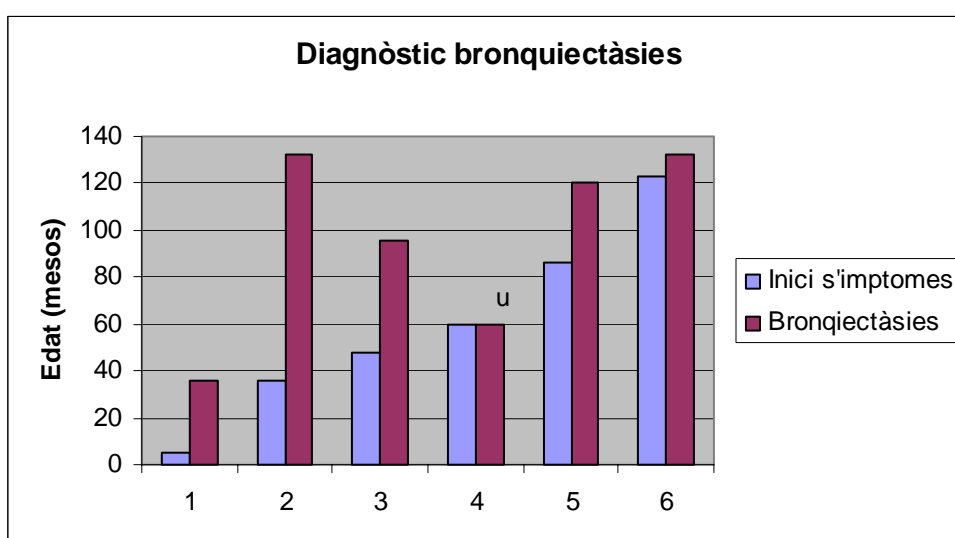


**Figura 8:** Bronquiectàsies (diagnosticades als 10 anys d'edat) en nena afectada d'IDCV.

#### 4.1.5.2. Curs evolutiu de les bronquiectàsies.

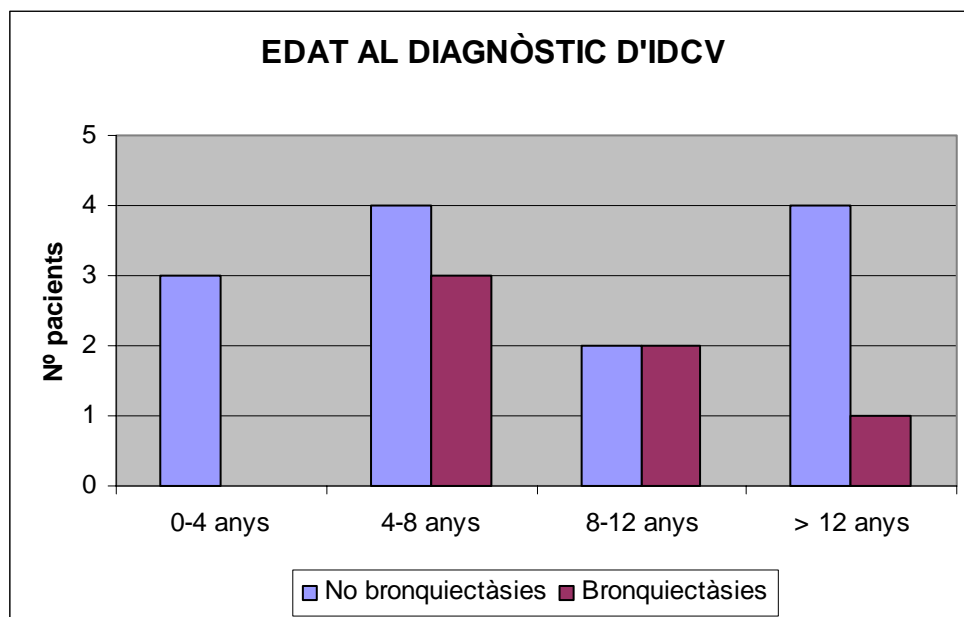
En tots els casos que han estat diagnosticats de bronquiectàsies els símptomes s'enregistren amb anterioritat al diagnòstic d'IDCV (entre 12 i 100 mesos abans) i també amb anterioritat al de bronquiectàsies (entre 0 i 100 mesos). En la majoria (4 dels 6 casos) el diagnòstic de les mateixes és anterior o es realitza molt proper al diagnòstic de la IDCV. En dos s'objectivaren les bronquiectàsies amb posterioritat al diagnòstic de IDCV (pacients 3 i 5), però només un d'ells amb posterioritat a l'inici del tractament amb GGEV, ja que el cas 3 accepta l'administració de GGEV en aparèixer complicacions. (Veure gràfica nº 21).

Aquestes dades ens fan pensar en la possibilitat de disminuir la incidència de bronquiectàsies amb un diagnòstic precoç i un tractament adequat, donat que només en un dels casos observats el diagnòstic de bronquiectàsies és posterior a l'inici del tractament. I, de tota manera, no hi ha cap exploració que descarti la seva existència prèvia.



Gràfica nº 21

Una altra observació que afavoreix aquesta hipòtesi és el fet que en els casos que presenten bronquiectàsies l'inici de la GG és relativament més tardana que en els casos que no en presenten. Valorem el retard en l'inici de l'administració de GG des de l'inici dels símptomes (referits en la història clínica, fins i tot abans del seu control) entre els nens que presenten bronquiectàsies respecte dels que no en presenten i veiem que el temps mig d'evolució és de 50,6 mesos en els que no presenten bronquiectàsies i de 61,8 mesos en els que sí presenten bronquiectàsies. L'edat al diagnòstic d'IDCV dels casos amb bronquiectàsies és major ( mitja de 9,6 anys) que en els que no presenten bronquiectàsies (mitja de 8 anys), mentre que l'edat mitja en què es refereixen els primers símptomes és similar (4,9 i 4,8 anys, respectivament). Veure en la gràfica nº 22 l'edat al diagnòstic d'IDCV en cadascún dels 19 casos, diferenciant els que presenten bronquiectàsies respecte dels que no en presenten.



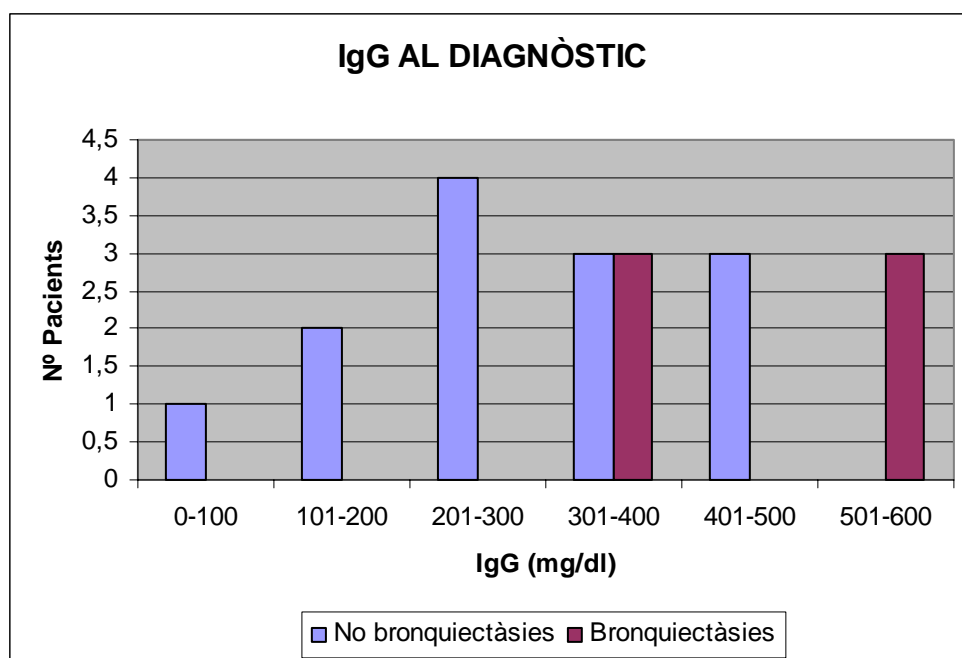
Gràfica nº22

Volem destacar que cap dels tres casos diagnosticats i tractats amb GG precoçment (abans dels 2 anys d'edat) han desenvolupat bronquiectàcies.

Per tant, totes les observacions reforcen la nostra hipòtesi que el tractament precoç evita seqüeles. Es tracta d'una sèrie petita de casos, on les dades són retrospectives i calen més estudis per avaluar-ho, però totes les dades apunten cap al mateix sentit.

#### **4.1.5.3. Xifres d'Ig al diagnòstic d'IDCV i bronquiectàcies.**

El nivell d'IgG al diagnòstic (previ a l'inici del tractament amb GG) és més elevat en els casos que han desenvolupat bronquiectàcies respecte dels que no. En els primers el nivell d'IgG total al diagnòstic oscil·la entre 300 i 570 mg/dl (mitja 451 mg/dl), mentre que en els altres oscil·la entre 80 i 470 mg/dl (mitja 294 mg/dl). Veure gràfica nº 24.



Gràfica nº24.

Aquestes dades, tal i com comentarem més endavant en l'apartat de Resultats estadístics (4.1.14), ens mostren que en la nostra sèrie hi ha una tendència estadísticament significativa a presentar IgG al diagnòstic més elevada en els casos que desenvolupen bronquiectàsies. Això sembla una contradicció respecte la bibliografia, on s'assenyala que nivells més baixos d'IgG al diagnòstic es correlacionen amb mal pronòstic.

No obstant, ens reforça l'observació que feiem prèviament respecte l'absència de correlació de la IgG al diagnòstic i la gravetat en les manifestacions clíniques en l'edat pediàtrica,

Cal dir que aquesta mesura pot estar influïda altra vegada per l'edat i pel diagnòstic precoç, ja que l'edat al diagnòstic és menor en els que no presenten bronquiectàsies (8 anys respecte 9,5 anys de mitja) i els diagnosticats precoçment pertanyen tots al grup de no bronquiectàsies.

Un altre factor a tenir en compte és que la presència de bronquiectàsies i de simptomatologia ajudin a fer el diagnòstic quan les xifres d'IgG encara no són molt baixes, però sí podem detectar un defecte en la resposta.

Així doncs, la xifra d'IgG al diagnòstic en l'edat pediàtrica no està relacionada amb major gravetat ni amb la presència de bronquiectàsies. Està molt influïda per l'edat en què es realitza el diagnòstic, tot i que no és l'únic factor.

Els nivells d'IgA i d'IgM al diagnòstic no mostren cap diferència entre ambdós grups (bronquiectàsies i no bronquiectàsies). Només destaca un dels casos amb bronquiectàsies que presenta una IgM molt elevada i mantinguda, però la resta dels casos no mostren diferències.

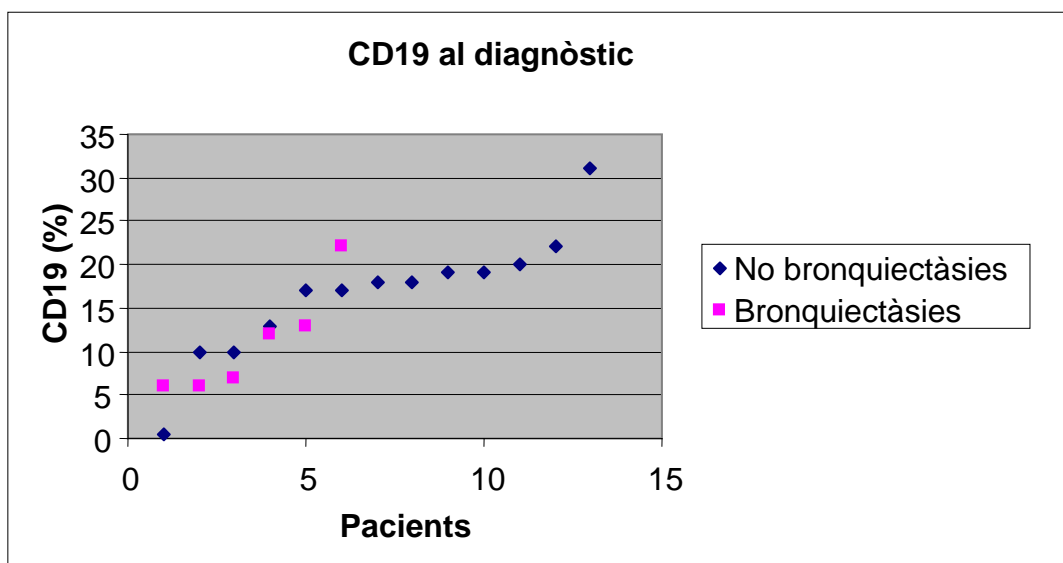
#### 4.1.5.4 Immunitat cel·lular

En estudiar la immunitat cel·lular veiem que no hi ha diferències gaire valorables en la xifra de limfòcits B (CD19) ni en l'índex CD4/CD8 dels pacients amb bronquiectàcies.

Respecte el nombre de LB al diagnòstic volem assenyalar que en tots els afectes de bronquiectàcies la xifra de CD19 al diagnòstic va ser superior a 5% ( amb una mitjana de 11%). L'únic cas que no presentava CD19 al diagnòstic correspon a un cas sense bronquiectàcies.

La mitja dels LB en el grup de no bronquiectàcies va ser de 16,5%, mentre que en el grup de bronquiectàcies d'11%. No podem concloure res.

Gràfica nº 25

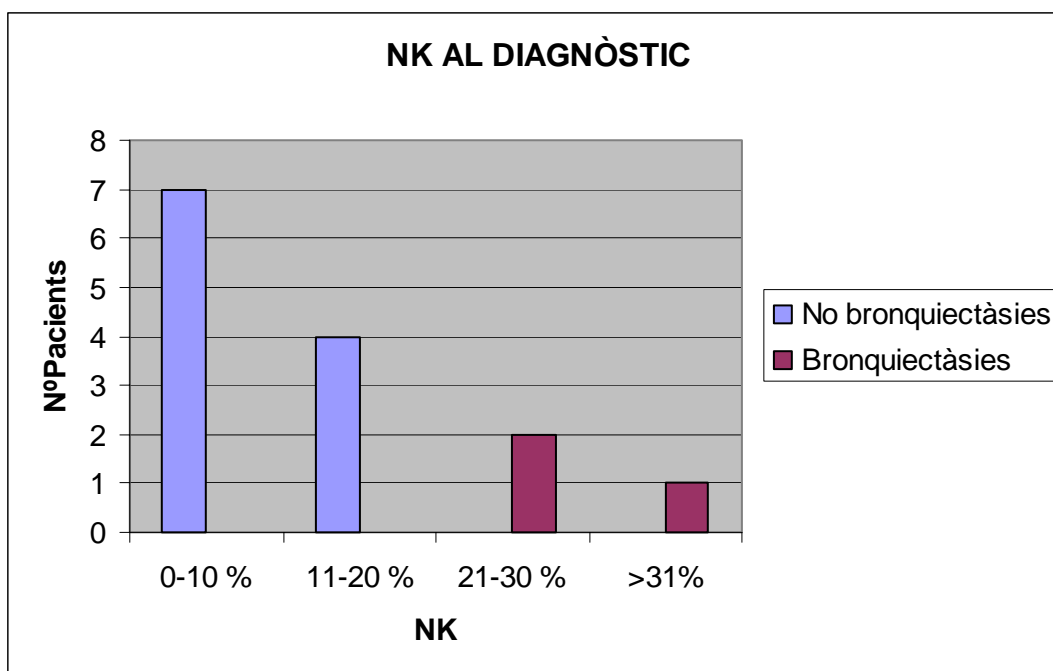


Gràfic nº 25

Respecte els LB de memòria, disposem de les dades en 4 dels 6 casos: 3 corresponen al grup MB0 i 1 cas al grup MB1. Tot i el baix nombre de casos, es confirma el predomini de MB0.

L'índex CD4/CD8 al diagnòstic no mostra diferències importants en els dos grups, essent la mitja d'1,3 en el grup de bronquiectàcies i d'1,7 en el de no bronquiectàcies. En el grup de bronquiectàcies observem 2 casos amb índex inferior a 1 i 2 casos superior a 1. En el grup sense bronquiectàcies 2 casos tenen un índex d'aproximadament 0,5 i 9 casos l'índex és superior a 1. Podem apuntar, tant per la mitja com pel nombre de casos amb índex inferior a 1, que el grup amb bronquiectàcies tendeix a mostrar un índex més baix.

En canvi, la xifra de cèl·lules NK sí presenta una xifra molt diferenciada: està elevada en tots els casos amb bronquiectàcies respecte dels que no presenten bronquiectàcies. Veure gràfica nº 26. La mitja en el grup de bronquiectàcies és de 28% mentre el grup no bronquiectàcies és de 8,8 %.



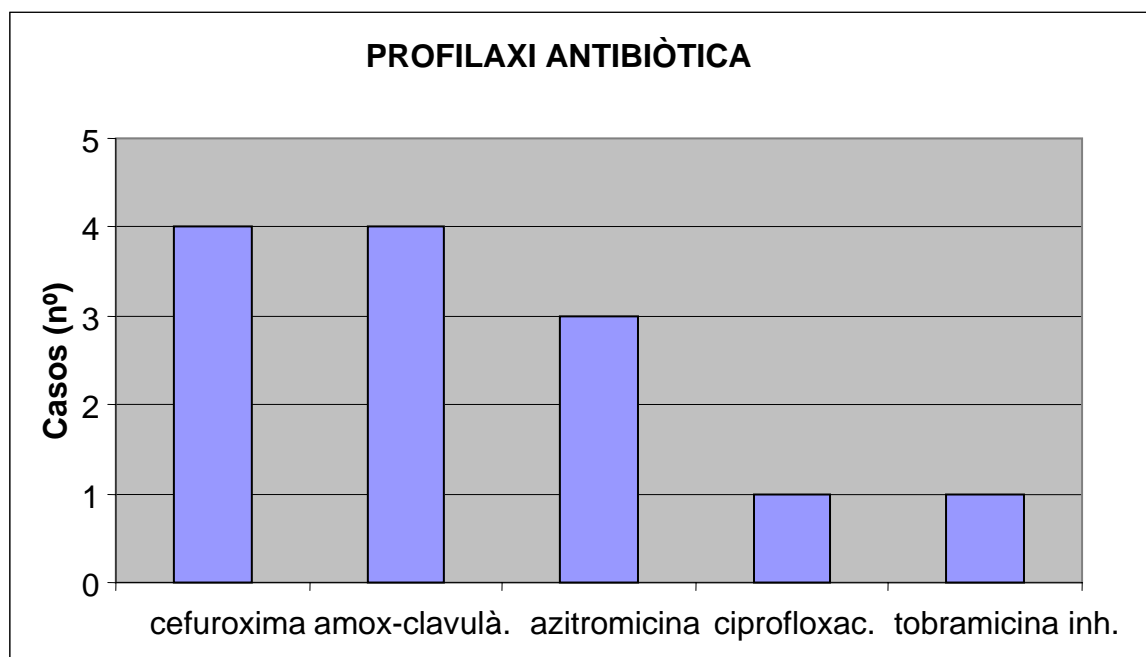
Gràfica nº 26



#### 4.1.5.5. Profilaxi antibiòtica

Tots els casos amb bronquiectàsies segueixen profilaxi antibiòtica. Els altres casos d'IDCV del nostre grup sense bronquiectàsies no prenen antibiòtics profilàcticament.

Els antibiòtics emprats són els habituals en els casos de bronquiectàsies en nens. Veure gràfica nº 27.



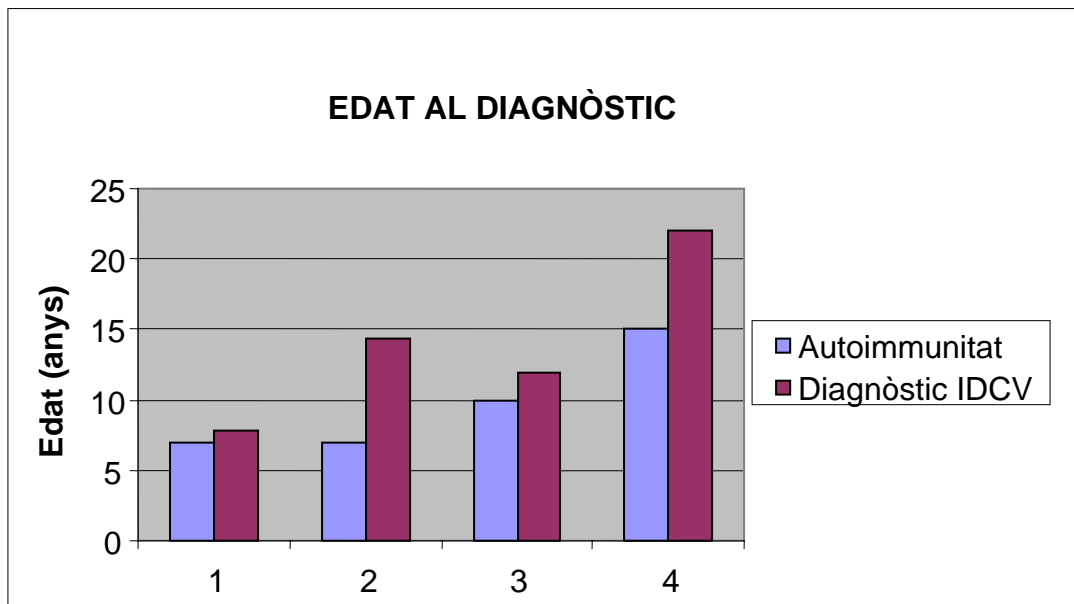
Gràfica nº 27.

#### **4.1.6. AUTOIMMUNITAT**

Els processos autoimmunes s'han descrit en 4 dels 19 casos (21%). Les patologies han estat:

- Lupus eritematós sistèmic
- Hepatitis autoimmune
- Anèmia hemolítica autoimmune
- Cèliaquia i Artritis crònica juvenil.

La primera manifestació i el motiu d'estudi en els 4 casos ha estat precisament el procés autoimmune. El temps entre la 1<sup>a</sup> manifestació i el diagnòstic d'IDCV ha estat molt variable, entre gairebé 1 any i 7 anys. Veure gràfica n<sup>o</sup>28.



Gràfica n° 28

Tots 4 casos han mostrat una evolució favorable amb el tractament habitual (corticoides i/o immunosupressors) a més de GGEV, podent passar a tractament amb GGEV sense immunosupressors posteriorment. Un dels casos ha estat especialment simptomàtic amb diversos brots i manifestacions i el descriurem posteriorment en l'apartat 4.1.8.

En 2 casos més, a part del 4 citats, s'han detectat autoanticossos sense simptomatologia referida: en un d'ells es tracta d'uns ANA 1/20 i en l'altra també trobem ANA 1/20 i Ac. Gàstrics 1/40. El fet de no detectar autoanticossos o que aquest es trobin a títols baixos té una importància relativa ja que en aquests nens la producció d'autoanticossos està disminuïda i, per tant, l'absència d'autoanticossos no ens descarta el diagnòstic de procés autoimmune.

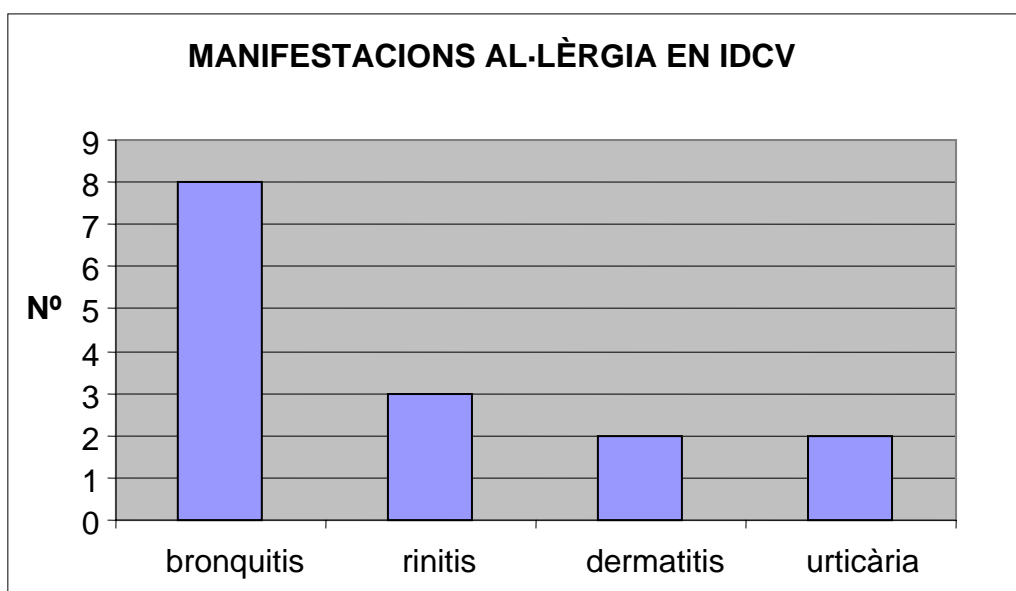
Tots 6 (4 casos amb autoimmunitat i 2 on es detectaren autoanticossos) corresponen a pacients del sexe femení (100%). En cap dels casos de sexe masculí s'ha descrit un procés autoimmune ni s'han detectat autoAc.

Així doncs, trobem un predomini clar de les manifestacions autoimmunes en el sexe femení i IDCV en l'edat pediàtrica i el percentage de casos d'autoimmunitat en la nostra sèrie és similar al de les sèries publicades d'IDCV en l'edat adulta.

#### **4.1.7. AL·LÈRGIA**

Les manifestacions clíniques compatibles amb processos al·lèrgics són molt freqüents en els nens afectes d'IDCV: s'observen en 13 dels 19 casos (68%).

El tipus de manifestacions al·lèrgiques que presenten són fonamentalment bronquitis obstructives, però també es descriuen rinitis al·lèrgiques, dermatitis atòpica i urticària. Veure gràfica nº 29.



Gràfica nº 29

També s'han descrit reaccions adverses a fàrmacs, però no els incluíem aquí donat que no s'ha pogut comprovar el seu mecanisme al·lèrgic. Més endavant repassarem aquest punt (4.1.8. Tractament administrat).

Finalment comentar que la xifra d'IgE només es troba elevada en 2 dels 13 casos amb manifestacions al·lèrgiques (15%) i, a més, en l'evolució observem una disminució de la xifra d'IgE total. La xifra d'IgE baixa pot ser

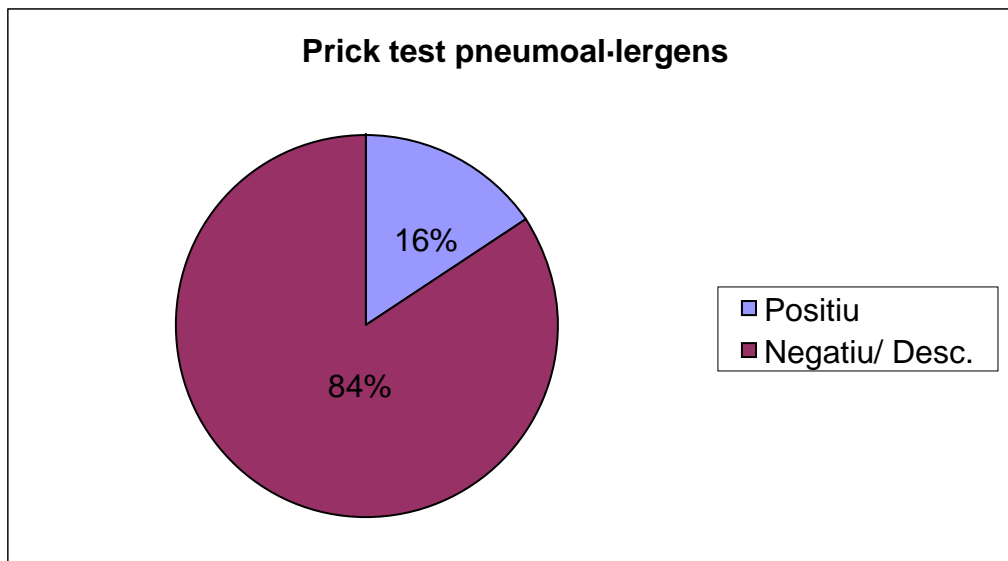
donada pel defecte de síntesi d'Ig. Així doncs, aquests fenòmens no són IgE mediats o bé hi ha una "hiperesposta" a la IgE.

Un altre punt interessant és la valoració dels prick tests que s'han realitzat a aquests nens durant la seva evolució. Només s'han realitzat en 4 dels 19 pacients, malgrat que teniem manifestacions compatibles 14 dels nens. Les manifestacions clíniques d'aquests 4 són principalment bronquitis obstructives i rinitis al·lèrgica. En 3 d'ells va resultar el prick positiu (alternària+àcars, olivera+gramínies i àcars, respectivament) i només 1 cas mostra prick negatiu. La resta (15 casos) no disposen d'aquesta exploració. Veure gràfica nº 30.

No podem concloure res, donat el baix nombre de casos testats, però aquest 16% del total de nens afectes d'IDCV amb prick positiu ens fa pensar que el % de processos al·lèrgics és alt en aquesta població i que probablement podrien ser detectats per les proves convencionals en un gran nombre, al menys al principi de la seva evolució.

En el seguiment d'aquests 3 casos amb prick positiu, veiem com es repeteix el prick test en un d'ells (al cap de 6 anys) i aleshores el prick és negatiu, tot i que mantenia la clínica de rinitis al·lèrgica i bronquitis obstructives (amb necessitat de corticoides inhalats i broncodilatadors de llarga durada pel seu tractament).

En conclusió, calen més estudis però aquestes dades ens fa pensar que de la mateixa manera que la xifra d'IgE descendeix amb l'evolució també la probabilitat de trobar un prick test positiu disminueix en el seguiment dels casos d'IDCV en l'edat pediàtrica. De tota manera a l'inici de la seva evolució, es a dir, en l'edat pediàtrica ambdues dades poden valorar-se.



Gràfica nº 30.

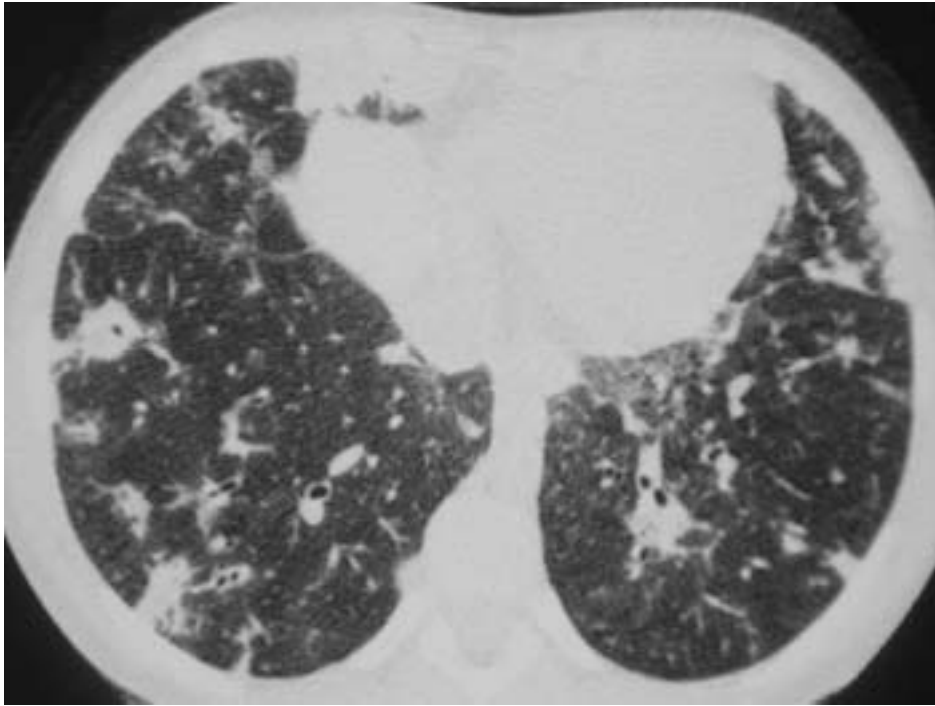
#### **4.1.8. ALTRES MANIFESTACIONS CLÍNiques**

En aquest apartat exposem manifestacions clíniques que es decriuen amb més freqüència a l'edat adulta, però que en l'edat pediàtrica són casos excepcionals.

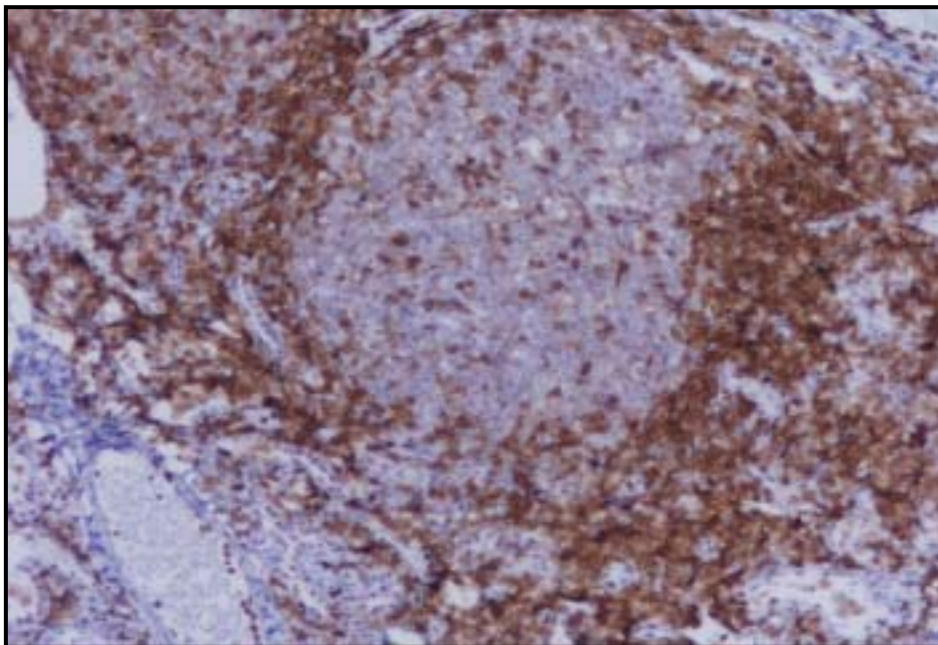
Es tracta d'una nena afectada d'IDCV amb història familiar i patró MB0, que debuta amb un procés autoimmune i posteriorment presenta malaltia multisistèmica amb pneumònia intersticial limfoide, afectació neurològica i dermatològica.



**Figura 9:** Imatge de Rx.tórax en la mateixa nena amb IDCV i pneumònia intersticial limfoide.

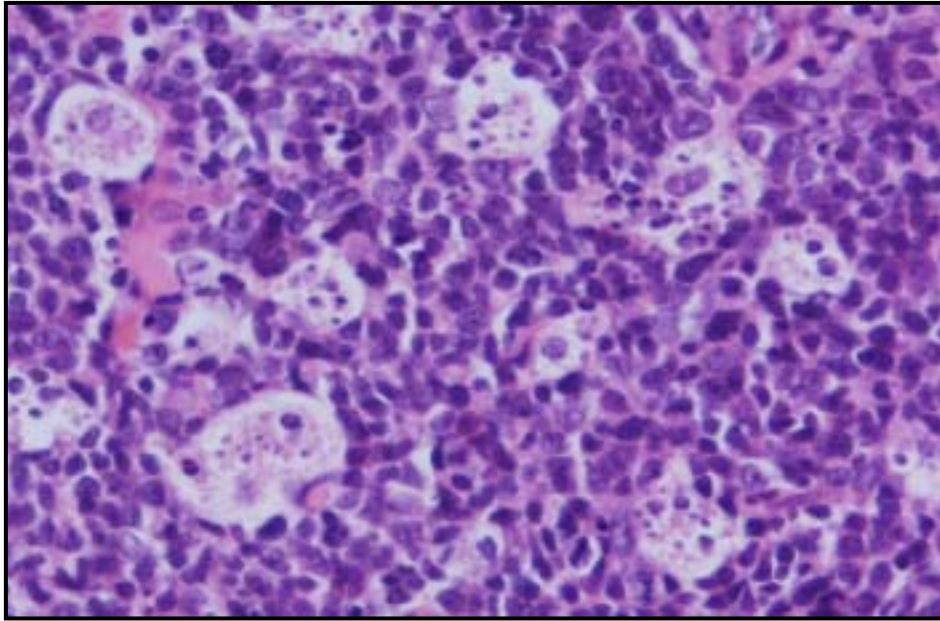


**Figura 10:** Imatge TC pulmonar en la mateixa nena.

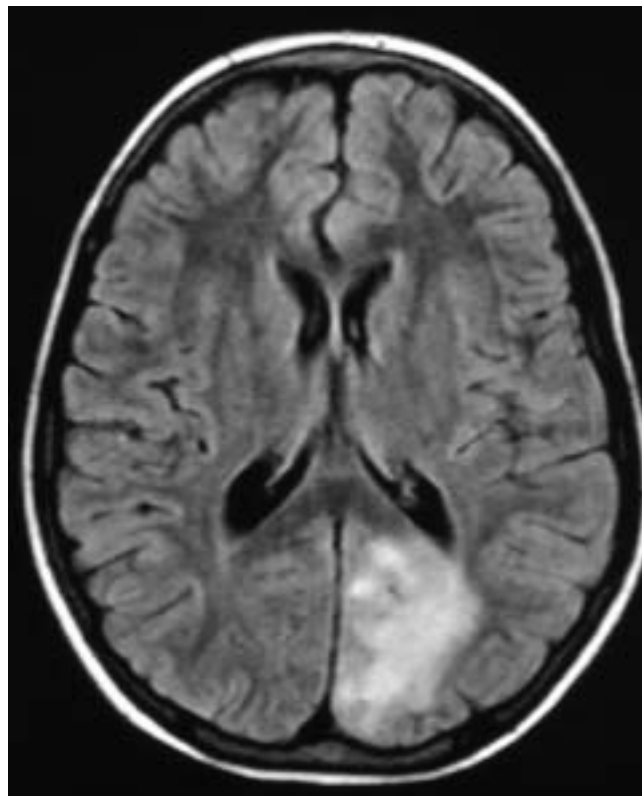


**Figura 11:** Biòpsia pulmonar del mateix cas: Imfiltrat limfocitari pulmonar formant agregats limfoides amb centres germinatius. Imatge : antiCD3,100X.





**Figura 12:** Biòpsia pulmonar Hematoxilina-eosina, 400X.



**Figura 12:** Imatge de RM de la mateixa nena de 12 anys amb status convulsiu, que mostra afectació predominant de la regió occipital esquerra i menys a frontal i cerebel esquerra, compatibles amb granulomatosis limfomatososa.

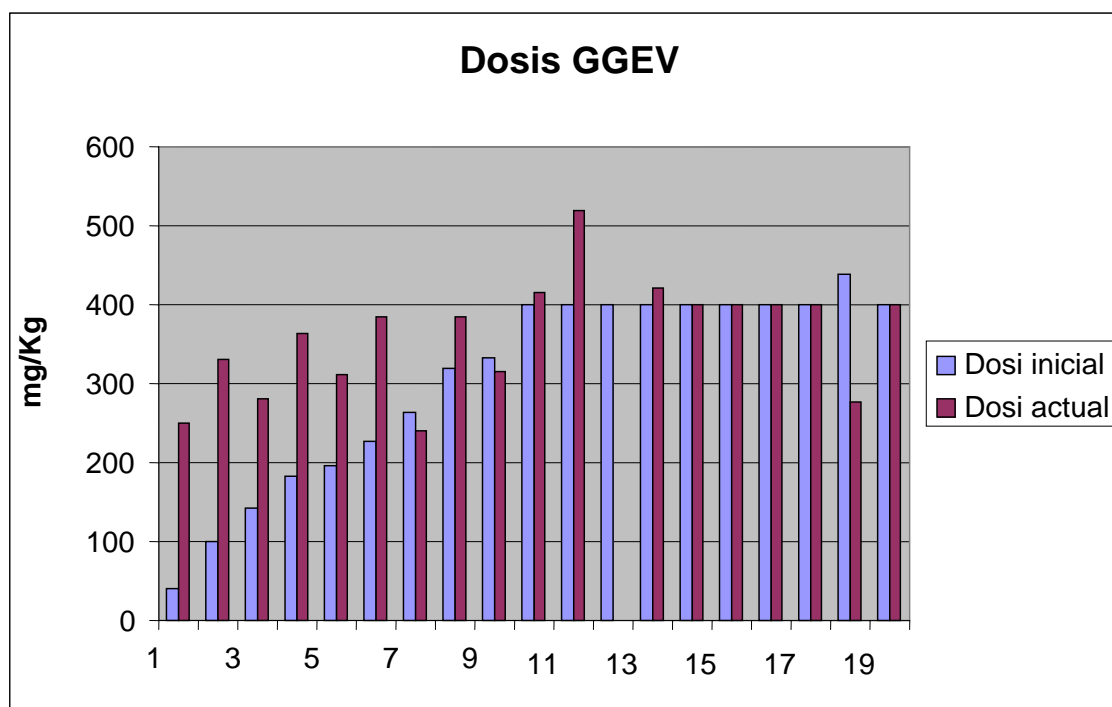
Aquestes formes tant severes, amb infiltrats limfocitaris granulomatosos, requereixen a més del tractament amb GG, un tractament immunosupressor i/o antiinflamatori personalitzat.

## **4.1.9. TRACTAMENT ADMINISTRAT**

### **4.1.9.1. Gammaglobulina**

S'ha administrat GGEV als 19 pacients. En 2 d'ells es va iniciar el tractament amb GGIM i posteriorment es va canviar a GGEV fa uns 20 anys. En un altre dels casos es va suspendre l'administració de GGEV als pocs mesos d'iniciar-la per negativa familiar donat que va patir una reacció anafilàctica durant l'administració, que es va poder resoldre amb medicació. Actualment després de la realització del present treball aquest noi està novament en tractament amb GGEV sense problemes.

Les dosis de GGEV inicials i les dosis en el moment de tancar l'estudi són les que es mostren a la gràfica nº 31.



Gràfica nº 31.

S'ha de tenir en compte alhora de valorar aquestes dades el llarg temps d'evolució entre les dues dosis en alguns dels casos, que corresponen als que inicialment rebien dosis més baixes. En l'actualitat (exceptuant el noi que ha reiniciat la seva administració posteriorment) les dosis oscil·len entre 250 i 530 mg/Kg/dosi.

Les IgG totals mesurades just abans de la següent dosi de GGEV en un control analític proper al final de l'estudi (> 24 mesos de tractament), mostren uns nivells a la vall que oscil·len entre 430 i 800 mg/dl. Hem d'exceptuar el cas nº1 ja que es tracta del noi que no rebia tractament amb GGEV i aquest mostra IgG 200 mg/dl. Veure gràfica nº 32.

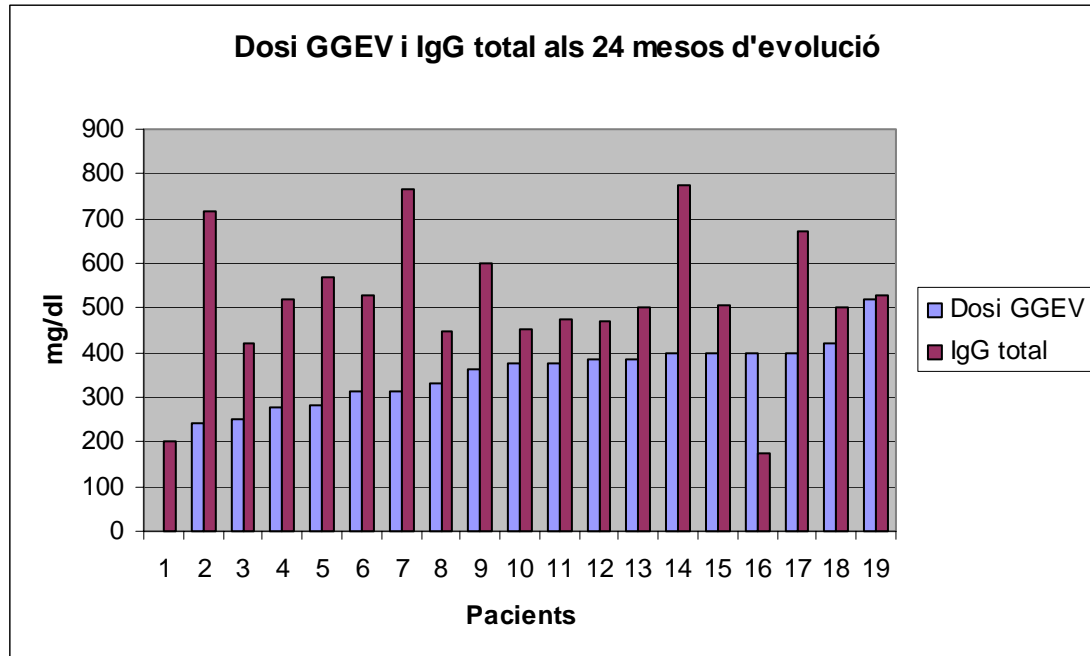
Si relacionem la xifra d'IgG mesurada a l'evolució (>24 mesos de tractament) amb la dosi de GGEV administrada, veiem que a grans trets és dosi dependent però hi ha una certa variabilitat individual: amb la mateixa dosi de GGEV la resposta aconseguida varia en cada cas. Veure també gràfica nº 32.

En alguns casos (nº 10,11 i 17 de la gràfica nº 32) veiem que cal augmentar la dosi per sobre de 400 mg/Kg i de 500 mg/Kg per tal d'aconseguir una xifra d'IgG > 600 mg/dl i en altres (nº 7) una dosi de 300 mg/Kg ja és suficient.

D'altra banda, cal destacar que dosis per sota de 300 mg/kg mostren en tots els casos xifres d'IgG a la vall inferiors a 600 mg/dl i, per tant, segons els criteris actuals cal augmentar-les.

En conclusió: la dosi de GGEV (administrada cada 3-4 setmanes) que es requereix a l'edat pediàtrica per aconseguir una xifra d'IgG > 600 mg/dl a la vall

i un bon control de la simptomatologia sempre és superior a 300 mg/Kg/dosi i pot arribar fins a 600 mg/Kg/dosi.



Gràfica nº 32

#### **4.1.9.2. Altres tractaments**

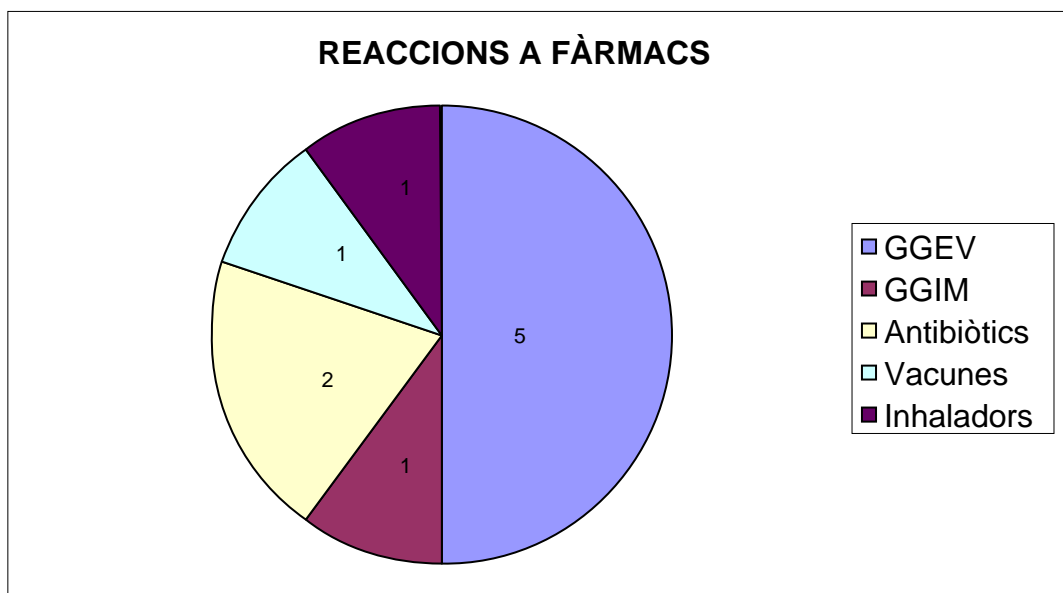
En els processos autoimmunes s'ha administrat corticoides via sistèmica i en un cas (hepatitis autoimmune) també ciclosporina A, a més de la GGEV.

També es va administrar corticoides sistèmics en el cas de malaltia sistèmica comentat anteriorment.

Tots ells van respondre favorablement. Calen pautes individualitzades en cada cas.

#### **4.1.10. EFECTES ADVERSOS TRACTAMENT**

Es descriuen reaccions adverses a fàrmacs en 9 dels 19 pacients (47%), essent la majoria atribuïdes a l'administració de GGEV. Veure gràfica nº 33.



Gràfica nº 33

Totes les reaccions a GGEV (s'han descrit en 5 nens) han estat resoltes amb l'aturada de l'administració i tractament mèdic, sense mesures de reanimació. Posteriorment s'ha pogut reiniciar la GGEV amb pretractament antihistamínic i en la majoria de les ocasions s'ha canviat de preparat comercial. En un dels casos, com ja hem comentat, la reacció va ser més severa (amb hipotensió) i la família es va negar a noves administracions, però en el moment d'escriure aquest apartat ja s'ha reiniciat el tractament amb GGEV sense problemes.

Altres reaccions adverses a fàrmacs descrites en el grup han estat: rash cutani a antibiòtics (2 casos), a vacunes (1 cas) i urticària en administrar

salbutamol nebulitzat (1 cas). En cap d'ells s'ha realitzat estudi d'al·lèrgia a fàrmacs donat la seva ID, però en el cas de la reacció adversa al nebulitzat podem afirmar que es tractava d'algun excipient ja que es repetia amb la mateixa casa comercial però no amb una altra que contenia el mateix principi actiu.

En conclusió, les reaccions adverses a la GGEV són freqüents (gairebé el 25% dels casos) però lleus i no impediexen el seu seguiment. Les reaccions adverses a altres fàrmacs són menys freqüents (en total 20% dels casos) i també lleus, sense repercussions importants.

#### **4.1.11. EVOLUCIÓ I SEQÜELES**

Mortalitat: 0, en el moment d'escriure aquest treball

Seqüeles: 6 bronquiectàsies, 1 Insuf respiratòria, 1 malaltia celíaca.

Així doncs, fins i tot en casos diagnosticats en l'edat pediàtrica observem com un 42% dels pacients presenten seqüeles que empitjoren la seva qualitat de vida.

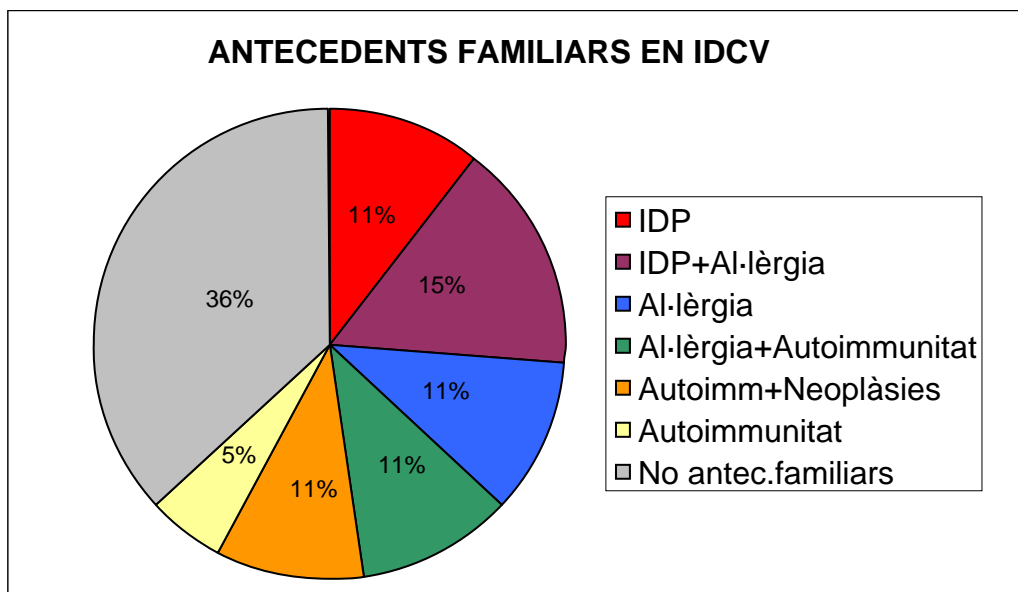


#### **4.1.12. ANTECEDENTS FAMILIARS**

S'enregistren antecedents familiars destacables en el 64% dels casos d'IDCV. Veure gràfica nº 34.

D'aquests antecedents familiars 26% corresponen a altres IDP: 5 casos presenten altres IDCV en la família i 1 d'ells, a més, presenta antecedents de DlgA selectiu.

Respecte els fenòmens autoimmunes i l'al·lèrgia, aquests estan augmentats en les famílies estudiades respecte la població general: 37% d'al·lèrgia i 27% d'autoimmunitat, en familiars de 1er grau.



Gràfica nº 34

#### **4.1.13 CASOS FAMILIARS D'IDCV**

Entre els 19 casos d'IDCV hem detectat 5 (26,3%) que corresponen a casos familiars, es a dir, en la família de 1er grau trobem altres membres afectes d'IDCV. S'agrupen en 3 famílies:

1- Família 1: 4 germans afectes, tots en edat pediàtrica i sexe masculí (dels quals 3 estan inclosos en la sèrie).

2- Família 2: tia i neboda (inclosa).

3- Família 3: pare i fill (inclòs).

##### **4.1.13.1. Edat i sexe dels casos familiars**

Es tracta de 4 homes (80%) i 1 dona (20%).

L'edat al diagnòstic oscil·la entre 6 mesos (2 dels casos de la família 1) i 12 anys (l'única dona), essent la mitja de 5,3 anys al diagnòstic (enlloc de 8,5 anys de la sèrie completa). En aquestes dades pot influir la sospita precoç donat el diagnòstic previ d'altres familiars, però veiem com les manifestacions clíniques també són més precoces. A més també es repeteix el fet que en el sexe masculí és més precoç que en l'únic cas femení.

En conclusió: els casos familiars d'IDCV s'observen amb més freqüència a l'edat pediàtrica i presenten un debut precoç segons les nostres observacions, malgrat que calen estudis amb més casos per a confirmar-ho.

##### **4.1.13.2. Manifestacions clíniques al diagnòstic.**

Les manifestacions clíniques dels 5 casos familiars han estat: predomini d'infeccions de vies respiratòries en 4 casos (els homes) i predomini d'autoimmunitat en la dona.

Cal assenyalar que dins de les 3 famílies les manifestacions clíniques eren similars entre els seus membres. Així doncs, en la família 1 el tipus d'infeccions eren semblants en els 3 membres, amb la diferència que els diagnosticats precoçment no han desenvolupat bronquiectàsies. En la família 2, ambdues (tia i neboda) presentaven manifestacions autoimmunes pràcticament iguals (anèmia hemolítica, pneumònia intersticial). En la família 3 pare i fill també mostren manifestacions semblants de tipus infecció.

En conclusió: Observem a la nostra sèrie un mateix tipus de manifestacions clíniques dins la mateixa família, en les 3 famílies estudiades.

#### **4.1.13.3. Dades immunològiques.**

Entre les dades immunològiques recollides no destaca cap tret diferencial:

La xifra d'IgG al diagnòstic és molt baixa en els 2 casos amb sospita als 6 mesos (158 i 251 mg/dl, respectivament), essent la mitja del grup 345,8 (valor màxim 505 mg/dl).

Només 1 cas presenta IgA < 5 mg/dl al diagnòstic.

La IgM és inferior a 25 mg/dl només en els 2 casos menors de 6 mesos.

El nombre de LB (CD19) oscil·la entre 7 i 22% , essent la mitja de 13,8%.

Respecte la classificació per LB de memòria (Classificació de Paris), 4 casos corresponen al grup MB 0 (els 3 germans i el cas femení) i 1 cas correspon al grup MB2.

El nombre de NK oscil·la entre 5 i 22%, essent la mitja 11%.

#### **4.1.14 RESULTATS ESTADÍSTICS**

Donat el baix nombre de casos que presenten IDCV en l'edat pediàtrica ens hem vist obligats a fer un treball retrospectiu i així poder aplegar un nombre relativament elevat de nens amb IDCV, però aquest segueix essent un número petit alhora de fer càlculs estadístics. En aquests casos cal que siguem molt prudents, tant si és el resultat és estadísticament significatiu com si no, i més aviat podrem parlar de tendències observades.

Hem valorat amb el programa SPSS 10.0 totes les dades quantitatives per tal de comparar mitjanes entre grups comparables.

En primer lloc hem valorat la xifra d'IgG categoritzant-la per l'edat al diagnòstic (menor de 4 anys i major de 4 anys): observem com la mitjana en els de més de 4 anys és major però no és estadísticament significatiu ( $p=0.061$ ).

En segon lloc hem comparat la xifra d'IgG al diagnòstic entre nens i nenes: la mitjana en les nenes és de 424 mg/dl i en els nens de 307 mg/dl, però tampoc és estadísticament significatiu ( $p=0,09$ ). Per tal d'evitar que l'edat al diagnòstic alteri aquesta observació (ja que les nenes s'han diagnosticat més tard), hem acotat aquest càlcul a la població major de 4 anys al diagnòstic: aleshores les diferències encara són menys significatives ( $p=0,23$ ).

Per tant, en conclusió, no observem diferències estadísticament significatives en la xifra d'IgG al diagnòstic respecte l'edat al diagnòstic ni respecte el sexe.

Un altre gran grup de dades estudiades han estat les relatives als casos amb bronquiectàsies. En primer lloc hem comparat l'edat al diagnòstic entre els casos que presenten bronquiectàsies respecte dels que no en presenten: l'edat mitjana al diagnòstic entre els que presenten bronquiectàsies era de 116,83

mesos (9,7 anys) mentre que els que no en tenen era de 97,85 mesos (8,1 anys), essent aquesta diferència no significativa estadísticament ( $p=0,57$ ).

D'altra banda hem valorat la xifra d'IgG al diagnòstic entre els casos amb bronquiectàsies (mitjana 451 mg/dl) respecte dels casos sense bronquiectàsies (mitjana 294 mg/dl) i aleshores la diferència sí és estadísticament significativa ( $p=0.019$ ).

Una altra dada valorada en els casos que presenten bronquiectàsies respecte dels que no tenen bronquiectàsies és la xifra d'NK: la xifra d'NK és més elevada en els casos amb bronquiectàsies i la diferència és estadísticament significativa amb una  $p<0.001$ .

Així doncs, en conclusió la presència de bronquiectàsies no es pot relacionar de manera significativa amb l'edat al diagnòstic ni amb el sexe, però sí que trobem una tendència estadísticament significativa a presentar una xifra d'IgG i d'NK al diagnòstic més elevades en els casos que desenvolupen bronquiectàsies.

La troballa de relació entre bronquiectàsies i IgG al diagnòstic més elevada contradiu la bibliografia referenciada fins el moment, ja que es relacionava les bronquiectàsies amb xifres baixes d'IgG al diagnòstic. Tal i com apuntàvem anteriorment, creiem que a l'edat pediàtrica això pot ser diferent ja que xifres baixes d'IgG poden ser atribuïdes a l'edat mentre que el fet de presentar bronquiectàsies és sovint un motiu per estudiar la resposta immune d'un nen que encara no té xifres massa baixes d'IgG, creant un biaix positiu. D'altra banda, hi ha altres factors que poden influir: component inflamatori augmentat, predisposició genètica, ...

La resta de dades numèriques i descriptives s'han anat exposant.

## **4.2 RESULTATS EN ELS CASOS AMB DIgA**

### **4.2.1. DESCRIPCIÓ DELS CASOS**

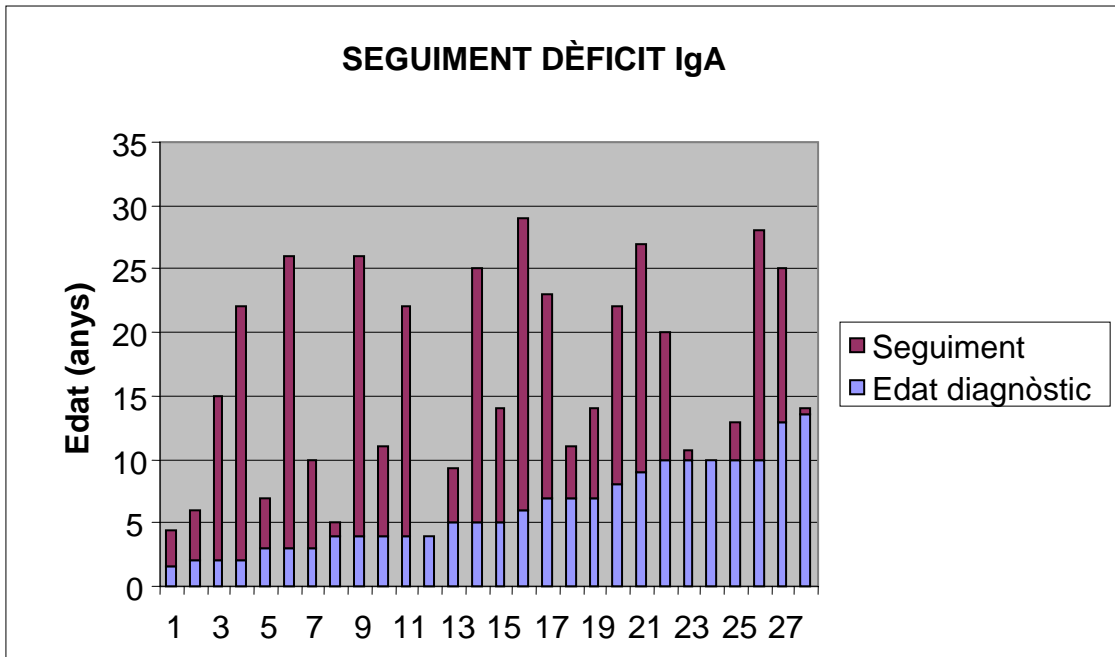
Es tracta de 30 casos de DIgA selectiu simptomàtics, la majoria remesos a la consulta d'immunologia des d'altres departaments i, per tant, seleccionats des d'aquest punt de vista ja que són simptomàtics, per tal de poder fer una comparació amb el nostre grup d'IDCV en l'edat pediàtrica. S'han inclòs tots els casos seguits a la consulta i que complien criteris de DIgA selectiu.

#### **4.2.1.1. Edat ,sexe i seguiment.**

L'edat al diagnòstic oscil·la entre 2 anys i 14 anys, essent la mitja de 6,1 anys. En els casos menors de 4 anys confirmem que es manté el DIgA fins aquesta edat com a mínim per tal de poder fer el diagnòstic. En tots els casos tenim cura de valorar les xifres d'Ig durant el seguiment per comprovar que es manté el DIgA selectiu. S'exclouen tots els que no ho compleixen.

El seguiment realitzat en aquests nens oscil·la entre pocs mesos i 22 anys, essent la mitja de 10 anys. Veure gràfica nº 35.

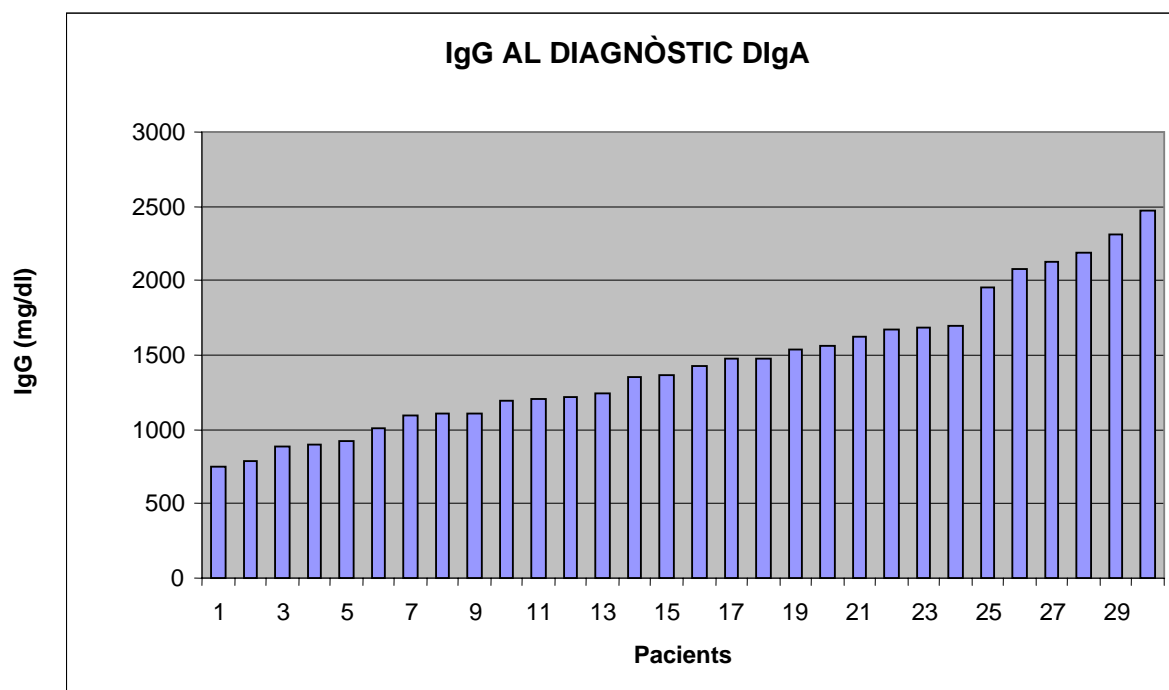
Respecte el sexe, veiem altra vegada un clar predomini del sexe masculí: 63% homes i 37% dones, comparable a la proporció trobada en els casos d'IDCV de la nostra sèrie.



Gràfica nº 35.

#### **4.2.2. DADES IMMUNOLÒGIQUES**

Es tracta de casos de DIgA selectius, per tant, no es detecta cap dèficit en les dades analítiques d'aquests pacients. Volem destacar que en alguna ocasió s'han observat xifres d'IgG baixes per l'edat i aleshores cal avaluar si es tracta d'un dèficit de producció d'Ac. D'altra banda, hi ha un cert nombre de casos que presenten xifres d'IgG elevades (> 1500 mg/dl) i corresponen al 33% dels casos recollits aproximadament. Veure gràfica n° 36.



Gràfica n° 36: Xifra d'IgG en els casos de DIgA, ordenada en valor ascendent.

Donat que s'han descrit casos de DIgA que han evolucionat a IDCV, tant a la bibliografia com en la nostra sèrie, cal fer un seguiment de tots els pacients afectes de DIgA.



### **4.2.3. MANIFESTACIONS CLÍNIQUES**

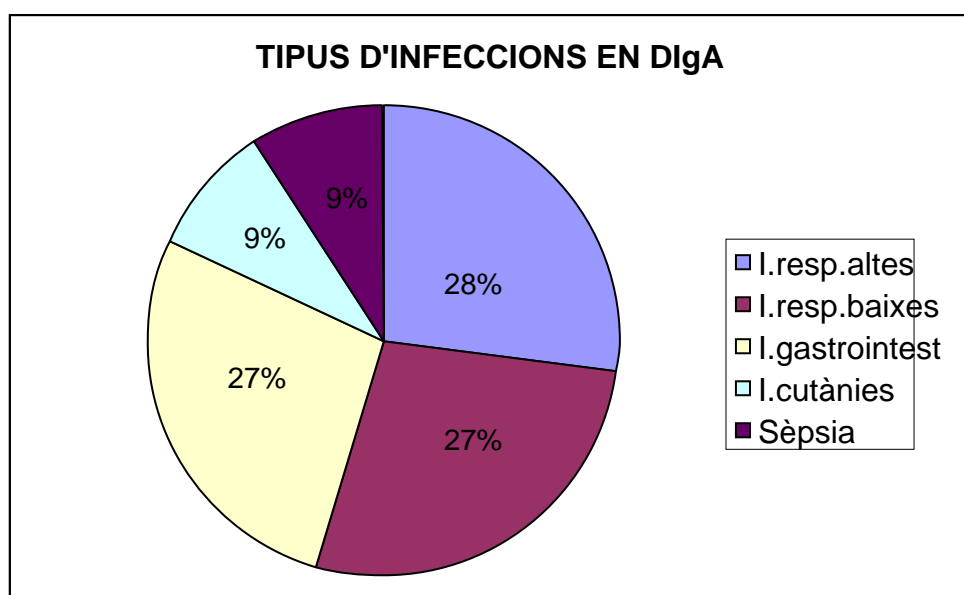
#### **4.2.3.1. INFECCIONS.**

Es descriuen infeccions en el 53% dels casos de DlgA selectius simptomàtics. Aquestes infeccions són menys freqüents que en els casos descrits d'IDCV però del mateix tipus. Veure gràfica nº 37. Hi ha un predomini de les infeccions de vies respiratòries, seguides de les infeccions gastro-intestinals i les cutànies. Un tret diferencial és la presència de casos de sèpsia en major freqüència.

A destacar que no hi ha cap cas descrit de bronquiectàcies.

Respecte els cultius, disposem de pocs cultius valorables, motiu pel qual no podem extreure'n cap conclusió.

En conclusió: les infeccions en el DlgA són del mateix tipus que en la IDCv però amb menor freqüència i gravetat ja que no solen deixar seqüeles.



Gràfica nº 37

#### **4.2.3.2 AUTOIMMUNITAT**

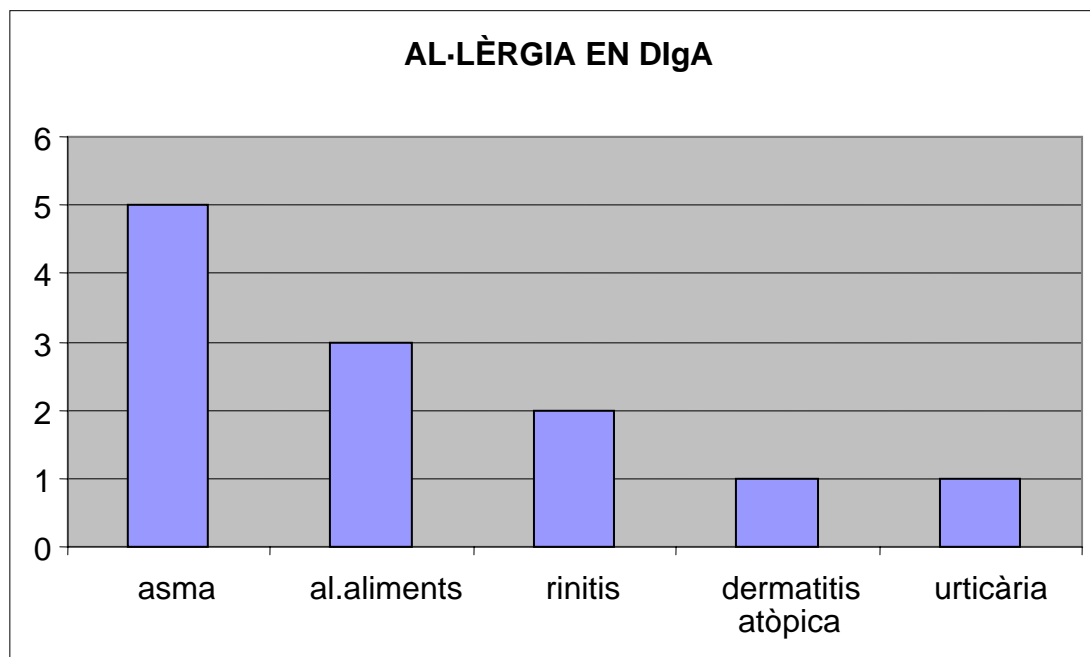
Es descriuen processos autoimmunes o inflamatoris en 55% dels casos de DLgA selectiu simptomàtics en l'edat pediàtrica:

Celiaquia (3), LES (1), Crohn (1), Artritis i afectació ileo-còlica (1), Hiperplàsia nodular limfoide (1), PTI (1), Tiroiditis (1), Diabetes mellitus (1), Gammapatia policlonal (1).

Conclusió: El predomini del sexe femení en els processos autoimmunes no és tant elevat com en la IDCV en la nostra sèrie, però també és present ja que en menys dones (37% del total) hi ha més de la meitat dels casos d'autoimmunitat.

#### 4.2.3.3. AL·LÈRGIA

S'observen manifestacions clíniques d'al·lèrgia en el 30% dels casos de DlgA (mentre que en el grup d'IDCV era un 67%). Els tipus de manifestacions són similars, amb predomini de les bronquitis obstructives. Veure gràfica nº 38

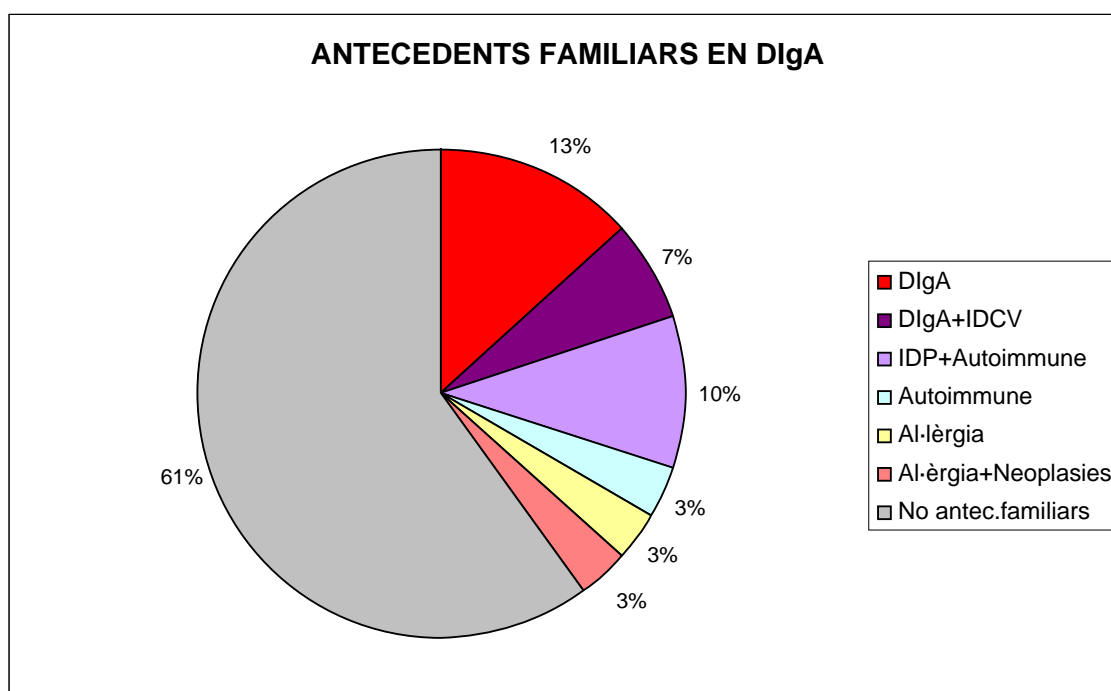


Gràfica nº 38

#### **4.2.4. ANTECEDENTS FAMILIARS EN DIgA**

Es recullen antecedents familiars de 1er grau destacables en el 39% dels casos amb DIgA selectiu simptomàtic. Es a dir, hi ha menys antecedents familiars en conjunt que en els casos d'IDCV, però cal dir que els casos d'IDCV són nens controlats molt d'aprop i el grau d'estudi dels altres no és tant exhaustiu.

Els tipus d'antecedents enregistrats són semblants als dels casos d'IDCV: IDP (fonamentalment altres DIgA i IDCV), autoimmunitat, al·lèrgia i neoplàsies. Veure gràfica n°39.



Gràfica n° 39

En 9 casos de la nostra sèrie de DIgA simptomàtics en l'edat pediàtrica, que representen el 30% del total, enregistrem antecedents d'altres IDP (DIgA +/- IDCV). Aquesta xifra fins i tot supera però és equiparable a la trobada en els

casos d'IDCV (26%). A destacar que en 7 casos (23%) trobem antecedents familiars d'altres DIgA i en 4 casos (13% del total) hi ha antecedents d'IDCV.

Les malalties autoimmunes també estan augmentades respecte la població general amb un 13% de casos.

Els antecedents familiars d'al·lèrgia corresponen a un 6% dels pacients, cosa que no es diferencia de la població general.

#### **4.2.5. CASOS FAMILIARS DE DIgA i IDCV.**

Entre els 30 casos recollits de DIgA simptomàtic destaquen 4 en els que trobem antecedents familiars d'IDCV, corresponent a un 13% dels casos. En tres d'ells l'antecedent d'IDCV és el pare i en un es tracta d'un germà.

D'altra banda, també trobem casos que presenten antecedents familiars de DIgA, tant en germans (fonamentalment) com en una mare, coincidint en algun amb l'antecedent d'IDCV.

En conclusió, cal tenir en compte que la incidència familiar d'ambdues patologies és elevada en els nens amb DIgA selectiu simptomàtic, arribant a representar a la nostra sèrie un 30% dels nens amb DIgA simptomàtic. L'antecedent familiar d'IDCV en els nens amb DIgA simptomàtic (13%) és menys freqüent que en els nens amb IDC, però no és despreciable segons el nostre recull.



## **5. CONCLUSIONS**





## **5. CONCLUSIONS**

- La IDCV a l'edat pediàtrica presenta un predomini del sexe masculí, que no s'observa a l'edat adulta, i l'inici dels símptomes és més precoç en els nens respecte les nenes, confirmant les dades de la bibliografia.
- En el sexe femení té un predomini de presentació més tardà i en forma de procés autoimmune.
- A l'edat pediàtrica hi ha un elevat índex de bronquiectàsies respecte les sèries que inclouen adults, fins a 32% de la nostra sèrie.
- L'administració de GGEV impedeix noves infeccions, neutralitza les infeccions existents i millora la resposta inflamatòria del pulmó.
- El retard en el diagnòstic augmenta la proporció de bronquiectàsies. Per tant, el diagnòstic precoç és essencial i millora la qualitat de vida d'aquests nens.
- La xifra de LB (CD19) baixa es relaciona amb la gravetat de les manifestacions clíniques (necessitat d'hospitalització, seqüeles...), sobretot quan s'acompanya de dèficit de LB de memòria (CD19+CD27+IgD-).
- La xifra d'NK elevada es correlaciona amb l'existència de bronquiectàsies. No hi ha diferències significatives en el nombre i funció de les cèl·lules T.
- El nombre de nens amb IDCV familiar a l'edat pediàtrica és d'un 26% en la nostra sèrie, essent una proporció més elevada que en la bibliografia.
- El tipus d'infeccions dels DIgA simptomàtics són similars a les infeccions dels casos amb IDCV però menys greus i freqüents.
- El nombre de casos familiars d'IDCV i els DIgA simptomàtics que progressen a IDCV a l'edat pediàtrica són freqüents. Calen reavaluacions periòdiques d'aquests nens i de les seves famílies.



## **6. ÍNDEX D'ABREUJAMENTS**



**Ac- Anticòs.**

**AcMo- Anticòs monoclonal.**

**Ag- Antigen.**

**ANA- Anticòs antinuclear.**

**AT- Atàxia telangiectàsia.**

**BCR- Receptor de la cèl·lula B.**

**Btk- Bruton-tirosin-kinasa.**

**CD – Ag de diferenciació o marcador.**

**cpm- comptes per minut.**

**CMH- Complexe Major d'Histocompatibilitat.**

**CMV- Citomegalovirus.**

**DlgA- Dèficit d'IgA.**

**ESID- Societat europea d'Immunodeficiències Primàries.**

**EV- Endovenós.**

**Fc – porció de la Ig.**

**GG- Gammaglobulina**

**GGEV- Gammaglobulina endovenosa.**

**HLA-**

**Hib- Haemophilus influenzae del grup B.**

**IC- Infeccions cutànies.**

**ID- Immunodeficiència.**

**IDCV- Immunodeficiència comú variable.**

**IDP- Immunodeficiència primària.**

**IFI- Immunofluorescència indirecta.**

**IFN- Interferó**

**IVR- Infeccions vies respiratòries.**

**IGI- Infeccions gastro-intestinals.**

**Ig- Immunoglobulina.**

**IgMm/IgGm . IgM /G de membrana.**

**IL- Interleucina.**

**IL-2r-PEG- IL-2 recombinant amb polietilenglicol**

**IM- Intramuscular.**

**LB- limfòcit B.**

**LES- Lupus Eritematós Sistèmic.**

**LT – limfòcit T.**

**LTh- Limfòcit T helper.**

**MALT- Teixits limfoides de les mucoses.**

**MBL- Mannosa-binding-lectine.**

**MO- Moll d'òs.**

**NK- Natural killer.**

**OMS- Organització Mundial de la Salut.**

**PHA- Fitohemaglutinina.**

**RIA- Radioimmunoassaig.**

**SC- Stem cell o cèl·lula pluripotencial.**

**sc- Subcutani.**

**TCR- Receptor de la cèl·lula T.**

**TMO- Transplantament de moll d'òs.**

**TNF- Tumor Necrosis Factor.**

**VEB- Virus Epstein-Bar.**

**VHB- Virus Hepatitis B.**

**VHC- Virus Hepatitis C.**

**VIH- Virus Immunodeficiència Humana**

**XLA- Agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X.**





## **7. ANNEXES**

---



## **ANNEX N° 1: CRITERIS DIAGNÒSTICS D'IDCV.<sup>10</sup>**

Ens referirem als criteris diagnòstics adoptats per la ESID (European Society for Immunodeficiency diseases) que assenyalen:

### IDCV probable

Pacient de sexe masculí o femení que presenta un descens marcat (al menys dues desviacions estàndard (DS) per sota de la mitjana per edat) de dues de les tres Ig principals (IgG, IgM i IgA) i compleix tots els següents criteris:

- Inici de la ID major de dos anys.
- Absència d'isohemaglutinines i/o pobre resposta a vacunes.
- Exclusió d'altres causes d'hipogammaglobulinèmia (veure Taula 1).

### IDCV Possible

Pacient de sexe masculí o femení que presenta un descens marcat (al menys dues desviacions estàndard de la mitjana per l'edat) d'una de les Ig principals (IgG, IgM, IgA) i compleix els següents criteris:

- Inici de la ID major de dos anys.
- Absència d'isohemaglutinines i/o pobre resposta a vacunes.
- Exclusió d'altres causes d'Hipogammaglobulinèmia (veure Taula 1).

**Taula 1: Diagnòstic diferencial d'Hipogammaglobulinèmia.**

**1-Induïda per fàrmacs:** Antimalàrics, Captopril, Carbamacepina, Glucocorticoides, Fenclofenac, Sals d'or, Penicilamina, Fenitoïna, Sulfasalacina.

**2-Infeccions:** VIH, Rubèola congènita, CMV congènita, Toxoplasmosi congènita, VEB (Virus Epstein Bar)

**3- Neoplàsies :** Leucèmia limfocítica crònica, ID amb timoma, Limfoma no Hodgkin, Neoplàsies de cèl·lules B

**4- Desordres sistèmics:** ID per hipercatabolisme d'Ig, ID per pèrdua excessiva d'Ig (cremades severes, sd.nefròtica, limfangiectàsia, diarrea severa)

**5-Altres desordres genètics:** Formes autosòmiques d>IDSC (ID severa combinada), Atàxia telangiectàsia, ID amb HiperIgM, Dèficit de transcobalamina II i hipogammaglobulinèmia, Agammaglobulinèmia lligada al X, Malaltia linfoproliferativa lligada al X (associat a VEB), IDSC lligada a X, Algunes metabolopaties, Anomalies cromosòmiques, Síndrome cromosoma 18q, Monosomia 22, Trisomia 8, Trisomia 21.

## **ANNEX N° 2 : CRITERIS DIAGNÒSTICS DEL DÈFICIT D'IgA<sup>10</sup>.**

### DlgA Definitiu

Pacient de sexe femení o masculí major de 4 anys d'edat que presenta IgA sèrica menor a 7 mg/dl i IgG i IgM normals, en el que s'ha descartat altres causes d'hipogammaglobulinèmia (veure taula 1). Aquest pacient té una resposta IgG a vacunacions normal.

### DlgA probable

Pacient de sexe femení o masculí major de 4 anys d'edat que presenta una IgA sèrica al meys 2 desviacions estàndar per sota de la normal per l'edat però IgG i IgM normals i en el que s'ha exclòs altres causes d'hipogammaglobulinèmia (veure taula 1, pàgina 155). També presenta una resposta IgG normal a les vacunacions.



## ANNEX Nº 3: BASE DE DADES.

### Full 1.

NumCas:	1	Edat Inic Síntomes:	1988
Nom:		Edat Inic Tractament:	2063
Cognom1:		Data Naixement:	26/11/88
Cognom2:		Sex:	FOME

Neoplàsia	Al·lèrgia	Antecedents Familiars	Antibiòtics en Intercó	Antibiòtics Profilaxi	AutoAc
NO	▶ ícars, al·lergia (54)	▶ mitis (MARE)	▶ cefuroxima	▶ cefuroxima	▶ NO
▶	▶ pick negatiu any 01	*	azitromicina	azitromicina	*
	*		amox-clavulànic	amox-clavulànic	
			cefazidima inh		
Regist: H   +	Regist: H   +	Regist: H   +	Regist: H   +	Regist: H   +	Regist: H   +

Cultus Abans	Cultus Després	Infeccions Abans	Infeccions Després
▶ ESMTP Haemophilus	▶ ESMTP Haemophilus	▶ Pneumònies	▶ Pneumònies
*	ESPUT Candida	Infeccions resp. altes	Bronquectàsies
*	*	*	Infeccions resp. altes
			*
Regist: H   +	Regist: H   +	Regist: H   +	Regist: H   +

<b>Alteració Hematològica Abans:</b>	NO	<b>Alteració F.E Abans:</b>	NO	<b>Data Inic:</b>	
<b>Alteració Hematològica Després:</b>	NO	<b>Alteració F.E Després:</b>	NO	<b>Data Inic (mg/kg):</b>	
<b>Alteració Hepàtica Abans:</b>	NO	<b>Alteració F.M Abans:</b>	NO	<b>Data Final:</b>	
<b>Alteració Hepàtica Després:</b>	NO	<b>Alteració F.M Després:</b>	NO		
<b>Alteració Renal Abans:</b>	NO	<b>Bronquectàsic:</b>	3	<b>Tractament M.EV:</b>	
<b>Alteració Renal Després:</b>	NO	<b>Granulotòxic:</b>	NO	<b>Data Inic:</b>	22/01/93
<b>Mortalitat Data:</b>	NO	<b>Yersallic:</b>	NO	<b>Data Inic (mg/kg):</b>	227
<b>Exhibi Genètic:</b>	NO	<b>PCRhepatitisC Data:</b>		<b>Data Actual (mg/kg):</b>	384



**Full 2.**

Diagnostic	DCV	All Diagnostic	6-18 meses	>24 meses
Diagnóstico	1718798	1101198	1004201	
Diagnóstico	1	11	15	
IgA	20	41	40	
IgG	306	479	472	
IgM	69	31	4	
IgT	10	48	40	
IgD	271			
IgE	70			
IgZ	0			
IgY	3			
Chc	22	17	15	
Chl	66	71	71	
Ch2	3	31	41	
Ch3	34	26	19	
Hc		1	14	
CH608k				
COC25		25	34	
CMB				
E2				
F1g				
M72				
P6k				
R6	14	143	155	
Rapetes		3888	26400	
ASL2	420			
Resposta Intensa				
Resposta Intermedia				
Resposta Fraca				
Resposta Hemolítica				
Indicador de Positividade	POSITIVE			
num. inf. total		174	127	

**ANNEX N°4: Nombre absolut de les subpoblacions limfocitàries en Sang**

**Perifèrica per grups d'edat. Adaptat de Comans-Bitter et al.**

<b>SUBPOBLACIONS LIMFOCITÀRIES*</b>	<b>9-15mesos</b>	<b>15-24mesos</b>	<b>2-5 anys</b>	<b>&gt; 5 anys</b>
<b>Limfòcits totals</b>	5.5 (2.6-10.4)	5.6 (2.7-11.9)	3.3 (1.7-6.9)	2.8 (1.1-5.9)
<b>Limfòcits B CD19+</b>	1.4 (0.6-2.7)	1.3 (0.6-3.1)	0.8 (0.2-2.1)	0.5 (0.2-1.6)
<b>Limfòcits T CD3+</b>	3.4 (1.6-6.7)	3.5 (1.4-8)	2.3 (0.9-4.5)	1.9 (0.7-4.2)
<b>Limfòcits T CD4+</b>	2.3 (1-4.6)	2.2 (0.9-5.5)	1.3 (0.5-2.4)	1 (0.3-2)
<b>Limfòcits T CD8+</b>	1.1 (0.4-2.1)	1.2 (0.4-2.3)	0.8 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-1.8)
<b>Relació CD4+/CD8+</b>	2.4 (1.3-3.9)	1.9 (0.9-3.7)	1.6 (0.9-2.9)	1.2 (0.9-2.6)
<b>Cèl·lules NK CD3-/CD16+56+</b>	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.1-1.4)	0.4 (0.1-1)	0.3 (0.09-0.9)

\* x 10<sup>9</sup> / L (mitjana i percentils 5 a 95)



## ANNEX N° 5: XIFRES D'Ig PER L'EDAT.

Nivells d'immunoglobulines sèriques en subjectes normals per edat <sup>103</sup>.

<b>Edat</b>	<b>IgG mg/dl</b>	<b>IgM mg/dl</b>	<b>IgA mg/dl</b>	<b>Ig TOTAL mg/dl</b>
<b>Nadó</b>	1031 +/- 200	11 +/- 5	2 +/- 3	1044 +/- 201
<b>1-3 mesos</b>	430 +/- 119	30 +/- 11	21 +/- 13	481 +/- 127
<b>4-6 mesos</b>	427 +/- 186	43 +/- 17	28 +/- 18	498 +/- 204
<b>7-12 mesos</b>	661 +/- 219	54 +/- 17	37 +/- 18	752 +/- 242
<b>13-24 mesos</b>	762 +/- 209	58 +/- 23	50 +/- 24	870 +/- 242
<b>25-36 mesos</b>	892 +/- 183	61 +/- 19	71 +/- 37	1024 +/- 205
<b>3-5 anys</b>	929 +/- 228	56 +/- 18	93 +/- 27	1078 +/- 245
<b>6-8 anys</b>	923 +/- 256	65 +/- 25	124 +/- 45	1112 +/- 293
<b>9-11 anys</b>	1124 +/- 235	79 +/- 33	131 +/- 60	1334 +/- 254
<b>12-16 anys</b>	945 +/- 124	59 +/- 20	148 +/- 63	1153 +/- 169
<b>Adults</b>	1158 +/- 305	99 +/- 27	200 +/- 61	1457 +/- 353

\* Adaptat de Stiehm E.R i Fudenberg H.H.: "Serum levels of immune globulins in health and disease: A survey". Pediatrics 37: 715, 1966.



## **ANNEX N° 6: SUBCLASSES DIgG PER L'EDAT**

Valors de subclasses d'IgG en nens sans en població espanyola<sup>105</sup>.

<b>Edat</b>	<b>IgG1</b>	<b>IgG2</b>	<b>IgG3</b>	<b>IgG4</b>
<b>1 any</b>	300-909	25-230	9-34	2-59
<b>2 anys</b>	377-939	40-303	15-96	2-48
<b>3 anys</b>	390-912	44-391	15-96	3-78
<b>4-5 anys</b>	404-918	44-315	16-91	3-53
<b>6-7 anys</b>	465-928	48-361	18-82	4-141
<b>8-9 anys</b>	514-1199	41-494	24-132	4-171
<b>10-11 a.</b>	523-1304	56-610	27-139	4-258
<b>12-14 a.</b>	522-1290	55-591	30-174	4-209
<b>adults</b>	526-1002	55-444	29-163	4-117

\*Acta Pediatrica Española,1992, vol 50 (4): 313.



## **8. BIBLIOGRAFIA**





1. Regueiro González JR, et al “ Inmunología. Biología y patología del sistema inmune”. Editorial médica Panamericana, 3a edición. 2003
2. Janeway CA Jr, Traver P, Walport M, Shbenchick M. “Immunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad”. Editorial Mason, 2a edición. 2003.
3. Rolink A, Anderson J, Ghia P, Grawunder U, Kalberer C, Karasuyama H, Oka y, Ten Boeken E, Winkler TH, Melchen F. “Molecular Mechanisms Guiding B cell development” in “ Primary Immunodeficiencies diseases. A molecular and genetic approach”. Capítol 5, p. 55-63. Editat per Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM., 5ª edició Saunders, Philadelphia, 1998.
4. Fontan G. “Maduración de la respuesta inmune en el niño” 1a Jornada sobre diagnóstico y Tratamiento de las IDP, Hospital Vall d’Hebron,1998.
5. Fisher A. “Primary immunodeficiencies diseases: an experimental model for molecular medicine”. Lancet; 2001, 357: 1863-99.
6. “ IUIS report on primary immunodeficiencies”. Clin Exp Immunol, 1999; 118 (Suppl.1): 1-34.
7. Chapel H et al. “Primary immunodeficiency diseases: an update”. Clin Exp Immunol, 2003; 132: 9-15.
8. Bonilla FA et al. “Primary Immunodeficiency diseases” J Allergy Clin Immunol, 2003; 111: S571-S581.
9. WHO Scientific Group Report” Primary immunodeficiency diseases.” Clin Exp Immunol, 1997; 109: 1-28.
10. [www.esid.org](http://www.esid.org)

11. Cunningham-Rundles C. "Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency" J Clin Immunol, 1989; 9: 22-33.
12. Cunningham-Rundles C and Bodian C. "CVID: clinical and immunological features of 248 patients". Clin Immunol ,1999; 92 (1): 34-48.
13. Cunningham-Rundles C. "CVID" Curr Allergy Asthma Rep, 2001; 1 (5): 421-9.
14. Abonia JP, Castells MC. "CVID". Allergy Asthma Proc, 2002; 23 (1): 53-7.
15. Español T, Hernandez M, Caragol I, Ferrando M, Bertran JM "Diagnóstico de la IDCV en niños." Inmunología 1998; 137: 833-7.
16. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. " Diagnostic findings in 95 Finnish patients with CVID". J Clin Immunol. 2001; 21 (2): 145-9.
17. Iglesias Alzueta J, Matamoros Flori N. "CVID. Review" Allergol Immunopathol, 2001; 29 (3): 113-8.
18. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. "Diagnostic criteria for PID. Representing PAGID (Pan American Group for ID) and ESID (European Society for ID)" Clin Immunol, 1999; 93: 190-7.
19. Cadranel J, Bouvry D, Wislez M. "Respiratory manifestations of CVID in adults". Rev Mal Respir, 2003; 20 (1Pt 1): 126-33
20. Kainulainen L, Varpula M, Lippo K, Svedström E. "Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia" J Allergy Clin Immunol 1999, 104: 1031-6.

21. Lopez Cruz MC, Martin Mateos MA, Giner Muñoz MT, Plaza Martin AM, Sierra Martinez JI. "CVID, insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease" *Allergol Immunopathol* 2000, 28 (6): 323-327.
22. Luzi G, Zullo A, Iebba F, Rinaldi V, Sanchez Mete L, Muscaritoli M, Aiuti F. "Duodenal pathology and clinical-immunological implications in CVID patients". *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (1): 118-21.
23. Conley ME, Park CL, Douglas SD. "Childhood CVID with autoimmune disease" *J Pediatr*, 1986; 108 (6): 915-22.
24. Warnatz K, Wehr C, Drager R, Schmidt S, Eisbel H, Schleiser M, Pet HH. "Expansion of CD19 (hi) CD21 (lo/neg) B cells in CVID patients with autoimmune cytopenia". *Immunobiology*, 2002; 206 (5): 502-13.
25. Moser C, Schleisier M. "transient CD80 expression defect in a patient with CVID and cyclic neutropenia". *Int Arch Allergy Immunol*, 1997; 112(1): 96-9.
26. Stein A, et al. "Concurrent Systemic lupus erythematosus and CVID" *Arthritis Rheum*, 1985; 28: 462-5.
27. Moffitt JE, Guill MF, Leffell MS. "Type I diabetes mellitus in a adolescent with CVID" *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 84 (2): 191-6.
28. Metin A, Tez Can I, Ozyurek H. "Insulin-dependent DM in a adolescent patient with CVID" *Diabetes Care* 1997 ; 20 (4): 677-8.
29. Younes JS, Secord EA. "Panhypopituitarism in a child with CVID" *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(3):322-5.
30. Chien YH, Yang YH, Hwu WL, Chou CC, Chiang BL. "CVID with hypoglycemia, Kikuchi lymphadenitis, amd hemiparesis in two siblings" *J Microbiol Immunol Infect*. 2003; 36(1):65-8.

31. Laufs H, Nigrovic PA, Schneider LC, Oettgen H, Del NP, Moskowitz Blume E, Perez-Atayde AR. "Giant cell myocarditis in a 12-year-old girl with CVID". *Mayo Clin Proc*, 2002; 77(1):92-6.
32. Mueller BU, Pizzo PA " Cancer in children with primary or secondary ID". *J Pediatrics* 1995; 126: 1-10
33. Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. "Lymphoproliferative disorders associated with congenital ID" *Semin Diagn Pathol* 1997; 14 (1): 35-47.
34. Mellekjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, Bjorkander J, Olsen JH. "Cancer risk among patients with IgAD or CVID and their relatives: a combined Danish and Swedish study" *Clin Exp Immunol*, 2002; 130 (3): 495-500.
35. Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. "Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in CVID" *Am J Hematol*. 2002; 69 (3): 171-8.
36. Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, Angus B, White H, Larkin A, Chapel HM, Spickett GP, Misbah SA, Smith JL and Associated Group. "Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multicentre study." *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 314-320.
37. Ariatti C, Rossi D, Vivenza D, Berra E, Benevolo G, Fontana M, Con A. "Molecular characterization of CVID-related lymphomas" *Ann Ital Med Int*. 2001; 16(3): 163-9.
38. Kinlen LJ, Webster ADB, Bird AG. "Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia". *Lancet*, 1985; 1: 263-6.
39. Viallard JF, Bloch-Michel C, Caubet O, Parrens M, Texier-Maugein Neau-Cransac M, Taupin JL, Moureau JF, Pellegrin JL. "Gammadelta T

- lymphocytosis associated with granulomatous disease in a patient with CVID” *Clin Infect Dis*. 2002 15; 35 (12): e 134-7. Epub 2002.
40. Fakhouri F, Robino C, Lemaire M, Droz D, Noel LH, Knebelmann B, Lesavre P. “Granulomatous renal disease in a patient with common variable immunodeficiency”. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38 (2): E7.
41. Pierson JC, Camisa C, Lawlor KB, Elston D M. “Cutaneous and visceral granulomas in CVID” *Cutis* 1993; 52: 221-3.
42. Mullighan CG, Fanning G, Chapel HM, Welsh KI. “TNF and Lymphotoxin- $\alpha$  Polymorphisms Associated with CVID: Role in the Pathogenesis of Granulomatous Disease” *The Journal of Immunology*, 1997; 159: 6236-41.
43. Sais G, Veideller A. “Leukocytoclastic vasculitis and CVID: successful treatment with IVGG”. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 98 (1): 232-3.
44. Al-Hertz W, McGeady SJ. “Antibody response in common variable immunodeficiency”. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2003; 90 (2); : 244-7.
45. Spickett GP, Webster ADB, Farrant J. “ Cellular abnormalities in CVID” in “Immunodeficiencies”. Edited by Fred S. Rosen and Maxime Seligmann. Harwood academic publishers, chapter 6, p 111-22.
46. Iglesias J, Matamoros N, Raga S, Ferrer JM, Milà J. “CD95 expression and function on lymphocyte subpopulations in CVID; related to increased apoptosis” *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 138-46.
47. Spickett GP, Farrant J, Noth ME, Zhang JG, Morgan L, Webster AD. “CVID: how many disease?” *Immunol Today*, 1997; 18: 325-8.

48. Schwartz R, Porat YB, Handzel. "Identification of a subset of CVID patients with impaired B-cell Protein Tyrosine Phosphorylation" Clin and Diag Laboratory Immunology; 1999; 6 (6); 856-60.
49. Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, Eibel H, Schleiser M, Peter HH. "Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)/IgM(-)/IgD(-)) in subgroups of patients with CVID: a new approach to classify a heterogeneous disease" Blood 2002 1; 99(5): 1544-51.
50. Jacquot S, Macon-Lemaitre L, Paris E, Kobata T, Tanaka Y, Morin C, Schlossman SF, Tron F. "B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in CVID: CD27 pathway defects identify subsets of severely immunocompromised patients." Int Immunol. 2001; 13 (7): 871-6.
51. Piqueras B., Lavenu-Bombled C., Galicier L., Bergeron-van der Cruyssen F., Mouthon L., Chevret S., Debré P., Schmitt C., Oksenhendler E. " CVID patient classification based on impaired B cell memory correlates with clinical aspects" J of Clinical Immunology 2003; 23 (5): 385-90.
52. Serrano D, Becker K, Cunningham-Rundles C, Mayer L. "Characterization of the T cell receptor repertoire in patients with CVID: oligoclonal expansion of CD8 (+) T cells." Clin Immunol, 2000; 97 (3): 248-58.
53. Holm Am, Aukrust P, Aandahl EM, Muller F, Tasken K, Froland SS. "Impaired secretion of IL-10 by T cells from patients with CVID-

- involvement of protein kinase a type I" J immunol, 2003 1; 170 (11): 5772-7.
54. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. "Selective IgAD and CVID". Clin Exp Immunol 2000; 120: 225-31.
55. Nijenhuis T, Klasen I, Weemaes CM, Preijers F, de Vries E, van der Meer JW. "CVID in a family: an autosomal dominant mode of inheritance." Neth J Med. 2001; 59 (3): 134-9.
56. Johnson ML et al " Age-related changes in serum Ig in patients with familial IgA-D and CVID". Clin Exp Immunol. 1997; 108(3): 477-83.
57. Braig DU, Schaffer AA, Glocker E, Salzer U, Warrantz K, Peter HH, Grimbacher B. "Linkage of autosomal dominant CVID to chromosome 5p and evidence for locus heterogeneity". Hum Genet. 2003; 112 (4): 369-78.
58. Kralovicova J, Hammarström L, Plebani A, Webster AD, Vorechovsky I. "Fine-scale mapping at IGAD1 and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus for selective IgA-D and CVID". J Immunol 2003 ; 1; 170(5): 2765-75.
59. Barton JC, Bertoli LF, Acton RT. "HLA-A and -B alleles and haplotypes in 240 index patients with CVID and selective IgG subclass deficiency in Central Alabama". BMC Med Genetics 2003; 4 (3).
60. Mullighan CG, Welsh KI, Bird AG. " HLA associations of CVID". Immunology, 1995; 86 (suppl. 1):56.
61. Vorechovsky I, Zetterquist H, Paganelli R, Koskinen S, Webster AD, Bjorkander J, Smith CI, Hammarstrom L. "Family and linkage study of



- selective IgAD and CVID” Clin Immunol Immunopathol 1995; 77 (2): 185-92.
62. Vorechovsky I, Webster ADB, Plebani A, Hammarström L. “Genetic linkage of IgAD to the MHC: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences and the role of antiIgA antibodies in disease predisposition”. Am J Hum Genet. 1999; 64: 1096-109.
63. Mullighan CG, Marshall SE, Bunce M, Welsh KI. “Variation in immunoregulatory genes determines the clinical phenotype of CVID”. Genes and Immunity, 1999; 1: 137-48.
64. Mullighan CG, Marshall SE, Welsh KI. “Mannose Binding Lectin Polymorphisms are associated with early age of disease onset and autoimmunity in CVID”. Scand J Immunol , 2000; 51: 111-22.
65. Buckley RH. “ Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy?” Current Allergy and Asthma Reports, 2002, 2; 356-60.
66. McGeady SJ, et al “Transient hypogammaglobulinemia of infancy: need to consider name and definition” J Pediatr 1987; 110(1): 47-50.
67. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. “The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood”. J of Pediatr, 1998; 133 (1): 144-6.
68. Garcia Rodriguez MC, Lopez Granados E, Cambronero Martinez R, Ferreira Cerdan A, Fontan Casariego G. “Molecular diagnosis of PID” Allergol Immunopathol 2001; 29 (3): 107-13.
69. Weston SA, Prasad ML, Mullighan CG, Chapel H, Benson EM. “Assesment of male CVID patients for mutations in the Btk gene: how

- many have been misdiagnosed?" Clin Exp Immunol 2001; 124(3): 465-9.
70. Gaspar HB, Ferrando M, Caragol I, Hernandez M, Bertran JM, De Gracia X, Lester T, Kinnon C, Ashton E, Español T. "Kinase mutant Btk results in atypical X-linked agammaglobulinemia phenotype" Clin Exp Immunol 2000; 120: 346-50.
71. Eisenstein EH, Sneller EM. "CVID: diagnosis and management". Annals of Allergy 1994, 73: 285.
72. Durandy A, Honjo T. "Human genetic defects in class-switch recombination (hyperIgM syndromes)" Curr Opin in Immunology 2001, 13: 543-8.
73. Morra M, Silander O, Calpe S, Choi M, Oettgen H, Myers L, Etzioni Buckley R, Terhorst C. "Alterations of X-linked lymphoproliferative disease gene SH2D1A in CVID syndrome". Blood, 2001; 98 (5): 1321-5.
74. Soresina A, Lougaris V, Giliani S, Cardinale F, Armenio L, Cattalini Notarangelo LD, Plebani A. "Mutations of the X-linked lymphoproliferative disease gene SH2D1A mimicking CVID". Eur J Pediatr. 2002 161(12): 656-9.
75. MacGinnitie AJ, Geha R. "X-linked lymphoproliferative disease: genetic lesions and clinical consequences". Current Allergy and Asthma Reports, 2002; 2: 361-7.
76. Carrock Sewell WA, Buckland M, Jolles S. "Therapeutic strategies in CVID". Drugs 2003; 63(13): 1359-71.

77. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. "Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with CVID" *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 109 (6): 1001-4.
78. Lindberg K, Gustafson R, Samuelson A, Rynnel-Dagoo B.. "Impact of IgG replacement therapy and antibiotic treatment in the colonization of non-encapsulated *Haemophilus influenzae* in the nasopharynx in patients with hypogammaglobulinemia" *Scand J Infect Dis* 2001; 33(12): 904-8.
79. Gardulf A., Hammartröm L., Smith CIE. "Home treatment of hypogammaglobulinemia with SC gammaglobulin by rapid infusion". *Lancet* 1991; 338: 162-6.
80. Gardulf A., Anderson V., Bjorkander J. "Subcutaneous Ig replacement in patients with PID: safety and costs". *Lancet* 1995; 345: 365-9.
81. Cunningham-Rundles C, Kazbay K, Hassett J, Zhou Z, Mayer LI. "Enhanced humoral immunity in CVID after long-term treatment with polyethylene glycol-conjugated IL-2" *New Eng J of Med*, 1994 , 331: 918-21.
82. Cunningham-Rundles C, Bodian C, Ochs HD, Martin S, Reiter-Won Zhuo Z. "Long-term low-dose IL-2 enhances immune function in CVID. " *Clin Immunol* 2001; 100(2): 181-90.
83. Champi C. "PID in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment". *J Pediatr Health Care*, 2002; 16 (1): 16-21.
84. Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. "IgA Deficiency" in "Immunodeficiencies". Chapter 4 Edited by Fred S. Rosen and Maxime Selingmann. Harwood academic publishers, p.77-94.

85. Morgan G. "Clinical significance of IgAD" Arch Dis Child, 1988; 63: 579-81.
86. French MAH, Denis KA, Dawkins R, Peter JB. "Severity of infections in IgAD: correlation with decreased serum antibodies to pneumococcal polysaccharides and decreased serum IgG2 and/or IgG4" Clin Exp Immunol 1995; 100: 47-53.
87. Aittoniemi J, Koskinen S, Laippala P, Laines S, Miettinen A. "The significance of IgG subclasses and mannan-binding-lectin (MBL) for susceptibility to infection in apparently healthy adults with IgAD" Clinical and Exp Immunobiology, 1999; 116: 505-8.
88. Liblau RS. "Selective IgAD and autoimmunity" Int Arch Allergy Immunol, 1992; 99: 16-27.
89. Hammarström L et al "Transfer of IgAD to a bone marrow grafted with aplastic anemia" Lancet , 1985; 1: 778-81
90. Kowalczyk D, Baran J, Webster ADB, Zembala M. "Intracellular cytokine production by Th1/Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI) and selective IgAD". Clin Exp Immunol, 2001; 127: 507-12.
91. Ashmann RF, Schaffer FM, Kemp JD, Yokoyama WM, Zhu Z, Cooper M, Volanakis J. "Genetic and immunological analysis of a family containing five patients with CVID or selective IgAD". J Clin Immunol, 1992; 12: 406-14.
92. Español T et al "Development of CVID in IgAD patients" Clin Immunol and Immunopathol 1996; 80 (3): 333-5.

93. Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, Volanakis JE, Cooper MD, Schroeder HWjr. "Age-related changes in serum Ig in patients with familial IgAD and CVID". *Clin Exp Immunol*, 1997; 108 (3): 447-83.
94. Hammarström L, Edvard Smith CI. "Genetic Approach to CVID and IgAD". In "Primary Immunodeficiency Disease. A molecular and genetic approach". Edited by Hans D Ochs, CI Edvard Smith and Jennifer M. Puck. Chapter 21. p250-61.
95. Howe H, So A, Farrant J, Webster A. "CVID is associated with polymarkers in the human major histocompatibility complex" *Clin Exp Immunol*, 1991; 86: 252.
96. Commans-Bitter WM, de Groot R, van der Beemd R, Neijens HJ, Hop WCJ, Groeneveld K, Hooijkaas H, van Dongen JJM. "Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood." *J Pediatr*, 1997; 130: 388-93.
97. Commans-Bitter WM, de Groot R, van der Beemd R, Neijens HJ, Hop WCJ, Groeneveld K, Hooijkaas H, van Dongen JJM. "Reference values for lymphocyte subpopulations in peripheral blood" Erasmus Medical Center, Rotterdam, 2003.
98. Hulstaert F, Hannel I, Deneys V, Munhyeshuli V, Reichert T, De Bruyere M, Strauss K. "Age-related changes in human blood lymphocytes subpopulations. II. Varying kinetics of percentage and absolute count measurements." *Clinical Immunobiology and immunopathology*, 1994; 70 (2): 152-8.
99. Wade AM, Ades AE, Dunn DT, Newell M-L, Peckham CS, De Maria A. "Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected

- children born to human immunodeficiency virus 1- infected woman. The european Collaborative study." *Pediatr Infect Dis J*, 1992; 11: 1018-26.
100. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, Wara DW, Douglas SD, Luzuriaga K, McFarland EJ, Yogev R, Rathore MH, Levy W, Graham BL, Spector SA. "Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study." *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112 (5): 973-9.
101. de Vries E, de Bruin-Versteeg S, Comans-Bitter WM, de Groot R, Hop WCJ, Boerma GJM, Lotgering FK, van Dongen JM. "Longitudinal survey of lymphocyte subpopulations in the first year of life" *Pediatric Research*, 2000; 47 (4): 528-37.
102. Lockitch G. "Age and sex specific pediatric reference intervals: study design and methods illustrated by measurements of serum proteins with Behring LN Nephelometer" *Clin Chem*, 1988; 34: 1618-21.
103. Meites S (ed.) "Pediatric Clinical Chemistry. Reference (normal) values." American Association for Clinical Chemistry. 3ª edición, 1989, Washington DC.
104. Stiehm ER, Fudenberg HH "Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey" *Pediatrics*, 1966; 37: 715.
105. Oxelius VA "Immunoglobulin G subclasses and human disease". *Am.J. Med.* 1984; 76: 7-18.
106. Quiles JL, Enguidanos MJ, Basalobre B, Pedro A. "Correlación entre bajos niveles de subclases de IgG y otitis media de repetición". *Acta Ped. Esp* 1992; 50 (4): 312-4.

107. Ramsay MEB, Corbel MJ, Redhead K. "Persistence of antibody after accelerated immunisation with DTP vaccine". *BMJ*, 1991; 302: 1489-91.
108. Todd JK "Infecciones Estreptocócicas" in "Nelson. Tratado de Pediatría". Mc Graw-Hill Interamericana. 15ª edición, 1997; 12: 844-49.
109. Stites DP, Folds JD, Schmitz J. "Clinical Laboratory Methods for Detection of Cellular Immunity" In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Medical Immunology*. 9th edition. Stamford, USA: Appleton a Lange. 1997: 254-274.
110. Wunderlich J, Shearer G, Livingstone A. "Proliferative Assays for T Cell function" *Curr Prot Immunol*, 1991; 1: 3.12.1-3.12.14.