

# Deficiencias de anticuerpos en niños y adolescentes con infecciones recurrentes y/o graves

## *Antibody deficiencies in children and adolescents with recurrent and/or severe infections*

Fabiola Caballero<sup>1</sup>, Sara Benegas<sup>1</sup>, Vivian Giménez<sup>1</sup>, Enrique Granado<sup>1</sup>, Celia Martínez de Cuéllar<sup>2</sup>, María Mercedes Carpinelli<sup>1</sup>, Diana Sanabria<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Las deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA) son inmunodeficiencias primarias caracterizadas por hipogammaglobulinemia, una disminución de niveles séricos de de IgA, IgG y/o IgM, predisponiendo a infecciones recurrentes y/o graves. Las más frecuentes son la inmunodeficiencia común variable (CVID), agammaglobulinemia ligada al X (XLA), síndrome de hiper IgM (HIGM) y deficiencia de IgA (DIgA). En Paraguay, los reportes sobre estas patologías son escasos. **Objetivo:** estudiar los niveles de inmunoglobulinas séricas en pacientes con infecciones recurrentes y/o graves en busca de DPA. **Material y Métodos:** Se incluyeron 143 pacientes de 1 a 17 años de edad, registrados en la base de datos del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud del 2012 al 2017, con dosajes de IgA, IgG e IgM y dato clínico de infecciones recurrentes y/o graves. Se aplicó un algoritmo internacional de diagnóstico fenotípico a los casos de hipogammaglobulinemia. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue de 6±4 años, 54% (77/143) era de sexo masculino, un 78% (112/143) fue pacientes ambulatorios y 40% (57/143) presentó infecciones respiratorias. En el 90% (129/143) se observó valores normales de inmunoglobulinas séricas y en el 10% (14/143) se encontró hipogammaglobulinemia que correspondió a un caso de XLA, 3 casos de CVID, 5 de DIgA, 2 de HIGM, 2 deficiencias de subclases de IgG y una deficiencia selectiva de IgM. **Conclusiones:** Se identificaron casos de DPA cuyas frecuencias concuerdan con datos de otros países con DIgA y CVID como las más comunes. Es importante sospecharlas en niños y adolescentes con infecciones recurrentes, graves, oportunistas, y evaluar las inmunoglobulinas séricas para un diagnóstico oportuno.

**Palabras clave:** Deficiencias de anticuerpos, hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencias primarias.

### ABSTRACT

**Introduction:** Predominantly antibody deficiencies (PAD) are primary immunodeficiencies characterized by hypogammaglobulinaemia, a decrease of IgA, IgG and/or IgM serum levels, which predispose to recurrent and/or severe infections. The most frequent are the common variable immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinaemia (XLA), hyper IgM syndrome (HIGM) and IgA deficiency (IgAD). In Paraguay, the reports about these diseases are very few. **Objective:** to study serum immunoglobulin levels in patients with recurrent and/or severe infections searching for PAD. **Materials and Methods:** 143 patients from 1 to 17 years old were included, registered in a data base from the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud from 2012 to 2017, with IgA, IgG and IgM serum levels dosages and clinical reference of recurrent and/or severe infections. An international diagnostic phenotypic algorithm was applied to the hypogammaglobulinaemia cases. **Results:** The average age of the patients was 6±4 years, 54% (77/143) were males, 78% (112/143) were outpatients and 40% (57/143) had respiratory infections. In 90% (129/143) of the patients normal values of serum immunoglobulins were observed and in 10% (14/143) hypogammaglobulinaemia was found, corresponding to one case of XLA, 3 cases of CVID, 5 of IgAD, 2 of HIGM, 2 IgG subclasses deficiencies and one IgM selective deficiency. **Conclusions:** The frequency of DPA cases identified corresponds with data from other countries in which IgAD and CVID are the most common ones. It is important to suspect these pathologies in children and adolescents with recurrent, severe, opportunistic infections and evaluate their serum immunoglobulins for timely diagnostic.

**Keywords:** Antibody deficiencies, hypogammaglobulinaemia, primary immunodeficiencies.

<sup>1</sup> Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay. Instituto de Medicina Tropical, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay.

**Correspondencia:** Diana Sanabria Correo: dianasan54@hotmail.com

**Conflicto de Interés:** Los autores declaran no poseer conflicto de interés

Recibido: 20/06/2018 Aceptado: 28/08/2018

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.45022018006>

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) son trastornos genéticos poco frecuentes del sistema inmunitario que se caracterizan por la incapacidad para desarrollar una respuesta inmune suficientemente protectora, lo que conduce a una mayor susceptibilidad de infecciones. Se presentan por lo general durante la infancia, aunque también pueden manifestarse en la adolescencia y en adultos<sup>(1)</sup>. Las infecciones recurrentes y/o graves son características clínicas importantes de estas patologías, por ello, la detección precoz es fundamental. Un diagnóstico temprano para el tratamiento adecuado y oportuno mejora el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida del afectado. La incidencia varía según la patología de 1:500 a 1:1000000, si se las considera todas juntas puede establecerse una incidencia promedio de 1:2000<sup>(2)</sup>.

Actualmente se describen más de 300 defectos genéticos que causan una IDP, clasificados en 9 categorías propuestas por la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) y Comité de Expertos. Los defectos más frecuentes incluyen: inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral, las deficiencias predominantes de anticuerpos (DPA), defectos congénitos de células fagocíticas y las deficiencias de proteínas del complemento<sup>(3)</sup>. Las DPA representan aproximadamente el 60% de las IDPs y comprenden las siguientes patologías: inmunodeficiencia común variable (CVID), agammaglobulinemia ligada al X (XLA), síndrome de hiper IgM (HIgM), deficiencia de IgA (DIgA), deficiencias de subclases de inmunoglobulinas y de especificidad de anticuerpos. La principal característica de estas deficiencias es la hipogammaglobulinemia, una reducción (menor a 2 desviaciones estándar de la media para la edad) de los niveles séricos de inmunoglobulinas de uno o más isotipos (IgA, IgG, IgM)<sup>(4)</sup>.

La Sociedad Europea (ESID) y el Grupo Panamericano para Inmunodeficiencias Primarias (PAGID) han publicado unos criterios basados en características clínicas y laboratoriales que permiten establecer un diagnóstico definitivo, probable o posible<sup>(5)</sup>. No obstante, la clasificación propuesta por el grupo de expertos IUIS es la más actualizada, la misma ha facilitado el diagnóstico y la atención clínica en pacientes con IDPs, sobre todo en países en desarrollo como el nuestro donde es limitado el acceso a técnicas diagnósticas complejas y métodos como la biología mole-

cular. Basada en fenotipos clínicos e inmunológicos, proporciona algoritmos fáciles de seguir, y examinando las concentraciones séricas de inmunoglobulinas se puede definir con muy buena precisión la deficiencia predominante de anticuerpo<sup>(6,7)</sup>.

Los estudios sobre IDPs son muy escasos en Paraguay, además, la sospecha clínica por parte de los médicos es insuficiente, ya sea por desconocimiento de estas patologías o por considerarlas “muy raras”, también es limitada la disponibilidad y el acceso a las pruebas diagnósticas, todos estos factores contribuyen al subdiagnóstico y subregistro en nuestro país. Con respecto a las DPA, pueden citarse los trabajos de Ferreira et al.<sup>(8,9)</sup> donde estudiaron niveles de inmunoglobulinas en niños con infecciones a repetición encontrando casos de agammaglobulinemias, síndrome de hiper IgM y deficiencia de IgA. Sin embargo, en estos estudios no se evidenció la aplicación de algoritmos diagnósticos y otra limitación sería el tamaño reducido de la muestra evaluada. El objetivo de este trabajo fue estudiar los niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes con infecciones recurrentes y/o graves en busca de DPA y clasificarlas según el algoritmo fenotípico del comité de expertos IUIS, además, se describen las características epidemiológicas de la población estudiada.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño:** Observacional descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

**Población:** fueron estudiados pacientes de 1 a 17 años de edad, de ambos sexos, con historia clínica de infecciones recurrentes y/o graves, remitidos al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) desde enero del 2012 hasta noviembre del 2017.

**Criterios de selección:** se incluyeron pacientes registrados en la base de datos del Departamento de Inmunología del IICS con dosaje de inmunoglobulinas séricas IgA, IgG e IgM y con el dato clínico de infecciones recurrentes y/o graves como: neumonías, otitis, sinusitis, adenopatías, infecciones cutáneas, sepsis, meningitis, abscesos, fiebre sin foco y/o prolongada, enfermedad alérgica. Fueron excluidos pacientes con hipogammaglobulinemias debidas a leucemias, linfomas, mielomas, enfermedad autoin-

mune, inmunodeficiencia secundaria a fármacos, VIH, inmunodeficiencias primarias combinadas.

**Variabes:** los datos de inmunoglobulinas séricas IgA, IgG e IgM fueron obtenidos a partir de la consulta en la base de datos de pacientes. Las determinaciones fueron realizadas por el método de inmunodifusión radial (IDR), empleando placas de la marca Bio-científica S.A. (Buenos Aires, Argentina) y expresando los valores en mg/dl. Los rangos de referencias utilizados corresponden a los establecidos y proveídos por el fabricante del reactivo, los mismos varían según la edad. A los casos identificados de hipogammaglobulinemia se aplicó el algoritmo de diagnóstico fenotípico elaborado y reportado por al comité de expertos IUIS para definir la DPA más probable. Se evaluaron otras variables como edad, sexo, origen (ambulatorio/internado), procedencia (Departamento/Ciudad) y características clínicas de los pacientes.

**Asuntos éticos:** Se respetó la confidencialidad de los datos de los pacientes, los cuales fueron obtenidos mediante una revisión y consulta de los registros, no existiendo riesgo adicional para los sujetos evaluados. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.

**Análisis estadístico:** los datos recopilados fueron almacenados en una hoja de cálculos del programa informático Microsoft Excel versión 8.0 y analizados con el programa estadístico SPSS versión 11.5 para Windows. Se utilizó la estadística descriptiva para resumir los datos; las variables cuantitativas se expresan como promedio y desvío estándar (DS), mientras que, para variables categóricas se recurrió al empleo de porcentaje (%) y frecuencia absoluta (n).

## RESULTADOS

En este estudio fueron evaluados 143 pacientes con infecciones recurrentes y/o graves con edad promedio de  $6 \pm 4$  años, el 54% (77/143) del sexo masculino, el 78% (112/143) fueron pacientes ambulatorios y la mayoría eran de ciudades del Departamento Central del país. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las infecciones respiratorias en un 40% (57/143) y entre ellas la neumonía fue predominante (49/57), además se observaron infecciones cutáneas, fiebre sin foco, abscesos, adenopatías y enfermedad alérgica (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de la población de estudio. (n=143)

Características	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	
Sexo	Femenino	66	46
	Masculino	77	54
Origen	Ambulatorios	112	78
	Hospitalizados	31	22
Procedencia	Asunción	26	18
	Central	90	63
	Otras ciudades	27	19
Manifestación	Infecciones respiratorias	57	40
Clínica	Infecciones cutáneas	28	20
	Fiebre sin foco	19	13
	Abscesos	10	7
	Adenopatías	9	6
	Alergias	7	5
	Otras	13	9

En la evaluación de los niveles séricos de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM, se encontró una frecuencia de 90% (129/143) de pacientes con resultados en el rango considerado de referencia. Para la descripción de sus características, este total fue dividido en subgrupos etarios: niños de 1 a 10 años y adolescentes de 11 a 17 años, considerando que los niveles de inmunoglobulinas séricas varían según la edad. Se observó un predominio de niños de hasta 10 años, donde la mayoría fueron varones. En cuanto a los valores promedios de inmunoglobulinas, para la IgA e IgG se percibió una marcada diferencia al pasar del grupo de niños a adolescentes, en cambio para la IgM, los valores promedios no muestran una diferencia importante entre ambos grupos, no obstante, la media para niños fue inferior que para adolescentes (Tabla 2).

**Tabla 2.** Caracterización de pacientes con niveles normales de inmunoglobulinas séricas. (n=129)

Características	Niños (1-10 años)	Adolescentes (11-17 años)
Frecuencia (%)	104 (81)	25 (19)
Edad (media $\pm$ DS), en años	$4 \pm 3$	$14 \pm 2$
Sexo (M/F)	58/46	12/13
IgA (media $\pm$ DS), en mg/dl	$131 \pm 100$	$226 \pm 119$
IgG (media $\pm$ DS), en mg/dl	$1057 \pm 388$	$1481 \pm 848$
IgM (media $\pm$ DS), en mg/dl	$144 \pm 60$	$158 \pm 80$

%; porcentaje, DS: desviación estándar, M: masculino, F: femenino

La frecuencia encontrada de hipogammaglobulinemias fue de 10% (14/143); en estos pacientes al menos un isotipo de inmunoglobulina resultó inferior al rango de referencia (menor a 2DS de la media para la edad). Se observó igual proporción (7/14) del sexo masculino y femenino, siendo la distribución por edad de 12 niños y 2 adolescentes. A cada caso se aplicó la clasificación fenotípica del comité de expertos IUIS con el propósito de definir el diagnóstico de DPA más probable, se siguió el algoritmo correspondiente teniendo en cuenta los nive-

les de inmunoglobulinas y los datos clínicos. En los pacientes 1 y 2 se observó una disminución marcada de niveles séricos de IgA, IgG e IgM, la diferencia entre ambos fue el recuento de linfocitos B CD19+ inferior a 1% y 6% respectivamente, lo que permitió establecer como DPA probable una XLA en el paciente 1 y una CVID en el paciente 2. En los casos 3 y 4, ambas niñas, también se observó niveles séricos disminuidos de IgA, IgG e IgM, sin embargo, las reducciones no fueron muy marcadas en algunos de los isotipos como en los casos anteriores; a pesar de no contar con datos de recuentos de linfocitos B, considerando sexo y edad de estas pacientes, la DPA más probable es CVID. Por otra parte, en el paciente 5 se observó un valor indetectable de la IgM, lo cual correspondería a una deficiencia selectiva de este isotipo (DSIgM), mientras que, en los pacientes 6 y 7, los valores de IgG resultaron disminuidos, en cuyo caso puede sospecharse una deficiencia de subclases de IgG. La deficiencia de IgA fue otra DPA observada en este estudio; en el paciente 8 la deficiencia podría ser transitoria considerando la edad del niño. En la paciente 9, además de la reducción de IgA se encontró la IgG2 disminuida, lo que indica una DlgA asociada a deficiencia de subclase de IgG. En los pacientes 10, 11 y 12 la deficiencia de IgA observada fue parcial y podría también ser transitoria. Los dos últimos casos de hipogammaglobulinemia (pacientes 13 y 14) presentaron una reducción severa de los niveles séricos de IgA e IgG con IgM aumentada, este fenotipo es compatible con síndrome de hiper IgM (HIgM). La infección recurrente predominante en este grupo de pacientes con hipogammaglobulinemias fue la neumonía en proporción 8/14 (Tabla 3).

**Tabla 3.** Datos y diagnóstico probable de deficiencia predominante de anticuerpos (DPA) en pacientes con hipogammaglobulinemia. (n=14)

ID	Sexo	Edad (años)	IgA (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Datos complementarios	DPA probable
1	M	8	< 28	< 87.1	< 4.7	Neumonía recurrente, CD19=0,7%	XLA
2	M	6	< 11.6	< 55.6	< 2.6	Infecciones a repetición, CD19=6%	CVID
3	F	10	< 10.5	423.1	< 12.1	Neumonías, alergia	CVID
4	F	16	65.3	174.6	25.1	Neumonía recurrente	CVID
5	M	3	306.9	909.5	< 17.6	Alergia	DSIgM
6	M	6	96.8	423.1	159.6	Neumonía recurrente	DlgGs
7	F	7	50.6	468	189	Infecciones a repetición	DlgGs
8	M	3	< 10.5	1514	112.2	Infecciones a repetición	DlgA*
9	F	6	< 10.5	561	159.6	Adenopatías, neumonías, IgG2↓	DlgA/DlgG2
10	F	4	18.3	982.9	57	Infecciones a repetición	DPlgA*
11	F	2	19	934.6	134.8	Alergia	DPlgA*
12	M	1	16.7	468	112.2	Infecciones a repetición	DPlgA*
13	F	5	< 21	< 55.6	> 366.5	Adenopatías, neumonías, CD19=25%	HIgM
14	M	2	< 21	< 55.6	302.9	Neumonía recurrente, CD19=40%	HIgM

F:femenino, M:masculino, <:inferior a, >:superior a, CD19: recuento de linfocitos B, IgG2↓: subclase 2 de IgG disminuida, XLA: agammaglobulinemia ligada al X, CVID: inmunodeficiencia común variable, DlgA: deficiencia de IgA, DPlgA: deficiencia parcial de IgA, \*: transitoria, HIgM: síndrome de hiper IgM, DlgG2: deficiencia de subclase IgG2, DSIgM: deficiencia selectiva de IgM, DlgGs: deficiencia de subclases de IgG, ID: identificación del paciente.

## DISCUSIÓN

En la actualidad están identificadas más de 300 mutaciones génicas asociados a IDPs, que afectan a varios componentes del sistema inmune y con características clínicas e inmunológicas heterogéneas<sup>(5)</sup>. A pesar de los avances en la caracterización molecular de estas patologías, muchos pacientes siguen sin diagnóstico o tienen una detección tardía, con consecuencias clínicas adversas. Un paciente con retraso de diagnóstico de una DPA tiene un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad pulmonar crónica, la probabilidad es de 40% si no son diagnosticados antes de los 10 años de edad<sup>(10)</sup>.

En este trabajo, las manifestaciones clínicas observadas con mayor frecuencia fueron las infecciones respiratorias (57/143) con predominio de neumonías (49/57). Ferreira et al.<sup>(9)</sup> reportaron una proporción 8/17 de neumonías en su estudio de niveles séricos de inmunoglobulinas en niños con infecciones a repetición. Las infecciones sinopulmonares recurrentes son sugerentes de IDPs y las de etiología bacteriana deben orientar a una DPA, sobre todo cuando se manifiestan después de los 6 meses de edad del niño, donde los anticuerpos IgG transferidos de la madre empiezan a decaer<sup>(11,12)</sup>. En la caracterización demográfica, se observó con mayor frecuencia pacientes ambulatorios (112/143); puede suponerse que las infecciones de la mayoría de los pacientes no presentaban la gravedad que requiera hospitalización, o que la indicación médica para dosaje de inmunoglobulinas fue realizada luego del alta del paciente. En proporción 116/143 los pacientes provenían de Asunción o ciudades del Departamento Central; la centralización de los servicios sanitarios públicos, la dificultad para acceder a los mismos, la escasez de especialidades médicas, poco conocimiento y sospecha de estas patologías, falta de laboratorios que realizan pruebas diagnósticas para IDPs, podrían ser los motivos de la escasa afluencia de pacientes desde ciudades retiradas de la capital del país.

En cuanto a los niveles de IgA, IgG e IgM en el grupo de 129 pacientes con valores normales, los promedios y DS obtenidos para el grupo de niños y de adolescentes, muestran buena similitud con los observados en pacientes sanos y reportados como intervalos de referencia<sup>(13,14)</sup>. Se observó un marcado predominio de pacientes de 1 a 10 años de edad; al respecto puede mencionarse que la inmadurez fisiológica del siste-

ma inmune en niños predispone a infecciones recurrentes que hasta cierto punto son consideradas “normales”, cuando las mismas se hacen muy frecuentes, graves, causadas por microorganismos oportunistas, puede tratarse de una IDP, patología que se manifiesta por lo general en los primeros 5 años de vida, aunque también los síntomas pueden iniciarse en la adolescencia o en edad adulta<sup>(15)</sup>. En este punto es importante agregar que, si bien estos pacientes con inmunoglobulinas séricas normales no fueron clasificados en alguna DPA, debe considerarse que el algoritmo elaborado por los expertos IUIS también contempla otras deficiencias de anticuerpos como la de subclases de IgG y las deficiencias de especificidad de anticuerpos (SAD), las cuales no fueron objeto de estudio en este trabajo. La determinación de subclases de IgG sólo está disponible en laboratorios privados y el estudio de SAD aún no se realiza en nuestro país. Otro punto a considerar es que, la manifestación clínica puede orientar hacia una DPA, pero existen características clínicas comunes entre las IDPs, por tanto, si la sospecha persiste y las infecciones o su gravedad no ceden, es conveniente evaluar los demás componentes del sistema inmune<sup>(16)</sup>. Una investigación inmunológica básica incluye el recuento total de células sanguíneas (hemograma), el análisis de subpoblaciones linfocitarias CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ y células NK, los niveles séricos de inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM, junto con las subclases de IgG y la respuesta de especificidad de anticuerpos (tétano, neumococo, haemophilus influenzae)<sup>(15,16)</sup>.

En el presente estudio se determinó una frecuencia de hipogammaglobulinemias del 10% (14/143), resultando como deficiencias más frecuentes la DIgA (5/14) y la CVID (3/14), observándose además un caso de XLA, una DSIGM, 2 casos probables de deficiencia de subclases de IgG y 2 casos de HIgM. Estudios previos de Paraguay, reportaron frecuencias de hipogammaglobulinemias de 19% (8/43) en niños con neumonías a repetición<sup>(8)</sup> y 12% (2/17)<sup>(9)</sup> en niños con infecciones a repetición, en ambos trabajos, la DIgA y HIgM fueron las más frecuentes; no reportaron casos de CVID, XLA ni de otras DPA. En cuanto a trabajos de otros países, Whelan et al.<sup>(11)</sup> observaron, en un total de 49 pacientes con DPA, 31% (15/49) de DIgA y 22% (11/49) de fenotipo compatible a CVID. Otro estudio en niños con infecciones respiratorias recurrentes, reportó una frecuencia de 29% (13/44) de deficiencias predominantes de anticuerpos<sup>(17)</sup>. Se destacan dos

aspectos, primero, la frecuencia de DPA es mayor cuando se estudian poblaciones con infecciones respiratorias a repetición, segundo, las deficiencias de anticuerpos más frecuentes, en la mayoría de las series de pacientes, son la DIgA y la CVID. De hecho, el registro actual de la Sociedad Latinoamericana para Inmunodeficiencias Primarias-LASID (datos disponibles en su página Web en línea) contempla un total de 7877 casos de IDPs reportados desde varios países de Latinoamérica incluyendo a Paraguay; el mayor número de casos corresponde a la deficiencia de IgA con 1423 reportes y a CVID con 1016.

Es importante mencionar que, en este trabajo, además de considerar la clasificación fenotípica IUIS, también se tuvieron en cuenta otras publicaciones sobre el tema en la literatura científica. Así, la Sociedad Europea para Inmunodeficiencias Primarias (ESID) ha definido CVID como niveles reducidos de IgG (por debajo de 2DS de la media para la edad) con disminución de IgA y/o IgM, afectando a mujeres y varones en igual proporción, y la edad de diagnóstico es por lo general superior a los 10 años, en cambio la XLA predomina en varones y se diagnostica por lo general en los primeros 5 años de edad<sup>(18,19)</sup>. En cuanto a la deficiencia de IgA, el criterio diagnóstico actual es de valores inferiores a 7 mg/dl en niños mayores de cuatro años, es decir, podría ser transitoria antes de dicha edad<sup>(20)</sup>. Además, la DIgA puede ser parcial en caso de valores superiores a 7 mg/dl pero inferiores al rango de referencia para la edad; la sugerencia es realizar un seguimiento al paciente y repetir la medición luego de los 4 años de edad del niño<sup>(4,20)</sup>. Otro punto es que la DIgA puede ser selectiva o puede estar asociada a una deficiencia de subclases de IgG o de especificidad de anticuerpos. Con relación a la DSIGM y a la deficiencia aislada de subclases de IgG, cabe resaltar que el algoritmo 2015 de los expertos IUIS no las contemplaba, pero debido a los reportes de casos en los últimos años, el algoritmo IUIS 2017 ya las incluye. En los casos de que solo el isotipo IgG resulte disminuido, se precisa del estudio de las subclases IgG1, IgG2, IgG3 para definir el diagnóstico<sup>(6,7)</sup>.

## CONCLUSIONES

La frecuencia de hipogammaglobulinemia observada en este estudio concuerda con trabajos previos realizados en Paraguay, no obstante, se aportan datos nuevos como la identificación de casos de DPA clasificados mediante un algoritmo

internacional, y la detección de estas deficiencias en adolescentes, ya que los antecedentes en nuestro país incluyen solo a niños.

El predominio de casos de CVID y deficiencia de IgA coincide con datos de otros países que reportan a ambas como las más frecuentes. Finalmente, se reite-

ra la importancia de sospechar estas patologías en pacientes con infecciones repetitivas, graves, que no responden a terapias convencionales o son causadas por microorganismos oportunistas, y solicitar el estudio de inmunoglobulinas séricas para un diagnóstico oportuno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel ME, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:883-96.
2. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol*, 2007;27(5):497-502.
3. Picard C, Gaspar B, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J, et al. International Union of Immunological Societies:2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on Inborn of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38:96-128.
4. Torabi Sagvand B, Mirminachi B, Abolhassani H, Shokouhfar T, Keihanian T, Amirzargar A, et al. IgG anti-IgA antibodies in pediatric antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;4(43):403-8.
5. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clin Immunol*. 1999;93(3):190-7.
6. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):727-38.
7. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Chatila T, Crow Y, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38:129-143.
8. Ferreira L, Martinez C, Picagua E, Carpinelli MM, Rovira C, Gimenez V. Evaluation of serum immunoglobulin levels in children with repetitive pneumonias. *Mem Inst Investig En Cienc Salud*. 2009;7(2):21-15.
9. Ferreira L, Picaguá E, Martínez C, Carpinelli MM, Rovira C, Giménez V. Serum Immunoglobulin Levels in Children with Recurrent Infections. *Pediatr. (Asunción)*. 2010;37(2):123-6.
10. Ballow M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helbert M, et al. Immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2009;58:14-22.
11. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeedy SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol*. 2006;26(1):7-11.
12. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(5):1186-1205.
13. Stoop JW, Zegers BJ, Sander PC, Ballieux RE. Serum Immunoglobulin levels in Healthy Children and Adults. *Clin. exp. Immunol*. 1969;4:101-112.
14. Steihm ER, Fudenberg HH. Serum levels of Immunoglobulins in health and disease. A survey. *Pediatrics*. 1966;715-727.
15. Saltter MA, Gennery AR. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3):389-96.
16. Sanabria D, Giménez V, Carpinelli MM, Martínez de Cuellar C. Estallido respiratorio de neutrófilos por las técnicas del nitroazul tetrazolio (NBT) y dihidrorodamina (DHR) en niños con sospecha clínica de enfermedad granulomatosa crónica (EGC). *Pediatr. (Asunción)* 2017; 44(1):49-55.
17. Pérez M, Fundora H, Notario M, Rabaza J, Hernández M, Rodríguez A. Factores de riesgo inmunoepidemiológicos en niños con infecciones respiratorias recurrentes. *Revista Cubana de Pediatría*. 2011;83(3):225-235.
18. Ogershok PR, Hogan MB, Welch JE, Corder WT, Wilson NW. Spectrum of illness in pediatric common variable immunodeficiency. *Asthma Immunol* 2006; 97(5):653-6.
19. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007; 27(3):308-16.
20. Rojas-Torres DS, Bastidas-Yaguana DK, Sierra-Santos L, Aguilar-Shea AL. Importancia del déficit selectivo de inmunoglobulina A. *Semergen*. 2014; 40(3):e65-e68.