



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**“Estudio de las principales poblaciones linfocitarias en sangre en pacientes con sospecha de inmunodeficiencia.”**

**“Study of the main lymphocyte populations in blood in patients with suspected immunodeficiency.”**

**Autor/a: D<sup>a</sup> Cristina Beatriz Gutiérrez Crespo**

**Director/es: D. Marcos López Hoyos**

**D. David San Segundo Arribas**

**Santander, Junio de 2022**





## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 ¿Qué es la Citometría de flujo?	6
1.2 ¿Cómo funciona la citometría de flujo?	6
1.3 Limitaciones de la citometría de flujo	7
1.4 Análisis de datos	9
1.5 Aplicaciones de la Citometría de Flujo en Inmunología Clínica	10
2. OBJETIVOS	18
3. MATERIAL Y MÉTODO	18
4. RESULTADOS	19
4.1. Descripción de la Cohorte estudiada	19
4.2. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID	24
4.2.1. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con Autoinmunidad	24
4.2.2. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con Infecciones previas	27
4.2.3. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con historia de enteropatías previas	29
4.2.4. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con historia de citopenias previas	31
4.2.5. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con historia de tumores	34
5. DISCUSIÓN	36
6. CONCLUSIONES	43

7. GLOSARIO	45
8. BIBLIOGRAFÍA	46
9. AGRADECIMIENTOS	52
10. ANEXOS	53

## RESUMEN

La citometría de flujo (CMF) es una herramienta que nos permite caracterizar fenotípicamente poblaciones celulares y expresión de moléculas fundamentales en la respuesta inmunitaria. Mediante la combinación de distintos marcadores cuantificamos las distintas subpoblaciones de células T y B, así como otras células de la respuesta inmunitaria. Esta tecnología se ha establecido como un instrumento clave en la investigación y seguimiento de los pacientes con inmunodeficiencias (IDs). Entre enero de 2017 y diciembre de 2021 se seleccionó una muestra de 458 pacientes que presentaban al menos un estudio y análisis de inmunofenotipo mediante CMF en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) con el objetivo de describir y correlacionar los hallazgos clínicos típicos de estas ID con los estudios de CMF realizados en los pacientes en seguimiento por ID según los criterios de clasificación de la Unión Internacional de la Sociedad Inmunológica (IUIS, 2019). Las ID primarias (IDP) más prevalentes en este análisis han sido las ID por deficiencia de anticuerpos (Acs), entre las que destacan la Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV), el Déficit Selectivo de IgA (DSIgA), Déficit Selectivo de Subclases IgG (DSSIgG), Hipogammaglobulinemia, Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) o Síndrome de Bruton.

Los resultados que se registran han sido similares con la Clasificación de la IUIS (2019) y, también con la frecuencia de estas IDs estudiada en distintos registros tanto nacionales como internacionales. En este trabajo se profundiza y describen las correlaciones existentes entre la distribución de las poblaciones celulares medidas por CMF y los fenotipos de infección, autoinmunidad, citopenias, tumores y enteropatías propios de las IDP.

**Palabras clave:** Citometría de Flujo (CMF). Inmunodeficiencia (ID). Clasificación de la IUIS. Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV). Fenotipo clínico.

## **ABSTRACT**

Flow cytometry (FCM) is a tool that allows the phenotypic characterization of cell populations and the expression of essential molecules in the immune response. By combining different markers, we quantify the different subpopulations of T and B cells, as well as other cells of the immune response. This technology has been established as a key instrument in the investigation and follow-up of patients with immunodeficiencies (IDs). Between January of 2017 and December of 2021, a sample of 458 patients with at least one study and one immunophenotype analysis using FCM at Marques de Valdecilla University Hospital (HUMV) was selected, with the objective of describing and analyzing the possible clinical association in these IDs of the FCM studies performed. IDs were evaluated according to the classification criteria of the International Union of Immunological Societies (IUIS, 2019). The humoral deficiency of antibodies was the most prevalent in this study, among which are the Common Variable Immunodeficiency (CVID), Selective IgA deficiency (IgASD), Selective IgG-subclass deficiency (IgGSSD), Hypogammaglobulinemia, X-linked Agammaglobulinemia (X-LA) or Bruton agammaglobulinemia.

The results registered are equivalent to those described in the IUIS classification (2019) as well as the frequency of these IDs described in several registers both at national and international level. This project deepens and describes the existing correlations between the distribution of cell populations measured by CMF and different phenotypes: infection, autoimmunity, cytopenias, tumors and typical enteropathies of PIDs.

**Key words:** Flow cytometry (FCM). Immunodeficiency (ID). IUIS classification. Common Variable Immunodeficiency (CVID). Clinical phenotype.

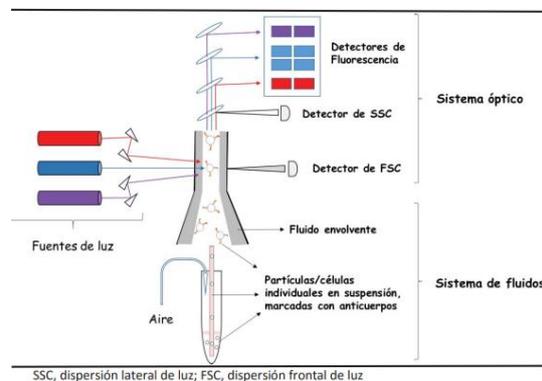
# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. ¿Qué es la citometría de flujo?

La CMF es una herramienta que permite la cuantificación rápida de las células en fase líquida y su caracterización por tamaño y complejidad (a través de la dispersión frontal y lateral de un haz de láser). Además, con la utilización de Acs monoclonales conjugados a fluorocromos, nos permite caracterizar fenotípicamente a dichas células mediante antígenos (Ags) de superficie, así como poder clasificar en subpoblaciones en función de marcadores constitutivos, de linaje, de activación, etc. Además, también nos permite analizar componentes intracelulares, factores de transcripción, citocinas, y realizar estudios de proliferación, y de ciclo celular. Esta tecnología nos ha permitido avanzar mucho en la monitorización del sistema inmunitario en los últimos años, así como establecerse como una herramienta clave en el escrutinio y seguimiento de los pacientes con IDs(1,2).

## 1.2. ¿Cómo funciona la citometría de flujo de flujo?

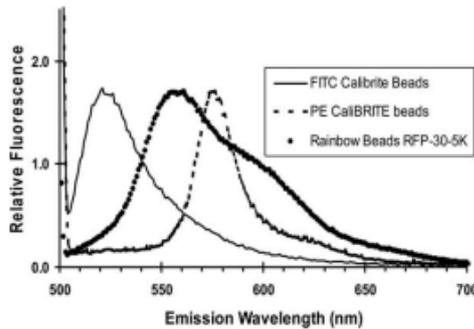
Las muestras que se utilizan son fundamentalmente de sangre por lo que los citómetros hacen pasar las células suspendidas en esta muestra a través de un circuito llevándolas a una cámara de flujo, denominada celda de flujo laminar, sobre la que incide un láser y se detecta tanto la fluorescencia emitida por los fluorocromos como la dispersión de la luz de las células. Esta información en forma de fotones es recogida y almacenada por los sistemas de detección que posteriormente se transformaran en datos electrónicos que son almacenados, para realizar el análisis(3).



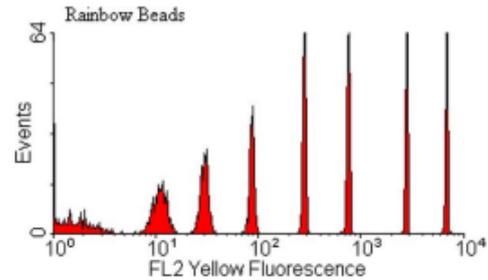
**Figura 1.** Representación de un citómetro de flujo y su funcionamiento.

Los datos analíticos que obtenemos los podemos representar linealmente en forma de histograma (un parámetro) o en “dot-plot” (dos parámetros), de tal forma que en las representaciones veremos, según la intensidad de la fluorescencia, la expresión del Ag reconocido por el Ac monoclonal. En los dot-plot, se representa la combinación de 2 parámetros, de esta manera se puede establecer una región o “gate” para seleccionar subpoblaciones que expresen diferentes Ags. Y así seleccionar las diferentes subpoblaciones celulares en función de la expresión o no de Ags de linaje(4).

Para comprobar el correcto funcionamiento de los láseres del equipo se utilizan (beads o microsferas) perlas. Estas están teñidas por fluorocromos que se unen a los Ac y estos posteriormente se excitan para cada uno de estos láseres específicamente. Estas perlas están teñidas con un fluorocromo específico o con una combinación de ellos. Son de gran utilidad pues calibran y compensan las fluorescencias(5–7).



**Figura 2.** Muestra el espectro de emisión de las microesferas (beads) teñidas en la superficie con dos fluorocromos utilizados habitualmente, fluoresceína (FITC) y ficoeritrina (PE), y el espectro de un bead marcada con múltiples fluorocromos.



**Figura 3.** En este histograma podemos observar la fluorescencia de unas microesferas marcadas con diferentes intensidades de fluorescencia para calibrar y monitorizar el rendimiento del citómetro.

En los estudios de CMF se utilizan diversos métodos de tinción para el procesamiento de las muestras, tanto para la superficie celular como intracelular(5,8).

A. Tinción de la superficie celular(5,9,10):

**A.1. Tinción-lisis- no lavado:** se utiliza cuando se necesita un recuento de células no adulteradas, pero pueden presentar un alto background.

**A.2. Tinción-lisis-lavado:** aporta la mejor discriminación de la señal, sin embargo, el lavado puede ser un problema ya que supone pérdida de las células de la muestra.

**A.3. Lisis-Tinción-lavado:** este método se utiliza cuando la concentración celular tiene que ser ajustada antes de la tinción o cuando se necesita retirar glóbulos rojos de la muestra.

**A.4. Sin tinción-ni lavado:** esta técnica se utiliza cuando se necesita la numeración de subpoblaciones leucocitarias.

B. Tinción intracelular:(5) con esta tinción podemos evaluar epítomos, proteínas, modificaciones epigenéticas de moléculas que se encuentran en el citoplasma o factores de transcripción nucleares. Por lo tanto, para ello se necesita que la muestra se permeabilice y así los Ac o marcadores puedan atravesar el citoplasma y las membranas nucleares. Para poder permeabilizar las membranas es necesario fijar los Ac a su Ag diana y para ello se utilizan soluciones de fijación basadas en formaldehído o etanol(11,12).

1.3. Limitaciones de la Citometría de Flujo

1.3.1 Limitaciones del citómetro

El primer factor que puede afectarnos a los resultados de nuestro estudio es la configuración y la calibración de los parámetros de los instrumentos que se utilizan para el análisis de las muestras para que estas sean reproducibles y comparables. En la

actualidad no existe un consenso universal para esto, además cada laser, tinción o Ac utilizado varía, por esta razón se debe proponer unos estándares para poder aplicarlo de forma más unificada y objetiva, y poder comparar datos en estudios de metaanálisis. Además de esto también puede ser útil el llamado “proceso control” con el cual se pretende verificar todos los pasos realizados durante el ensayo.

### 1.3.2 Procesamiento de las muestras

A pesar de que este método es práctico, muy sensible y rápido debemos tener en cuenta algunos factores para obtener datos objetivos y realistas. Los factores que más afectan para obtener resultados fiables en los ensayos clínicos son la manipulación de las muestras, la configuración de instrumentos y el análisis de datos, analizaremos cada uno de ellos posteriormente. Para poder utilizar la CMF en los estudios clínicos, los laboratorios deben revisar estrictamente cada uno de ellos y se proponen modelos que hoy en día no están consensuados internacionalmente para disminuir las variables que podamos encontrar en cada laboratorio(13).

Debemos conocer como recoger y procesar estas para preservar su viabilidad y función sin comprometerlas. Para ello debemos tener en cuenta otros factores que afectan a la recolección de muestras sanguíneas y por lo tanto a las células que contienen, como la variación circadiana(13–15), si toman anticoagulantes(13,16,17), el tiempo que pasa desde que se recogen hasta que se analizan en los laboratorios pues puede afectar a la cuantificación de muchos grupos celulares teñidos con marcadores más lábiles(18), o el uso de la centrifugación por gradiente de concentración. Para evitar estos problemas se propone una solución y es la criopreservación de las muestras(19–21), aunque esto también puede afectar a las muestras. Finalmente, es importante tras este proceso comprobar la viabilidad de las muestras(22).

### 1.3.3 Controles de Marcaje

Se utilizan marcajes que pueden introducir variabilidad en las muestras y los factores que pueden influir en su rendimiento son el tiempo y la temperatura a la que deben guardarse, el tipo y la cantidad de fluorocromo (que puede variar lote a lote) utilizado en los marcadores de superficie celular(23). Así, por otra parte, también se utilizan marcajes intracelulares para el estudio de citoquinas o de la fosforilación de moléculas señalizadas y cuyo protocolo de marcaje puede introducir alguna. Para solucionar este problema, o reducir el número de variabilidad se ha demostrado que el uso de fluorocromos en tándem (conjugados comerciales de dos fluorocromos)(24) que logran una emisión a una mayor longitud de onda, por lo tanto, lo hace más específico y sensible. Sin embargo, muchos de estos son muy lábiles a la presencia de la luz(22).

Otra forma de evitar la variabilidad en los resultados es utilizar células como control. Es realmente importante distinguir la expresión de un Ag-positivos de la ausencia de expresión de un antígeno Ag-negativos en una población determinada para poder medir bien la población de células positivas. Para evitar el ruido de fondo, la autofluorescencia, tienen que establecerse controles adecuados(25).

La autofluorescencia es la fluorescencia intrínseca de la célula debido a componentes celulares que emiten fluorescencia al incidir el láser del citómetro. Para su control y

evitar este *background*, se debe pasar por el citómetro células sin marcaje para establecer la cantidad de autofluorescencia que se recoge en cada detector (canal).

Para evitar esta variabilidad hay varias opciones de controles de expresión. Dentro de este control podemos utilizar diferentes técnicas como(5,26):

- El **control de la propia célula**.
- El llamado **“control-isotipo”** que son Ac de la misma clase, pero con una especificidad a Ag que no se encuentran en la célula que queremos estudiar.
- Por otra parte, tenemos el **“control isoclónico”** que es adecuado cuando tenemos un Ac con una combinación de fluorocromos conjugado con un exceso de otro Ac que no se une a los Ag de la célula.
- También tenemos el **“control negativo interno”** que son poblaciones de células pero que no expresan el Ag estudiado.
- Y, al contrario, el **“control positivo interno”** que se trata de poblaciones de células del espécimen que si presentan el Ag que se quiere estudiar.
- La técnica Control **“Fluorescence minus one”** (FMO) donde se añaden todos los Acs del panel menos el que se quiere estudiar. Este control se utiliza para valorar cómo interfiere en la señal de fluorescencia la combinación de los otros Ac(25).

#### 1.4. Análisis de datos

Otro factor que puede alterar el resultado de las muestras son los análisis de datos, después de realizar todos los ensayos los programas de software que recopilan esta información muchas veces utilizan para los fluorocromos comerciales los llamados **“automatic gating software”** o **“Dynamic gates”** que pretende eliminar las decisiones subjetivas del operador durante el estudio(7,27), y todos los gates que hemos obtenido eliminar las variables que hayan podido ser introducidas durante el estudio(5,22).

El objetivo actual con el uso de CMF es desarrollar estrategias para minimizar la subjetividad del operador que realiza el análisis, así como mejorar la reproducibilidad de estos, siendo también muy importante que los diseñadores de softwares de los CMF deben pulir y afinar las instrucciones e indicaciones para el mejor uso de estas herramientas. Por esto se propone la utilización de plantillas de análisis universales(5) para desarrollar softwares que estén basados en los mismos parámetros, documentos y modelos y así los resultados sean más objetivos y reproducibles(22).

No existe un consenso universal, y aunque, en la actualidad se pretende establecer uno, en todos los estudios de CMF se debe realizar una descripción general del experimento, mencionar detalladamente la muestra, así como proporcionar información detallada del instrumento y de los análisis. Todos estos factores que hemos mencionado suponen una barrera para la utilización de CMF en la clínica ya que puede haber resultados poco reproducibles o datos con mucha variación. Esto es un problema tanto para estudios individuales que quieran publicar sus estudios como para estudios multicéntricos. Por esta razón se han propuesto 3 modelos para poder reducir estas tasas de error. El primer modelo que se propone es el **“modelo remoto”** que consiste en establecer los protocolos antes de realizar el estudio, su ventaja es que se está más cerca de los

pacientes y, por lo tanto, se minimiza el tiempo de manejo de la muestra. Sin embargo, en cada laboratorio puede haber variaciones de protocolos y por lo tanto encontraremos variación en los resultados. El segundo modelo del que se habla es el “modelo central” en el que todas las muestras obtenidas en diferentes lugares se envían a un laboratorio central que se encarga de procesarlas. Como ventaja tiene la estandarización del procedimiento y de los instrumentos. Sin embargo, el tiempo que tardan en llegar esas muestras puede dañarla. Y por último, tenemos el “modelo mixto”, en el que las muestras se analizan y manejan en los laboratorios locales bajo un procedimiento estandarizado y posteriormente se envían los datos a un laboratorio central que se encargará de recopilar la información y revisar que todos los pasos han sido realizados correctamente, además de realizar un entrenamiento a los laboratorios locales para la estandarización del procedimiento, validación y distribución de los reactivos que se van a utilizar y calibrar los instrumentos que se utilizaran en cada laboratorio local(22).

### 1.5. Aplicaciones de la Citometría de Flujo en Inmunología Clínica

- Inmunofenotipaje
- Determinación de la producción de citoquinas intracelulares.
- Estudios de la función celular como proliferación, viabilidad o análisis del ciclo celular, citotoxicidad.
- Estudio de moléculas de superficie e intracelulares con importantes funciones inmunitarias.
- Estudio de poblaciones raras.

La CMF tiene numerosas aplicaciones en la clínica y su introducción se ha convertido en una poderosa herramienta para evaluar vías importantes de la inmunidad adaptativa e innata. Este trabajo se centra en los pacientes con ID y es la aplicación clínica en que nos centraremos. Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un conjunto de patologías causadas por alteraciones en el número y/o función de los elementos y mecanismos implicados en el sistema inmunitario. La CMF permite realizar un recuento y capacidad funcional de subpoblaciones de linfocitos gracias a la detección inmunológica de marcadores de linfocitos T y B(28).

Estas IDP debido a los defectos del sistema inmunitario conducen a una mayor susceptibilidad a padecer infecciones, y a un aumento de la recurrencia de las mismas, incluso la probabilidad de presentar más ingresos por las mismas, así como una desregulación inmunitaria que lleva a padecer con más probabilidad neoplasias, tanto sólidas como líquidas, asimismo presentan enfermedades autoinmunes, enteropatías o citopenias. Estas 5 patologías son características de estos pacientes con IDP, así mismo, intentaremos buscar la correlación entre estas y los valores de poblaciones linfocitarias analizadas por la CMF.

Las IDP son un grupo muy heterogéneo de enfermedades debidas a mutaciones en genes implicados en la maduración o función de los diversos componentes del sistema inmunitario. Se han descrito más de 300, siendo las ID humorales las más frecuentes(29).

Aunque el estudio genético es necesario para la confirmación de la ID, el estudio por CMF puede orientar al diagnóstico en muchos de los casos. A continuación, se describen los principales grupos de IDP según la clasificación IUIS, con sus principales características inmunológicas.

#### 1.5.1. Deficiencia de Anticuerpos

Esta patología se caracteriza por de la deficiencia o ausencia de células B. Y, por lo tanto, la disminución o defecto de la producción de Acs como IgA, IgG y/o IgM. Esta patología la podemos dividir en dos grupos principales:

- Por una parte, tenemos el primer grupo donde las **células B están completamente ausentes**, y todos los isotipos de inmunoglobulinas (Ig) están disminuidos. En esta agrupación encontramos infecciones recurrentes muy graves.

Dentro de este podemos destacar el síndrome XLA o también llamada agammaglobulinemia de Bruton. Es una enfermedad congénita y de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X. Se caracteriza por la ausencia de células B circulantes y una disminución importante de las Ig séricas debido a mutaciones en el gen BTK(30), dicha mutación influye en la maduración normal de linfocitos B, por lo que se bloquea su desarrollo en médula ósea y no se detectan linfocitos B en sangre. Este síndrome está muy relacionado con infecciones recurrentes, así como con patologías enteropáticas (29,31)

- Por otra parte, tenemos el segundo grupo donde los **niveles de células B >1%**. En este grupo se encuadran las hipogammaglobulinemias que presentan una reducción de la cantidad de células B determinadas por la CMF utilizando Acs que reconocen Acs constitutivos de células B como de CD19, CD20, CD21, etc(32).

Sin embargo, dentro de este subgrupo también podemos distinguir otro síndrome la IDCV, la cual se caracteriza por el déficit de Acs y la mayor susceptibilidad a infecciones crónicas y recurrentes, así como trastornos linfoproliferativos y cáncer(33). Estos pacientes presentan un numero normal o bajo de células B. Las células B las podemos dividir en 3 grandes grupos basadas en la expresión de CD27 e IgD/IgM: vírgenes o naive (CD27<sup>-</sup>IgD<sup>+</sup> IgM<sup>+</sup>), memoria IgM (CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup> IgM<sup>+</sup>) y memoria con cambio de isotipo (CD27<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup> IgM<sup>-</sup>). La mayoría de los pacientes con IDCV presentan una disminución de las células B de memoria con cambio de isotipo(34,35)

Por último, la deficiencia de Ig aisladas, las cuales también es muy común encontrarla en la población como: DSIGa, DSSIGg, déficit selectivo de IgG (DSIGg), déficit de cadena kappa, etc.

III. Predominantly Antibody deficiencies. a: Hypogammaglobulinemia	
IgG, IgA and/or IgM ↓↓	
Exclude second causes: drugs [Hx], myeloma [bone marrow], lymphoma, Ig loss (not hypo-IgM) in urine, gastro-intestinal or skin. → B Lymphocyte (CD19+) enumeration (CMF)	
Bc absent	Bc >1 %
Severe bacterial infection. All Ig isotypes decreased. <b>X-Linked Agammaglobulinemia, BTK.</b> Some patients have detectable Ig. ProBc: NI <b>AR:</b> <b>μ heavy chain Def. IGHM</b> <b>Igα def*. CD79A, Igβ def*. CD79B</b> <b>BLNK def*. BLNK, A5 def*. IGLL1,</b> ProBc: NI <b>E47 transcription factor def*. TCF3</b> Severe, failure to thrive. <b>α85 def*. PIK3R1.</b> Cytopenia, ProBc; <b>p110δ def*. PIK3CD.</b> Autoimmune complications. <b>ZIP7 def*. SLC39A7.</b> Early onset infections. Infiltrating dermatosis, thrombocytopenia <b>ΔD</b> <b>E47 transcription factor def*. TCF3.</b> <b>Hoffman syndrome*. TOP2B.</b> Facial dysmorphism, limb anomalies	<b>Common Variable Immunodeficiency Phenotype</b> <b>CVID with no gene defect specified.</b> Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease <b>Activated p110δ syndrome (APDS) AD.</b> Severe bacterial infections. Lymphadenopathy, lymphoproliferation, lymphoma. Reduced memory Bc and increased transitional Bc. <b>PIK3CD GOF.</b> EBV+ CMV viremia, autoimmunity. <b>PIK3R1.</b> Developmental delay. <b>PTEN Deficiency (LOF)*. PTEN.</b> AD. Lymphoproliferation, Autoimmunity. Developmental delay. <b>ARHGEP1 deficiency**.</b> <b>ARHGEP1.</b> Recurrent infections, bronchiectasis. <b>SH3BP1 deficiency**.</b> <b>SH3BP1 (CIN85).</b> XL. Severe bacterial infections. <b>SEC61A1 deficiency.*</b> <b>SEC61A1.</b> AD. Severe recurrent respiratory tract infections <b>RAC2 deficiency**.</b> <b>RAC2.</b> AR. Recurrent sinopulmonary infections, poststreptococcal glomerulonephritis; urticaria. Some have selective IgA def.
<b>CD20 deficiency**.</b> <b>CD20.</b> Recurrent infections. Low IgG, NI or elevated IgM and IgA. <b>TAC1 deficiency. TNFRSF13B (TAC1).</b> AD or AR. Variable clinical expression and penetrance for monoallelic variants. <b>BAFF receptor deficiency*. TNFRSF13C (BAFF-R).</b> Variable clinical expression. Low IgG and IgM. <b>TWEAK deficiency**.</b> <b>TWEAK (TNFSF12).</b> AD. Pneumonia, bacterial infections, warts, thrombocytopenia. Neutropenia. Low IgM and A, lack of anti-pneumococcal antibody. <b>IRF2BP2 deficiency**.</b> <b>IRF2BP2.</b> Recurrent infections, possible autoimmunity and inflammatory disease. Hypogammaglobulinemia, absent IgA.	<b>CD19 deficiency*.</b> <b>CD19.</b> Recurrent infections, may have glomerulonephritis. <b>CD81 deficiency*.</b> <b>CD81.</b> Recurrent infections, may have glomerulonephritis. Phenocopy of CD19 deficiency. <b>CD21 deficiency*.</b> Recurrent infections. Low IgG, impaired anti-pneumococcal response. <b>TRNT1 deficiency. TRNT1.</b> Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay. B cell deficiency and hypogammag. <b>NFKB1 deficiency. NFKB1.</b> AD. Recurrent sinopulmonary infections, COPD, EBV proliferation, autoimmune cytopenias, alopecia and autoimmune thyroiditis. Ig NI or ↓, Bc ↓ or NI, ↓ memory Bc. <b>NFKB2 deficiency. NFKB2.</b> AD. Recurrent sinopulmonary infections, alopecia and endocrinopathies (e. central adrenal insufficiency). Low Bc. <b>IKAROS haploinsufficiency. IKZF1.</b> AD. Recurrent sinopulmonary infections; increased risk of ALL, autoimmunity. Decreased pro-Bc, low or normal Bc reducing levels with age. <b>ATP6AP1 deficiency. ATP6AP1.</b> XL. Hepatopathy, leukopenia, low copper. Variable Ig findings. <b>Mannose-oligosaccharide glucosidase deficiency (MOGS)*. MOGS (GCS1).</b> Low bacterial and viral infections in comparison to the level of hypogammaglobulinemia, severe neurologic disease, also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb).

Figura 4. Tabla descriptiva de la hipogammaglobulinemia.

[Fuente]: Clasificación fenotípica de la IUIS de 2019 para IDPs.

III. Predominantly Antibody deficiencies. b: Other Antibody deficiencies		
<b>Severe Reduction in Serum IgG and IgA with Normal or elevated IgM and Normal Numbers of Bc: Hyper IgM Syndromes</b>	<b>Isotype, Light Chain, or Functional Deficiencies with Generally NI Numbers of Bc</b>	<b>High Bc numbers due to constitutive NF-κB activation</b>
<b>AID deficiency. AICDA.</b> AR or AD. Bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers. NI memory Bc, but lacking somatic hypermutation in AR form.	<b>Selective IgA deficiency. Unknown.</b> May be asymptomatic. Bacterial infections, autoimmunity mildly increased. Very low to absent IgA with other isotypes normal, normal subclasses and specific antibodies.	<b>CARD11 GOF.</b>  <b>CARD11.</b> AD. BENTA syndrome
<b>UNG deficiency. UNG.</b> Enlarged lymph nodes and germinal centers.	<b>Transient hypogammaglobulinemia of infancy. Unknown.</b> Usually not associated with significant infections, normal ability to produce antibodies to vaccine antigens. IgG and IgA decreased.	Splenomegaly,  lymphadenopathy,  poor vaccine responses.
<b>INO80 def*. INO80.</b> Severe bacterial infections.	<b>IgG subclass deficiency with IgA deficiency. Unknown.</b> Recurrent bacterial infections. May be asymptomatic. Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclasses.	
<b>MSH6*. MSH6.</b> Family or personal history of cancer. Variable IgG defects, increased IgM in some, NI Bc, low switched memory Bc.	<b>Isolated IgG subclass deficiency. Unknown.</b> Usually asymptomatic, a minority may have poor antibody response to specific antigens and recurrent viral/bacterial infections. Reduction in one or more IgG subclass.	
	<b>Specific antibody deficiency with normal Ig levels and normal B cells. Unknown.</b> Reduced ability to produce antibodies to specific antigens. Ig: NI.	
	<b>Ig heavy chain mutations and deletions. Mutation or chromosomal deletion at 14q32.</b> May be asymptomatic. One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent.	
	<b>Kappa chain deficiency*. IGKC.</b> Asymptomatic. All immunoglobulins have lambda light chain.	
	<b>Selective IgM deficiency. Unknown.</b> Pneumococcal / bacterial infections. Absent serum IgM.	

Figura 5. Tabla descriptiva de otros tipos de déficits de Ig.

[Fuente]: Clasificación fenotípica de la IUIS de 2019 para IDPs.

### 1.5.2. Afectación de la inmunidad celular y humoral. Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)

En esta entidad se engloba la forma más severa de las IDP. El hecho de llamarla combinada es que se encuentra afectada tanto la inmunidad celular como la humoral. Se caracteriza por la ausencia total de células T y un mal funcionamiento de las células B. Se puede orientar al diagnóstico de IDCS mediante CMF, al realizar un inmunofenotipo de las subpoblaciones linfocitarias mayoritarias: linfocitos T, B y NK. En dicho estudio nos podemos encontrar con los siguientes perfiles:

- **T<sup>-</sup>B<sup>-</sup>NK<sup>-</sup> IDCS** orienta hacia el diagnóstico de disgenesia reticular o deficiencia de Adenosina Desaminasa (ADA).
- **T<sup>-</sup>B<sup>-</sup>NK<sup>+</sup> IDCS** sugiere ID por mutaciones que afectan de los genes activadores de la recombinación de RAG1 y RAG2, Artemisa, ADN ligasa IV y Cernunnos.
- **T<sup>-</sup>B<sup>+</sup>NK<sup>-</sup> IDCS** que se observa en la deficiencia en la cadena gamma común de receptores de citocinas ligada a X (X-IDCS) o el déficit de JAK3 (con herencia Autosómica Recesiva).
- **T<sup>-</sup>B<sup>+</sup>NK<sup>+</sup> IDCS** perfil compatible con las deficiencias de IL-7R $\alpha$ , CD3 $\delta$ , CD3 $\epsilon$  y CD3 $\zeta$ (34,36,37)

**Figura6.** Tabla descriptiva de la IDCS. Caracterizada por la afectación de la inmunidad celular y humoral. Ausencia de células T y mal funcionamiento de las células B.

[Fuente]:  
Clasificación fenotípica de la IUIS de 2019 para IDPs.

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity. (a) Severe combined immunodeficiencies SCID, defined by CD3 T cell lymphopenia*.			
CD19 NL : SCID T- B+		CD19 ↓ : SCID T-B-	
SCID T-B+NK-	SCID T-B+NK+	SCID T-B-NK-	SCID T-B-NK+
XL, CD 132 def $\gamma$ c deficiency IL2RG	IL7R $\alpha$ . IL7R No $\gamma/\delta$ T cells: CD3 $\delta$ * . CD3D CD3 $\epsilon$ * . CD3E CD3 $\zeta$ ** . CD3Z NI $\gamma/\delta$ T cells : CD45* PTPRC LAT def* . LAT. Typical SCID or CID with adenopathy, splenomegaly, autoimmunity. High Ig.	ADA def . ADA Chondrosteral dysplasia, deafness, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects Reticular dysgenesis. AK2 Neutropenia, deafness. Some have anemia and thrombocytopenia. Activated Rac2 defect* . RAC2, AD GOF Recurrent bacterial and viral infections, lymphoproliferation; neutropenia	Microcephaly ? Yes No Radiation sensitivity - With facial dysmorphism: DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def* . NHEJ1. - Without facial dysmorphism: DNA PKcs def* PRKDC Variable Ig levels Increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells RAG 1/2 def (RAG1/ RAG2) DCLRE1C def (ARTEMIS). + Radiation sensitivity
	Coronin-1A def* . CORO1A Detectable Winged helix def* . FOXN1. Severe infections; abnormal thymic epithelium; congenital alopecia, nail dystrophy, neural tube defect. Ig: decreased .Tc: Very low.		

### 1.5.3. Síndrome de hipergammaglobulinemia M (HiperIgM)

Este síndrome engloba diferentes patologías con concentraciones normales o anormalmente elevadas de IgM y disminución o falta de otras Ig séricas, como IgA e IgG. Se trata de mutaciones involucradas en la vía de CD40-CD40L, necesaria para la cooperación entre los linfocitos T y B e inducir su maduración (recombinación de células B y la hipermutación somática). La mutación más frecuente causante del SDR de HiperIgM se encuentra en el gen CD40L con herencia recesiva ligada al cromosoma X. Estos pacientes son muy susceptibles a desarrollar numerosas infecciones de bacterias y oportunistas, desarrollar neutropenia, así como neoplasias. Esto indica la importancia de la función de las células T en el mantenimiento de la inmunidad. Mediante la CMF podemos valorar la expresión de CD40L en las células B, monocitos o células dendríticas (34)(38).

### 1.5.4. IDP con características asociadas o sindrómicas.

Dentro de este grupo podemos encontrar síndromes muy variados que se caracterizan según los genes afectados y tendrán una repercusión clínica diferente. A destacar tenemos:

- Síndrome de DiGeorge (SDG) (delección 22q.11.2): la forma más grave de este síndrome consiste en la ausencia total de timo, malformación de las glándulas paratiroides, afectación congénita del corazón y retraso en el

desarrollo cognitivo. El SDG tiene un patrón de herencia autosómico dominante y esta causado por la delección en el cromosoma 22q11(39). Los pacientes que se pueden ver afectados tienen una deficiencia variable de células T desde una forma incompleta hasta una completa. Mediante CMF se pueden cuantificar los LT CD3+ TCRalfa/beta, que se desarrollan en el timo y permite la subclasificación del SDG(40) (34).

- Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) y Trombocitopenia ligada al cromosoma X (TLX) WAS es una IDP ligada al cromosoma X de tipo recesiva. Se caracteriza por eczema, trombocitopenia e ID tanto humoral como celular, así como un aumento del riesgo de padecer neoplasias hematológicas(41). El WAS es causado por la mutación en el gen WAS que codifica WASp. Esta misma mutación también la presenta tanto la TLX como la neutropenia ligada al cromosoma X. Los As monoclonales utilizados en CMF contra WASp son útiles para el cribado en pacientes con sospecha de XLT y WAS(28,34,42).

IIa. CID with associated or syndromic features			
Congenital thrombocytopenia	DNA Repair Defects other than those listed in Table 1: Karyotype	Immunosseous dysplasias	Thymic Defects with Additional Congenital Anomalies
<p><b>XI. Wiskott-Aldrich Sd or XLTrombocytopenia/WAS</b> [209] Recurrent bacterial and viral infections; bloody diarrhea; eczema; lymphoma; autoimmune disease; IgA nephropathy; vasculitis. Small platelets; Decreased IgM. Low antibody to polysaccharides; often increased IgA and IgE. NB: XLT: Progressive decrease in numbers; Low Tc responses to anti-CD3. Patients with XLT thrombocytopenia have later onset of complications and more favorable life expectancy but eventually develop similar complications as observed in WAS.</p> <p><b>AK: WAP deficiency*</b> WAP1, WAS protein absent. v: small platelets; increased IgE. Bc: NI to low. Tc: Reduced; defective lymphocyte responses to anti-CD3.</p> <p><b>AK: Defective Arp2/3 mediated Rho GTPase signaling</b> ARPC2B. Recurrent invasive infections, colitis, vasculitis. Mild thrombocytopenia, normal sized platelets; autoantibodies [ANA, ANCA]; eosinophilia. High IgE and IgA.</p>	<p><b>Carriage Hair Hypotrichosis/EMMP</b> Short-limbed dwarfism with neophthal dysplasia, sparse hair; bone marrow failure; autoimmunity; susceptibility to lymphoma and other cancers; repaired spermatogenesis; neuronal dysplasia of the prostate. Ig: M or v. Tc: Varies from v to NI (SD) to NI; impaired lymphocyte proliferation.</p> <p><b>Schriber Sd SMARCA1</b> Short stature, osteopenia, epiphyseal dysplasia, BSGR, nephropathy, bacterial, viral, fungal infections; may present as XLD; bone marrow failure. Tc: v.</p>	<p><b>AD: Reproductive, cardiac, malformation, vitreous, immunodeficiency, facial dysmorphism, intellectual disability, Ig: Normal or decreased, Tc: Low/May have low TREC, a NB: D10e9g1 deletion/defectual Sd. Chr22q11.2 deletion Sd. 27q11.20.</b></p> <p><b>13q11.2 deficiency, F81</b></p> <p><b>Chromosome 20p13-p14 deletion Syndrome, 11p13-p14del. 40.</b> Renal dysfunction; renal dysplasia/dysplasia; growth retardation; facial dysmorphism; cardiac defects may be present.</p> <p><b>AD: CHARGE Sd CHEF, CHARGE</b> Cerebellum, heart anomaly, choanal atresia, bilateral deafness, genital and/or anal malformations, CME.</p> <p><b>AD: CHARGE Sd CHEF, CHARGE</b> Cerebellum, heart anomaly, choanal atresia, bilateral deafness, genital and/or anal malformations, CME. Normal or decreased Tc. Chromosomal normal; responses to Psk may be decreased.</p> <p><b>Jacobson Sd 11q23del1</b> Recurrent respiratory infections, multiple warts, facial dysmorphism, growth retardation, lymphopenia, low NK. Blood and/or marrow Bc: Hypogammaglobulinemia.</p>	
<p><b>Ataxia telangiectasia, ATM</b> Ataxia; telangiectasia; lymphoma/leukemia and other malignancies; increased osteoporosis; increased autoimmunity; chromosomal instability and translocations. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Tc: Progressive decrease; abnormal profile to Mitogens.</p> <p><b>Nijmegen breakage Sd NBS1</b> Microcephaly; bird-like face; lymphoma; solid tumors; increased autoimmunity; chromosomal instability. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Bc: Varies by reduced. Tc: Progressive decrease.</p> <p><b>Bloom Sd BLM</b> Short stature; bird-like face; sun-sensitive erythema; marrow failure; leukemia; lymphoma; chromosomal instability. Low Ig.</p> <p><b>PMSE2 def. PMSE2</b> Café-au-lait spots; lymphoma; colorectal carcinoma, brain tumors, HDM and abnormal antibody responses. Reduced Bc; switched and non-switched.</p>	<p><b>MPOX1 Deficiency, MPOX1</b> Recurrent bacterial infections, lymphadenopathy. Spontaneous epiphyseal dysplasia, HSG, retinal dystrophy, facial dysmorphism; v: microcephaly, short stature. Ig: v; specific antibodies variably decreased.</p> <p><b>Immunodeficiency with centromere instability and facial anomalies: IC19, DNMT3B; IC2: ZBTB24; IC3: CCG47; IC4: NBS1</b> Facial dysmorphism; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; malignancies. Cytopenia; multiradial configurations of chromosomes 1,5,16; no DNA breaks. Ig: Hypogammaglobulinemia. Tc: and Bc: decreased or NI.</p> <p><b>MCM4 def. MCM4</b> Viral infections EBV/HSV, VZV short stature Bc; lymphoma; Adrenal failure; NK: low number and function.</p>	<p><b>AD: CHARGE Sd CHEF, CHARGE</b> Cerebellum, heart anomaly, choanal atresia, bilateral deafness, genital and/or anal malformations, CME.</p> <p><b>AD: CHARGE Sd CHEF, CHARGE</b> Cerebellum, heart anomaly, choanal atresia, bilateral deafness, genital and/or anal malformations, CME. Normal or decreased Tc. Chromosomal normal; responses to Psk may be decreased.</p> <p><b>Jacobson Sd 11q23del1</b> Recurrent respiratory infections, multiple warts, facial dysmorphism, growth retardation, lymphopenia, low NK. Blood and/or marrow Bc: Hypogammaglobulinemia.</p>	
<p><b>RNPS168 def. (RIDDL Sd) RNPS168</b> Short stature; mild defect of motor control to ataxia; normal intelligence; learning difficulties; mild facial dysmorphism to microcephaly; increased autoimmunity. Low IgE or IgA.</p> <p><b>POE1 (Polymerase epsilon subunit 1) deficiency (PES syndrome), POE2</b> Recurrent respiratory infections; meningitis; facial dysmorphism, leuko, short stature. Low IgM; lack of antibody to PPS. Low memory Bc. Decreased Tc proliferation.</p> <p><b>POE12 (Polymerase epsilon subunit 2) deficiency**</b> POE12. Recurrent infection, disseminated BCG infections, autoimmunity (type 1 diabetes, hypothyroidism), facial dysmorphism; low Ig. Very low Bc; lymphopenia; lack of TREC; absent proliferation of antigens.</p> <p><b>NBS1 def. NBS1</b> Severely lung disease (possibly viral); thymic hypoplasia; Chromosomal breakage; radiation sensitivity. Ig: Decreased Ab responses to PPS, normal IgG, IgA, normal to elevated IgE. Tc: low, poor responses to mitogens and antigens.</p> <p><b>Ligase I deficiency, LIG1</b> Recurrent bacterial and viral infections; growth retardation; sun sensitivity; lymphoma; radiation sensitivity. Macrocytic red blood cells. Hypogammaglobulinemia. Reduced Ab response. Lymphopenia; increased sIgE; decreased mitogen response.</p> <p><b>GNK1 def. GNK1, HNR</b> Neutropenia, NK cells very low. Tc and Bc: low or normal. High IgA, Low IgE and IgM.</p> <p><b>BMPS2 (Hbbs def) ERCC1L2, AR</b> Facial dysmorphism; microcephaly; learning difficulties. Bone marrow failure.</p>	<p><b>MPOX1 Deficiency, MPOX1</b> Recurrent bacterial infections, lymphadenopathy. Spontaneous epiphyseal dysplasia, HSG, retinal dystrophy, facial dysmorphism; v: microcephaly, short stature. Ig: v; specific antibodies variably decreased.</p> <p><b>Immunodeficiency with centromere instability and facial anomalies: IC19, DNMT3B; IC2: ZBTB24; IC3: CCG47; IC4: NBS1</b> Facial dysmorphism; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; malignancies. Cytopenia; multiradial configurations of chromosomes 1,5,16; no DNA breaks. Ig: Hypogammaglobulinemia. Tc: and Bc: decreased or NI.</p> <p><b>MPOX1 Deficiency, MPOX1</b> Recurrent bacterial infections, lymphadenopathy. Spontaneous epiphyseal dysplasia, HSG, retinal dystrophy, facial dysmorphism; v: microcephaly, short stature. Ig: v; specific antibodies variably decreased.</p> <p><b>Immunodeficiency with centromere instability and facial anomalies: IC19, DNMT3B; IC2: ZBTB24; IC3: CCG47; IC4: NBS1</b> Facial dysmorphism; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; malignancies. Cytopenia; multiradial configurations of chromosomes 1,5,16; no DNA breaks. Ig: Hypogammaglobulinemia. Tc: and Bc: decreased or NI.</p> <p><b>MPOX1 Deficiency, MPOX1</b> Recurrent bacterial infections, lymphadenopathy. Spontaneous epiphyseal dysplasia, HSG, retinal dystrophy, facial dysmorphism; v: microcephaly, short stature. Ig: v; specific antibodies variably decreased.</p> <p><b>Immunodeficiency with centromere instability and facial anomalies: IC19, DNMT3B; IC2: ZBTB24; IC3: CCG47; IC4: NBS1</b> Facial dysmorphism; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; malignancies. Cytopenia; multiradial configurations of chromosomes 1,5,16; no DNA breaks. Ig: Hypogammaglobulinemia. Tc: and Bc: decreased or NI.</p>	<p><b>AD: CHARGE Sd CHEF, CHARGE</b> Cerebellum, heart anomaly, choanal atresia, bilateral deafness, genital and/or anal malformations, CME.</p> <p><b>AD: CHARGE Sd CHEF, CHARGE</b> Cerebellum, heart anomaly, choanal atresia, bilateral deafness, genital and/or anal malformations, CME. Normal or decreased Tc. Chromosomal normal; responses to Psk may be decreased.</p> <p><b>Jacobson Sd 11q23del1</b> Recurrent respiratory infections, multiple warts, facial dysmorphism, growth retardation, lymphopenia, low NK. Blood and/or marrow Bc: Hypogammaglobulinemia.</p> <p><b>AD: CHARGE Sd CHEF, CHARGE</b> Cerebellum, heart anomaly, choanal atresia, bilateral deafness, genital and/or anal malformations, CME.</p> <p><b>AD: CHARGE Sd CHEF, CHARGE</b> Cerebellum, heart anomaly, choanal atresia, bilateral deafness, genital and/or anal malformations, CME. Normal or decreased Tc. Chromosomal normal; responses to Psk may be decreased.</p> <p><b>Jacobson Sd 11q23del1</b> Recurrent respiratory infections, multiple warts, facial dysmorphism, growth retardation, lymphopenia, low NK. Blood and/or marrow Bc: Hypogammaglobulinemia.</p>	

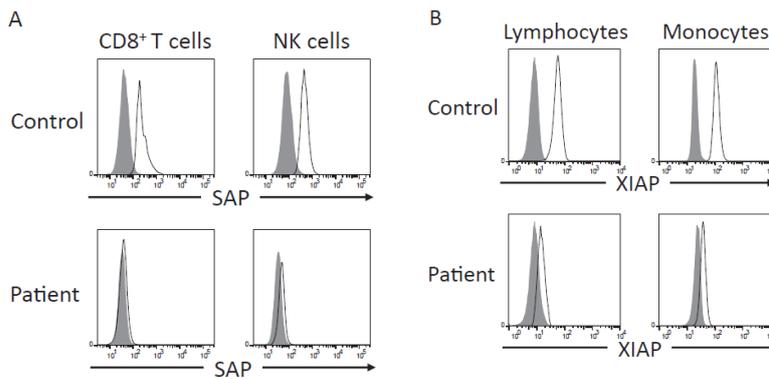
Figura7. Tabla descriptiva de las IDs con características asociadas o sindrómicas.

[Fuente]: Clasificación fenotípica de la IUIS de 2019 para IDP.

### 1.5.5. Enfermedades de desregulación del sistema inmune.

Dentro de este grupo nos encontramos con varios síndromes que son más frecuentes y podemos destacar:

- Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (SXLP): Este síndrome se debe a una disminución de los linfocitos T y células NK y aparece tras una infección del virus Epstein-Barr. Se caracteriza por linfocitosis hemofagocítica e hipogammaglobulinemia, con o sin linfoma. Este síndrome lo podemos diferenciar en dos según el gen afectado. En primer lugar, está el XLP tipo 1 (XLP1) causado por mutaciones en el gen SH2D1A que codifica la proteína asociada a SLAM (SAP). Y en segundo lugar tenemos el tipo 2 (XLP2) causado por mutaciones en el gen XIAP o BIRC4 que codifica XIAP. Mediante la CMF podemos detectar las proteínas intracelulares SAP y XIAP para la identificación de estos pacientes(28,34,43,44).

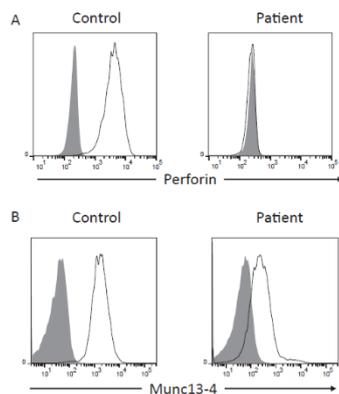


**Figura 8. Histograma de la expresión de la proteína SAP y XIAP por citometría de flujo.**

Estudio de expresión de SAP en las células T CD8+ y CD56+ NK (A). Estudio de expresión de XIAP en monocitos y linfocitos (B)

\*El histograma sombreado corresponde con el control de isotipo[10].

- **Linfocitosis hemofagocítica familiar (LHF):** Es un grupo de trastornos que se caracterizan por la falta de control inhibitor y de muerte dirigida que provocan la proliferación descontrolada de las células T citotóxicas y las células NK, esto provoca la producción excesiva de citocinas y acumulación de células T activadas y macrófagos en diferentes órganos. En esta patología podemos ver deficiencias en la perforina, que correspondería al LHF tipo 2(45), se puede valorar con CMF la expresión de la perforina en células NK CD56<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> y en las células T CD8<sup>+</sup>. También encontramos el LHF3 que presenta deficiencias en MUNC13-4 y con la CMF se puede valorar su expresión en plaquetas. También es útil para el diagnóstico de esta patología la evaluación de la liberación de gránulos citolíticos mediante la expresión de CD107a por células T citotóxicas o células NK(28,34,46)



**Figura 9. Histograma del estudio de expresión de proteínas en pacientes con sospecha de linfocitosis hemofagocítica familiar.** Comparación de la expresión de Perforina en un control y un paciente con LHF-2 (A). Comparación de la expresión de Munc13-4 en un control y un paciente con LHF-3 (B)

\*El histograma sombreado corresponde con el control de isotipo. [10]

IV. Diseases of immune dysregulation. a : Hemophagocytic Lymphohistiocytosis HLH & EBV susceptibility			
Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)		Susceptibility to EBV	
<b>Hypogammaglobulinemia:</b> Partial albinism. Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation). Bc and Tc: N.	<b>Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndromes:</b> Fever, HSM, cytopenias, Ni Bc. Increased activated Tc. Decreased to absent NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation). <b>Perforin deficiency (FHL2). PRF1.</b> <b>UNC13D / Munc13-4 deficiency (FHL3). UNC13D.</b> <b>Syntaxin 11 deficiency (FHL4). STX11.</b> <b>STXBP2 / Munc18-2 deficiency (FHL5). STXBP2.</b> Enteropathy	<b>RASGRP1 deficiency* . RASGRP1.</b> Recurrent pneumonia, herpes virus infections, EBV associated lymphoma. Decreased NK cell function; high IgA, Bc and Tc. Poor activation, proliferation, motility. <b>CD70 deficiency* . CD70 (TNFSF7).</b> Hodgkin lymphoma, autoimmunity in some patients. Reduced IgM, IgA, IgG (75%) and reduced Ag-specific Ab response (50%). Bc poor antibody and memory responses. Tc low Treg, poor activation and function. <b>CTPS1 deficiency. CTPS1.</b> Recurrent/chronic bacterial and viral infections (EBV, VZV), EBV lymphoproliferation, B cell non-Hodgkin lymphoma. Tc: poor proliferation to Ag	<b>EBV associated HLH</b> <b>XL, XLP1, SH2D1A.</b> Clinical and immunologic features triggered by EBV infection: lymphoproliferation, Aplastic anemia, Lymphoma. Hypogammaglobulinemia, Absent iNKt cells. Impaired NK cell and CTL cytotoxic activity. Reduced Memory B cells. SAP deficiency (FCM).
<b>Oricell Sd type 2. RAB27A.</b> Fever, HSM, cytopenias; Specific hair shaft anomaly	<b>FAAP24 deficiency* . FAAP24.</b> EBV-driven lymphoproliferative disease. Increased activated Tc. Failure to kill autologous EBV transformed Bc. Ni NK cell function. <b>SLC7A7 deficiency. SLC7A7.</b> Lymphocytic interstitial pneumonia, bleeding tendency, alveolar proteinosis. Hyper-inflammatory response of macrophages. Ni Tc and NK cell function.	<b>CD137 deficiency* . TNFRSF9.</b> EBV lymphoproliferation, B cell lymphoma, chronic active EBV infection. Low IgA and IgG, poor response to antigens, decreased T cell proliferation. <b>RLTR (CARML2) deficiency. RLTR.</b> Recurrent bacterial, fungal and mycobacterial infections, viral warts, molluscum and EBV lymphoproliferative and other malignancy. atax. Ig M to J, poor T dependent antibody response. Ni Bc: Tc: ↓ Treg, high CD4, poor function.	<b>XL, XLP2, XIAP.</b> Splenomegaly, lymphoproliferation, Colitis, IBD, hepatitis. Hypogammaglobulinemia, Low iNKt cells, Increased T cells susceptibility to apoptosis, to CD95 and enhanced activation-induced cell death (AICD). Normal NK and CTL cytotoxic activity. XIAP del (FCM)
<b>Hermansky Putlak sd type 2. AP3B1.</b> Recurrent infections, pulmonary fibrosis, increased bleeding, neutropenia; Specific hair shaft anomaly.	<b>Hermansky-Putlak syndrome, type 10** . AP3D1.</b> Oculofacial albinism, severe neutropenia, recurrent infections, seizures, hearing loss and neurodevelopmental delay.	<b>AR. CD27 deficiency - CD27 (TNFRSF7).</b> Features triggered by EBV infection, aplastic anemia, low iNKt lymphoma. Low Ig	
	<b>XL magnesium EBV and megaloblastosis (XMEV)* . MAGT2.XL.</b> EBV infection, lymphoma, viral infections, respiratory and GI infections. Glycosylation disorder. Some patients can present with neurological manifestations. Low CD4 Low recent thymic emigrant cells, poor proliferation to CD3. High B cells, high DN T cells.		
	<b>PRKCD deficiency* . PRKCD.</b> Recurrent infections, EBV chronic infection, lymphoproliferation, SLE-like autoimmunity (myositis and antiphospholipid Sd) Low IgG, Low memory Bc, high CD8 Bc.		

Figura 12. Tabla descriptiva de las enfermedades de desregulación del sistema inmune.

[Fuente]: Clasificación fenotípica de la IUIS de 2019 para IDP.

- **Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS):** Se trata de una patología que se caracteriza por una homeostasis errática de linfocitos que conlleva una linfoproliferación crónica no maligna, citopenia en varios linajes y un mayor riesgo de linfomas malignos(47). En la mayor parte de los pacientes se encuentran mutaciones en genes que regulan la vía extrínseca de muerte celular programada mediada por Fas (FAS), el ligando de Fas (FASL) y caspasa-10 (CASP10). Los pacientes con ALPS se caracterizan por linfadenopatías crónicas, junto a una expansión de células T TCRα/β+CD4-CD8- circulantes, denominadas células DNT(28,34).
- **Síndrome de Inmunodeficiencia, Poliendocrinopatía, Enteropatía, ligado a X (IPEX):** Es un síndrome ligado al cromosoma X. Se caracteriza por la presencia de mutaciones en el gen FOXP3, afectando a la función de las células T reguladoras CD4+ y elevada expresión de CD25+(48). Estas células se caracterizan por el control de la respuesta en procesos autoinmunes. Mediante CMF se puede estudiar el nivel de expresión de CD25, así como del factor de transcripción FOXP3. Los pacientes con SDR IPEX presentan un número bajo o ausente de células T reguladoras. El cuadro clínico incluye enteropatía severa, endocrinopatías como diabetes o tiroiditis y dermatitis eccematosa. Así como predisposición a infecciones y mayor riesgo de linfomas(34,43).
- **Haploinsuficiencia de CTLA4 y deficiencia de LPS responsive beige-like anchor Protein (LRBA) :** La molécula CTLA4 es expresada por células T activadas y transmite una señal inhibitoria a estas. Estos pacientes muestran una expresión reducida de CTLA4 en células de T CD4+ y FOXP3+ activadas. Esta mutación también se ha encontrado en pacientes con IDCV e IPEX con clínica de enteropatía y citopenias(49,50). Por otra parte, LRBA también comparte manifestaciones clínicas con IDCV e IPEX. Un denominador común de estas dos patologías son las infecciones recurrentes y enfermedades linfoproliferativas debido a la aparición temprana de autoinmunidad severa. LBRA está localizado en las vesículas endosomales junto con CTLA4. La

deficiencia de LRBA aumenta el recambio de CTLA4, lo que provoca la disminución de niveles de la proteína CTLA4 y en FOXP3b que es un regulador y de la activación convencional de células T. La co-localización de estos dos genes pueden explicar el defecto común de ambos(34,51).

IV. Diseases of immune dysregulation. b: Syndromes with Autoimmunity and Others	
Syndromes with Autoimmunity	
Increased CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> TCR αβ <sup>+</sup> (double negative (DN) T cells) ?	
No: Regulatory T Cell Defects ?	
No	Yes
<p><b>Yes: ALPS Lymphoproliferative Sd</b> Chronic adenopathy, Splenomegaly, defective lymphocyte apoptosis.</p> <p><b>ALPS-FAS: TNFRSF6</b> AD or AR. Autoimmune cytopenias, increased lymphoma risk, IgG and IgM not increased, elevated serum FasL, IL-10, vitamin B12.</p> <p><b>ALPS-FASLG, TNFRSF6, AR</b> Autoimmune cytopenias, SLE, soluble FasL is not elevated</p> <p><b>ALPS-Caspase8<sup>+</sup>, CASP8</b> AD. Bacterial and viral infections, Hypogammaglobulinemia, Defective lymphocyte activation, Slightly increased DN1 cells.</p> <p><b>FADD deficiency** FADD</b> AR. Functional hyposplenism, bacterial and viral infections, recurrent episodes of encephalopathy and liver dysfunction.</p>	<p><b>IL10 deficiency** IL10</b> AR. Folliculitis, recurrent respiratory disease, arthritis, No functional IL-10 secretion.</p> <p><b>IL12R deficiency.</b> AR. Folliculitis, recurrent respiratory disease, arthritis, lymphoma. <b>IL12RA</b> Leukocytes unresponsive to IL-12. <b>IL12RB</b> Leukocytes unresponsive to IL12, IL-23, IL28A, IL28B, IL29</p> <p><b>NFAT5 haploinsufficiency** NFAT5</b> AD. Recurrent Staphylococcal infections. Decreased memory B- and plasmablasts.</p> <p><b>TGFB1 deficiency** TGFB1</b> AR. Recurrent viral infections, microcephaly, and encephalopathy. Decreased T cell proliferation in response to anti-CD3</p> <p><b>ROR1 deficiency** ROR1</b> AR. Recurrent infections, progressive polyarthritis. Low Tc, low or no Bc.</p>
<p><b>Autimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dysplasia (APECED)</b> (A2P1).</p> <p><b>AIRE, AIV</b> AD. Hypoparathyroidism, hypothyroidism, adrenal insufficiency, diabetes, gonadal dysfunction and other endocrine abnormalities, chronic mucocutaneous candidiasis, dental enamel hypoplasia, alopecia, enteropathy, pernicious anemia.</p>	<p><b>FOXP3 immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX)</b>, <b>FOXP3</b>, Autosomal recessive, enteropathy, early onset diabetes, thyroiditis, hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema, elevated IgE, IgM, IgA and/or impaired function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3 regulatory T cells (Treg).</p> <p><b>CTLA4 deficiency** CTLA4</b> AR. Lymphoproliferation, autoimmunity, impaired Tc proliferation. No CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells with impaired function of Treg cells.</p> <p><b>CTLA4 deficiency (ALPS)</b> <b>CTLA4</b> AD. Autoimmune cytopenias, enteropathy, interstitial lung disease, acute lymphoid lymphocytic infiltration, recurrent infections. Impaired function of Treg, Tc and Bc decreased.</p> <p><b>LRBA deficiency** LRBA</b> AR. Recurrent infections, inflammatory bowel disease, autoimmunity. Reduced IgG and IgM in most. Low or normal numbers of Bc. Normal or decreased CD4 numbers, Tc dysregulation.</p> <p><b>STAT3 GOF mutation, STAT3</b> AD. Lymphoproliferation, solid organ autoimmunity, recurrent infections. Enhanced STAT3 signaling, leading to increased Th17 cell differentiation, lymphoproliferation and autoimmunity. Decreased Tregs and impaired function. Tc and Bc decreased.</p> <p><b>RAG1 deficiency, RAG2</b> AD. Lymphocytic colitis, sinopulmonary infections. Impaired memory Bc development. Progressive Tc lymphopenia.</p> <p><b>CD122 deficiency, IL2RB</b> AR. Lymphoproliferation, lymphadenopathy, HSM, AHA, dermatitis, enteropathy, Hypogammaglobulinemia, recurrent oral (EBV, CMV) infections.</p> <p><b>CD28 deficiency** CD28</b> AR. Enteropathy, autoimmune polyarthritis, recurrent infections. Low Tc, low or normal Bc.</p> <p><b>FERMT3 deficiency, FERMT3</b> AR. Dermatitis (congenital blistering, skin atrophy, photosensitivity, skin fragility, and scaling), intracutaneous accumulation of IgG, IgM, IgA, and C3 in colloid bodies under the basement membrane.</p>
<p><b>Tripartite Peptidase II Deficiency** TPP2</b> AR. Variable lymphoproliferation, severe autoimmune cytopenias, hypogammaglobulinemia, recurrent infections. Decreased Tc and Bc.</p> <p><b>JAK1 GOF** JAK1</b> AD GOF. HSM, eosinophilic enteritis, thyroid disease, poor growth, viral infections, Eosinophilia.</p> <p><b>FcRI2b deficiency, FcRI2B</b> AR. Chronic skin ulcers, eczema, infections. Auto-antibodies common.</p>	

Figura 11. Tabla descriptiva de las enfermedades de desregulación del sistema inmune.

[Fuente]: Clasificación fenotípica de la IUIS de 2019 para IDP.

### 1.5.6. Fenocopias de IDP asociadas con Auto-anticuerpos

- **Candidiasis mucocutánea crónica (CMC):** Se caracteriza por padecer C. Albicans presentando de forma persistente o infecciones recurrentes de la piel, las uñas y las mucosas(52). Estos pacientes tienen disminución de niveles de células Th17. Su causa son mutaciones con ganancia de función en STAT1, que derivan en un bloqueo de la diferenciación de linfocitos Th17 que están involucrados en la respuesta a patógenos extracelulares(53). El análisis de CMF permite identificar a las células Th17 por sus marcadores de superficie CD4+ y receptor de quimiocinas CCR6+CXCR3- además de estudiar los niveles elevados de STAT1 fosforilados que persisten tras la estimulación IFN-g de monocitos de pacientes con aumento de función en STAT1(34,54,55).

X. Phenocopies of PID	
Associated with Somatic Mutations	Associated with Auto-Antibodies
<p>Splenomegaly, lymphadenopathy, autoimmune cytopenias. Defective lymphocyte apoptosis.</p> <p><b>ALPS-SFAS</b> (somatic mutations in <b>TNFRSF6</b>) / <b>ALPS-FAS</b> (ALPS type Im)</p> <p><b>RALD. RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease.</b> (ALPS Like); <b>N-RAS GOF, K-RAS GOF</b> Sporadic; granulocytosis, monocytosis/ALPS-like</p> <p><b>Cryopyrinopathy.</b> (Muckle-Wells /CINCA/NOMID-like syndrome). <b>NLRP3</b>. Urticaria-like rash, arthropathy, neurological symptoms</p> <p><b>Hyper eosinophilic syndrome due to somatic mutations in STAT5b. STAT5b. GOF.</b> Atopic dermatitis, urticarial rash, diarrhea. Eosinophilia.</p>	<p><b>Chronic mucocutaneous candidiasis</b> (isolated or with APECED syndrome) <b>AutoAb to IL-17 and/or IL-22.</b> Endocrinopathy, chronic mucocutaneous candidiasis /CMC. Germ-line mutation in <b>AIRE</b></p> <p><b>Adult-onset immunodeficiency with susceptibility to mycobacteria. Auto-Ab to IFN-g.</b> Mycobacterial, fungal, salmonella, VZV infections /MSMD or CID.</p> <p><b>Recurrent skin infection. AutoAb to IL-6.</b> Staphylococcal infections / <b>STAT3 deficiency</b></p> <p><b>Pulmonary alveolar proteinosis . AutoAb to GM-CSF.</b> Pulmonary alveolar proteinosis, cryptococcal meningitis, disseminated nocardiosis/CSF2RA deficiency</p> <p><b>Acquired angioedema . AutoAb to C1 inhibitor.</b> Angioedema /C1 inhibitor deficiency</p> <p><b>Atypical Hemolytic Uremic Syndrome . AutoAb to Factor H.</b> Spontaneous activation of the alternative complement pathway</p> <p><b>Thymoma with hypogammaglobulinemia (Good syndrome). AutoAb to various cytokines.</b> Invasive bacterial, viral or opportunistic infections, autoimmunity, PRCA, lichen planus, cytopenia, colitis, chronic diarrhea. No B cells.</p>

Figura 12. Tabla descriptiva de las fenocopias de IDP asociadas a autoanticuerpos.

[Fuente]: Clasificación fenotípica de la IUIS de 2019 para IDP.

1.5.7. Defectos congénitos del fagocito (defectos funcionales).

- Enfermedad granulomatosa crónica (EGC): Esta patología es causada por defectos en el complejo de la NADPH oxidasa(56), responsable de la respiración fagocitaria que genera anión superóxido y otras especies reactivas de oxígeno. Hay mutaciones del complejo NADPH (gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox y p40phox) que están asociadas a las formas autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X. La más frecuente es la forma ligada al X (gp91phox). Su diagnóstico se estimando la producción de superóxido y se evalúa mediante citometría tras la oxidación de la dihidrorodamina en rodamina (compuesto fluorescente) que es fácilmente detectable en el citómetro. La clínica de esta patología está caracterizada por la aparición de más infecciones debido a que la función bactericida de los fagocitos se ve muy afectada(43).

V. Congenital defects of phagocyte. b : Functional defects		No Syndrome associated: DHR assay (or NBT test) ?	
Syndrome associated		Normal	Abnormal
<p><b>Cystic fibrosis.</b> <i>CFTR, AR</i></p> <p>Pancreatic insufficiency, Respiratory infections, elevated sweat chloride</p>	<p><b>Leukocyte adhesion deficiency</b></p> <p>Skin infections evolve to large ulcers. Leukocytosis with neutrophilia (WBC &gt; 25000)</p> <p><b>LAD I.</b> <i>ITGB2</i></p> <p>Delayed cord separation with omphalitis+++; no pus formation, lack of inflammation is observed in infection area. Periodontitis leads to early loss of teeth. Severity of the disease correlates with the degree of deficiency in CD18 (FCM). (WBC 20,000–150,000 with 60–85 % neutrophils)</p>	<p><b>GATA2 def. GATA2, AD.</b></p> <p>Susceptibility to Mycobacteria, Papilloma Viruses, Histoplasmosis, Lymphedema. Alveolar proteinosis, myelodysplasia/ AML/ CMML, Multi lineage cytopenias. Low NK.</p>	<p><b>CGD:</b> Early onset of severe and recurrent infections (lungs, lymph nodes, skin), and eventually inner structures (liver, spleen, bones, brain, and +++ hepatic abscess). Autoinflammatory phenotype, IBD</p> <p>Granulomata obstructing respiratory, urinary or gastrointestinal tracts. Inflammatory bowel disease (Crohn's like disease) and perianal disease : up to 30 %</p> <p>Pathogens : typically catalase negative bacillaria (<i>S. aureus</i> and gram-negative bacilli, <i>Aspergillus</i>, <i>Candida</i>); other: <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Chromobacterium violaceum</i>, <i>Nocardia</i>, and invasive <i>Serratia marcescens</i>. In developing countries, BCG : adverse effects in up to 20 %.</p> <p>Microscopic granulomas:</p> <p><i>XL CGD: CYBB</i> (gp91<sup>PMN</sup>) <i>NOF1</i> (p47<sup>PMN</sup>), AR <i>CYBA</i> (p22<sup>PMN</sup>), AR <i>NOF4</i> (p67<sup>PMN</sup>), AR <i>NOF2</i> (p67<sup>PMN</sup>), AR <i>CYBC1</i><sup>TM</sup>, AR</p>
<p><b>Papillon-Léfavre. CTSC.</b></p> <p>Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis in some patients</p>	<p><b>LAD II (Congenital disorder of glycosylation, type II) <i>SLC35C1</i></b></p> <p>Recurrent infections. Mild LAD type 1 features with hh-blood group, growth retardation, developmental delay, facial dysmorphism (depressed nasal bridge).</p>	<p><b>Pulmonary alveolar proteinosis.</b> <i>CSF2RA, AR. CSF2RB*, XL.</i></p> <p>Affected cells: Alveolar macrophages. Affected function: GM-CSF signaling</p>	<p><b>Rac2 def*, RAC2</b> Poor wound healing, LAD phenotype (leukocytosis).</p> <p><b>G6PD def Class I. G6PD.</b> Infections.</p>
<p><b>Localized juvenile periodontitis.</b> <i>FPR1.</i></p> <p>Periodontitis only</p>	<p><b>LAD III</b> <i>FERMT3</i></p> <p>Severe bacterial infections and severe bleeding disorder. Platelet aggregation assay.</p>		
<p><b>β-Actin. <i>ACTB</i></b></p> <p>Mental retardation, short stature</p>			

Figura 13. Tabla descriptiva de los defectos congénitos del fagocito, en concreto los defectos funcionales.

[Fuente]: Clasificación fenotípica de la IUIS de 2019 para IDP.

Las IDP aquí expuestas no son todas las conocidas y recogidas en la Clasificación de la IUIS, pero son las más prevalentes dentro de la práctica clínica y las más descritas(34).

2. OBJETIVOS

- Revisión de historias clínicas de los pacientes con sospecha de IDs seguidas en la Consulta de Inmunología del HUMV.
- Describir los hallazgos clínicos más frecuentes en los pacientes con IDs.
- Correlacionar los estudios de CMF realizados en los pacientes en seguimiento por ID con los distintos fenotipos clínicos.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio de investigación consta de dos partes, una primera donde se realizó una revisión bibliográfica sistemática sobre la CMF y sus aplicaciones clínicas centrado en su papel en las IDP, su funcionamiento y como obtiene los resultados, seguridad y conocimiento que aplicado a la clínica nos puede llegar a aportar.

En la segunda parte de este trabajo, se seleccionó una muestra de 458 pacientes que presentaban al menos un estudio y análisis de inmunofenotipo mediante CMF en el Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander (Cantabria, España) desde enero de 2017 hasta diciembre de 2021. La recogida de datos se llevó a cabo mediante la revisión detallada de las historias clínicas. La hoja de recogida de variables clínicas se describe en el Anexo-1. Tras obtener todos los datos y variables, dentro del contexto de haber sido seleccionados debido a la realización de un inmunofenotipo, se seleccionaron los pacientes que presentaban una IDP, descartando todos aquellos que presentaban una IDS (como VIH o secuelas post SARS-CoV-2). Finalmente, obtuvimos una muestra de 233 pacientes con IDP. Para llegar a los resultados de nuestro estudio, la base de datos fue recogida en Microsoft® Excel donde se recopilaban todos los datos recogidos de las historias clínicas de los pacientes incluidos. Posteriormente, los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS (versión 19.0) utilizando la Prueba U de Mann-Whitney para comparar las medianas de variables no paramétrica. El nivel de significación estadística se ha establecido cuando el valor de  $p < 0,05$ .

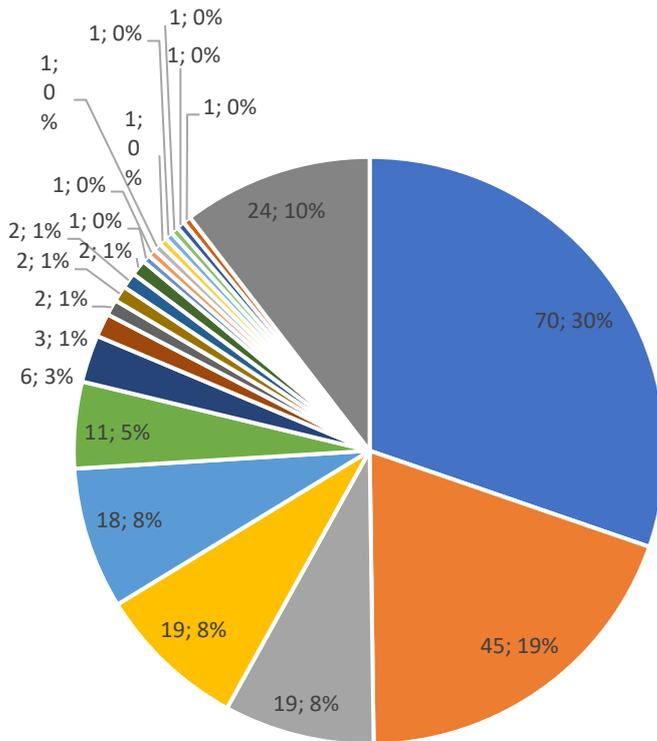
### 4. RESULTADOS

#### **Resultados 4.1: Descripción de la Cohorte estudiada**

Tras la revisión de las historias clínicas de los pacientes con ID seguidos en consulta del Servicio de Inmunología desde el año 2017 hasta finales 2021, se describen los siguientes diagnósticos en los pacientes:

2. 70 Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV).
3. 45 Déficit aislado de IgA (DSIgA).
4. 19 Hipogammaglobulinemia primaria.
5. 19 Déficit de subclases de IgG (DSSIgG).
6. 18 Hipogammaglobulinemia secundaria a RTX, a corticoides o NASH.
7. 11 Linfopenia: linfocitos B: 3 /linfocitos T: 8
8. 6 Mínima banda monoclonal Kappa.
9. 3 Alteración cociente CD4/CD8.
10. 2 Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) o Agammaglobulinemia de Bruton.
11. 2 Síndrome de DiGeorge (delección 22q.11.2).
12. 2 Síndrome de activación macrófaga (SAM). Mutación NLCR4. Síndrome autoinflamatorio de tipo CAPS.
13. 2 Déficit de lectina fijadora de manosa (gen MBL 2).
14. 1 Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS).

- 15.** 1 Síndrome de Blau (mutación R334Q del gen NOD2/CARD15).
- 16.** 1 Encefalitis por herpes simple debido al virus herpes simple tipo 1 (VHS1).
- 17.** 1 Síndrome de déficit de WDR1.
- 18.** 1 Síndrome de HiperIgM.
- 19.** 1 Síndrome de Hiper IgE.
- 20.** 1 Síndrome auto inflamatorio con mutación JAK 1-2.
- 21.** 1 Deficiencia de CTLA4.
- 22.** 24 otros. En este grupo encontramos ID no clasificadas hoy en día. Igualmente, en este grupo se encuentran los pacientes menores de 8 años diagnosticados de déficit de IgA los cuales no se consideran un diagnóstico definitivo hasta que cumplen esa edad.



**Figura 13.** Descripción de los diagnósticos definitivos de la Cohorte estudiada tras la revisión de las historias clínicas de los pacientes con IDs seguidos en consulta del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el año 2017 hasta finales 2021.

- 70 IDCV
- 45 Déficit selectivo de IgA
- 19 Déficit de subclases IgG
- 19 Hipogammaglobulinemia 1ª
- 18 Hipogammaglobulinemia 2ª a RTX, corticoides o NASH
- 11 Linfopenia: linfocitos B: 3 /linfocitos T: 8
- 6 Minima banda monoclonal Kappa
- 3 Alteración cociente CD4/CD8
- 2 Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) o Agammaglobulinemia de Bruton
- 2 Síndrome de DiGeorge (delección 22q.11.2)
- 2 Síndrome de activación macrófaga (SAM). Mutación NLCR4. Síndrome autoinflamatorio de tipo CAPS.
- 2 Déficit de MBL
- 1 SCID
- 1 Síndrome de Blau (mutación R334Q del gen NOD2/CARD15)
- 1 Síndrome de HiperIgM
- 1 Síndrome de déficit de WDR1
- 1 Síndrome de HiperIgE
- 1 Encefalitis por VHS1
- 1 Síndrome autoinflamatorio con mutación JAK 1-2
- 1 Deficiencia de CTLA4
- 24 Otros

Muchas de las IDPs se dan en edad pediátrica, siendo fundamental un diagnóstico precoz. Para ello existen programas de cribado neonatal para identificar cuanto antes la IDP y comenzar tratamiento profiláctico. Además, la fundación Jeffrey-Modell (57), ha descrito una serie de signos y síntomas clínicos de alarma que nos pueden hacer sospechar de una IDP entre los que destacan: antecedentes familiares, infecciones graves, recurrentes...(58). De esta manera, para la recogida de los datos clínicos de las historias de los pacientes con IDP, se siguieron las pautas marcadas por el modelo de Jeffrey-Modell (Anexo-1).

Se recogieron datos de antecedentes familiares y personales de los pacientes. En las historias de 104 pacientes (44,6%) figura algún antecedente familiar de interés, siendo el más frecuente la presencia de tumores (19,7%), seguido de historia de enfermedad autoinmune (11,6%), enteropatías (9,0%) y citopenias (1,7%).

En el grupo de IDP estudiado, la característica más frecuente fue historia de infecciones previas (81,1%), dentro de las cuales un 50,2% fueron recurrentes, además, un 28,8% requirieron ingreso y de estos pacientes un 19,3% toman tratamiento profiláctico. Un 42,1% presentó historia de enfermedades autoinmunes (AU), entre las cuales destacó la presencia de Psoriasis en un 7,14%; Artritis Reumatoide y DM1 en un 5,10% respectivamente; LES, enfermedades tiroideas y PTI en un 4,08% igualmente. Las citopenias represento a un 33% de los pacientes de estos se encontró pancitopenia en un 28,58%; anemia en un 41,56 %; trombocitopenia en un 23,38%; linfopenia en un 22,08; neutropenia en un 16,89% y leucopenia en un 9,09%. En el caso de los tumores un 15,5%, de los cuales un 10,7% se trataban de tumores sólidos mientras que un 4,7% fueron hematológicos. Finalmente, se encontró un 12% de enteropatías, en el que la enfermedad celiaca representaba un 25%; la enfermedad de Crohn, la intolerancia a la lactosa y cuadros de dolor abdominal, diarreas, estreñimiento, representaban respectivamente el 14,28%; la colitis eosinofílica, el síndrome Intestino Irritable y síndrome de malabsorción y la proctitis representaban un 7,14% respectivamente.

Finalmente, se observó que un 21,9% de los pacientes diagnosticados de IDs en seguimiento se les administra tratamiento sustitutivo (Tabla 1).

**Tabla 1.** Descripción de los hallazgos clínicos más frecuentes obtenidos en la muestra de pacientes con ID (n=233)

<b>VARIABLES</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Edad (Media± SD)</b>	43,06 ± (24,066)		
<b>Género (Mujeres)</b>		124	53,2
<b>Pacientes con Antecedentes Familiares (A.F.)</b>		104	44,6
<b>Tipos de A.F.</b>			

**Pacientes con antecedentes personales (A.P)**

<b>Enfermedad Autoinmune</b>	27	11,6
<b>Enteropatías</b>	21	9,0
<b>Citopenias</b>	4	1,7
<b>Tumores</b>	46	19,7
<b>Enfermedad autoinmune</b>	98	42,1
➤ <b>Psoriasis</b>	7	7,14
➤ <b>DM1</b>	5	5,10
➤ <b>Artritis Reumatoide</b>	5	5,10
➤ <b>Enfermedad tiroidea</b>	4	4,08
➤ <b>LES</b>	4	4,08
➤ <b>PTI</b>	4	4,08
➤ <b>Vitíligo</b>	3	3,06
➤ <b>Vasculitis</b>	2	2,04
➤ <b>Enfermedad de Behcet</b>	1	1,02
➤ <b>Síndrome de Sjögren</b>	1	1,02
➤ <b>Síndrome antifosfolípídico</b>	2	
<b>Enfermedad infecciosa</b>	189	81,1
➤ <b>Infecciones recurrentes</b>		
➤ <b>Infecciones por ingreso</b>	117	61,9
➤ <b>Tratamiento profiláctico</b>	67	35,45
	45	23,81
<b>Enteropatías</b>	28	12,0
➤ <b>Enfermedad Celiaca</b>	7	25
➤ <b>Enfermedad de Crohn</b>	4	14,28
➤ <b>Intolerancia a la lactosa</b>	4	14,28
➤ <b>Colitis eosinofílica</b>	2	7,14

➤ Síndrome Intestino Irritable	2	7,14
➤ Síndrome de malabsorción		
➤ Proctitis	2	7,14
➤ Intolerancia al gluten	2	7,14
➤ Dolor abdominal, diarrea, cambios habito intestinal	1	3,57
	4	14,28
<b>Citopenias</b>	77	33,0
➤ Pancitopenia	22	28,58
➤ Trombopenia	9	11,69
➤ Leucopenia	1	1,30
➤ Neutropenia	7	9,09
➤ Linfopenia	12	15,58
➤ Anemia	26	33,78
<b>Tumores</b>	36	15,5
➤ Hematológicos	11	4,7
➤ Sólidos	25	10,7
<b>Tratamiento sustitutivo</b>	51	21,9

## **Resultados 4.2. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID**

### **Resultados 4.2.1. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con Autoinmunidad**

Tras la revisión de las historias de las ID, se describen 98 pacientes (42,06%) con historia de enfermedad autoinmune. Al agrupar los pacientes con IDs en función del diagnóstico de enfermedad autoinmune, se comparan los parámetros demográficos y de subpoblaciones linfocitarias entre los grupos (Tabla 2). El grupo de pacientes seguidos en consulta con ID con antecedentes de autoinmunidad está compuesto de manera significativa por más mujeres y con más edad que el grupo sin historia previa de AU. Comparando el componente humoral entre los grupos se observa unos niveles de IgA en suero más elevados en pacientes con AU de manera significativa, sin embargo, la frecuencia de los linfocitos B (CD19+) está más reducida. En cuanto al componente celular, en el grupo con AU se observa una disminución significativa del número absoluto de linfocitos y de la proliferación por PHA. De igual modo, encontramos diferencias significativas en la subpoblación de Th1, la cual se encuentra aumentada en pacientes

con AU. Para el resto de las variables no se observaron diferencias significativas (ver resumen en Tabla 2).

**Tabla 2.** Comparación de las subpoblaciones linfocitarias en ID con antecedentes de Autoinmunidad

Variable	Grupo = NO N; % Mujeres; Mediana (Rango Intercuartílico)	Grupo = Sí Mediana (Rango Intercuartílico); % Mujeres	Valor p
Número de Pacientes	135	98	-
Género	58/135	66/98	<0.001 <sup>#</sup>
Edad (años)	36,6 (9,9-58,3)	58,9 (42.8-68.3)	<0.001
C3 (mg/Dl)	107,6800	125,2750	pNS
C4 (mg/Dl)	24,1200	25,7650	pNS
IgG(mg/Dl)	764,4000	779,0000	pNS
IgA (mg/Dl)	81,30 (27,41-143,84)	209,03 (125,70-268,00)	0.001
IgM (mg/Dl)	72,13	75,75	pNS
IgG1 (mg/Dl)	452,0000	445,0000	pNS
IgG2 (mg/Dl)	221,10	228,30	pNS
IgG3 (mg/Dl)	51,3000	52,2000	pNS
IgG4 (mg/Dl)	16,00	13,60	pNS
Bnaive (%)	69,0000	66,7100	pNS
Bswitched (%)	9,6400	12,4700	pNS
Bunswitched (%)	14,5000	13,3200	pNS
CD19 (%)	11,850 (7,195-17,310)	7,725 (5,393-13,415)	<0.001
CD3 (%)	70,9800	72,1800	pNS
CD4 (%)	41,4800	44,8200	pNS
CD4 Naive (%)	34,6600	34,7650	pNS
CD4 NaiveAbs (cel/ul)	242,0000	201,0000	pNS
CD4 TCM (%)	36,5800	34,6650	pNS
CD4 TCM Abs (cel/ul)	243,0000	202,0000	pNS
CD4 TEM (%)	19,7000	22,2050	pNS
CD4 TEM Abs (cel/ul)	145,0000	129,5000	pNS
CD4 TEMRA (%)	1,0800	1,2600	pNS
CD4 TEMRA Abs (cel/ul)	7,0000	6,5000	pNS
CD4 Tregs (%)	6,4600	5,9500	pNS
CD4 TregsAbs (cel/ul)	49,0000	37,0000	pNS
CD4/CD8 (ratio)	1,7300	1,8900	pNS
ATP intracelular (ng/ml)	486,00	564,50	pNS
CD45/CD11a (%)	100,0000	100,0000	pNS
CD45/CD11b (%)	100,00	100,00	pNS
CD45/CD18 (%)	75,0000	100,0000	pNS
CD8 (%)	24,7600	24,5700	pNS

CD8 Naive (%)	32,3350	25,6400	pNS
CD8 NaiveAbs (cel/ul)	116,0000	87,0000	pNS
CD8 TCM (%)	11,5550	12,8850	pNS
CD8 TCM Abs (cel/ul)	65,0000	45,5000	pNS
CD8 TEM (%)	29,3700	25,3450	pNS
CD8 TEM Abs (cel/ul)	136,0000 (72,0000-230,0000)	75,5000 (49,7500 - 183,5000)	<b>0.022</b>
CD8 TEMRA (%)	15,7500	21,1200	pNS
CD8 TEMRA Abs (cel/ul)	83,0000	71,0000	pNS
Citotoxicidad Células NK (%)	9,7400	7,5600	pNS
NK (CD16/CD56) (%)	13,3650	13,7400	pNS
Número Absoluto CD19 (cel/ul)	220,00 (131,50-398,00)	134,00 (56,25-221,25)	<b>&lt;0.001</b>
Número Absoluto CD3 (cel/ul)	1453,00 (1077,00-2017,00)	1111,50 (803,25-1421,75)	<b>&lt;0.001</b>
Número Absoluto CD4 (cel/ul)	865,00 (609,00-1203,00)	689,00 (416,50-910,50)	<b>&lt;0.001</b>
Número Absoluto CD8 (cel/ul)	503,00 (373,00-713,00)	366,50 (260,25-499,50)	<b>&lt;0.001</b>
Número Absoluto NK (CD16/CD56) (cel/ul)	250,00 (168,75-402,00)	207,50 (122,00-339,50)	<b>0.011</b>
Número Absoluto de linfocitos (cel/ul)	2036,00 (1499,50-2936,50)	1515,00 (1047,00-1983,00)	<b>&lt;0.001</b>
Plasmablastos	0,0000	323,1900	pNS
Proliferación por Anti-CD3	0,97	0,98	pNS
Proliferación por PHA	1,02 (0,69-2,09)	0,76 (0,54-0,91)	<b>0.027</b>
Subpoblación Th1 (%)	19,9000 (14,9475-23,0575)	28,0800 (24,1300-46,2800)	<b>0.040</b>
Subpoblación Th17 (%)	6,7100	4,8800	pNS
Subpoblación Th2 (%)	0,9800	0,9100	pNS
T emigrantes recientes tímicas (%)	30,4900	29,2300	pNS
T emigrantes recientes tímicasAbs (cel/ul)	326,0000	303,0000	pNS

# Se utiliza el test de Chi-cuadrado para evaluar la relación entre el género y enfermedades autoinmunes. El resto de las variables se contrastan con el test de U-Mann Whitney representados por la mediana y el rango intercuartílico (cuando se observan diferencias significativas).

### **Resultados 4.2.2. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con Infecciones previas**

Se encontró historia de infección en 189 pacientes (81,1%). No se observaron diferencias significativas tanto en género como en edad entre los grupos con y sin infección previa.

Los niveles séricos de IgG1 están aumentados en el grupo de ID que han tenido infecciones previas. Sin embargo, con relación a los linfocitos B (LB), los LB naïve se encuentran aumentados en el grupo con infecciones a expensas de los linfocitos B con cambio de isotipo que están significativamente disminuidos en este grupo. Respecto a las subpoblaciones de linfocitos T colaboradores, tanto el % como el número absoluto de los linfocitos T CD4+ naïve y de los linfocitos T reguladores se encuentran disminuidos en el grupo de infecciones. Sin embargo, el % de los linfocitos CD4 TCM está significativamente aumentado. Finalmente, el % de CD8 está significativamente aumentado en pacientes con infecciones previas. En cuanto al resto de las variables no se observaron diferencias significativas (ver resumen en Tabla 3).

**Tabla 3:** Comparación de las subpoblaciones linfocitarias en ID con antecedentes de infecciones

Variable	Grupo = NO N; % Mujeres; Mediana (Rango Intercuartílico)	Grupo = Sí Mediana (Rango Intercuartílico); % Mujeres	Valor p
Número de Pacientes	44	189	-
Género	25/44	99/189	pNS
Edad (años)	56,02 (32,58-64,94)	47,59 (17,31-62,94)	pNS
C3 (mg/Dl)	120,4850	109,8800	pNS
C4 (mg/Dl)	32,3600 (23,9800-35,5375)	23,6900 (17,6975-27,7250)	<b>0.005</b>
IgG (mg/Dl)	601,4200	794,0000	pNS
IgA (mg/Dl)	152,12	111,00	pNS
IgM (mg/Dl)	67,31	76,43	pNS
IgG1 (mg/Dl)	321,5000 (232,5000-655,5000)	465,5000 (350,2500-669,7500)	<b>0.031</b>
IgG2 (mg/Dl)	208,90	226,05	pNS
IgG3 (mg/Dl)	47,0000	52,7550	pNS
IgG4 (mg/Dl)	13,30	15,65	pNS
B naïve (%)	59,6300 (45,6000-72,7200)	70,2700 (55,9000-78,8400)	<b>0.025</b>
B switched (%)	14,5600 (8,2000-26,9300)	9,9300 (4,8700-16,0000)	<b>0.005</b>
B unswitched (%)	15,3500	13,6500	pNS
CD19 (%)	10,550	9,930	pNS
CD3 (%)	69,7650	71,9100	pNS
CD4 (%)	44,9800	41,8850	pNS
CD4 Naïve (%)	45,5400 (31,9600-68,4950)	32,7550 (17,7075-48,1000)	<b>0.006</b>

CD4 NaiveAbs (cel/ul)	447,000 (233,000-899,500)	188,000 (64,000-339,000)	<b>0.002</b>
CD4 TCM (%)	28,6600 (19,7000-37,7000)	37,2400 (25,1250-47,8125)	<b>0.047</b>
CD4 TCM Abs (cel/ul)	271,0000	218,0000	pNS
CD4 TEM (%)	14,5500	21,3300	pNS
CD4 TEM Abs (cel/ul)	141,0000	142,0000	pNS
CD4 TEMRA (%)	1,6100	1,0800	pNS
CD4 TEMRA Abs (cel/ul)	13,0000	6,0000	pNS
CD4 Tregs (%)	5,9700	6,3200	pNS
CD4 TregsAbs (cel/ul)	62,0000 (38,5000-110,0000)	37,0000 (19,5000-62,5000)	<b>0.026</b>
CD4/CD8 (ratio)	2,1300 (1,5800-2,8050)	1,7400 (1,1175-2,2775)	<b>0.006</b>
ATP intracelular (ng/ml)	456,00	511,50	pNS
CD45/CD11a (%)	-	100,0000	pNS
CD45/CD11b (%)	-	100,00	pNS
CD45/CD18 (%)	-	100,0000	pNS
CD8 (%)	21,2200 (16,6725-26,8600)	25,3750 (19,0375-32,0725)	<b>0.007</b>
CD8 Naive (%)	45,2900	26,0300	pNS
CD8 NaiveAbs (cel/ul)	162,0000	97,0000	pNS
CD8 TCM (%)	10,3200	12,2700	pNS
CD8 TCM Abs (cel/ul)	61,0000	51,5000	pNS
CD8 TEM (%)	24,4800	27,6300	pNS
CD8 TEM Abs (cel/ul)	99,0000	98,5000	pNS
CD8 TEMRA (%)	14,5200	21,2400	pNS
CD8 TEMRA Abs (cel/ul)	53,0000	83,5000	pNS
Citotoxicidad Células NK (%)	17,5700	11,8300	pNS
NK (CD16/CD56) (%)	13,3800	13,4800	pNS
Número Absoluto CD19 (cel/ul)	214,00	160,00	pNS
Número Absoluto CD3 (cel/ul)	1254,50	1299,00	pNS
Número Absoluto CD4 (cel/ul)	861,50	751,00	pNS
Número Absoluto CD8 (cel/ul)	414,50	443,00	pNS
Número Absoluto NK (CD16/CD56) (cel/ul)	237,00	227,00	pNS

Número Absoluto de linfocitos (cel/ul)	1787,50	1789,00	pNS
Plasmablastos	-	31,0000	pNS
Proliferación por Anti-CD3	0,58	0,98	pNS
Proliferación por PHA	0,62	0,93	pNS
Subpoblación Th1 (%)	13,8000	22,8750	pNS
Subpoblación Th17 (%)	5,8200	5,0450	pNS
Subpoblación Th2 (%)	0,2880	1,0250	pNS
T emigrantes recientes tímicas (%)	35,9500	29,7000	pNS
T emigrantes recientes tímicasAbs (cel/ul)	409,0000	298,5000	pNS

# Se utiliza el test de Chi-cuadrado para evaluar la relación entre el género e infecciones. El resto de las variables se contrastan con el test de U-Mann Whitney.

#### **Resultados 4.2.3. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con historia de enteropatías previas**

En consideración a la correlación entre las variables analizadas y la presencia de enteropatías en nuestra muestra de pacientes con ID no hemos encontrado diferencias significativas (ver descriptivo de las comparaciones en la Tabla 4).

**Tabla 4.** Comparación de las subpoblaciones linfocitarias en ID con antecedentes de enteropatías

Variable	Grupo = NO N; % Mujeres; Mediana (Rango Intercuartílico)	Grupo = Sí Mediana (Rango Intercuartílico); % Mujeres	Valor p
Número de Pacientes	205	28	-
Género	110/205	14/28	pNS
Edad (años)	48,37 (21,82-62,94)	46,06 (22,49-65,31)	pNS
C3 (mg/DI)	118,0000	108,9900	pNS
C4 (mg/DI)	25,0900	25,3000	pNS
IgG (mg/DI)	769,0450	756,6650	pNS
IgA (mg/DI)	129,36	78,25	pNS
IgM (mg/DI)	76,43	71,94	pNS
IgG1 (mg/DI)	438,0000	524,0000	pNS

IgG2 (mg/Dl)	226,05	222,50	pNS
IgG3 (mg/Dl)	51,4000	64,9000	pNS
IgG4 (mg/Dl)	15,25	10,00	pNS
B naive (%)	68,7000	65,1200	pNS
B switched (%)	10,4300	10,3400	pNS
B unswitched (%)	13,5750	16,2100	pNS
CD19 (%)	9,940	11,775	pNS
CD3 (%)	71,5100	72,1700	pNS
CD4 (%)	42,0100	42,9700	pNS
CD4 Naive (%)	34,6600	35,3350	pNS
CD4 NaiveAbs (cel/ul)	196,0000	302,5000	pNS
CD4 TCM (%)	35,5100	30,9500	pNS
CD4 TCM Abs (cel/ul)	220,5000	264,0000	pNS
CD4 TEM (%)	20,2800	23,8950	pNS
CD4 TEM Abs (cel/ul)	134,5000	176,0000	pNS
CD4 TEMRA (%)	1,0800	1,8500	pNS
CD4 TEMRA Abs (cel/ul)	6,5000	11,0000	pNS
CD4 Tregs (%)	6,4500	5,6000	pNS
CD4 TregsAbs (cel/ul)	44,0000	38,0000	pNS
CD4/CD8 (ratio)	1,7900	1,7400	pNS
ATP intracelular (ng/ml)	489,00	598,50	pNS
CD45/CD11a (%)	100,0000	-	pNS
CD45/CD11b (%)	100,00	-	pNS
CD45/CD18 (%)	100,0000	-	pNS
CD8 (%)	24,4500	26,5800	pNS
CD8 Naive (%)	29,0700	21,8800	pNS
CD8 NaiveAbs (cel/ul)	98,0000	120,0000	pNS
CD8 TCM (%)	11,5550	15,3200	pNS
CD8 TCM Abs (cel/ul)	50,0000	64,5000	pNS
CD8 TEM (%)	26,3650	28,5750	pNS
CD8 TEM Abs (cel/ul)	97,0000	136,0000	pNS
CD8 TEMRA (%)	20,1750	14,9950	pNS
CD8 TEMRA Abs (cel/ul)	82,0000	57,0000	pNS
Citotoxicidad Células NK (%)	16,1000	-	pNS
NK (CD16/CD56) (%)	13,4600	13,2500	pNS
Número Absoluto CD19 (cel/ul)	169,00	153,50	pNS
Número Absoluto CD3 (cel/ul)	1298,00	1292,00	pNS
Número Absoluto CD4 (cel/ul)	766,00	746,00	pNS
Número Absoluto CD8 (cel/ul)	441,50	437,00	pNS

Número Absoluto NK (CD16/CD56) (cel/ul)	237,00	207,00	pNS
Número Absoluto de linfocitos (cel/ul)	1808,00	1660,00	pNS
Plasmablastos	-	516,3300	pNS
Proliferación por Anti-CD3	0,97	0,90	pNS
Proliferación por PHA	0,94	0,66	pNS
Subpoblación Th1 (%)	24,1300	14,5500	pNS
Subpoblación Th17 (%)	5,1600	3,9200	pNS
Subpoblación Th2 (%)	1,1400	0,2800	pNS
T emigrantes recientes tímicas (%)	29,6050	32,8250	pNS
T emigrantes recientes tímicas Abs (cel/ul)	303,0000	342,0000	pNS

# Se utiliza el test de Chi-cuadrado para evaluar la relación entre el género y las enteropatías. El resto de las variables se contrastan con el test de U-Mann Whitney.

#### **Resultados 4.2.4. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con historia de citopenias previas**

Tras la revisión de las historias de las ID, se describen 77 (33,05%) pacientes con historia de citopenias. Cuando se agrupan los pacientes con ID en función de la presencia o ausencia de citopenias para el estudio de los parámetros demográficos e inmunológicos. No se observan diferencias significativas en el género ni en la edad entre los grupos.

Se observan diferencias significativas en el número absoluto de linfocitos en los pacientes con historia de citopenias. Con respecto a las frecuencias relativas, se observa un aumento en el % de CD3 y la subpoblación CD8 naïve.

Además, se encuentran diferencias significativas en el número absoluto de linfocitos T CD3+, linfocitos T CD8 TEM CD19, y linfocitos NK (CD16/CD56). En el resto de los parámetros inmunológicos no se encuentran diferencias significativas (ver Tabla 5).

**Tabla 5.** Comparación de las subpoblaciones linfocitarias en ID con antecedentes de citopenias

Variable	Grupo = NO N; % Mujeres; Mediana (Rango Intercuartílico)	Grupo = Sí Mediana (Rango Intercuartílico); % Mujeres	Valor p
Número de Pacientes	156	77	-
Género	77/156	47/77	pNS
Edad (años)	49,08 (24,04-64,38)	43,90 (19,47-61,25)	pNS
C3 (mg/DI)	120,1650	112,4000	pNS
C4 (mg/DI)	25,2750	24,3950	pNS
IgG (mg/DI)	738,5550	874,3250	pNS
IgA (mg/DI)	137,01	98,59	pNS
IgM (mg/DI)	71,57	78,77	pNS
IgG1 (mg/DI)	440,5000	457,0000	pNS
IgG2 (mg/DI)	224,40	220,73	pNS
IgG3 (mg/DI)	55,5500	44,4500	pNS
IgG4 (mg/DI)	15,10	15,50	pNS
B naive (%)	66,5900	71,1400	pNS
B switched (%)	10,7400	10,0600	pNS
B unswitched (%)	13,9100	14,3300	pNS
CD19 (%)	10,550	9,325	pNS
CD3 (%)	70,6600 (63,9200-76,4100)	74,6900 (64,3250-82,2350)	<b>0,010</b>
CD4 (%)	41,6200	43,8500	pNS
CD4 Naive (%)	33,1700	42,8950	pNS
CD4 NaiveAbs (cel/ul)	240,0000	194,0000	pNS
CD4 TCM (%)	34,8000	35,4000	pNS
CD4 TCM Abs (cel/ul)	223,0000	226,0000	pNS
CD4 TEM (%)	20,2800	21,4000	pNS
CD4 TEM Abs (cel/ul)	144,0000	138,0000	pNS
CD4 TEMRA (%)	1,2600	0,7550	pNS
CD4 TEMRA Abs (cel/ul)	9,0000	4,0000	pNS
CD4 Tregs (%)	6,1100	6,4250	pNS
CD4 TregsAbs (cel/ul)	42,0000	38,0000	pNS
CD4/CD8 (ratio)	1,7900	1,7900	pNS
ATP intracelular (ng/ml)	560,00	487,50	pNS
CD45/CD11a (%)	100,0000	-	pNS
CD45/CD11b (%)	100,00	-	pNS
CD45/CD18 (%)	100,0000	-	pNS
CD8 (%)	24,4500	25,2600	pNS
CD8 Naive (%)	23,0900 (12,6900-42,4700)	34,8800 (18,3400-59,5400)	<b>0,035</b>

CD8 NaiveAbs (cel/ul)	98,0000	114,0000	pNS
CD8 TCM (%)	12,4900	11,1500	pNS
CD8 TCM Abs (cel/ul)	52,0000	49,0000	pNS
CD8 TEM (%)	30,1100	24,5500	pNS
CD8 TEM Abs (cel/ul)	117,0000 (60,0000-221,0000)	83,5000 (46,7500-145,2500)	<b>0,032</b>
CD8 TEMRA (%)	20,6600	18,3300	pNS
CD8 TEMRA Abs (cel/ul)	82,0000	63,0000	pNS
Citotoxicidad Células NK (%)	16,1000	12,5650	pNS
NK (CD16/CD56) (%)	13,6300	12,2300	pNS
Número Absoluto CD19 (cel/ul)	198,00 (123,00-342,00)	133,50 (48,50-251,75)	<b>0,007</b>
Número Absoluto CD3 (cel/ul)	1305,50 (1053,25-1827,25)	1153,00 (734,00-1749,50)	<b>0,028</b>
Número Absoluto CD4 (cel/ul)	783,50	678,00	pNS
Número Absoluto CD8 (cel/ul)	461,50	431,00	pNS
Número Absoluto NK (CD16/CD56) (cel/ul)	253,00 (179,50-414,00)	165,00 (106,00-325,00)	<b>&lt;0,001</b>
Número Absoluto de linfocitos (cel/ul)	1899,00 (1443,00-2543,00)	1660,00 (999,50-2276,50)	<b>0,005</b>
Plasmablastos	31,0000	161,5950	pNS
Proliferación por Anti-CD3	0,97	0,99	pNS
Proliferación por PHA	0,85	0,94	pNS
Subpoblación Th1 (%)	20,0900	27,3700	pNS
Subpoblación Th17 (%)	6,7100	4,8800	pNS
Subpoblación Th2 (%)	1,0250	0,8200	pNS
T emigrantes recientes tímicas (%)	27,7000	35,3850	pNS
T emigrantes recientes tímicasAbs (cel/ul)	292,0000	347,0000	pNS

# Se utiliza el test de Chi-cuadrado para evaluar la relación entre el género y la presencia de citopenias. El resto de las variables se contrastan con el test de U-Mann Whitney.

#### **Resultados 4.2.5. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en ID con historia de tumores**

Tras la revisión de las historias de las ID, se describen 36 pacientes (15,45%) con historia de tumores. Como se resumen en la Tabla 1, la mayoría (25/33) se trata de tumores sólidos frente a 8 hematológicos. El grupo se analizó de manera conjunta para evitar sesgos relacionados con tamaño muestral en los grupos. El grupo de pacientes con ID e historia de tumores tenían de manera significativa mayor edad. Con respecto a las variables de poblaciones linfocitarias, se encontró un descenso significativo en el porcentaje de linfocitos T CD8 naïve a expensas de los linfocitos T CD8 TEM. Para el resto de las variables analizadas, no se observaron diferencias significativas (ver Tabla 6).

**Tabla 6.** Comparación de las subpoblaciones linfocitarias en ID con antecedentes de tumores

Variable	Grupo = NO N; % Mujeres; Mediana (Rango Intercuartílico)	Grupo = Sí Mediana (Rango Intercuartílico); % Mujeres	Valor p
Número de Pacientes	197	36	-
Género	102/156	22/36	pNS
Edad (años)	44,03 (16,63-60,35)	66,15 (57,83-71,01)	<b>&lt;0,001</b>
C3 (mg/DI)	117,7900	105,4300	pNS
C4 (mg/DI)	24,8000	25,8500	pNS
IgG (mg/DI)	794,0000	619,1500	pNS
IgA (mg/DI)	121,00	174,02	pNS
IgM (mg/DI)	73,94	63,56	pNS
IgG1 (mg/DI)	466,0000	391,0000	pNS
IgG2 (mg/DI)	224,40	225,10	pNS
IgG3 (mg/DI)	52,2000	49,9000	pNS
IgG4 (mg/DI)	14,30	19,75	pNS
B naïve (%)	66,7100	71,4000	pNS
B switched (%)	10,7400	10,0600	pNS
B unswitched (%)	14,0100	13,8400	pNS
CD19 (%)	10,560	8,285	pNS
CD3 (%)	71,4700	72,0250	pNS
CD4 (%)	42,4400	42,5100	pNS
CD4 Naïve (%)	36,8850	28,6000	pNS
CD4 NaïveAbs (cel/ul)	240,0000	164,0000	pNS
CD4 TCM (%)	34,6650	37,9700	pNS
CD4 TCM Abs (cel/ul)	226,0000	216,0000	pNS
CD4 TEM (%)	20,2700	25,7100	pNS
CD4 TEM Abs (cel/ul)	142,0000	137,0000	pNS
CD4 TEMRA (%)	1,1050	1,2600	pNS
CD4 TEMRA Abs (cel/ul)	8,0000	4,0000	pNS
CD4 Tregs (%)	6,2800	5,9250	pNS
CD4 TregsAbs (cel/ul)	48,0000	33,0000	pNS

CD4/CD8 (ratio)	1,7950	1,7100	pNS
ATP intracelular (ng/ml)	491,00	486,50	pNS
CD45/CD11a (%)	100,0000	-	pNS
CD45/CD11b (%)	100,00	-	pNS
CD45/CD18 (%)	100,0000	-	pNS
CD8 (%)	24,8300	22,7100	pNS
CD8 Naive (%)	31,9900 (16,8350-52,2100)	16,5400 (11,6800-27,1300)	<b>0,017</b>
CD8 NaiveAbs (cel/ul)	108,5000 (65,0000-229,5000)	63,0000 (29,5000-87,5000)	<b>0,003</b>
CD8 TCM (%)	12,2700	11,1500	pNS
CD8 TCM Abs (cel/ul)	52,0000	48,0000	pNS
CD8 TEM (%)	25,9300 (16,0150-35,2100)	39,8000 (16,0150-35,2100)	<b>0,006</b>
CD8 TEM Abs (cel/ul)	89,5000	155,0000	pNS
CD8 TEMRA (%)	18,8600	21,8000	pNS
CD8 TEMRA Abs (cel/ul)	82,0000	75,0000	pNS
Citotoxicidad Células NK (%)	16,1000	12,5650	pNS
NK (CD16/CD56) (%)	13,3300	15,0600	pNS
Número Absoluto CD19 (cel/ul)	173,00 (108,00-342,00)	136,00 (45,50-236,25)	<b>0,019</b>
Número Absoluto CD3 (cel/ul)	1308,00	1126,00	pNS
Número Absoluto CD4 (cel/ul)	778,00	704,00	pNS
Número Absoluto CD8 (cel/ul)	453,00	396,50	pNS
Número Absoluto NK (CD16/CD56) (cel/ul)	229,00	221,50	pNS
Número Absoluto de linfocitos (cel/ul)	1876,00	1555,50	pNS
Plasmablastos	-	709,4700	pNS
Proliferación por Anti-CD3	0,96	1,00	pNS
Proliferación por PHA	0,97	0,79	pNS
Subpoblación Th1 (%)	21,0600	37,7600	pNS
Subpoblación Th17 (%)	5,4900	0,8000	pNS
Subpoblación Th2 (%)	0,8650	1,4300	pNS
T emigrantes recientes tímicas (%)	32,3750	20,5650	pNS

T	emigrantes recientes tímicasAbs (cel/ul)	344,0000 (168,0000- 632,0000)	208,0000 (111,7500- 298,2500)	<b>0,029</b>
---	--	----------------------------------	----------------------------------	--------------

# Se utiliza el test de Chi-cuadrado para evaluar la relación entre el género y la presencia de tumores. El resto de las variables se contrastan con el test de U-Mann Whitney.

## 5. DISCUSIÓN

Tras obtener los resultados de la cohorte acerca de las IDP se han comparado con otros registros de IDP tanto nacionales como internacionales, para conocer si existen diferencias entre los niveles de poblaciones linfocitarias y fenotipos específicos en nuestro entorno. También se debe tener en cuenta la exposición según los países, pues cada uno tiene diferentes contribuciones tanto genéticas como ambientales, las cuales pueden influir al desarrollo o no de determinadas IDP y fenotipos clínicos.

El primer estudio que se revisó fue el “Registro español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP)”. Este trabajo comenzó en 1993 y continuó hasta febrero de 2001 en el cual se registraron 2.050 casos de IDP procedentes de la gran mayoría de los hospitales repartidos por todo el territorio español. Las alteraciones más frecuentes encontradas fueron DSIGa (797 registros) e IDCV (389). A estas dos patologías, le seguían IDCS (268), déficit de complemento (207), XLA (87), y EGC(64). Respecto al estudio actual y teniendo en cuenta el paso del tiempo se observa que siguen predominando la IDCV (70) y el déficit aislado de IgA (DSIGa) (45) como las patologías más representativas del grupo de las ID. Por otra parte, otras patologías como la XLA (2) o la IDCS (1) también aparecen en menor proporción respecto al estudio comparativo.

Estos resultados obtenidos en comparación con el estudio perteneciente al territorio español proporcionan una información en la que a pesar del paso del tiempo siguen predominando las principales patologías como la IDCV y el déficit de IgA de forma global. También se debe tener en cuenta que el estudio actual se realizó únicamente en la comunidad de Cantabria, una comunidad pequeña en España respecto al estudio a comparar que era representativo de toda la población en la región de España, por lo tanto, se obtienen resultados con diferencias en las prevalencias de estas patologías, así como tener en cuenta el número de muestra de cada estudio. Además, el artículo de REDIP también destaca la prevalencia de determinadas patologías según qué zona del territorio español, por lo tanto, también puede ser una explicación a las diferencias de prevalencias encontradas con este estudio.

Otro registro que se comparó fue el uso de tratamiento sustitutivo, con gammaglobulinas, en los pacientes con sus respectivas IDP. En el caso del estudio comparado se utilizó en 638 pacientes (76%) frente a este estudio en el cual solo reciben el tratamiento sustitutivo un 21,9%, es decir, 51 pacientes de los 233 de la cohorte(59).

El siguiente estudio para comparar se trata de “El registro italiano de Inmunodeficiencias Primarias”, estos datos se recopilaron durante 20 años, desde 1999 hasta 2019. Se recogieron 3.352 casos de pacientes con IDP y fueron clasificados según el IUIS 2019. Los pacientes registrados se veían afectados predominantemente por déficit de Acs

(63%) dentro de este grupo destacan la IDCV (913 registros), DSIGa (839) y XLA (189 pacientes). En cuanto al grupo de IDs combinadas o en asociación con características sindrómicas incluyeron pacientes afectados con WAS (139 pacientes), Síndrome parcial de DiGeorge (SPDG) (482 pacientes), Ataxia-Telangiectasia (A-T) (85 pacientes) e Hiper IgE (HIES) (49 pacientes). El grupo de IDs que afectan celular y humoral inmunidad incluyó sólo pacientes de IDCS (285 pacientes). Otros grupos que se estudiaron fueron el de defectos congénitos del número o función de los fagocitos incluida la EGC (144 pacientes) y Neutropenia Congénita (NC) (19 pacientes). Pacientes con afectación en enfermedades de desregulación inmune que comprendían Chediak-Síndrome de Higashi (CSH) (11 pacientes), ALPS (13 pacientes), e IPEX (2 pacientes). Respecto a nuestro estudio actual se sigue observando la prevalencia en la IDCV y el DSIGa, así como el Síndrome de Bruton y otras patologías como WAS e Hiper IgE. Por lo tanto, podemos decir que siguen prevaleciendo las mismas patologías inmunes en la Europa mediterránea. Por supuesto, se debe tener en cuenta la prevalencia mucho mayor respecto a este estudio probablemente debido al mayor número de muestra, así como el tiempo el que se desarrolló.

En cuanto al tratamiento sustitutivo en el estudio de Italia solo se administraba a un 33% de todos los pacientes diagnosticados con IDP. Este estudio se acerca un poco más a la prevalencia de este estudio que se lo administramos a solo un 21,9% de nuestros pacientes diagnosticados por una ID(60).

Otro estudio europeo con el que se compara el actual estudio es el “Registro Nacional Alemán de Inmunodeficiencias Primarias” en el periodo entre 2012 y 2017. Se obtuvo una muestra de 2.453 pacientes. Las IDP más frecuentes fueron IDCV (728 pacientes), Déficit de Ac no clasificado (267), EGC (129), agammaglobulinemia (112), deficiencia aislada de subclases de IgG (101), IDCS (83), ID no clasificada en 76 pacientes, ID combinada en 74 pacientes, Déficit de IgA selectiva (69), ataxia telangiectasia (A-T) (66), SDG (65) y síndrome de hiper IgE (HIES) (55 pacientes). En este estudio, de nuevo, volvemos a destacar la alta prevalencia de IDCV y DSIGa, aunque esta última en menor proporción. También encontramos un gran número de pacientes con agammaglobulinemia, déficit de subclases de IgG, IDCS, SDG e Hiper IgE como en este proyecto. Sin embargo, hay una alta prevalencia de EGC y en la muestra de pacientes de este proyecto no tenemos ninguna constancia el cual probablemente se deba a que muchas ID según la distribución y organización de los diferentes servicios y hospitales se verán contempladas o no dependiendo del origen de la muestra. Y de esta manera esa patología sea seguida por otro servicio, y no el de Inmunología en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla(61).

El siguiente estudio para comparar es el “Registro Nacional de IDP en Noruega”. Estos datos se recogieron entre abril de 1998 hasta febrero de 1999. En el participaron un total de 372 pacientes, la distribución de estas enfermedades es la siguiente un 50,8% corresponde a deficiencia de Acs, entre las que destacan IDCV (117), DSIGa (36), XLA (15), Hiper-IgM (11), DSSIGG (10). A este grupo le sigue los Déficit de complemento 21%, entre el que destacaba era el Déficit de C1 inhibidor (67). Un 12,4% se corresponde con Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada, entre las que destacan ICS (12), Inmunodeficiencia primaria de células T-CD4 (1), WAS (8), Ataxia-telangiectasia (17) y SDG (8). También se encontraron trastornos fagocíticos en un 6,7%, e inmunodeficiencia

asociada a otras enfermedades congénitas 9,1%. Respecto a este informe y al resto de los analizados europeos destacamos una diferencia, la falta de registros de datos de DSIGa frente a una gran proporción de deficiencias de complemento, esto se debe a un gran volumen de pacientes con angioedema hereditario(62).

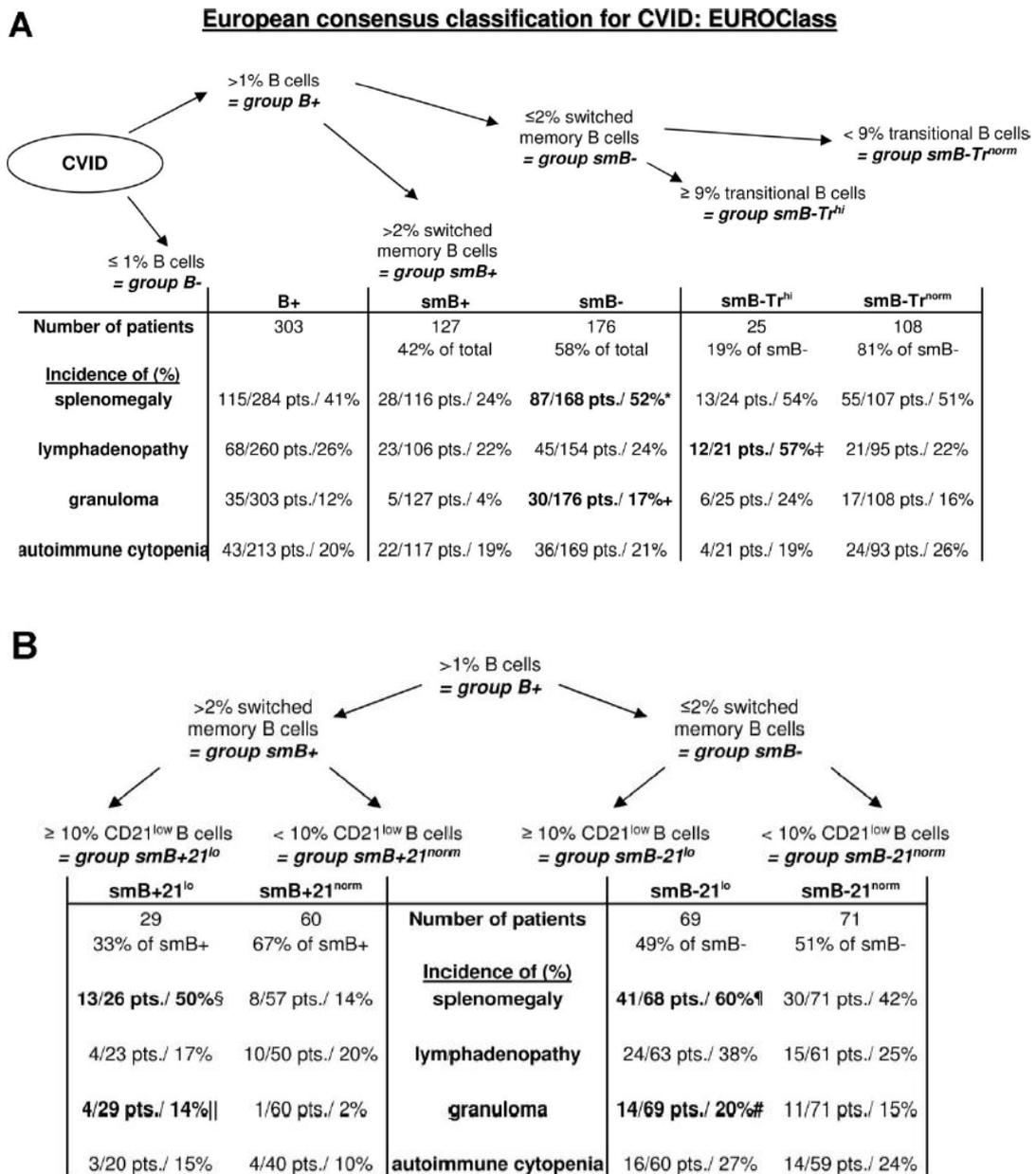
Así también, se realizó una revisión en lugares fuera de Europa como en Japón. Desde 2007 hasta 2016 se recoge una base de datos 4.481 pacientes registrados. Sin embargo, en este registro no solo hay datos de IDP sino también de Enfermedades Auto inflamatorias, que a diferencia del trabajo actual solo se encuentran recogidas las IDP. Por esta última razón, se encuentra que los más comunes son los trastornos auto inflamatorios (1.692), seguido de predominantemente deficiencias de Acs (624), inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas (375), enfermedades de desregulación inmune (377), defectos congénitos de los fagocitos (343) e inmunodeficiencias combinadas (170). Al igual que en Europa predominan las deficiencias de Acs. Sin embargo, en esta población lo que más prevalece es la presencia de enfermedades auto inflamatorias siendo un sesgo en este estudio debido a que no estas patologías no son llevadas por el Servicio de Inmunología en el HUMV(63).

El siguiente estudio internacional nos lleva a EE.UU. En este estudio se recogieron datos de 19.884 adultos y 6.773 niños, de aquí solo 23 pacientes fueron diagnosticados con una IDP establecida. Entre ellas encontramos IDCV (35%), DSIGa (26%), Agammaglobulinemia (13%), IDCS, DSSIG y EGC (9% respectivamente). Podemos ver que en esta población la prevalencia de IDP es mucho más reducida en comparación con el resto de los estudios internacionales y nacionales que se han revisado. Aunque siguen destacando como las más prevalentes la IDCV, el Déficit de IgA y la agammaglobulinemia(64).

El último estudio que se revisó fue el segundo Informe del “Registro de Enfermedades de inmunodeficiencia primaria en América Latina (LAGID1)”. En este estudio participaron 3.321 pacientes procedentes de 12 países de América Latina. La distribución de estas categorías y sus fenotipos en estos países fueron la ID de Acs (53,2%), en este grupo destacó el DSIGa; en relación con inmunodeficiencias combinadas (9.5%) la que más se reportó fue la IDCS. En cuanto otro grupo de ID bien definidas (22,6%) la ataxia telangiectasia fue la más frecuente, seguida de HiperIgE y el SDG. Un 3,3% se caracterizaban por enfermedades de desregulación inmune; y un 2.8% representaban el déficit de complemento. En este estudio también se correlacionó los hallazgos patológicos con los resultados de nuestro estudio(65).

Para acercarnos a los fenotipos más típicos de estas ID nos hemos basado en el ensayo multicéntrico que realizó EUROCLASS en 2008, el cual desarrolló una clasificación de CMF de CVID según el fenotipo de células B la cual desarrolló dos clasificaciones basadas en la CMF. La primera parte de este ensayo fue la realización del fenotipado de células B y el curso de la clínica en 303 pacientes con diagnóstico de IDCV y se demostró una significativa coincidencia de EGC, citopenia autoinmune y esplenomegalia. Así también se encontró déficit de células B de memoria en pacientes que presentaban un mayor riesgo de esplenomegalia y EGC. Por otra parte, otro estudio que se realizó fue la expansión de células CD21 bajas, que se encargan de la maduración de la afinidad, el cambio de isotipo y la adquisición de memoria de linfocitos B. Ante estos resultados se

decidió adquirir esta nueva clasificación en la que por una parte se encontraban pacientes con células B casi ausentes (menos del 1%), con reducción de células B de memoria (menos del 2%) y otro grupo con expansión de transición (más del 9%) o una proporción de células B CD21 (más del 10%). Con esta clasificación y la investigación más profunda con la CMF se puede definir y correlacionar mejor los fenotipos clínicos encontrados en IDCV como EGC, citopenia autoinmune y esplenomegalia(33).



**Figura 14. Clasificación del consenso de Euroclass 2008.**

Células B CD21 bajas (A). B indica el total de células B: smB, células B de memoria conmutada, Tr, transicional y 21, CD21low Células B (B).

\* Los pacientes del grupo B con menos del 1% de células B no fueron examinados en este estudio.

Cuando se agrupan a los pacientes con ID seguidos en consulta en función de la presencia de fenómenos autoinmunes, se observa que los pacientes son mayores y mayor proporción de mujeres. Esta observación está en línea con la presencia mayoritaria de mujeres en muchas patologías de base autoinmune, además muchas patologías autoinmunes se diagnostican a partir de la cuarta década de la vida, esta podría ser una de las causas de que este grupo los pacientes tienen más edad.

Un dato llamativo son los niveles aumentados de IgA en el grupo de pacientes con historia de autoinmunidad, ya que el déficit de IgA se ha asociado a alguna enfermedad autoinmune como la enfermedad celíaca. Sin embargo, esta diferencia puede estar motivada por la edad de los pacientes, ya que los niveles de IgA en niños no alcanzan niveles significativos hasta los 5 años. Este hallazgo puede estar más relacionado con la edad que con la patología autoinmune.

Otro parámetro que puede estar relacionado con la edad es el número absoluto de linfocitos, que está disminuido en el grupo con historia de enfermedades autoinmunes, en este caso se puede deber a diversos factores: linfopenia por edad, linfopenia por la patología autoinmune de base e incluso al tratamiento de la enfermedad autoinmune. Por lo que, las diferencias observadas en el número absoluto de diferentes subpoblaciones linfocitarias están sesgadas.

Sin embargo, sí se encuentran diferencias significativas en la frecuencia relativa de linfocitos B CD19+, estando disminuidas en el grupo de historia de AU. Esta observación puede ser debida a que, dentro de este grupo, haya pacientes tratados con Rituximab u otros Acs monoclonales que tienen como diana los linfocitos B.

Por último, se observa un aumento en la subpoblación Th1 en pacientes con historia de AU. Este aumento podría deberse a que algunas enfermedades autoinmunes estén mediadas por esta población efectora.

El grupo de pacientes con infecciones previas se caracterizó por un aumento del porcentaje de LB naïve y menor proporción de LB con cambio de isotipo. Esta observación podría ser debido a que en este grupo con infecciones previas podría estar compuesto por pacientes con ID humorales, ya que en estas ID se da con mayor frecuencia la presencia de infecciones [(66–68). Muchos de los déficits humorales son debidos a un bloqueo en la maduración de los LB, con aumento de los LB naïve y disminución de los LB con cambio de isotipo.

Por el contrario, en el grupo de pacientes con historia de infecciones, se observa una disminución de subpoblaciones de LT con fenotipo naïve CD4+ lo que puede reflejar un estado de activación de los LT CD4+ en el control de las infecciones. Dado que los linfocitos T CD8+ tienen capacidad citotóxica frente a células propias infectadas por virus, el aumento de los linfocitos T CD8+ puede deberse a que este tipo de infecciones sean mayoritarias en este grupo de pacientes. Como no se ha profundizado en el tipo de infecciones mayoritarias en este trabajo, no se puede asegurar que el sesgo de hacia LT CD8+ no sea por el tipo mayoritario por infecciones, o por el aumento de incidencia tumoral que también conllevaría un aumento de LT CD8+.

En este proyecto no se han hallado diferencias significativas entre los análisis de laboratorio medidas por CMF y los hallazgos de enteropatías de los pacientes revisados a diferencia del resto de hallazgos clínicos comunes en las IDP. Por esto, se ha realizado una pequeña revisión en cuanto a las principales ID y los hallazgos comunes gastrointestinales en estas. Según los estudios realizados en inmunología a lo largo del tiempo las enteropatías representan entre el 5 % y el 50 % de las patologías en una IDP. La diarrea y la malabsorción son las manifestaciones más comunes en muchas de las IDP. Y se asocia una enteropatía diagnosticada más definida a IDP con defectos en más de un componente del sistema inmunitario(69). Hablamos de los hallazgos clínicos observados en este proyecto:

- IDCV: respecto a otras entidades dentro del grupo de deficiencia de Acs es al que más se relaciona con las enfermedades gastrointestinales de origen infeccioso o no infeccioso debido seguramente a que es la patología que globalmente tiene más deficiencias. Dentro de estas el síntoma más común es la diarrea infecciosa aguda o crónica (20%–60%), lo que lleva al paciente a una pérdida de peso y desnutrición. También se asocia atrofia de las vellosidades del ID provocando malabsorción, y diarrea y pérdida de peso de nuevo. Las neoplasias malignas también son más frecuentes en pacientes con IDCv en comparación con la población general los linfomas de Células B no Hodgkin y los linfomas negativos para el virus de Epstein-Barr son los que más prevalecen. Alrededor del 10%-20% de estos pacientes desarrollarán EG que se manifestara en el tracto GI causando diarrea y pérdida de peso(70).

- DSIgA: esta deficiencia está asociada con varios trastornos inflamatorios del intestino. Aumenta de 10 a 20 veces el riesgo de presentar celiacía, aunque también se comparte el componente genético a través de HLA estos pacientes desarrollaran hiperplasia de criptas, aumento en el número de linfocitos intraepiteliales, aplanamiento o acortamiento de las vellosidades, e infiltración de la lámina propia con células linfoides que produce malabsorción, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso. También es frecuente las infecciones que causan diarrea crónica causadas por Giardia lamblia debido a que la falta de IgA secretora permite la unión y proliferación de organismos en el epitelio intestinal. Esta patología también se caracteriza por la aparición de hiperplasia nodular linfoide(70).

- XLA: En esta patología las manifestaciones GI son las menos comunes que en otras deficiencias de Acs. Las enfermedades inflamatorias intestinales o enteritis representan hasta en un 10%. La diarrea crónica causada por la malabsorción es la manifestación más común, así como diarreas infecciosas por G lamblia, Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium y rotavirus los cuales tienen afinidad por estos pacientes(70).

- IDCS: Son frecuentes las infecciones GI causadas por CMV y rotavirus que provocan diarreas persistentes y malabsorción(70).

- Síndrome de HiperIg-M: En este síndrome destacamos la frecuencia de la diarrea de etiología tanto infecciosa como no infecciosa. La infecciosa se ha

correlacionado sobre todo con *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Salmonella* y *Entamoeba*(70).

- ECG: La afectación GI ocurre en aproximadamente el 80% de los pacientes y se puede encontrar diarrea de etiología no infecciosa, dolor abdominal, aftas orales, fístula anal y enfermedad perianal, estas dos últimas mencionadas son muy sugestivas de esta patología. La afectación intestinal es más prevalente en la deficiencia de gp91phox ligada al cromosoma X en comparación con otras formas de ECG. También se puede encontrar disminución de la actividad mecánica intestinal, obstrucción y ulceraciones a lo largo de todo el tracto GI, siendo el colon el más frecuentemente afectado(70).

En el grupo de ID con historia de citopenias, se observa un aumento en el porcentaje de linfocitos T CD3+, el resto de las diferencias se ven en números absolutos de diferentes subpoblaciones. Esta observación está sesgada por el descenso del número absolutos de linfocitos en el grupo de pacientes con historia de citopenias. Aunque sólo se han recogido 12 casos de linfopenias dentro del grupo con citopenias, esto podría ser suficiente para ser la causa de las diferencias observadas.

Los pacientes con IDs con historia previa de tumores son significativamente mayores, esta observación corresponde con que el riesgo de aparición de tumores aumenta con la edad de los sujetos(71).

Con respecto al estudio de subpoblaciones linfocitarias, se ha demostrado que juegan un papel importante en el control tumoral los linfocitos que infiltran en el tumor (TIL) que son mayoritariamente linfocitos T CD8+, estos TIL se encuentran exhaustos y tienen una capacidad efectora disminuida en la progresión tumoral(72). En este trabajo se ha observado que el fenotipo de los pacientes con ID con historia de tumor, tienen un fenotipo de linfocitos T naïve reducido mientras que tienen aumentado el porcentaje de linfocitos T CD8+ memoria centrales. Este hallazgo es compatible con la función de los CD8+ en el control del tumor.

Otro hallazgo en este grupo ha sido una reducción de los linfocitos B que puede ser debido al tratamiento de linfomas CD19. En este grupo se han descrito 11 neoplasias hematológicas de los cuales únicamente 1 de ellos se encontraba en tratamiento actual, dado que este grupo está compuesto únicamente por 32 sujetos, consideramos que si se debe a la patología.

Por último, los linfocitos recién emigrados del timo suelen ser mayoritarias en niños, sin embargo, con la involución del timo, la frecuencia de linfocitos emigrados recientemente del timo va disminuyendo(73). Este hecho hace que la diferencia observada en este trabajo sea probablemente consecuencia de la diferencia de edad entre los grupos.

## 6. CONCLUSIONES

- A. Tras la revisión de las historias clínicas de los pacientes con IDP en seguimiento en la consulta de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se observa que coincide con las frecuencias observadas en los distintos registros tanto nacionales como internacionales de acuerdo a la clasificación IUIS.
- B. Los hallazgos clínicos más prevalentes encontrados en este estudio fueron las IDP por deficiencia de Acs, entre las que destacan la IDCV, el DSIGa, DSSIGg, Hipogammaglobulinemia, XLA o Síndrome de Bruton. Siguiendo la clasificación de la prevalencia se halló el grupo de afectación de la inmunidad celular y humoral, en este podemos distinguir la IDCs. Otro grupo que se observó es el IDP con características asociadas o sindrómicas con el SDG. Otros hallazgos que se han observado son alteración en el cociente CD4/CD8, Síndrome de activación macrofágica (SAM), Síndrome autoinflamatorio de tipo CAPS, Déficit de MBL, Síndrome de Blau, Encefalitis por herpes simple debido al virus herpes simple tipo 1 (VHS1), Síndrome de déficit de WDR1, HiperIgM, Hiper IgE y otros.
- C. De una muestra de 458 pacientes finalmente solo fueron accesibles 233 debido a no presentar un diagnóstico final y definitivo. Así también, de estos 233 pacientes en algunos casos hemos obtenido información que podría estar sesgada ya que muchos de los fenotipos clínicos se presentaban como secundarios y no como causa de una IDP. Por esta razón, el trabajo de investigación y resultados se refiere a IDs y no IDP, debido a los posibles sesgos de la errata comentada.
- D. Muchas de las ID encontradas en la IUIS o en otros estudios comparativos no han sido contempladas en esta muestra de pacientes debido seguramente a la gestión organizativa del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en los cuales muchas de las ID no terminan en el Servicio de Inmunología, y se tratan y estudian en otros servicios como infecciosas, reumatología, digestivo, hematología, etc.
- E. Las manifestaciones clínicas asociadas orden de frecuencia fueron: infecciones, enfermedades autoinmunes, citopenias, tumores y enteropatías.
- F. Los sujetos con IDP e infecciones han mostrado un recuento poblacional linfocitario característico, observándose en los linfocitos B una disminución de la población *switched* a expensas de un aumento en la población B *naïve*, al contrario de lo que ocurre en los linfocitos T CD4, que muestran una disminución de su población *naïve* con aumento de su población madura. Estas variaciones en el recuento linfocitario parecen tener una asociación con el factor infección. Además, el déficit de linfocitos B maduros desencadena una inmunidad humoral deficitaria, que predispone a la infección. La población de linfocitos T CD8+ se muestra aumentada sin observarse variación alguna en de su forma *naïve*, ante lo que no se establece una asociación directa con la infección, pudiendo afectar otros factores.

- G. Los pacientes con IDP y citopenias presentan un aumento de linfocitos T CD3+. El resto de los resultados aparecen en poblaciones absolutas las cuales podrían estar sesgadas por el hallazgo de linfopenias en las citopenias de nuestra muestra.
- H. Los pacientes con IDP y tumores muestran una población envejecida. Se obtuvo un descenso de linfocitos T *naïve* mientras que tienen un aumento en linfocitos T CD8+ compatible con la función de estos en el control del tumor. Además, se encontró una reducción de los linfocitos B que sugiere una relación directa con las neoplasias. La disminución de la población T emigrantes puede estar sesgado por la edad y la involución del timo.
- I. Los pacientes con IDP y enfermedades autoinmunes son en su mayoría mujeres mayores. Muestran un descenso de las principales poblaciones de células T CD4 y CD8, descenso de las células B CD19+, un aumento de las IgA y un aumento relativo de las poblaciones de células Th1. No se ha demostrado una relación directa de causalidad entre la enfermedad autoinmune y la linfopenia, influyendo varios factores, a diferencia del aumento de Th1 que sí parece estar relacionado con los mecanismos de estas patologías. El descenso de las células B CD19 + parece deberse al tratamiento con rituximab, así como el aumento de IgA puede estar sesgado por la edad.
- J. No hubo diferencias en las poblaciones identificadas mediante CMF en relación a la historia clínica de enteropatías asociadas.

## 7. GLOSARIO

- **CMF:** Citometría de flujo
- **IDP:** Inmunodeficiencias Primarias
- **ID:** Inmunodeficiencias
- **IS:** Inmunodeficiencia secundaria
- **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- **IUIS:** Unión Internacional de la Sociedad Inmunológica
- **Ac:** Anticuerpo
- **Acs:** Anticuerpos
- **Ag:** Antígeno
- **Ags:** Antígenos
- **Ig:** Inmunoglobulina
- **FMO:** Fluorescence minus one
- **ADA:** deficiencia de Adenosina Desaminasa
- **IDCV:** Inmunodeficiencia Común Variable
- **IDCS:** Inmunodeficiencia combinada severa
- **DSIgA:** Déficit Selectivo de IgA
- **DSSIgG:** Déficit Selectivo de Subclases IgG
- **XLA:** Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
- **DSIgG:** déficit selectivo de IgG
- **SDG:** Síndrome de Di George
- **SPDG:** Síndrome parcial de DiGeorge
- **HiperIgM:** Hipergammaglobulinemia IgM
- **EGC:** Enfermedad Granulomatosa Crónica
- **WAS:** Wiskott-Síndrome de Aldrich
- **WAS:** Síndrome de Wiskott-Aldrich
- **TLX:** Trombocitopenia ligada al cromosoma X
- **SLPX:** Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
- **LHF:** Linfocitosis hemofagocítica familiar
- **IPEX:** Síndrome de Inmunodeficiencia, Poliendocrinopatía, Enteropatía, ligado a X
- **CMC:** Candidiasis mucocutánea crónica
- **ALPS:** Síndrome Linfoproliferativo autoinmune
- **NC:** Neutropenia Congénita
- **CSH:** Chediak-Síndrome de Higashi

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Givan AL. Flow cytometry: an introduction. *Methods Mol Biol.* 2011;699:1–29.
2. McKinnon KM. Flow Cytometry: An Overview. *Curr Protoc Immunol.* 2018;120:5.1.1-5.1.11.
3. Telford WG. Overview of Lasers for Flow Cytometry. In 2018. p. 447–79.
4. Jimenez-Carretero D, Ligos JM, Martínez-López M, Sancho D, Montoya MC. Flow Cytometry Data Preparation Guidelines for Improved Automated Phenotypic Analysis. *The Journal of Immunology.* 2018 May 15;200(10):3319–31.
5. Tangri S, Vall H, Kaplan D, Hoffman B, Purvis N, Porwit A, et al. Validation of cell-based fluorescence assays: Practice guidelines from the ICSH and ICCS - part III - analytical issues. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* 2013 Sep;84(5):291–308.
6. Gratama JW, D’hautcourt JL, Mandy F, Rothe G, Barnett D, Janossy G, et al. Flow cytometric quantitation of immunofluorescence intensity: problems and perspectives. *European Working Group on Clinical Cell Analysis. Cytometry.* 1998 Oct 1;33(2):166–78.
7. Naumann U, Luta G, Wand MP. The curvHDR method for gating flow cytometry samples. *BMC Bioinformatics.* 2010 Jan 22;11:44.
8. Flow cytometry standardization.
9. Renzi P, Ginns LC. Analysis of T cell subsets in normal adults. Comparison of whole blood lysis technique to Ficoll-Hypaque separation by flow cytometry. *J Immunol Methods.* 1987 Apr 2;98(1):53–6.
10. Levering WHBM, van Wieringen WN, Kraan J, van Beers WAM, Sintnicolaas K, van Rhenen DJ, et al. Flow cytometric lymphocyte subset enumeration: 10 years of external quality assessment in the Benelux countries. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008 Mar;74(2):79–90.
11. Pollice AA, McCoy JP, Shackney SE, Smith CA, Agarwal J, Burholt DR, et al. Sequential paraformaldehyde and methanol fixation for simultaneous flow cytometric analysis of DNA, cell surface proteins, and intracellular proteins. *Cytometry.* 1992;13(4):432–44.
12. Mann GJ, Dyne M, Musgrove EA. Immunofluorescent quantification of ribonucleotide reductase M1 subunit and correlation with DNA content by flow cytometry. *Cytometry.* 1987 Sep;8(5):509–17.
13. Davis BH, Dasgupta A, Kussick S, Han JY, Estrellado A. Validation of cell-based fluorescence assays: Practice guidelines from the ICSH and ICCS - Part II - Preanalytical issues. Vol. 84, *Cytometry Part B - Clinical Cytometry.* 2013. p. 286–90.

14. Fonken LK, Frank MG, Kitt MM, Barrientos RM, Watkins LR, Maier SF. Microglia inflammatory responses are controlled by an intrinsic circadian clock. *Brain Behav Immun*. 2015 Mar;45:171–9.
15. Lévi FA, Canon C, Touitou Y, Reinberg A, Mathé G. Seasonal modulation of the circadian time structure of circulating T and natural killer lymphocyte subsets from healthy subjects. *J Clin Invest*. 1988 Feb;81(2):407–13.
16. Kumar P, Satchidanandam V. Ethyleneglycol-bis-(beta-aminoethylether)tetraacetate as a blood anticoagulant: preservation of antigen-presenting cell function and antigen-specific proliferative response of peripheral blood mononuclear cells from stored blood. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000 Jul;7(4):578–83.
17. Shalekoff S, Page-Shipp L, Tiemessen CT. Effects of anticoagulants and temperature on expression of activation markers CD11b and HLA-DR on human leukocytes. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998 Sep;5(5):695–702.
18. Hodge GL, Flower R, Han P. Optimal storage conditions for preserving granulocyte viability as monitored by Annexin V binding in whole blood. *Journal of Immunological Methods*. 1999 May;225(1–2):27–38.
19. Renzi P, Ginns LC. Analysis of T cell subsets in normal adults. *Journal of Immunological Methods*. 1987 Apr;98(1):53–6.
20. Hodge GL, Flower R, Han P. Optimal storage conditions for preserving granulocyte viability as monitored by annexin V binding in whole blood. *Journal of immunological methods*. 1999;225(1–2):27–38.
21. Appay V, Reynard S, Voelter V, Romero P, Speiser DE, Leyvraz S. Immuno-monitoring of CD8+ T cells in whole blood versus PBMC samples. *Journal of Immunological Methods*. 2006 Feb;309(1–2):192–9.
22. Maecker HT, McCoy JP, Amos M, Elliott J, Gaigalas A, Wang L, et al. A model for harmonizing flow cytometry in clinical trials. Vol. 11, *Nature Immunology*. 2010. p. 975–8.
23. Maecker HT, Frey T, Nomura LE, Trotter J. Selecting fluorochrome conjugates for maximum sensitivity. *Cytometry A*. 2004 Dec;62(2):169–73.
24. Telford WG. Overview of Lasers for Flow Cytometry. In 2018. p. 447–79.
25. Wood B, Jevremovic D, Béné MC, Yan M, Jacobs P, Litwin V. Validation of cell-based fluorescence assays: Practice guidelines from the ICSH and ICCS - Part v - performance criteria. Vol. 84, *Cytometry Part B - Clinical Cytometry*. 2013. p. 315–23.
26. Gratama JW, Kraan J, Keeney M, Mandy F, Sutherland R, Wood B. Enumeration of Immunologically Defined Cell Populations by Flow Cytometry, Approved Guideline. Vol. 27, *Clinical and Laboratory Standards Institute document H42-A2*. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

27. Lo K, Hahne F, Brinkman RR, Gottardo R. flowClust: a Bioconductor package for automated gating of flow cytometry data. *BMC Bioinformatics*. 2009 Dec 14;10(1):145.
28. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. Vol. 67, *Allergology International*. Japanese Society of Allergology; 2018. p. 43–54.
29. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology*. 2020 Jan 1;40(1):66–81.
30. BRUTON OC. AGAMMAGLOBULINEMIA. *Pediatrics*. 1952 Jun 1;9(6):722–8.
31. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, Nomura K, Shinozaki K, Matsukura H, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Dec;108(6):1012–20.
32. Piqueras B, Lavenu-Bombléd C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol*. 2003 Sep;23(5):385–400.
33. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. 2008; Available from: [www.esid.org](http://www.esid.org)
34. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology*. 2018 Jan 1;38(1):129–43.
35. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4(1):38–59.
36. Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015 Nov;35(4):671–94.
37. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15061.
38. Qamar N, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes. Vol. 46, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2014. p. 120–30.
39. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet*. 1981;57(3):253–6.
40. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071.
41. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2008 Jan;15(1):30–6.

42. Kawai S, Minegishi M, Ohashi Y, Sasahara Y, Kumaki S, Konno T, et al. Flow cytometric determination of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral blood lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods*. 2002 Feb 1;260(1-2):195-205.
43. Knight V. The utility of flow cytometry for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2019 May 1;41(S1):63-72.
44. Marsh RA, Bleasing JJ, Filipovich AH. Using flow cytometry to screen patients for X-linked lymphoproliferative disease due to SAP deficiency and XIAP deficiency. *J Immunol Methods*. 2010 Oct 31;362(1-2):1-9.
45. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999 Dec 3;286(5446):1957-9.
46. Salzer U, Sack U, Fuchs I. Flow cytometry in the diagnosis and follow up of human primary immunodeficiencies.
47. Shah S, Wu E, Rao VK, Tarrant TK. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Sep;14(9):462.
48. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001 Jan;27(1):20-1.
49. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med*. 2014 Dec;20(12):1410-6.
50. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science*. 2014 Sep 26;345(6204):1623-7.
51. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015 Jul 24;349(6246):436-40.
52. Glocker E, Grimbacher B. Chronic mucocutaneous candidiasis and congenital susceptibility to *Candida*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;10(6):542-50.
53. Takashima T, Okamura M, Yeh TW, Okano T, Yamashita M, Tanaka K, et al. Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*. 2017 Jul;37(5):486-95.
54. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LAB, Gilissen C, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):54-61.

55. Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2011 Aug 1;208(8):1635–48.
56. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Feb;27(1):89–99, viii.
57. Quinn J, Modell V, Holle J, Truty R, Aradhya S, Johnson B, et al. Jeffrey’s insights: Jeffrey Modell Foundation’s global genetic sequencing pilot program to identify specific primary immunodeficiency defects to optimize disease management and treatment. *Immunologic Research*. 2020 Jun 1;68(3):126–34.
58. Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019 Nov 1;40(6):465–9.
59. Llambí JM, Galdos AE, Florí NM. Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP). *Allergologia et Immunopathologia*. 2001;29(3):122–5.
60. Lougaris V, Pession A, Baronio M, Soresina A, Rondelli R, Gazzurelli L, et al. The Italian Registry for Primary Immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet): Twenty Years of Experience (1999–2019). 1999; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00844-0>
61. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, Ehl SR, Heeg M, Maccari ME, et al. The German national registry of primary immunodeficiencies (2012–2017). *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
62. Stray-Pedersen A. Primary Immunodeficiency Diseases in Norway. *Journal of Clinical Immunology*. 2000;20(6):477–85.
63. Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Imai K, Nonoyama S. The Primary Immunodeficiency Database in Japan. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
64. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *Journal of Clinical Immunology*. 2007 Sep;27(5):497–502.
65. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID Registry. *Journal of Clinical Immunology*. 2007 Jan;27(1):101–8.
66. Kaufmann SHE. Immunology’s Coming of Age. *Front Immunol*. 2019;10:684.
67. Klimpel GR. *Immune Defenses*. 1996.
68. Xu HC, Huang J, Khairnar V, Duhan V, Pandya AA, Grusdat M, et al. Deficiency of the B cell-activating factor receptor results in limited CD169+ macrophage function during viral infection. *J Virol*. 2015 May;89(9):4748–59.

69. Kim ES, Kim D, Yoon Y, Kwon Y, Park S, Kim J, et al. Needs for Increased Awareness of Gastrointestinal Manifestations in Patients With Human Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:698721.
70. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. Vol. 39, *Immunology and Allergy Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2019. p. 81–94.
71. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1047–78.
72. Hossain MA, Liu G, Dai B, Si Y, Yang Q, Wazir J, et al. Reinvigorating exhausted CD8+ cytotoxic T lymphocytes in the tumor microenvironment and current strategies in cancer immunotherapy. *Med Res Rev.* 2021;41(1):156–201.
73. Mittelbrunn M, Kroemer G. Hallmarks of T cell aging. *Nat Immunol.* 2021;22(6):687–98.

## 9. AGRADECIMIENTOS

Para finalizar, llega este último apartado de agradecimientos que escribo tras 8 meses de trabajo y también, y no menos importante, tras una etapa de 6 años de intenso estudio, trabajo, entrega y sacrificio.

Me gustaría comenzar expresando mi mayor agradecimiento a mis tutores de TFG, Marcos López Hoyos y David San Segundo Arribas que me han acompañado durante estos meses y en los que he podido aprender mucho de ellos tanto a nivel académico como personal. Gracias por vuestros consejos, correcciones, conocimientos y tiempo, vuestros ánimos, vuestra confianza en mí, por el seguimiento constante y siempre la dedicación, paciencia y buena disposición para poder sacar adelante este trabajo.

En segundo lugar, quiero agradecerlo a mis amigos de la facultad, mi familia universitaria. Gracias por formar parte de la mejor etapa de mi vida, por todos los momentos dentro de la biblioteca y también fuera. En especial a mis amigas Virginia y Paz, que juntas formamos un equipo durante estos años estudiando y compartiendo nuestros fracasos y éxitos, tristezas y alegrías. Estoy segura de que conseguiremos todo lo que nos proponemos.

Sin duda alguna no habría llegado hasta aquí si no fuera por mis amigas, las de siempre. Ellas me han demostrado lo que significa ser una verdadera familia, siempre estando para mí en las buenas y en las malas con su infinita paciencia y cariño, gracias por ser el foco de luz que me guía día a día.

Por supuesto, a mi familia, por ser siempre un apoyo constante de fuerza y motivación. Una mención especial a mis abuelos y a mi tía Beti porque de cada uno de ellos y de todas sus cualidades y valores elegí siempre ayudar y cuidar a las personas, y así del mismo modo amar la medicina. A mis padres, mi gran apoyo incondicional, quienes me dieron todas las oportunidades y la libertad en la vida para que pudiera ser quien yo quisiera. Los que me dieron las herramientas y los valores para siempre ir hacia delante, luchar, perseverar y nunca rendirse, y hacerme sentir orgullosa de la persona que soy ahora gracias a ellos.

Y por último y no menos importante, al amor de mi vida, a mi compañero de vida, a mi mejor amigo, a la persona que más admiro en el mundo y que más confía en mí, Carlos. Tú que sacas todo lo mejor de mí, me apoyas, me escuchas, me aconsejas, me inspiras me empujas hacia delante, me respetas, me contradices, me enseñas, me ilusionas, me haces sentir segura, fuerte y valiente, me das la mano y caminas junto a mí pase lo que pase. Y sin duda, la persona con el corazón más grande que conozco y la que más feliz me hace.

Solo puedo decir GRACIAS a todos por formar parte de mí y de cada una de las páginas de este proyecto.

**10.ANEXOS. Plantilla de recogida de datos clínicos tomados de las Historias clínicas revisadas.**

			NHC HUMV
			AF (S/N)
			AF CANCER (s/n)
			AF cancer descripcion
			AF citopenias (S/N)
			AF citopenias descripcion
			AF autoinmune (S/N)
			AF autoinmune descripcion
			AF enteropatas (S/N)
			AF enteropatas descripcion
			AF otras
			Enf. Autoinmune (s/n)
			Enf. Autoinmune descripcion
			Enf inf (S/N)
			Inf. tipo
			infecciones recurrentes (s/n)
			infecciones por ingreso (s/n)
			observaciones infecciones
			Tratamiento profilactico (s/n)
			Tratamiento descripcion
			tratamiento sustitutivo (s/n)
			FECHA INICIO TTO SUST
			Citopenias (s/n)
			citopenias tipo
			Fecha ultima citopenia
			Enteropatia (S/N)
			enteropatia (tipo)
			Linfomas (S/N)
			Enf Linfoma
			otras neoplasias (s/n)
			neoplasias tipo
			OTRAS ENFERMEDADES
			Fecha de Dx
			Diagnóstico