



ACTITUD ANTE EL NIÑO CON INFECCIÓN RECURRENTE: INTRODUCCIÓN A LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

J.M. García Martínez
Sección de Alergia e Inmunología. Servicio de Pediatría.
Hospital de Cruces. Baracaldo

Todos los niños sufren infecciones recurrentes en la etapa de preescolar, y el diagnóstico es clínico en muchas ocasiones, basado en signos y síntomas no específicos de infección, por lo que habrá que incluir en el diagnóstico diferencial procesos presumible o posiblemente infecciosos (aftas, diarrea crónica, artritis...).

Para abordar estos pacientes se empezará como siempre por la ANAMNESIS y EXPLORACION FÍSICA.

En la **ANAMNESIS** habrá que valorar:

***Edad**: el lactante mayor y el preescolar pueden tener más de 12-15 infecciones anuales, principalmente de vías respiratorias superiores, siendo habitual 7 u 8, y disminuyendo a partir de los 5-6 años.

***Factores ambientales**: El primer año de **escolarización** o los **hermanos mayores** se asocian a exposición recurrente a gérmenes (sobre todo virus) frente a los que el niño padecerá infecciones con mayor expresividad clínica que cuando en años posteriores ya esté inmunizado frente a los mismos. El **tabaquismo** pasivo aumenta la morbilidad respiratoria, la **lactancia materna** protegería sobre todo de las infecciones gastrointestinales.

*Los **antecedentes familiares** (infecciones recurrentes o atípicas, muertes infantiles precoces, autoinmunidad o cáncer) podrán dar claves diagnósticas en ocasiones.

*Los **GÉRMENES identificados** pueden dar pistas. Pseudomona aeruginosa o S.Aureus en el aparato respiratorio sugieren **fibrosis quística**, determinadas características son muy típicas de **Inmunodeficiencia** (infecciones respiratorias recurrentes o de curso tórpido por piógenos, infecciones por oportunistas o víricas graves, infecciones por gérmenes vacunales vivos, gérmenes que aparecen en localización no habitual, gérmenes “exóticos “ como Ureaplasma Urealiticum en artritis, infecciones importantes en diferentes órganos o sistemas).

***Localización** de las infecciones:

I. VIAS RESPIRATORIAS ALTAS:

Son frecuentes en niños sanos las **infecciones de vías respiratorias altas** (rinitis y faringoamigdalitis), y las **otitis medias agudas** (que pueden generar secuelas).

Si las otitis recurrentes superan 6 a 8 al año o persisten, o frente a **sinusitis** recurrentes o crónicas hay que buscar alguna causa común (**hipertrofia adenoidea o adenoamigdal, rinitis alérgica**), de lo contrario se deben descartar otros procesos (**fibrosis quística, inmunodeficiencia de anticuerpos, disquinesia ciliar**) o **malformaciones locales**.

II. VIAS RESPIRATORIAS INFERIORES: La RX simple de tórax puede sugerir cuadros diferentes según sus características (normal, infiltrado o atelectasia persistente o recurrente, de localización fija o variable).

Los infiltrados y atelectasias persistentes de localización fija orientarán hacia problemas locales, la localización variable habla a favor de problemas sistémicos, PERO NO SIEMPRE ES ASI.

Los procesos (“neumonias”) persistentes/recurrentes de vías respiratoria bajas se pueden deber a:

Anomalías congénitas: Malformación adenomatoidea quística, secuestros, enfisema lobar...

Anomalías adquiridas: Aspiraciones (reflujo gastroesofágico, fístula traqueoesofágica), cuerpo extraño, compresión extrínseca (adenopatías...).

Defensa local alterada:

Postinfecciosa (adenovirus, sarampión...)

Fibrosis quística, disquinesia ciliar, déficit de α 1 antitripsina

Asma, aspergillosis broncopulmonar alérgica

Inmunodeficiencia (primaria o secundaria.)

III. DIGESTIVO: Valorar procesos **que pueden** ser infecciosos:

Gingivoestomatitis/aftas: Neutropenia crónica o cíclica, enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, sistémicas (LES)

Enfermedad periodontal, muguet en mayores de 6-12 meses:
Inmunodeficiencia de linfocitos T, déficits nutricionales.

Diarrea intratable, malabsorción, G. Lamblia, Criptosporidium:
Inmunodeficiencia combinada grave, VIH, fibrosis quística, inmunodeficiencia de anticuerpos (déficit de IgA o hipogammaglobulinemia)

IV. PIEL: Cualquier lesión cutánea puede **impetiginizarse** por rascado. Esto es frecuente en la **dermatitis atópica**, siendo la sobreinfección una causa frecuente de mal curso de la enfermedad; a su vez una dermatitis grave, atípica y/o sobreinfectada puede presentarse en la enfermedad de Wiskott-Aldrich y en el síndrome de hiper IgE .
Candidiasis crónica (oral y ungueal) se da en la Candidiasis mucocutánea crónica, **abscesos repetidos** en la Enfermedad granulomatosa crónica, **abscesos fríos** en el síndrome de Hiper IgE, **eczema seborroide** intenso/atípico o **eritrodermia** en la

Inmunodeficiencia Combinada severa y en la Histiocitosis de células de Langerhans, y **cicatrización lenta de heridas** en los Déficits de adhesión leucocitaria..

V. Las infecciones **URINARIAS** recurrentes obligan a descartar **malformaciones** a dicho nivel, y raramente una inmunodeficiencia (enfermedad granulomatosa crónica) puede dar cuadros obstructivos e infecciosos de vías urinarias.

VI. Infecciones **OSTEOARTICULARES** se suelen presentar por extensión desde piel, y su repetición o el aislamiento de gérmenes no habituales en esta localización obligan a descartar **Inmunodeficiencias** (de anticuerpos, combinadas, enfermedad granulomatosa crónica, déficits de complemento).

VII. **MENINGITIS** recurrentes: el contexto clínico y los gérmenes identificados son orientadores.

*Puede haber **problemas locales**:

Fistulas postraumáticas de LCR (neumococo).

Extensión de infecciones ORL: (neumococo, haemophilus influenzae y brahamanella catharralis).

Quistes epidermoides (bacilos gram negativos), **válvulas ventriculoperitoneales** infectadas (Staphilococcus epidermidis).

*Cuadros de MENINGITIS y/o SEPSIS recurrentes se dan en las **Inmunodeficiencias**:

De **anticuerpos** (Neumococo, Haemophilus),

De **complemento** (Neisserias).

De **fagocito** (S.aureus, gram negativos, Aspergillus).

***Asplenia** típicamente se asocia a bacteriemias recurrentes por neumococo (y haemophilus).

Las **sepsis** pueden darse tanto en defectos de anticuerpos como de complemento y de fagocito, y además pueden verse favorecidas en determinados contextos clínico (anemia de células falciformes....)

EXPLORACIÓN FÍSICA: el estado nutricional adecuado descarta en gran medida patología relevante, la ausencia de tejido linforide sugiere inmunodeficiencia, determinados rasgos fenotípicos (facies, eczema, albinismo, teleangiectasias, microcefalia, crecimiento no armónico, ataxia...) apuntan a diagnosticos específicos.

Tras la evaluación inicial con anamnesis y exploración se intentará describir al niño como:

I. **NORMAL: Criterios de normalidad:** determinadas infecciones (de vías altas, otitis medias, amigdalitis de repetición, gastroenteritis agudas, diarrea crónica inespecífica, ritmo intestinal “rápido” asociado a lactancia materna, eczema e impétigo de curso normal, asma leve/sibilancias), gérmenes habituales. Los pacientes mantienen un buen estado general entre los episodios y el desarrollo somático es globalmente adecuado.

Actitud: Rx de tórax (control de neumonía para confirmar normalidad entre episodios), de senos/cavum, y estudio de asma (alergológico y funcional respiratorio)... o NADA, y tratamiento del asma y rinitis alérgica, antibióticos durante las infecciones si procede, valorar cirugía ORL... o NADA.

II. Potencialmente **PATOLÓGICO:** Descartar patología **respiratoria** subyacente en presencia de rinorrea persistente/sinusitis, neumonías (2 en un año o más de 2 sin límite), infiltrados persistentes, asma grave o que se sobreinfecta con facilidad. También obligan a profundizar la presencia de **diarrea** recurrente o crónica con repercusión ponderal, la presencia de **infecciones** graves (sobre todo si recurren en la misma o diferente localización) o por oportunistas, **antecedentes familiares** sospechosos. Además son datos de sospecha cualquier **combinación** de los anteriores, hallazgos **fenotípicos** asociados, así como la ausencia de tejido linfoide.

Actitud diagnóstica:

***Estudios microbiológicos** (cultivos, serologías teniendo en cuenta que no tienen valor en las inmunodeficiencias de anticuerpos).

***Estudios básicos:** Hematimetría, bioquímica plasmática con evaluación nutricional, test de sudor, serología de enfermedad celíaca, inmunoglobulinas GAME, RX tórax, senos, cavum.

***Estudios dirigidos** según el órgano afectado:

RX de cráneo/TAC/RNM (infecciones de SNC),

Determinación de puerta de entrada e investigación de sistémicas (osteoarticulares).

Investigación coproparasitaria, digestión de principios inmediatos, hidrógeno espirado, PCR/sangre en heces, biopsia intestinal... en el caso de problemas digestivos relevantes.

Si los problemas son respiratorios estudio de asma (alergológico y funcional respiratorio), Rx tórax en inspiración/espiración, pHmetría gastroesofágica, gammagrafía, TAC torácico, broncoscopia, lavado broncoalveolar, biopsia...

***Estudio de inmunodeficiencia:** a la vez que todo lo anterior, y con un **alto índice de sospecha** se deben investigar las inmunodeficiencias.

¿QUÉ SON LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS?

Son enfermedades congénitas en las que los mecanismos efectores inmunes están disminuidos, por lo que la capacidad de eliminación de microorganismos está reducida y la susceptibilidad a las infecciones está aumentada. Dichos mecanismos efectores son además anómalos por lo que también hay en estos pacientes susceptibilidad aumentada a los procesos alérgicos, autoinmunes y oncológicos.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EL CONOCIMIENTO DE LAS IDP?

Como grupo **no son infrecuentes**. En nuestro medio en su conjunto pueden ser tan frecuentes como la fibrosis quística.

El **diagnóstico precoz es posible** y relativamente asequible, siendo sin embargo frecuente un **retraso diagnóstico** considerable (media de 2.7 años en nuestro medio, con rango de 0 a 25 años!!!), lo que empeora notablemente el pronóstico, teniendo en cuenta de que disponemos **medios terapéuticos** francamente eficaces e incluso curativos (antibióticos para tratamiento o profilaxis, gammaglobulina intravenosa, trasplante de progenitores hematopoyéticos) además de las posibilidades que cada día se abren en numerosos campos (uso de citoquinas, reemplazamiento de enzimas, terapia génica...). Por ejemplo, la realización del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en los tres primeros meses de vida en Inmunodeficiencia Combinada Grave mejora el pronóstico notablemente, sin embargo la edad media de diagnóstico de esta entidad es de 11 meses.

¿CUÁNDO SOSPECHAR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS?

Signos constantes: ALGUNO de los siguientes:

Infecciones recurrentes: Otitis, sinusitis, neumonías

Gérmenes no habituales

Respuesta terapéutica pobre/infecciones graves

Signos frecuentes:

Retraso ponderoestatural/diarrea prolongada

Infecciones por oportunistas/complicaciones vacunales (BCG, virus vivos)

Diarrea crónica/malabsorción

Abscesos (cutáneos recurrentes o internos)

Enfermedades autoinmunes

Signos ocasionales (pero muy sugestivos si se presentan):

Fiebre mantenida

Caída tardía de cordón.

Artritis/artralgias.

Estomatitis/periodontitis

Adenopatías/ausencia de tejido linfóide.

Hepatoesplenomegalia

Neoplasias (sobre todo linfoides)

Rasgos fenotípicos peculiares.

También se deben valorar **datos negativos** potencialmente engañosos: ausencia de signos inflamatorios (déficit de adhesión leucocitaria), microorganismos poco accesibles o de patogenicidad dudosa, infecciones mixtas, serologías negativas en los defectos de anticuerpos (a partir de los 5-8 meses). Y se tendrán en cuenta los **antecedentes familiares** (infecciones recurrentes o graves, etc..., de muertes infantiles, consanguinidad).

A medida que se van conociendo mejor estas enfermedades, a partir del análisis del defecto funcional inmune y del genético, se encuentran cada vez con más frecuencia cuadros clínicos atípicos que no corresponden a las descripciones clásicas (“de libro”): Es por ello imprescindible un **alto índice de sospecha** de inmunodeficiencia.

CLASIFICACION DE LAS IDP: Clínica según los tipos de inmunodeficiencia.

No describiremos aquí todas las inmunodeficiencias primarias de un modo pormenorizado. Se recomienda consultar la bibliografía.

	ID de anticuerpos	ID combinada	ID de fagocitos	ID de complemento
Inicio	5-6-meses	Desde el nacimiento	Cualquier edad	Cualquier edad
Infecciones	Respiratorias Digestivas	Respiratorias Digestivas Sepsis	Respiratorias Cutáneas Abscesos	Respiratorias Meningitis Sepsis
Gérmenes	Bacterias Enterovirus	Bacterias Virus Micobacterias Oportunistas	Bacterias Aspergillus Micobacterias	Encapsulados, neisserias
Tejido linfoide	Normal o disminuido	Disminuido	Normal	Normal

PATRONES de PRESENTACION CLINICA DE INMUNOEFICIENCIAS PRIMARIAS. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Infecciones recurrentes ORL y de vías respiratorias bajas

Déficit de anticuerpos (aislados, combinados o ID complejas)
Déficit de complemento (C3, Factor D, Factor I)

DD: Niño sano (guardería...)

Fibrosis quística, disquinesia ciliar, déficit de alantitripsina

Malformaciones/cuerpo extraño.

Asma/alergia/RGE, hipertrofia adenoamigdalar

Retraso pondoestatural/diarrea intratable/infección oportunista

(hongos, Pn Carinii, bacterias intracelulares, virus).

Inmunodeficiencia combinada o de linfocitos T

DD: VIH/CMV/rubéola congénita

Cáncer, quimioterapia, TMO/TPH, inmunosupresión

Malabsorción, enfermedad crónica

Infecciones cutáneas recurrentes o profundas por gérmenes piógenos/hongos:

Deficiencia de fagocitosis

DD: Problemas locales (osteomielitis, neumonías, abscesos, aftas...)

Infecciones por gérmenes específicos:

Neisserias: Déficit de complemento (C5 a C9)

DD: Problemas locales (SNC).

Neumococo: asplenia, deficiencia de IRAK4...

Virus de Epstein Barr: Síndrome linfoproliferativo ligado a X (enfermedad de Duncan).

Micobacterias atípicas/BCG generalizada/salmonella/virus: Defecto de la vía IFN γ /IL12-23/receptores/STAT1.

Encefalitis por Virus de Herpes Simple: mutaciones en UNC93B1 y TLR3.

Alteraciones fenotípicas asociadas

Ataxia, teleangiectasias

Cardiopatía, fenotipo, hipocalcemia

Eczema, trombocitopenia

Sensibilidad lumínica, albinismo parcial, caída tardía del cordón y cicatrización lenta de heridas, microcefalia, dismorfia, alteraciones de la dentición, alteraciones óseas, eritrodermia neonatal, procesos autoinmunes y linfoproliferativos...

6. Alteraciones analíticas: linfopenia, neutropenia o neutrofilia, eosinofilia, trombocitopenia (y plaquetas de tamaño anómalo), hipocalcemia, ácido úrico disminuido o indetectable....

La lista de alteraciones fenotípicas asociadas a Inmunodeficiencia es interminable y existen numerosos síndromes complejos con mayor o menor grado de inmunodeficiencia asociada.

PAUTA DIAGNOSTICA DE ESTUDIO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA:
Siempre ANAMNESIS (**descartar inmunosupresión o inmunodeficiencia secundaria**)
Y EXPLORACION FISICA DETALLADAS.

Nivel 0:

Exploraciones generales:

Hematimetría, con contaje manual de leucocitos y comprobación cuidadosa de cifras **absolutas** (neutropenia o neutrofilia, linfopenia, eosinofilia...)

Bioquímica (Ca, ácido úrico, enzimas hepáticas...)

RX/imagen (dirigidos). La ausencia de tejido adenoideo en cavuum o de timo (difícil de valorar en RX simple) sugieren inmunodeficiencia primaria.

IgGAME, comparar con cifras normales para la edad y el laboratorio.

Descartar ID secundaria (VIH, CMV...). Las serologías pueden ser falsamente negativas si hay defecto de anticuerpos, se debe intentar obtener gérmenes (cultivos, PCR de virus...)

Determinaciones dirigidas a diagnóstico diferencial (fibrosis quística, malabsorción, RGE, CE bronquial, problemas locales...)

Nivel 1:

1. Estudio de anticuerpos:

Repetir Ig GAME

Anticuerpos antitétanos (mayores de 5-6 meses)

Anticuerpos antirubeola IgG (mayores de 12-15 meses vacunados)

Anticuerpos naturales (isohemaglutininas anti ABO, ac. Forsmann...)

Anticuerpos antineumococo y control tras vacuna polisacárida (Neumo23): normal x2

Subclases de IgG

Estudio de poblaciones linfocitarias (protocolo básico):

CD3 (linfos T totales), CD3+4+ (linfos T helper), CD3+8+ (linfos T citotóxicos), CD19 (linfos B), CD16/56 (NK)

Comparar con valores normales para la edad y valorar cifras absolutas y porcentuales.

Complemento: C3, C4, CH50.

Nivel 2:

Capacidad oxidativa del neutrófilo (burst test)

Cuantificación de otros factores de complemento y de actividad de las vías alternativa y de las lectinas

Poblaciones linfocitarias (protocolo extenso):

Cadena gammacomún (CD132), CD40 ligando (CD154) en linfocitos T estimulados/CD40 en linfocitos B, HLA II (DR), HLA I (□2 microglobulina), TCR □□, CD45RA/45RO, CD18/11, CD15s...

Cultivos linfocitarios:

Estimulación con mitógenos (PHA, ConA)

Medición de captación de timidina H3+

Estudios especiales:

Cariotipo estandar, con MTX, FISH

PTH

Biopsia (intestinal, ganglio...), médula ósea

Nivel 3:

Cultivos linfocitarios:

Estimulación con mitógenos (PWM, PMA/ionoCa), anticuerpos monoclonales (anti CD3, anti CD28), antígenos

Adición de IL2 u otras citoquinas

Medición de marcadores de activación, IL o Ig en sobrenadante

Citoquinas intracelulares (IL2, IFNg, IL4...)

IL12/IL12R□/IFNgR

Proteínas (ZAP 70, Jak3, TAP1/2...)

Estudios genéticos (btk, Rag1/2, IFNgR, ATM, WASP...)

El estudio deberá ser secuencial, y a medida que se avanza tendrá que ser más dirigido. De todos modos no se trata de un esquema rígido, y según la sospecha se podrán “saltar” pasos. Por ejemplo, a un recién nacido con fenotipo peculiar, interrupción de arco aórtico e hipocalcemia se le practicará directamente un FISH (Hibridación in situ de fluorescencia) para detectar delección 2n 22q.11 sin necesidad de estudiar complemento.

En resumen: En la práctica, **un alto índice de sospecha** y la consiguiente realización de unas cuantas exploraciones complementarias sencillas, (hematimetría, Ig GAME, test de sudor..) revisando cuidadosamente los resultados permite detectar con relativa facilidad la mayoría de las inmunodeficiencias. No obstante, a pesar de la normalidad de las determinaciones anteriores, si por la clínica presente se mantiene la sospecha de inmunodeficiencia se deberá controlar al paciente y repetir determinadas exploraciones (inmunoglobulinas...) o avanzar en el estudio a pesar de la normalidad de las determinaciones básicas (estudio de anticuerpos...)

BIBLIOGRAFÍA

de Vries E. for the Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. Clin Exp Immunol 2006; 145:204-214.

Español T, Hernández M, Giner MT et al. Directorio de pruebas diagnósticas de las inmunodeficiencias primarias. Allergol Immunopathol 2005; 33:157-61.

Stiehm RE, Ochs HD, Wilkenstein JA. Immunodeficiency disorders: General considerations: In: Stiehm RE, Ochs HD, Wilkenstein JA (Eds). Immunologic disorders in infants and children. Elsevier Saunders 2004; 289-355.

Leung DYM, Sampson HA, Geha RS et al (Eds). Pediatric Allergy. Mosby 2003.

Buckley RH. Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson tratado de Pediatría. Elsevier 2004.

Diagnostic criteria for Primary Immunodeficiencies.
<http://www.esid.org/workingparty.php?party=3&sub=2&id=73>

International Union of Immunological Societies. Primary Immunodeficiency Diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol 1999; 118(Suppl.1):1-28).

Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:883-896.

Ming JE, Stiehm ER, Graham JM. Syndromes associated with Immunodeficiency. Adv in Pediatr. 1999; 46:271-351).

Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:581-91.

Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:747-57.

Wen L, Atkinson JP, Giclas P. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:585-93

Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:620-6.

Rosen FS. Severe combined immunodeficiency . A pediatric emergency. J Pediatr 1997; 345-6.

Vitoria-Gasteiz 10 de noviembre de 2006

