

## MESA REDONDA: ACTUALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

---

# Diagnóstico clínico de las inmunodeficiencias primarias

L. Ortega Martos, J.A. López Medina, J.A. Peña Ortega

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

### INTRODUCCIÓN

Empieza el estudio inmunológico con las experiencias y observaciones de Jenner en 1798. De forma progresiva fue adquiriendo interés la inmunidad en el campo médico.

La moderna inmunología se inicia en el año 1952 cuando Odgen Bruton describe un niño de 8 años con infecciones bacterianas recurrentes graves, demostrando la existencia de una agammaglobulinemia. En 1993 dos grupos de investigadores dirigidos por David Vetrie y Stasohi Tsukada, descubrieron que los pacientes afectados de síndrome de Bruton poseían un gen alterado que codifica la proteína citoplasmática tirosin-cinasa llamada BtK (Bruton tyrosine kinase), que interviene en condiciones normales regulando el ciclo celular.

En los años siguientes se ha extendido enormemente la genética molecular comunicándose con frecuencia la identificación de otra enfermedad de gen inmune. Más recientemente la escuela Sackler de Tel-Aviv descubre el déficit genético responsable del Síndrome ataxia-Telangiectasia, localizado en el cromosoma 11q 23-1

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades de etiología diversa que tienen en común un defecto cualitativo o cuantitativo del sistema inmunitario a consecuencia del cual se alteran sus funciones, básicamente la defensa contra las agresiones externas. La óptima función del sistema inmune requiere la acción de elementos celulares (T, B, fagocitos y *natural Killer*) y elementos solubles (interleucinas, citocinas, inmunoglobulinas y complemento). Los diferentes elementos del sistema inmune interactúan unos con otros para proteger al huésped. La disfunción de uno de ellos puede alterar la función de la otra parte.

Junto a la mayor frecuencia de infecciones, predisponen a padecer **Neoplasias** sobre todo en las inmunodeficiencias con fracaso de la defensa antitumoral como Wiskott Aldrich, Ataxia-Telangiectasia y Chediak-Higashi; **Procesos Autoinmunes** (citopenias, hepatitis, tiroiditis, diabetes, lupus eritematoso, esclerodermia, artritis, etc.); y **Atopias** por la respuesta anómala frente a los antígenos ambientales (aumento de anticuerpos

mediados por Ig E – Síndrome hiper Ig E o de Job-, más frecuentemente en los déficits de Ig A, inmunodeficiencias combinadas y algunos defectos de la fagocitosis).

### CLASIFICACIÓN

Se pueden clasificar en dos grandes grupos: las congénitas o primarias, debidas a alteraciones genéticas, de mecanismo hereditario, o mutaciones “de novo” y las secundarias o adquiridas que se presentan como consecuencia de otras situación clínica como la desnutrición proteico-energética o la secundaria a infecciones como el VIH. A veces una IDP ocasiona una secundaria siendo en ocasiones difícil hacer un diagnóstico adecuado.

Se reconocen siete grupos de IDP cada uno de ellos puede ser subdividido en otros subgrupos:

1. Inmunodeficiencias combinadas (defecto de células t y b)
2. Deficiencia predominantemente de anticuerpos
3. Deficiencia predominantemente de células t
4. Inmunodeficiencias bien definidas (ataxia-telangiectasia, wiskott-aldrich, di george)
5. Eficiencia de complemento
6. Efecto de la fagocitosis (quimiotaxis, ingestión, lisis, etc.)
7. Inmunodeficiencias asociadas o secundarias a otros procesos (transtornos de la embriogénesis, anomalías cromosómicas, etc.)

La incidencia general varía de un país a otro, aproximadamente 1/10.000 RNs sin considerar dos tipos de IDP bastante frecuentes: los déficits de Ig A que afecta a 1/700 RN de raza caucásica y los déficits de subclases de Ig G también frecuentes aunque se desconoce la prevalencia exacta, así como el déficit de mieloperoxidasa, muy frecuente.

En la comunidad Europea se inició en 1994 el registro de inmunodeficiencias existiendo según datos de Julio del 2000 8871 pacientes, correspondiendo 1642 a España. En nuestro Servicio de Pediatría del H. Universitario Virgen de las Nieves hemos encontrado la pre-

valencia expuesta en la Tabla 1, con un total de 89 casos, casuística similar a la de otros hospitales de nuestro nivel.

El desconocimiento de la existencia de una IDP trae consecuencias graves dando lugar a un aumento de la morbilidad y mortalidad precoz, complicaciones si se realiza algún procedimiento, odontológico o de otro tipo, con un aumento de los procesos infecciosos, hemorrágicos, lentitud en la cicatrización de heridas quirúrgicas, edema de glotis, etc...Mínimas erosiones orales pueden originar un proceso séptico grave.

Dadas estas circunstancias debemos tener unos conocimientos básicos para hacer un diagnóstico y tratamiento precoz, y un alto índice de sospecha clínica. Debemos conocer algunos datos exploratorios que nos facilitaran con su sospecha el diagnóstico con procedimientos más especializados, siendo muy deseable que existan unidades con estas posibilidades.. Estos signos de alarma o sospecha son:

### SIGNOS DE ALARMA DE LAS IDP. FUNDACIÓN "JEFFREY MODELL"

1. Ocho o más infecciones óticas en un año
2. Dos o más sinusitis infecciosas en 1 año.
3. Dos o más neumonías en 1 año.
4. Dos o más meses de tratamiento antibiótico con escasos resultados.
5. Dos o más infecciones profundas como meningitis, osteomielitis, celulitis o sepsis.
6. Abscesos profundos o en órganos.
7. Necesidad de tratamiento intravenosos con antibióticos para infecciones
8. Fallo en el crecimiento pondo-estatural
9. Muguete persistente en boca o candidiasis en piel después de 1 año de vida.
10. Historia familiar de IDP

### Además de estos signos deben ser estudiados los niños siguientes

- Niños con exantemas que empiezan poco después del nacimiento y persisten durante semanas o meses, puede ser el primer signo de IDP. Estos exantemas pueden traducir una reacción injerto-contr huésped por paso de linfocitos maternos al niño con IDP celular o combinada. Dermatitis localizada o generalizada, particularmente detrás de las orejas.
- Niños con caída del cordón umbilical después de las tres semanas – tener en cuenta que el uso excesivo de limpieza y alcohol isopropílico pueden dificultar la caída del cordón-

**Tabla I.** Prevalencia y distribución de IDP en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves 1-990-2000

#### 61% (n:54) Déficit de anticuerpos:

- Agammaglobulinemia ligada al X:4; déficit de subclases de Ig G: 8; Déficit de Ig A: 30; Inmunodeficiencia común variable: 3. Hipogammaglobulinemia transitoria: 9.

#### 8% (n:7) Inmunodeficiencias de células T y combinadas:

- Inmunodeficiencia combinada severa: 2; Inmunodeficiencias bien definidas (WA, AT, Sd de Di George):5.

#### 13% (n:12): Trastornos de la fagocitosis:

- Neutropenia congénita: 4. Neutropenia cíclica:1; Chediak-Higashi:2; Schwachman:1; Enfermedad granulomatosa crónica:4.

#### 6% (n:5): Déficit del complemento:

- Déficit de C4:2; Déficit de C6-C8:2; Déficit de C1-inhibidor:1.

#### 12% (n:11): Otras inmunodeficiencias primarias.

- Inmunodeficiencias asociadas o secundarias a otras condiciones congénitas.

- Niños con valores de linfocitos bajos (menos de  $2.8 \times 10^9/l$  en los seis primeros meses).
- Reacciones anormales tras la vacunación.
- Niños con fallo de crecimiento, infecciones persistentes por gérmenes oportunistas o de escasa virulencia, con exantemas raros o diarreas persistentes.
- Historia de fallecimientos familiares en la primera infancia y abortos frecuentes.
- Presencia de gingivitis, ulceraciones, pérdida dental, enfermedad periodontal.
- Niños con síndrome febril sin hallazgo de foco.
- Anorexia intensa.
- Niños con enfermedades o síndromes en los que se puede asociar a una IDP (Sd. de Down, asplenia, Sd de Sekel).
- Vasculitis familiar o presencia de enfermedades linforreticulares. Enfermedades autoinmunes
- Adolescentes con cicatrices timpánicas.

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Ayudan a conocer la existencia de una IDP junto con los signos de alarma o sospecha. La IDP se debe a fallos en la respuesta inmune y por tanto en la inflamatoria. La analítica realizada hay que valorarla en este contexto y recordar que una infección grave bacteriana puede cursar sin modificar los reactantes de fase aguda (Velocidad de sedimentación, proteína C reactiva).

En los defectos graves de la quimiotaxis o en las

neutropenias severas pueden aparecer infecciones apurulentas por infecciones piógenas. Los granulomas se pueden producir por una fagocitosis ineficaz que tratan así de aislar un foco infeccioso. El tejido linfoides (adenoides, amígdalas) puede ser muy pequeño o no existir, igualmente el timo. Graves neumonías pueden cursar con imágenes radiológicas poco aparentes.

Pequeñas erosiones orales o de otra localización pueden dar lugar a una septicemia y muerte, por tanto hay que dar importancia a estos hallazgos. Antes de iniciar un procedimiento debemos procurar que el paciente tenga al menos 75.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, 3000 leucocitos/mm<sup>3</sup> – 1500 Neutrófilos -.

El fenotipo es muy importante tenerlo presente ya que puede ser diagnóstico. Recordemos que la IDP se puede asociar con: talla muy baja, malnutrición grave. Eczema y procesos hemorrágicos (Wiskott-Aldrich); telangiectasias (Ataxia-telangiectasia de Louis-Barr); malformaciones cardíacas y otras asociaciones (Sd de Di George); gingivitis, enfermedad periodontal, caída precoz de dientes (trastornos de la fagocitosis como la enf. De Job, Chediak-Higashi, Papillon-Lefevre, déficit de adhesión leucocitaria); disostosis óseas (déficit de ADA); retraso mental (déficit de PNP); aftas o afectación de mucosas (déficit de Ig A); enfermedades repetidas pulmonares (déficit de Ig G); albinismo, nistagmus, fotofobia (Chediak-Higashi); abscesos y dermatitis atópica (Sd. de Job).

## CLÍNICA GENERAL DE LAS IDP

Generalmente las células T normales controlan la infección viral. Los anticuerpos limitan la diseminación viral inicial, protegen a largo plazo y facilitan la acción de los fagocitos. Las IDP humorales no desarrollan inmunidad de larga evolución y pueden tener repetidos brotes de sarampión y varicela.

El síntoma más predominante es la infección grave recurrente. Hay que recordar que el niño sano es inmaduro inmunitariamente hasta alcanzar su completa madurez a los 10 años. Estas infecciones son distintas de las que presenta un inmunodeprimido. El sano padece 8-10 al año y hasta los 10 años unas 100 que son por lo general autolimitadas, no afectan al estado general ni dejan secuelas; son subclínicas muchas veces. El niño que asiste a la guardería padece infecciones muy frecuentes porque están expuestos a contagios y con poca capacidad de respuesta inmunitaria. Igual sucede a los hermanitos que no van a la guar-

dería pero son contagiados por los hermanos que si van. Los niños inmunodeficientes manifiestan infecciones anormales que tienen unas características comunes por su gravedad, persistencia, recurrencia, inusuales y más frecuentes que en la población normal, mala respuesta al tratamiento, complicaciones inexplicadas, pueden ocurrir simultáneamente múltiples infecciones.

Existen unos signos que nos pueden ayudar a diferenciar las distintas formas de inmunodeficiencias: la edad de comienzo, el agente infeccioso que las produce, la localización preferente, la gravedad de los síntomas clínicos. Esta diferenciación precoz nos puede permitir, desde un principio, tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

### Comienzo de la infección (edad)

- Es muy precoz: en las celulares y combinadas severas.
- A los 5-6 meses: humorales (cuando dejan las Igs maternas de estar presentes).
- Años: inmunodeficiencia parcial. Déficit de Ig A y subclases de Ig G, algunas formas de trastornos de la fagocitosis.

### Localización de la infección

- Déficit de Ig A: mucosa oral, respiratoria, oído, intestino
- Déficit de inmunidad celular: cutánea, digestivo, sistema nervioso
- Déficit de fagocitosis: periodontal, cutánea, respiratorio pulmonar, abscesos profundos.
- Déficit de Ig M: septicemia

La severidad está relacionada con el grado de inmunodeficiencia, y forma de ella.

### Agente etiológico

De la sospecha del germen dependerá el tratamiento que debemos inicial.

Los oportunistas son más frecuentes en la ID combinadas-severas, déficit de células T. Virus, protozoos, hongos, bacterias oportunistas, son más frecuentes dando lugar a distintos cuadros clínicos dependiendo del germen y la localización.

El déficit de anticuerpos deriva en infecciones piógenas (estafilococos, neumococos, haemofilus, estreptococos, micoplasma). Algunos virus (hepatitis prolongada, rotavirus). La evolución frente a varicela y rubeola a menos que exista una complicación con una infección bacteriana no difiere mucho de la del niño normal.

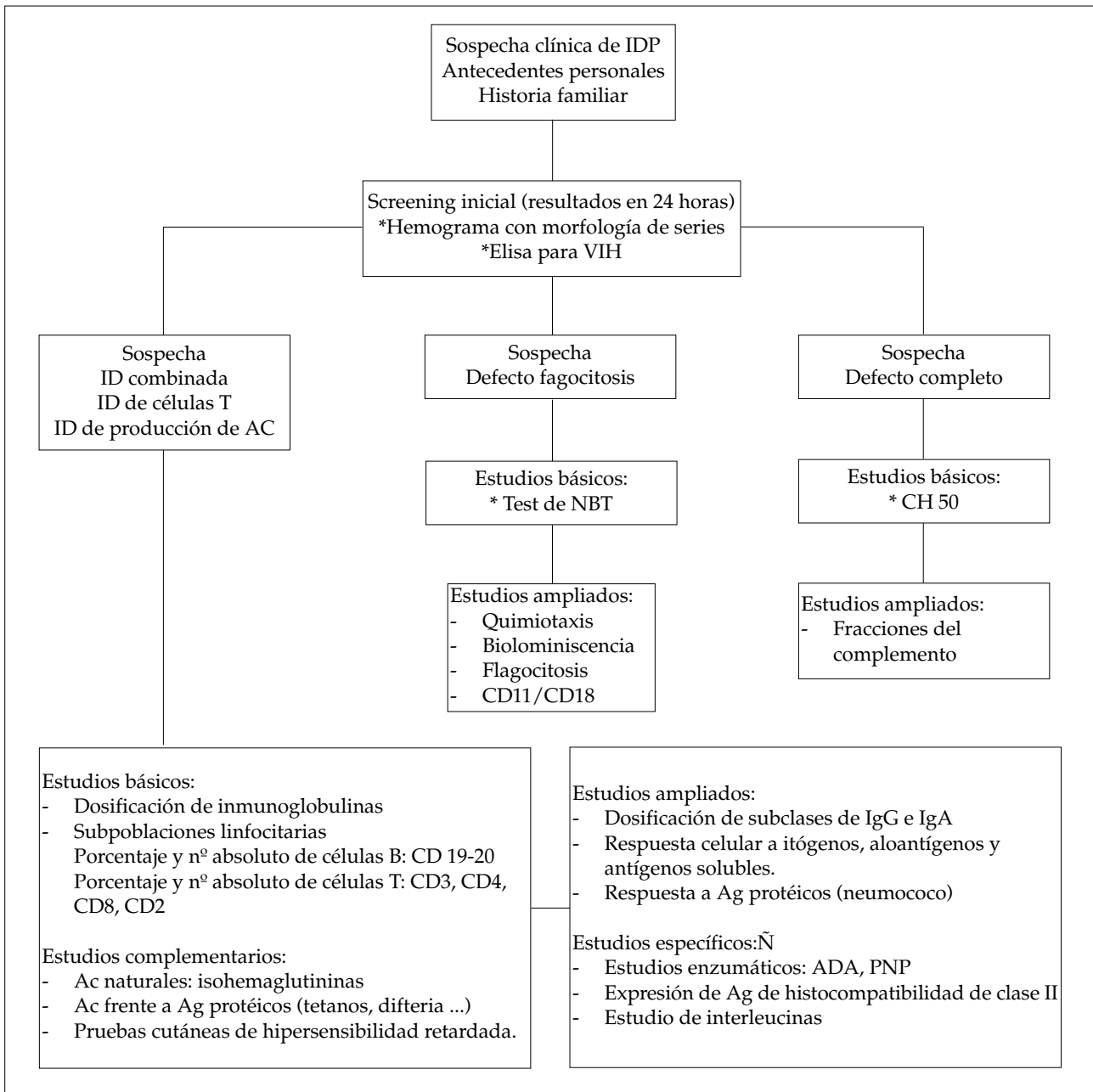


Figura 1.

El déficit de fagocitosis da lugar a infecciones de crecimiento intracelular y hongos. Dan lugar a abscesos, adenitis, etc... Estafilococos, estreptococos, cándida, *aspergillus*, *Prevotella*, *Porfiromona gingivalis* producirán clínica o no dependiendo de la localización.

El déficit de complemento da lugar a enfermedades autoinmunes y el déficit de los últimos componentes fundamentalmente a infecciones por *Neisseria*.

### Datos clínicos sugerentes de IDP predominantemente de anticuerpos

- Retraso de crecimiento.
- Dermatitis atópica
- Infecciones bacterianas recurrentes, graves, crónicas (neumonía, otitis, sinusitis, piodermatitis, meningitis o infecciones piógenas).
- Virus ECHO (dermatomiositis "like")

- Diarrea crónica con malabsorción (campilobacter, criptosporidium)
- Otitis media crónica.
- Hepatitis grave. Meningoencefalitis. Polio vacunal.
- Artritis recurrente resistente a tratamiento antiinflamatorio.
- Ganglios linfáticos pequeños o ausentes.
- Enfermedades autoinmunes y neoplasias.

#### Datos sugerentes de IDP predominantemente de células T

- Afectan a linfocitos T y B
- En muchas el defecto predominante es T y de forma secundaria conlleva la formación defectuosa de inmunoglobulinas.
- Síntomas graves y precoces.
- Infecciones por bacterias, virus, hongos, protozoos (toxoplasma).
- Se precisa una respuesta celular (linfocitos T) intacta para la eliminación efectiva de los gérmenes.

#### Datos clínicos y anlíticos sugerentes de IDP combinada

- Historia familiar.
- Retraso estatoponderal. Anorexia intensa.
- Anorexia intensa.
- Eritrodermia. Alopecia. Muguet persistente.
- Infecciones víricas graves y/o crónicas. Diarrea crónica.
- Ganglios linfáticos pequeños o ausentes. Linfopenia persistente.
- Ausencia de imagen tímica

Estos datos clínicos de sospecha y exploración nos harán orientar el diagnóstico hacia una forma de inmunodeficiencia, y debemos realizar unas pruebas complementarias en un principio: básicas, sencillas, baratas y al alcance de cualquier laboratorio puesto que estas determinaciones nos van a decir mucho. Debemos realizar: hemograma y reactantes de fase aguda, un estudio de la morfología leucocitaria y existencia o no de granulaciones citoplasmáticas. Otros estudios a tener en cuenta son la morfología de las plaquetas, coagulación y sangría. Es imprescindible determinar serología de VIH, ya que esta enfermedad tiene síntomas totalmente superponibles a cualquier forma de inmunodeficiencia. Estos resultados básicos en poco tiempo pueden resultar de gran utilidad.

Lo más importante es hacer un diagnóstico clínico precoz partiendo de los datos de sospecha. Tenemos obligación de conocerlos. Después realizar pruebas sencillas y en caso necesario remitir al paciente a un centro donde pueda ser atendido eficazmente. La tardanza diagnóstica tiene graves consecuencias. No podemos esperar para hacer el diagnóstico a que sea la familia la que nos diga "que posiblemente el niño no tiene defensas". Seguimos el esquema que exponemos en la Figura 1, tomada con agradecimiento y autorización del Profesor A. Martínez Valverde.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bermejo Fenoel A, Oñate Sánchez R. Asistencia Odontológica a pacientes con desórdenes inmunitarios. En: Bullón y Machuca. La atención odontológica en pacientes médicamente comprometidos Ed Torreanguelo Arte Gráfico SA, 1996; 361-383.
2. Blanco Quirós A. Tratamiento de las inmunodeficiencias. En: Cruz M. Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Espax. Barcelona, 1999; 27-77.
3. Fontán Casariego G. Inmunodeficiencias primarias. En: Madero y Muñoz. Hematología y Oncología pediátricas. Ergón. Madrid, 1997; 171-186.
4. Kastán M. Ataxia-Telangiectasia. Broad Implications for a rare disorder. *N Engl J Med* 1995; **333**: 662-3.
5. Martínez Valverde A. Inmunodeficiencias congénitas. Expresión Clínica y diagnóstico. *An Esp Pediatr* 1999; Libro de actas (I): 61-70.
6. Matamoros N, Mila J. Resultados del registro español de inmunodeficiencias primarias ( Febr 1993-Sept 1995). *Inmunología* 1997; **16**: 101-6.
7. Martín Mateos A, Cruz M. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. En Cruz M. Tratado de Pediatría. Expas. Barcelona, 1994; 365-77.
8. Peña Martínez J et al. Inmunodeficiencias de células B. Inmunodeficiencias congénitas de linfocitos T. En: Peña J. Inmunología clínica bases moleculares y celulares Aran. Madrid, 1998; 29-52.
9. Rosen Freds, Cooper Max D, Wedgwood R. The primary Immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; **333**: 431-40.
10. Ruiz Contreras J. Sospecha clínica de inmunodeficiencia primaria en lactantes y niños: pautas diagnósticas. *An Esp Pediatr*. Libro de Actas I. 1998: 148-152.
11. Shackelford Penelope G. Infections complications of antibody deficiency. En: Long S S, Pickering LK, Prober C G. *Pediatric Infections Diseases*. Livingstone Inc. New York, 1997; 705-711.