

The background features several stylized, colorful virus-like particles and cells. There are orange spherical particles with spikes, blue and green Y-shaped structures, and cyan elongated shapes. The central text is overlaid on a yellow rectangular background.

Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños

Clínicas Pediátricas

Marcos Moreno

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) ocurren en hasta 1:2000 nacidos vivos.

Las IDP son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico.

Se clasifican según una combinación de características inmunológicas y clínicas. La mayoría se manifiestan a edad temprana por infecciones, datos de malignidad o por desregulación en la respuesta.

En general, la evaluación inicial se guía por la presentación clínica, pero debería incluir con un hemograma completo y cuantificación de inmunoglobulinas.

El retraso del diagnóstico se podría explicar a que las infecciones recurrentes pueden ser aceptadas como variaciones de la normalidad.

El reconocimiento temprano por cualquier médico de primer contacto es importante para el tratamiento oportuno y un mejor pronóstico.

Introducción



Los seres vivos estamos expuestos a agresiones externas de forma continua.

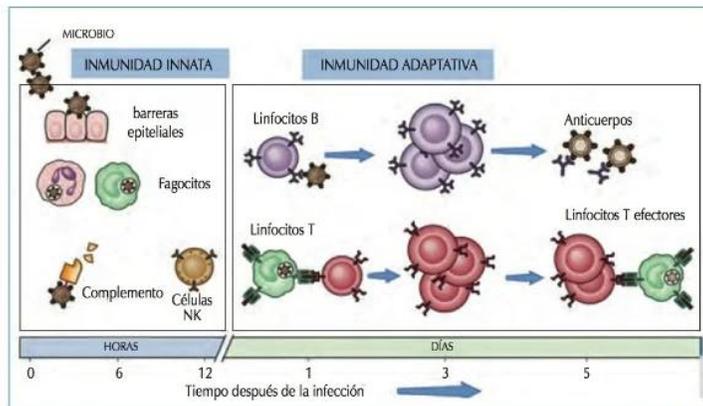


Gracias al sistema inmune, tenemos protección contra estas agresiones.



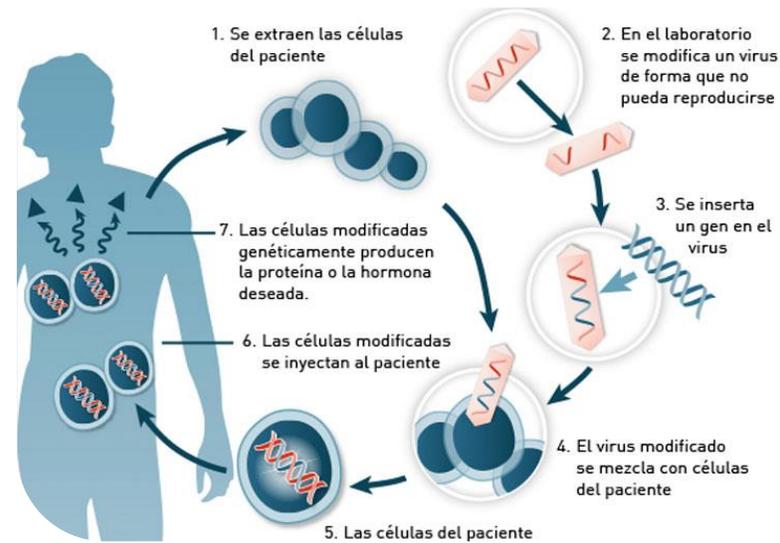
El sistema inmune tiene como principal función el diferenciar los antígenos propios, y tolerarlos, de los antígenos que nos son extraños.

EL SISTEMA INMUNITARIO..

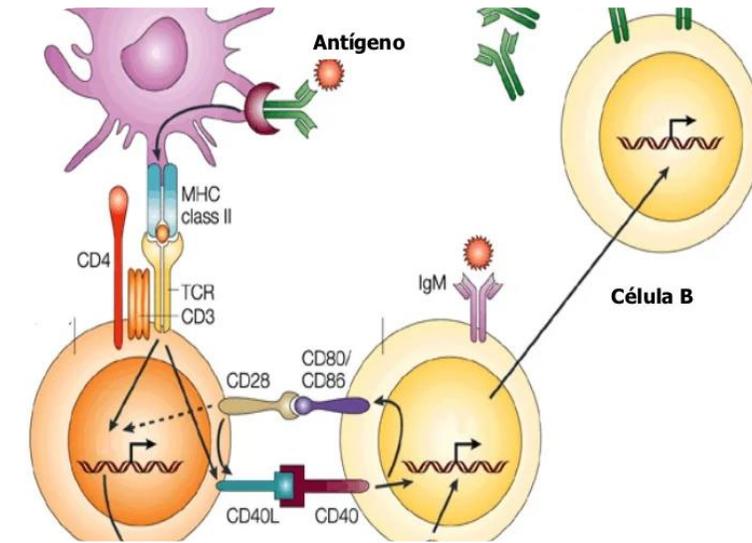


Las inmunodeficiencias se clasifican en:

Son muchas las veces en las que a un pediatra le llama la atención el número de infecciones que está teniendo un niño y considera necesario el iniciar un primer estudio inmunológico que pueda orientarle sobre si realmente está ante un paciente inmunodeficiente o no.



primarias, si son congénitas, es decir si se deben a alteraciones genéticas, que pueden ser heredadas o surgir de novo, o



secundarias, como podrían ser las debidas fármacos inmunosupresores o a enfermedades que cursan con pérdida de anticuerpos o linfocitos, como podrían ser el síndrome nefrótico o la malnutrición.

EPIDEMIOLOGÍA

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades raras. La distribución de las IDP varía en diferentes grupos de población, pero a nivel global, en los países desarrollados, se estima una prevalencia mínima entre 1,5 y 18,8 por cada 100 000 habitantes^{1,2}, si exceptuamos el déficit aislado de IgA, que es mucho más frecuente.

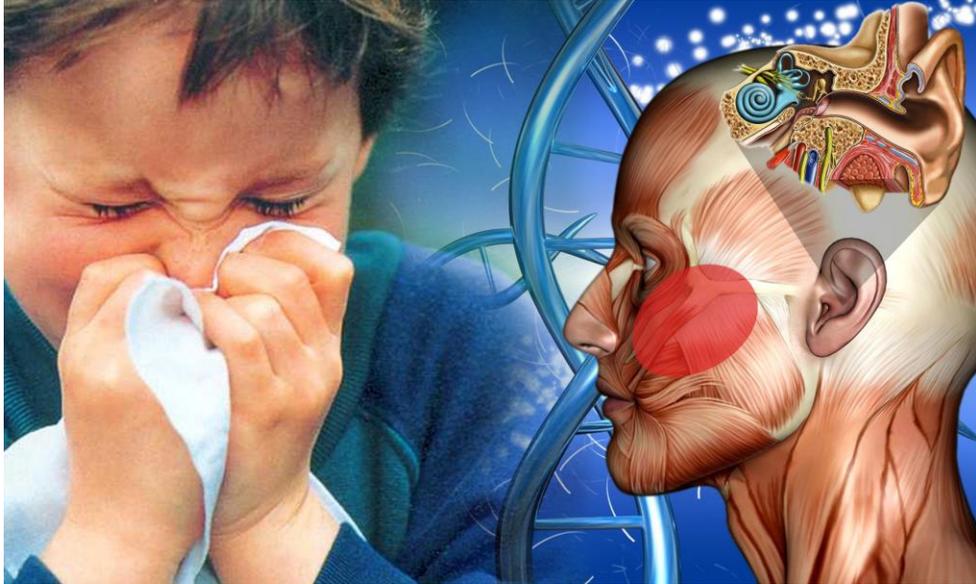
Estudio epidemiológico



Un accidente ocurrirá cuando estos tres elementos agente-huésped-ambiente estén relacionados de una manera precisa en un momento determinado.



SIGNOS DE ALERTA DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA



Existen unos signos que nos deben hacer sospechar que el niño ante el que estamos puede tener una inmunodeficiencia primaria (IDP).

La mayoría de las veces se presentan en forma de infecciones recurrentes excepto los síndromes auto inflamatorios que cursan con fiebre e inflamación que, al existir un protocolo específico, no se profundizará en este.

A veces es difícil saber, sobre todo a ciertas edades, como cuando empiezan la escolarización y tienen frecuentes infecciones, hasta dónde llega la normalidad, o bien si ya debemos iniciar una primera línea de despistaje.

Los signos de alerta son discretamente diferentes si el niño es un lactante o se trata ya de un niño mayor

De forma global, destacarían los que se han llamado los diez signos de alerta de inmunodeficiencia primaria (Tabla 1).

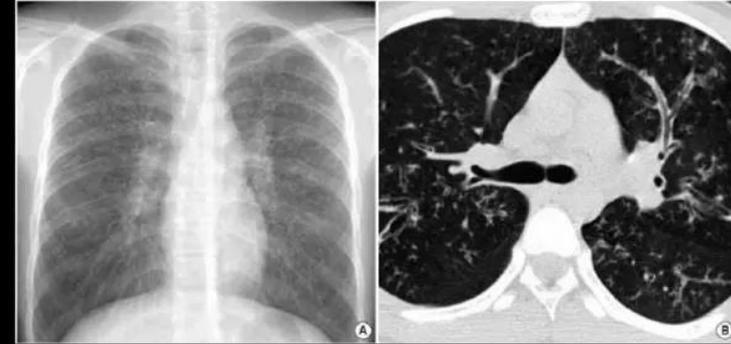
Cumpliendo dos o más de estas señales sería probable un diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, por lo cual, el niño debería ser estudiado.

Tabla 1. Diez signos de alerta de las inmunodeficiencias primarias⁵

1. Cuatro o más otitis en un año
2. Dos o más sinusitis en un año
3. Dos o más neumonías en un año
4. Abscesos recurrentes en órganos o cutáneos profundos
5. Aftas persistentes en la boca o candidiasis después del año de vida.
6. Dos o más infecciones profundas, incluyendo la sepsis.
7. Dos o más meses tomando antibiótico con escasos resultados
8. Necesidad del uso de antibióticos intravenosos para resolver las infecciones
9. Dificultad para crecer y ganar peso normalmente
10. Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria

Existen también otros datos que nos deberían alertar de una posible inmunodeficiencia, como serían la presencia de bronquiectasias no explicadas por otro motivo, la diarrea persistente, la caída del cordón umbilical retardada (más de 4 semanas), la fiebre recurrente o persistente, la presencia de distrofias asociadas a infecciones o las infecciones posvacunales tras vacunas de virus vivos.

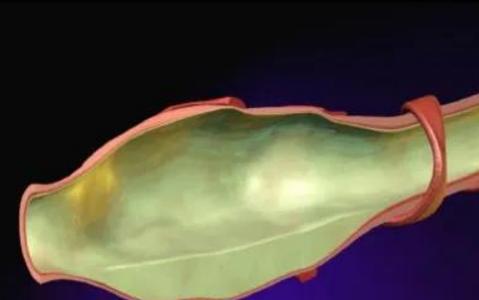
BRONQUIECTASIAS EN NIÑOS



MR1 Carlos A. Quispe Cuenca.

CONCEPTO

- Ectasia o dilatación de los bronquios



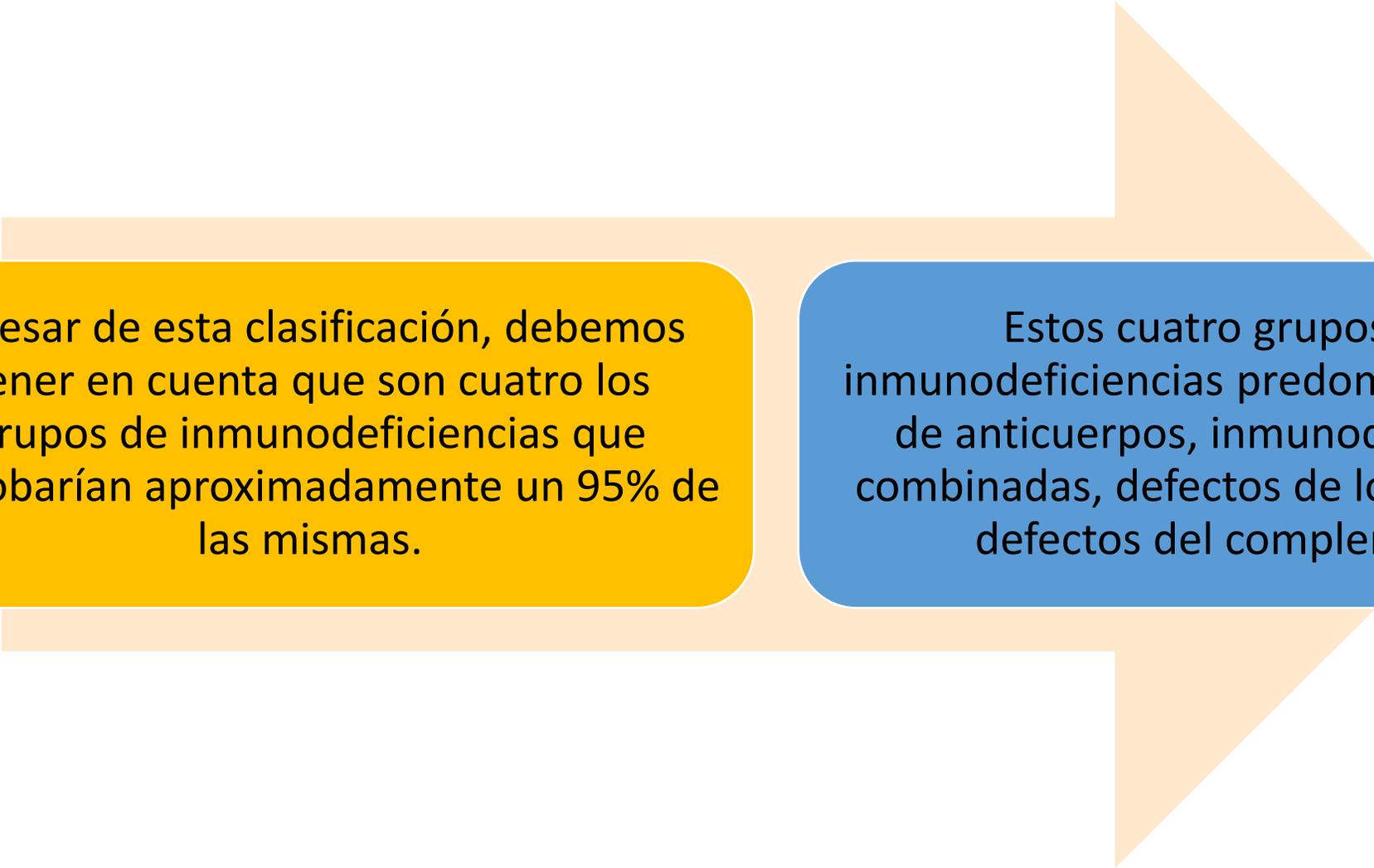
CLASIFICACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Una vez que ya tenemos la sospecha de una posible inmunodeficiencia, debemos iniciar su estudio, pero si conocemos los diferentes grupos de IDP, podremos hacer ese estudio de forma guiada y más efectiva.

Se han descrito más de 300 tipos de IDP y cada dos años se actualiza la clasificación de estas, con el apoyo de la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología (IUIS). La última clasificación del año 2017, diferencia nueve grupos (Tabla 2) de IDP.

Tabla 2. Clasificación de las inmunodeficiencias primarias

1. Inmunodeficiencias combinadas
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas
3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades de desregulación inmune
5. Defectos del número y función de las células fagocíticas
6. Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
7. Enfermedades autoinflamatorias
8. Defectos de la cascada del complemento
9. Fenocopias de inmunodeficiencias congénitas



A pesar de esta clasificación, debemos tener en cuenta que son cuatro los grupos de inmunodeficiencias que englobarían aproximadamente un 95% de las mismas.

Estos cuatro grupos son: inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas, defectos de los fagocitos y defectos del complemento.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Tabla 3. Clínica en los principales grupos de inmunodeficiencias primarias

Inmunodeficiencias combinadas	Infecciones graves Infecciones posvacunales	Desde el nacimiento	Virus, bacterias, gérmenes oportunistas (<i>Candida</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> ...)
Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos	Infecciones respiratorias, digestivas Meningoencefalitis (agammaglobulinemia ligada a X) Autoinmunidad (citopenias...)	Desde los 5-6 meses	Gérmenes encapsulados (neumococo, <i>H. influenzae</i>) Enterovirus
Defectos del número y función de las células fagocíticas	Infecciones cutáneas, respiratorias, digestivas Linfadenitis Hepatitis. Colitis Gingivitis Granulomas	Cualquier edad	Bacterias (catalasa + si enfermedad granulomatosa crónica) Hongos (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i>). Micobacterias
Defectos de la cascada del Complemento	Infecciones piógenas Meningitis y sepsis	Cualquier edad	Gérmenes encapsulados <i>Neisseria</i> spp.

Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos

Constituyen más del 60% de todas las IDP según los diferentes registros de estas.



En este grupo englobamos entidades como la agammaglobulinemia ligada a X o recesiva, la inmunodeficiencia variable común, el déficit de subclases de IgG, la deficiencia selectiva de IgA, el déficit de anticuerpos específicos y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.



Esta última, más que una inmunodeficiencia, es un retraso en la maduración del sistema inmune, que se resuelve hacia los 4 años.

De forma característica, todas ellas, excepto el déficit de IgA, que suele ser asintomático, tienen infecciones de repetición.

Sus manifestaciones infecciosas suelen iniciarse a partir de los 5-6 meses, aunque algunos pacientes no tienen síntomas evidentes hasta la edad adulta.

No se manifiestan en los primeros meses de vida, debido al paso transplacentario de la IgG materna, que les va a proteger durante ese tiempo.

La clínica habitual son las infecciones de repetición, principalmente respiratorias y digestivas, destacan las infecciones por gérmenes encapsulados y por enterovirus.

Las infecciones respiratorias repetidas pueden dar lugar a bronquiectasias, las cuales son una manifestación típica de este grupo en los niños mayores y, sobre todo, en los adultos. Es importante destacar que algunas de las entidades, incluidas en este

grupo de IDP, cursan frecuentemente con fenómenos de autoinmunidad, como citopenias. Los pacientes con inmunodeficiencia variable común se ven afectados por citopenias en aproximadamente un 20% de los casos¹⁰, en ocasiones son la primera de sus manifestaciones.

Otras manifestaciones menos frecuentes de este grupo serían la linfoproliferación, los granulomas o la mayor frecuencia de neoplasias, principalmente hematológicas y digestivas.

Inmunodeficiencias combinadas

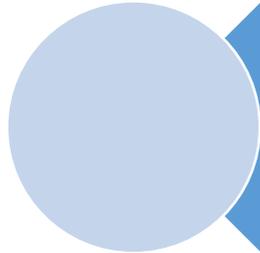
Constituyen casi el 15% de las IDP. Son las antiguamente llamadas inmunodeficiencias celulares. Ahora se prefiere el término de inmunodeficiencias combinadas, debido a que al alterarse el linfocito T, se altera a su vez la producción de anticuerpos, ya que el linfocito T es necesario para la activación del linfocito B.

Existe un amplio abanico de entidades englobadas en este grupo. De forma general, podríamos decir que se trata de inmunodeficiencias muy graves. Se produce en ellas un déficit de linfocitos T con afectación o no de linfocitos NK y B, pero todas cursan con disminución de las inmunoglobulinas.

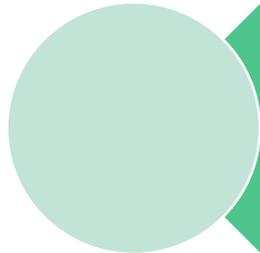
La inmunodeficiencia combinada grave se puede manifestar desde el nacimiento, con infecciones muy graves respiratorias, digestivas o sepsis. Los gérmenes implicados son bacterias, virus y gérmenes oportunistas (hongos y micobacterias). También pueden verse lesiones cutáneas tipo enfermedad injerto contra huésped o alopecias. Ante esta sospecha clínica se debe valorar al paciente de forma inmediata, constituyen una urgencia y como tal, se debe derivar a un centro donde pueda ser manejado de forma óptima.

Cuando una inmunodeficiencia combinada se manifiesta en la adolescencia o en la edad adulta, además de las infecciones suelen tener signos de desregulación inmune como granulomas, linfoproliferación, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad inflamatoria intestinal, presencia de autoanticuerpos o vasculitis.

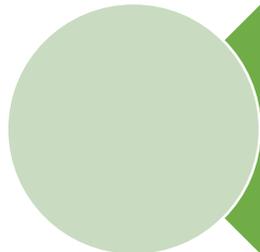
Defectos en el sistema complemento



Constituyen aproximadamente un 10% de las IDP. Las funciones principales del sistema complemento son la actividad antiinfecciosa, la actividad inflamatoria, la eliminación de inmunocomplejos y la quimiotaxis de células fagocíticas.



Por tanto, un déficit en este sistema puede cursar con infecciones sino pulmonares recurrentes, por gérmenes encapsulados y, de forma característica, por bacterias Neisseria.



Asimismo, los defectos de los primeros componentes pueden cursar con autoinmunidad, con enfermedad por inmunocomplejos, principalmente lupus eritematoso sistémico.

Defectos en el número o función de los fagocitos

Pueden manifestarse a cualquier edad. Son características de este grupo las aftas y la periodontitis.



Las infecciones son con frecuencia respiratorias, cutáneas, formado abscesos.



En algunas entidades de este grupo, como en la granulomatosa crónica se observan con frecuencia fenómenos inflamatorios (colitis, pleuritis...) y granulomas a diferentes niveles como por ejemplo a nivel gastrointestinal o el tracto genitourinario.



Los déficit de adhesión leucocitaria cursan con infecciones graves no purulentas, desde el nacimiento, junto con problemas para la cicatrización y caída retardada del cordón umbilical.

DIAGNÓSTICO DE UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Una vez sospechamos una IDP, en base a un conjunto de síntomas y signos que permiten identificar patrones clínicos bastante bien definidos que se extraen de una correcta historia clínica con una exploración física y anamnesis detallada, lo primero que se debe descartar son las causas de inmunodeficiencia secundaria.

La **historia clínica** es el elemento fundamental en el diagnóstico, es fundamental recoger datos como:

- Edad de debut de la enfermedad.
- Antecedentes familiares: IDP, atopia, consanguinidad entre progenitores, etc.
- Antecedentes personales: signos de sospecha.
- Patrón clínico predominante: infecciones, incluyendo localización y tipo de germen, autoinmunidad, fiebre recurrente...
- Exploración física minuciosa.
- Rasgos faciales: nariz, orejas, ojos, labios, prominencias.
- Proporciones corporales, examen nasofaríngeo, adenopatías, lesiones cutáneas.

Auscultación respiratoria y cardiovascular. Visceromegalias. Pupilas, pares craneales, fuerza motora, sensibilidad, reflejos osteotendinosos, marcha, articulaciones.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS SEGÚN SOSPECHA CLÍNICA

Los estudios de laboratorio deben ir dirigidos según la sospecha clínica. En la mayoría de los pacientes, el primer nivel de estudio incluye hemograma, cuantificación de inmunoglobulinas y bioquímica. Este estudio inicial tan sencillo puede detectar hasta la mitad de las IDP.

Los pacientes con alta sospecha de ID combinada deben ser remitidos lo antes posible a un centro de referencia con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas patologías.

En caso de infecciones por gérmenes poco habituales o fallo de medro, se debe considerar la posibilidad de una inmunodeficiencia combinada y se debe descartar la infección por VIH y realizar estudio de subpoblaciones linfocitarias.

Hemograma. Se debe valorar especialmente la presencia de citopenias. También se debe realizar un frotis de sangre periférica para excluir la presencia de blastos y valorar otras alteraciones.

Linfopenia. La cifra de linfocitos totales y linfocitos T es más elevada en los primeros meses de vida y disminuye con la edad (Tabla 4). Siempre se debe considerar inmunodeficiencia en niños con linfopenia ($<2000/\text{mm}^3$), especialmente en lactantes menores de 6 meses, aunque la mayoría son transitorias y secundarias a infecciones virales. Sin embargo, el 80% de niños con ID combinada grave presenta linfopenia. Se debe descartar infección por VIH y remitir a un centro especializado para estudio y despistaje de ID combinada

Neutropenia. Se considera neutropenia valores de <1500 neutrófilos/mm³.

Se debe tener en cuenta la posible variación según el origen étnico, ya que niños sanos de raza negra tienen habitualmente recuentos más bajos. La causa más frecuente es la neutropenia en el contexto de infecciones virales leves.

Otras causas son los fármacos, neutropenia autoinmune y algunas IDP. Hasta el 20% de pacientes con agammaglobulinemia presentan neutropenia. El frotis de sangre periférica permite evaluar la maduración de los neutrófilos y ayuda a destacar una neutropenia congénita.

Trombopenia, especialmente con plaquetas pequeñas, característica del síndrome de Wiskott-Aldrich y puede ser la forma de debut de muchas IDP

Cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM e IgE.

- Los valores deben interpretarse siempre teniendo en cuenta la edad del paciente y el contexto clínico.
- En los primeros 2-3 meses de vida, las cifras de IgG pueden ser normales incluso en IDP humorales por el paso transplacentario de IgG materna en el último trimestre.
- En caso de hipogammaglobulinemia, debemos valorar si existe una pérdida de proteínas

Tabla 4. Rangos normales de linfocitos totales y de las inmunoglobulinas según la edad

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Linfocitos (cel/mm ³)
Recién nacidos (término)	610-1540	1-4	6-30	2200-6900
3 meses	170-560	5-50	30-100	3900-11 300
6 meses	200-670	8-70	30-100	4000-9000
1 año	330-1160	10-100	40-170	3100-8900
2-6 años	400-1100	10-160	50-180	2300-5600
7-12 años	600-1230	30-200	50-200	1300-4300
Adultos	700-1600	70-400	40-230	1110-2600

Bioquímica. Permite valorar si existe una pérdida de proteínas, como por ejemplo síndrome nefrótico, linfangiectasia o quilotórax, que a menudo asocian también hipoalbuminemia y linfopenia.

Descartar causas secundarias de la inmunodeficiencia (ver protocolo específico de Inmunodeficiencias secundarias):

Determinar gérmenes causales (cultivos, reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para virus, etc.). Las serologías no sirven si hay déficit de anticuerpos.

Descartar inmunodeficiencia secundaria (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], citomegalovirus [CMV]...).

Determinaciones dirigidas a diagnóstico diferencial (fibrosis quística, malabsorción...).

El estudio de los procesos infecciosos. Puede ser necesario demostrar directamente la presencia del patógeno (cultivo, PCR) ya que los resultados de pruebas basados en la producción de anticuerpos (serología) o la respuesta de inmunidad celular (prueba de la tuberculina, test de liberación de interferón- γ) no son útiles en muchos pacientes con IDP.

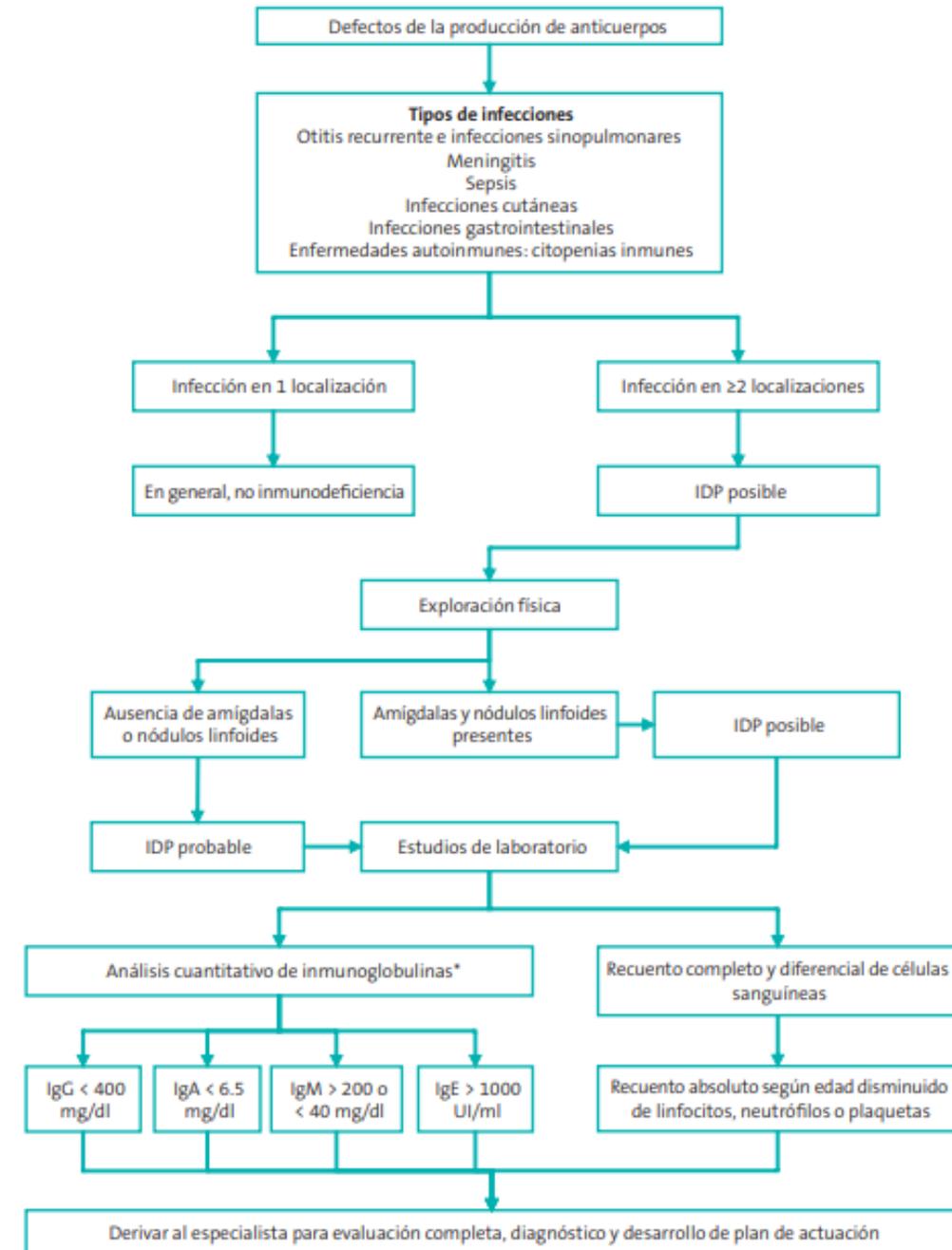
Evaluación secundaria: según fenotipo de expresión clínica

Defectos de la producción de anticuerpos

Tenemos que pensar que es posible que nos encontremos ante una inmunodeficiencia primaria de anticuerpos, en el caso de un paciente que haya presentado al menos dos infecciones del tipo:

- Otitis recurrente.
- Sinusitis o neumonía febril.
- Meningitis.
- Sepsis.
- Infección cutánea.
- Infección gastrointestinal.
- Citopenias autoinmune

Figura 1. Defectos de la producción de anticuerpos



*Valores para niños >2 años. Para <2 años, ver los rangos de normalidad por edad (Tabla 1).

Figura 2. Defectos celulares o combinados graves

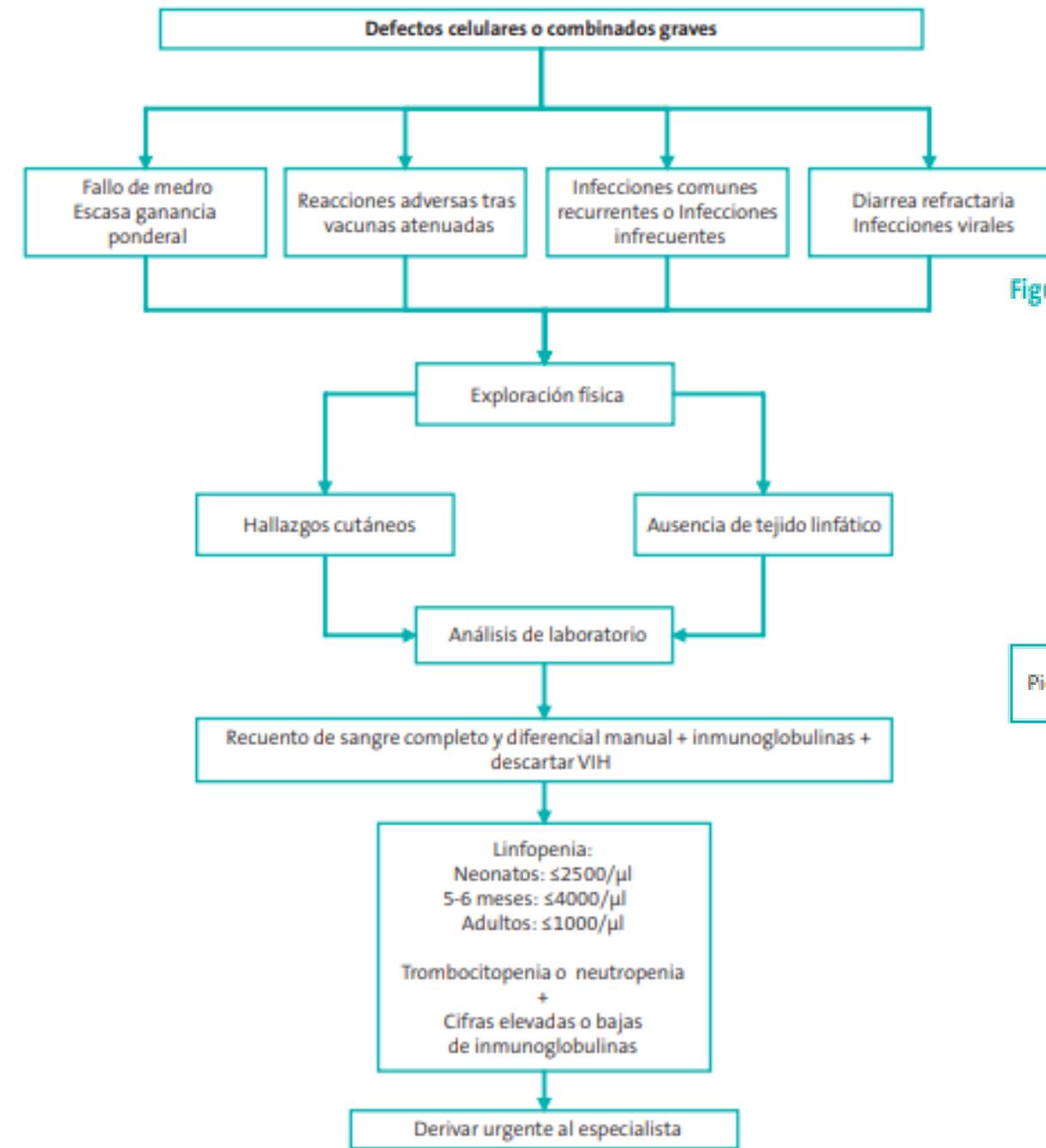


Figura 3. Defectos inmunológicos de los fagocitos

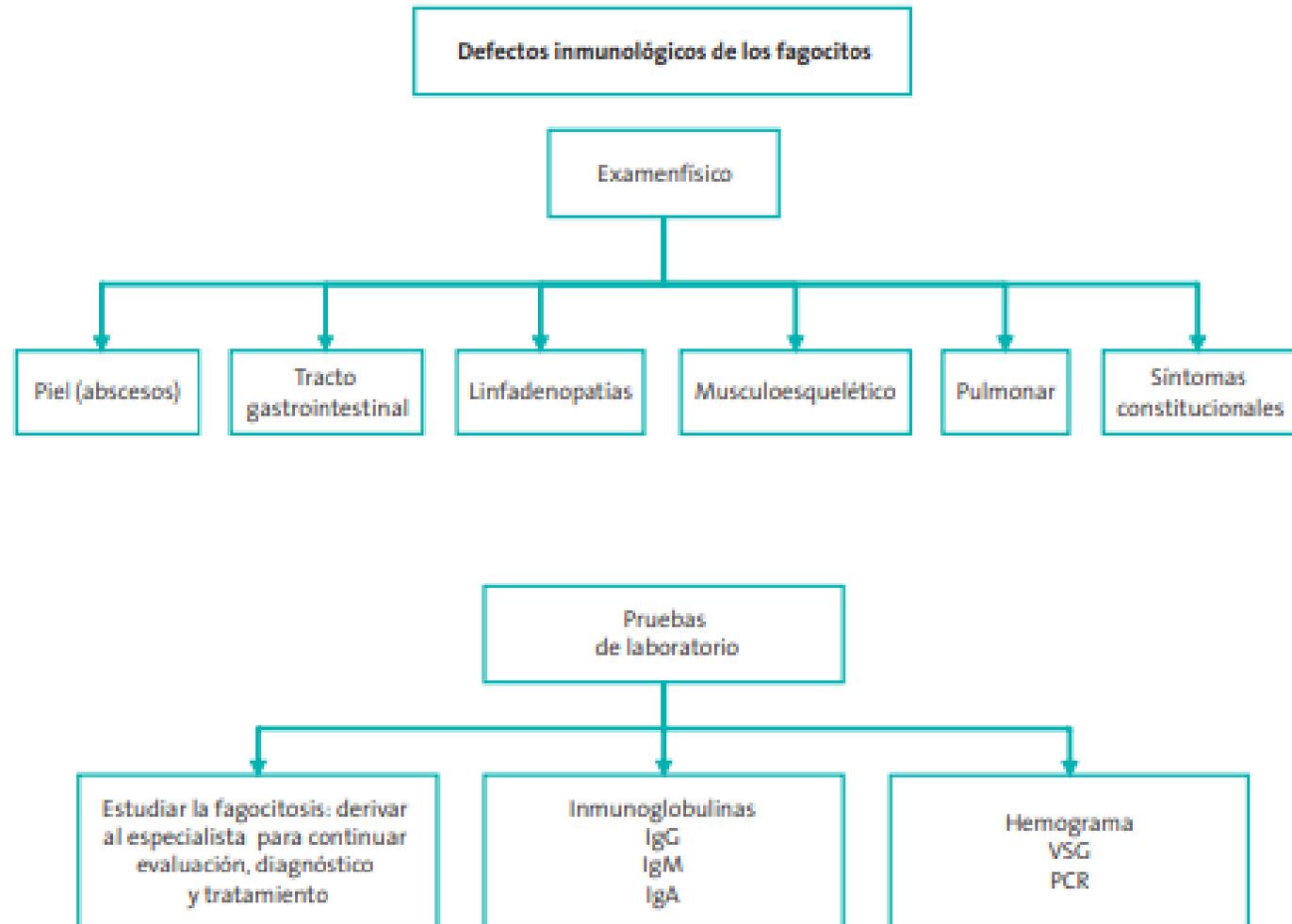
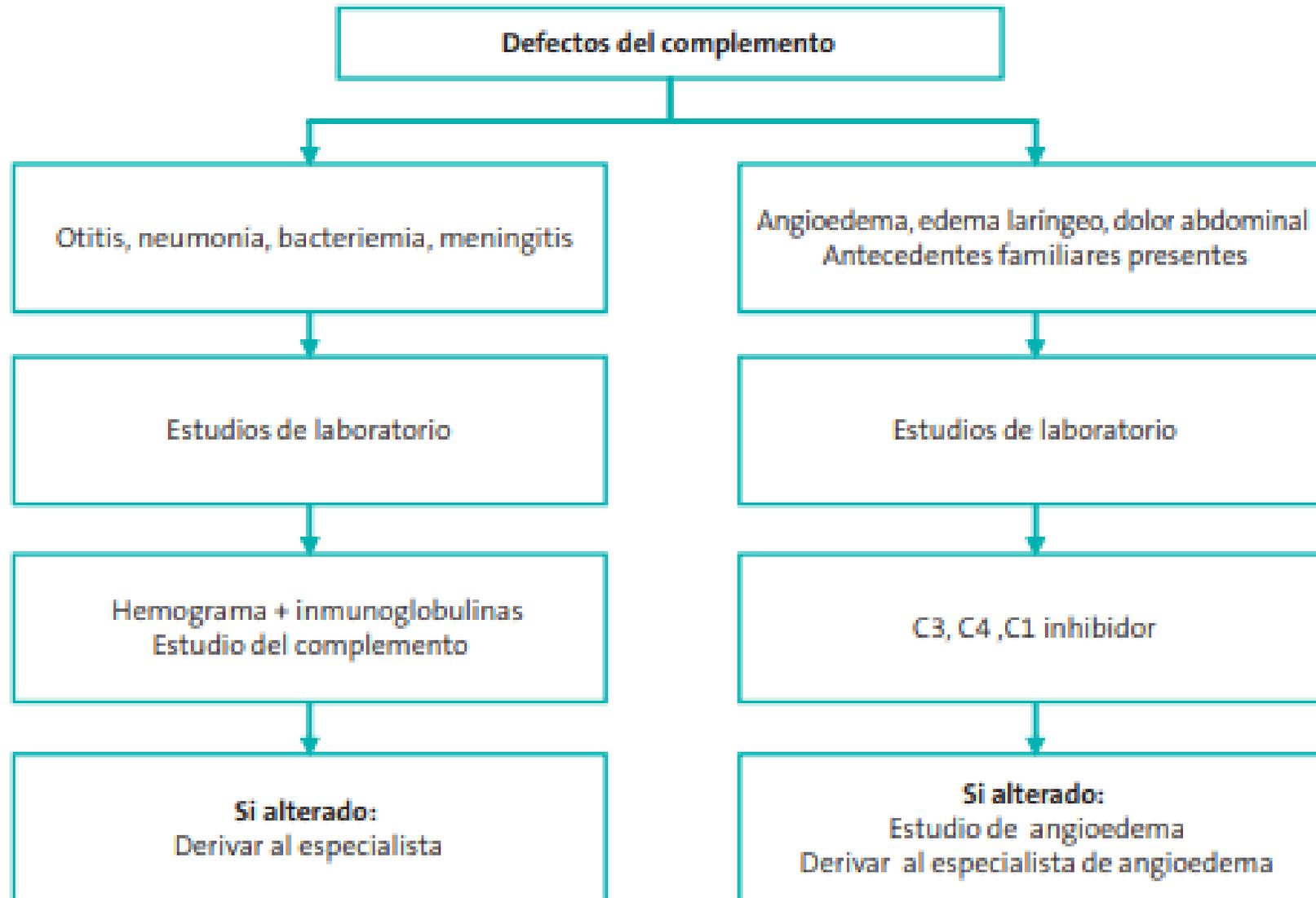
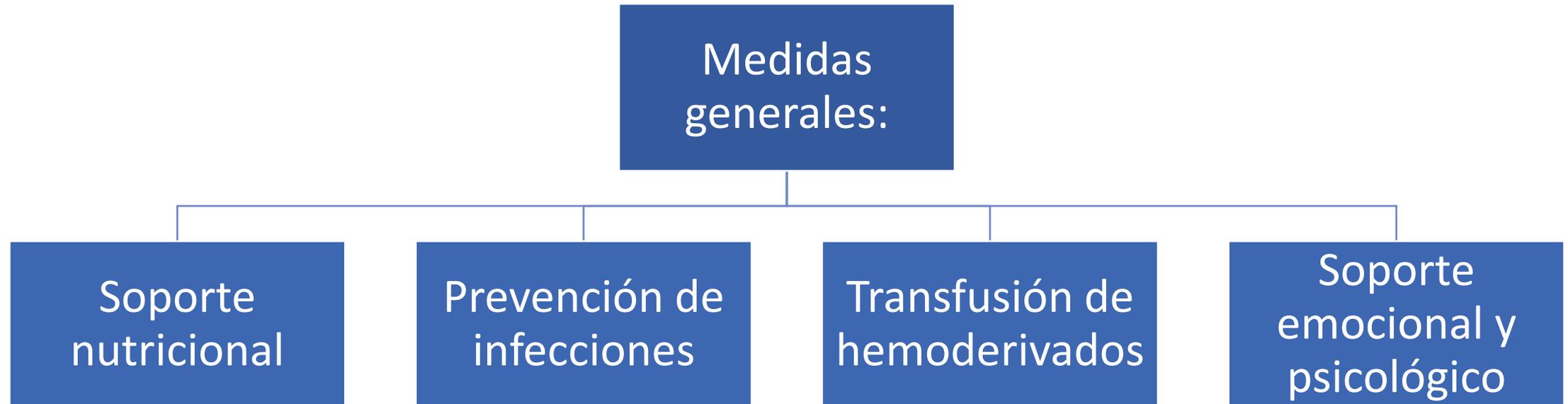


Figura 4. Defectos del complemento



PRINCIPIOS GENERALES DE MANEJO Y TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS



VACUNAS

En pacientes de riesgo especial (agammaglobulinemia congénita e IDC), evitar la vacunación con gérmenes vivos (sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, polio oral, BCG) a los contactos que conviven, o aislar al paciente de estos durante dos semanas.

Se puede administrar sin riesgos a los mismos pacientes el resto de las vacunas de gérmenes inactivados, aunque dependiendo de la profundidad de la ID pueden no ser eficaces.

En caso de tratamiento con gammaglobulina sustitutiva, se deberán administrar en la mitad del intervalo entre dos dosis, e incluso aumentar puntualmente este intervalo.

Se recomienda la vacunación anual de la gripe en los pacientes con capacidad de respuesta de anticuerpos, aunque sea residual, incluida IDV

Tratamiento con antibióticos

En la EGC se utilizarán todos los métodos diagnósticos necesarios para identificar gérmenes, dada la gran variedad de estos y la potencial gravedad.

Se deben emplear fármacos con mecanismo de acción intracelular, que acceden a los gérmenes (los betalactámicos y cefalosporinas son escasamente útiles en estos pacientes si se administran de modo aislado). Son fármacos de acción intracelular el trimetoprim sulfametoxazol, macrólidos, tuberculostáticos (rifampicina, isoniazida...) y los antifúngicos azólicos (itraconazol, voriconazol).

Las infecciones víricas se deberán tratar agresivamente en los pacientes con IDP (IDCG y otras).

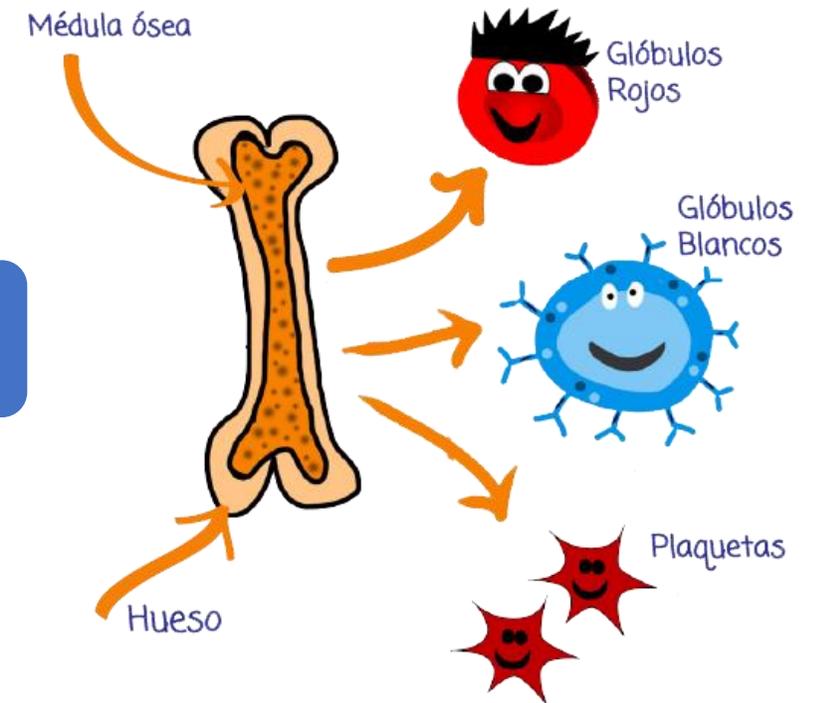
Otras medidas

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

- Pueden extraerse de médula ósea, de sangre de cordón umbilical o de sangre periférica. Además, el trasplante puede ser de donante idéntico emparentado, donante idéntico no emparentado y haploidéntico emparentado.

Terapia génica

- Consiste en el cambio de un gen defectuoso por uno normal para corregir alteraciones funcionales celulares. Se realiza mediante la transfección de un gen nativo sano en la célula del paciente adecuada mediante un vector viral, para resolver el defecto funcional.



RESUMEN Y CONCLUSIONES

Para diagnosticar una IDP es fundamental tener un alto índice de sospecha de IDP ante infecciones no habituales o en los otros contextos clínicos explicados.

Así a pesar de la normalidad de las primeras pruebas, si la clínica es sugestiva o persiste, se aconseja repetirlas de nuevo e incluso avanzar a niveles superiores según sospecha diagnóstica.

Es importante conocer las principales manifestaciones de los diferentes grupos de IDP para orientar el estudio diagnóstico.

El estudio se debe realizar de forma secuencial, se iniciará en el nivel más bajo, y será más dirigido a medida que se avanza, aunque se adaptará a cada situación específica.

En muchos casos, sobre todo en nivel 3 y 4, se deberá consultar con centros de referencia, clínicos o de laboratorio, para completar estudio y confirmar diagnóstico, y para evaluar transferencia del paciente si precisa un TPH.

El diagnóstico genético es muy importante para la confirmación diagnóstica, consejo genético y diagnóstico prenatal, pero no es imprescindible para empezar un tratamiento

Los valores de normalidad de diferentes parámetros analíticos (inmunoglobulinas, distribución de serie blanca, factores del complemento) son diferentes en los niños y en los adultos ya que nos encontramos con un sistema inmune dinámico que va madurando conforme crece el niño.

El lactante tiene una "linfocitosis" fisiológica, cifras de menos de 3000 linfocitos/mm³ en menores de dos años son anormales.

La inmunodeficiencia combinada grave es una urgencia médica su esperanza de vida se ve condicionada por el momento diagnóstico y por el momento en el que se realiza el trasplante.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS



MARTA PASTRANA CALDERÓN
R1 MEDICINA INTERNA



Curso
INTENSIVO
MIR
ASTURIAS