

INMUNODEFICIENCIAS

Guías para su diagnóstico y Tratamiento

**Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica
(COMAAIPE)**

INFECCIONES RECURRENTE EN LA INFANCIA

Dentro de la práctica clínica diaria de todo médico, ya sea general o especialista, la causa más frecuente de consulta está relacionada con los padecimientos infecciosos.

El número de consultas vistas tanto en hospitales como en clínicas y consultorios en la edad pediátrica es predominante hacia estas enfermedades y el pediatra en la mayoría de los casos es capaz de resolverla.

Sin embargo, el problema se inicia cuando estas enfermedades infecciosas se vuelven recurrentes o permiten el desarrollo de complicaciones y, por lo tanto, crean un ambiente de preocupación tanto de los padres del paciente como del médico tratante responsable.

Aún más difícil se vuelve cuando estas infecciones recurrentes ocurren en una etapa en la que la consulta por infecciones es frecuente y se han considerado por algunos como infecciones normales, ya que en la práctica clínica diaria es una observación real y es debida principalmente a un estado de inmadurez inmunológica fisiológica del propio niño en desarrollo y sometido a un ambiente de exposición ambiental adverso que incluye: contaminación intra y extra domiciliaria, ingreso a guarderías en etapa temprana de la vida, carencia de lactancia materna, convivencia con portadores asintomáticos, malnutrición, etc.

Es por lo tanto papel del médico decidir en qué paciente esta recurrencia de infecciones se vuelve un aviso clínico de una enfermedad primaria o si simplemente se trata de otro niño que se enferma muy frecuente en forma pasajera sin formar parte de alguna enfermedad grave.

La responsabilidad y el papel del médico general o especialista es tan importante que él decide a qué paciente se le debe de estudiar o por el contrario a qué paciente sólo se le debe observar y el otro extremo es aquel paciente que no teniendo enfermedad primaria es sobre estudiado, con las consecuentes molestias para el paciente, gastos económicos y angustia para la familia generados por tal decisión.

FRECUENCIA E INMADUREZ INMUNOLÓGICA

En un paciente pediátrico con infecciones recurrentes la causa más frecuente de éstas se debe a múltiples factores que condicionan y facilitan un estado que predispone a la presentación de las mismas. Es por eso que la pregunta ¿cuántas infecciones son anormales en la edad pediátrica? se torna difícil.

En algunos países se refieren en infecciones respiratorias leves hasta 6 a 10 eventos por año en lactantes, disminuyendo gradualmente conforme avanza la edad hasta un promedio de 3 a 4 eventos por año en la etapa de adolescente.(1,2)

Este incremento en la frecuencia, normal, de infecciones en menores edades de la vida se explica principalmente por un concepto fisiológico conocido como inmadurez inmunológica, que se puede definir como la incapacidad para montar una buena respuesta inmune ante estímulos microbianos. Es bien conocida la falta de respuesta adecuada de anticuerpos a antígenos polisacáridos antes de los 3 años, por enunciar un ejemplo además de la inmadurez funcional en relación con el resto de los mecanismos de defensa tanto específicos como inespecíficos, sin considerarlo como un estado de inmunodeficiencia total. Por otro lado, es más comprensible si tomamos en cuenta en esta inmadurez la disminución o ausencia de lactancia materna que por un lado disminuye el aporte de componentes inmunes de defensa (IgA secretora, lactoferrina, etc.) y por otro no permite el contacto con bacterias de baja patogenicidad al lactante que le funciona como estímulo inmunológico.

Otros aspectos incluyen la colonización por flora patógena de niños portadores o enfermos sobre todo en escuelas y guarderías, práctica frecuente actual debido al ingreso en edad muy temprana a estos planteles. Además del uso indiscriminado de antibióticos que permiten seleccionar flora.

Incremento en los factores ambientales adversos, principalmente la contaminación ambiental tanto a nivel intradomiciliario (predominantemente humo de cigarro) como extradomiciliario (ozono, CO, material particulado sulfatado, lluvia ácida, etc) que son bien reconocidos sus efectos dañinos sobre la salud. (3-7).

En este folleto nos enfocamos en primer lugar a informar qué datos clínicos y paraclínicos son importantes para indicar la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria y en segundo lugar qué datos clínicos y paraclínicos sugieren el tipo de inmunodeficiencia del que pueda tratarse.

Debe tomarse en cuenta que la presencia de factores asociados que pueden condicionar que un niño se enferme y se infecte en forma recurrente, son mucho más frecuentes que las inmunodeficiencias primarias mismas; éstos incluyen las infecciones crónicas bacterianas (sinusitis, tuberculosis, etc);

enfermedad alérgica (rinitis alérgica, asma), condicionantes de aspiración pulmonar (ERGE, alteración en mecanismo de la deglución, etc.); cuerpo extraño en vías aéreas; fibrosis quística; malformaciones congénitas; desnutrición; enfermedades metabólicas o autoinmunes, etc.

No es motivo de este artículo el analizarlas detenidamente, sin embargo, se deben de tomar en cuenta en forma muy importante ya que en muchas de ellas se tiene un sello característico que las identifica y que también puede manifestarse dentro del espectro del niño con infecciones recurrentes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE INMUNODEFICIENCIA

Como se enunciaba en párrafos anteriores, la frecuencia de infecciones en forma aislada es difícil de considerar como criterio único para sospechar inmunodeficiencia y si bien es cierto que los niños inmunodeficientes lo hacen en mucho mayor frecuencia, es probable que las características de cada evento infeccioso, la intensidad, edad de presentación y gravedad sean de mayor importancia ya que en las inmunodeficiencias generalmente las infecciones son de difícil control, duran mucho mayor tiempo, son mas graves y tienden a diseminarse o a incluir diferentes órganos o sistemas y los microorganismos responsables generalmente son poco habituales o son oportunistas.

La infección ótica recurrente por más de 8 eventos anuales, dos o más eventos de sinusitis en un año o dos o más neumonías por año también pueden hacer sospechar una inmunodeficiencia. Lo mismo que el uso de antibióticos por más de dos meses.(9)

El tipo de microorganismo, localización y edad de inicio puede ayudar para determinar el tipo de inmunodeficiencia.

En el caso de inmunodeficiencias celulares, estas infecciones son principalmente por microorganismos oportunistas (hongos, *Pneumocystis carinii*) o virales (citomegalovirus, herpes, Epstein Barr, etc.) y su edad de presentación es desde la etapa de recién nacido. Son las infecciones más graves y generalmente causan la muerte en edad temprana de la vida.

Son infecciones diseminadas a diferentes órganos de la economía con afección multisistémica y con manifestaciones en ocasiones de enfermedad injerto vs huésped.

En el caso de inmunodeficiencias humorales, estas infecciones son principalmente por microorganismos bacterianos principalmente y del tipo respiratorio o digestivo, con infección parasitaria por *Giardia lamblia* rebelde a tratamiento. Su edad de presentación generalmente es después de los 6 meses de edad por disminución fisiológica de los anticuerpos transplacentarios maternos y es posible su presentación en edades tardías de la vida. Puede haber formas compatibles con la vida y ser asintomáticos o manifestarse por secuelas a consecuencia de las infecciones crónicas (bronquiectasias, detención de crecimiento, etc.)

Los defectos fagocitarios también incluyen infecciones de tipo bacteriano e incluso como ocurre en enfermedad granulomatosa crónica sólo hay infección por bacterias catalasa positiva, mieloperoxidasa negativas (*Staphylococcus*, *Pseudomona*, *Mycobacterias*,). Otro hecho característico es que pueden afectar cualquier órgano de la economía pero hay cierta selectividad por infecciones recurrentes en piel y tejidos blandos. Característicamente existe antecedente de caída tardía del cordón umbilical en la deficiencia de adhesinas. También puede haber un patrón cíclico de infección principalmente en piel o mucosas casi matemático como ocurre en las neutropenias cíclicas.

Las inmunodeficiencias del complemento dan infecciones características por *Neisseria* y de tipo meníngeo recurrentes o fulminantes y en las deficiencias de los primeros elementos del complemento manifestaciones de enfermedad autoinmune (LES, ARJ, EMTC, etc.)

PATRÓN DE HERENCIA

Debido a que el patrón de herencia de la mayoría de las inmunodeficiencias ya es conocido se deben de identificar en la familia del paciente miembros de la misma familia que hayan padecido síntomas o signos similares a los del paciente o la presencia de muertes en edad temprana de la vida. Además, como algunas inmunodeficiencias primarias tienen patrón de herencia ligado al sexo (ej. agammaglobulinemia ligada al X), es importante conocer el sexo, edad y estado de salud de hermanos, primos, tíos, abuelos, padres del paciente ya que la afección en un solo sexo de la familia apoya un patrón de herencia ligado al sexo y eso no sólo hace la sospecha de la inmunodeficiencia sino que ayuda a irla clasificando.

SIGNOS DE INMUNODEFICIENCIA

La presencia a la exploración física de detención de peso y talla es una constante muy importante para la mayoría de las inmunodeficiencias. Es más severa mientras más grave es la inmunodeficiencia (inmunodeficiencias celulares) El hallazgo llamativo de ausencia de tejido reticuloendotelial a pesar de una frecuencia elevada de infecciones tiene que hacer sospechar al clínico que se encuentra ante un niño que posiblemente curse con una inmunodeficiencia.

Una ausencia de cicatriz de BCG con antecedente de buena aplicación puede suponer una mala respuesta de tipo celular.

La búsqueda de datos clínicos específicos muy sugestivos de inmunodeficiencia primaria incluyen la presencia de telangiectasias oculares y ataxia (ataxia telangiectasia); albinismo oculocutáneo (enf. de Chediak Higashi) malformación cardíaca, facies típica e hipoparatiroidismo (S. de Di George), eczema, trombocitopenia y deficiencia de isoaglutininas (S. de Wiskott Aldrich).

Más recientemente se conoce que la presencia de datos clínicos de enfermedad autoinmune como podría ser LES, ARJ, síndromes vasculíticos, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, etc., se pueden acompañar de una inmunodeficiencia primaria. (12,11)

ESTUDIOS PARACLÍNICOS SUGESTIVOS

Una vez que se tiene la sospecha de inmunodeficiencia primaria hay estudios muy generales que nos pueden ayudar a sospecharla y otros más específicos que nos auxilian para diagnosticarla (14)

Inmunodeficiencias humorales

Un estudio de proteínas totales con relación albúmina globulina es de mucha utilidad, ya que en las inmunodeficiencias humorales pueden demostrarse un nivel bajo en relación con las globulinas. Esto mismo ocurre a nivel de la electroforesis de proteínas en la que se puede apreciar ausencia de los picos alfa, beta o gamma dependiendo del tipo de inmunodeficiencia humoral del que se trate.

El diagnóstico de inmunodeficiencia humoral ya es más fácil en nuestros tiempos, ya que prácticamente cualquier laboratorio realiza la determinación de cada inmunoglobulina por diferentes métodos (inmunodifusión radiada, nefelometría, turbidimetría) asegurando una cuantificación exacta de cada inmunoglobulina y diagnosticando el defecto exacto del que se trate: Síndrome de Hiper IgM, deficiencia selectiva de IgA, agammaglobulinemia ligada al X, inmunodeficiencia común variable, etc. Hay que recordar que debe tomarse el valor de referencia normal de acuerdo a la edad del paciente ya que los valores cambian a diferentes edades.

Se pueden medir las isohemaglutininas que son anticuerpos clase IgM dirigidos contra grupo sanguíneo, es útil en casos de inmunodeficiencias con falla selectiva para la formación de IgM por ejemplo, Wiskott Aldrich. Otra prueba funcional es la medición de anticuerpos posterior a vacunación con vacunas de bacterias capsulares (*Haemophilus influenzae*, *Neumococo*, etc.). Los métodos de cuantificación de linfocitos B circulantes por estudio de citometría de flujo y de mutación genética en el gen responsable, son estudios todavía no muy accesibles pero que permiten el diagnóstico certero de la enfermedad.

Inmunodeficiencias celulares

La cicatriz secundaria a la aplicación de BCG y las pruebas de intradermorreacción probablemente sean los estudios más sencillos con los que contamos para evaluar la inmunidad celular. Un paciente que tenga cicatriz de

BCG sugiere una buena respuesta de tipo celular descartando hasta cierto punto el diagnóstico de inmunodeficiencia celular grave.

La presencia en una biometría hemática de linfopenia puede sugerir la presencia de una inmunodeficiencia celular (inmunodeficiencia mixta severa).

La presencia de hipoglobulinemia con ausencia en la electroforesis de proteínas y con la presencia de hipogammaglobulinemia también se observa en las inmunodeficiencias celulares (inmunodeficiencia mixta severa).

Grandes avances se han llevado a cabo en el diagnóstico preciso de las inmunodeficiencias celulares, todavía son estudios que requieren alto nivel de especialización (fenotipificación de linfocitos, determinación de ADA y PNP, cultivos con respuesta a mitógenos, etc.)

DEFICIENCIAS FAGOCITARIAS

La presencia de neutropenia severa en una biometría hemática puede servir para sospechar el diagnóstico directo de una neutropenia primaria y la presencia de leucocitosis severa puede ser vista en los defectos de adhesinas. Las pruebas especiales incluyen determinación de nitroazul de tetrazolio (NBT) para enfermedad granulomatosa crónica, determinación por monoclonales del defecto común en las diferentes moléculas de adhesión para los defectos de adhesión (CD18) y determinación de curvas de fagocitosis y medición enzimática (MPO) son específicos para determinar otros defectos fagocíticos.

DEFECTOS DE COMPLEMENTO

Las deficiencias de complemento requieren de cuantificación del factor disminuido o ausente y una determinación total de complemento hemolítico 50 puede ser útil si es baja pero no es diagnóstico. La medición de esterasa C1 inhibidor para diagnóstico de angioedema hereditario ya sea funcional o cuantitativamente ya se puede realizar en algunos laboratorios en México.

CONCLUSIÓN

En la evaluación de un niño con infecciones recurrentes es importante determinar en primer lugar la edad de inicio, el número de eventos infecciosos presentados y más importante el determinar la severidad de cada uno, duración del mismo, terapia utilizada y complicaciones presentadas, si hubo aislamiento microbiano y qué tipo de agente fue aislado y finalmente la presencia de antecedentes familiares sugestivos de inmunodeficiencia y datos a la exploración física como detención de peso y talla, tejido retículoendotelial o signos diagnósticos específicos de un defecto inmunitario.

El diagnóstico preciso de inmunodeficiencia necesita de un laboratorio avanzado, sin embargo, la sospecha diagnóstica necesita de dos requisitos fundamentales: pensar en inmunodeficiencia y una historia clínica completa y orientada.