

## ESTUDIO INMUNITARIO EN EL NIÑO CON INFECCIONES FRECUENTES

GUMERSINDO FONTÁN CASARIEGO  
UNIDAD DE INMUNOLOGÍA. HOSPITAL LA PAZ. MADRID

El concepto de Inmunodeficiencia Primaria (IDP) ha variado de una manera sustancial desde el año 1952 en que el Dr. Bruton describió la Agammaglobulinemia ligada al sexo. En años posteriores se amplió el número de síndromes y enfermedades, agrupándose bajo esta denominación enfermedades con un síndrome infeccioso de repetición o con infecciones causadas por microorganismos oportunistas, con complicaciones inesperadas o manifestaciones infrecuentes y cuya causa era un fallo intrínseco de la respuesta inmune. Pronto se advirtió que algunos pacientes presentaban una incidencia mayor de la esperada de enfermedades autoinmunes o tumores. Las primeras clasificaciones de las IDP, consideraban tres categorías: Inmunodeficiencias combinadas, Inmunodeficiencias de anticuerpos, Inmunodeficiencias de células fagocíticas, Deficiencias de Complemento y Otras Inmunodeficiencias bien definidas. En esta última categoría se incluían síndromes complejos y con un fenotipo peculiar, como la anomalía de Di George, la Ataxia Telangiectasia y el Síndrome de Wiskott-Aldrich.

A medida que se fueron conociendo nuevas enfermedades y defectos genéticos causantes de IDP, el espectro clínico de estas enfermedades se ha ido ampliando. La última Clasificación de estas enfermedades realizada por expertos de la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología, incluye 8 categorías, tres de ellas relativamente novedosas: Enfermedades por Imunodisregulación, Defectos en la Inmunidad Innata y Enfermedades Autoinflamatorias. Así hoy en la Clasificación de las IDP hay enfermedades que no cursan con infecciones, como es el caso de los síndromes monogénicos de autoinmunidad, los síndromes proliferativos, las hemofagocitosis familiares, las fiebres periódicas y ciertas microangiopatías trombóticas. Además hoy se conocen IDP con una clínica infecciosa peculiar que difiere de la clásica de infecciones recurrentes. Casanova distingue dos tipos de IDP con clínica infecciosa: las que denomina *convencionales*, con infecciones repetidas debidas a un amplio espectro de microorganismos y que son de fácil detección, y las IDP *no convencionales* cuyas infecciones son causadas por un número reducido de gérmenes (a menudo un solo *genu* o especie), infecciones que pueden no ser recurrentes y que ocurren en individuos aparentemente sanos y sin alteraciones inmunológicas detectables en una primera investigación. Ejemplos de estas IDP no convencionales son algunas ya conocidas desde hace años, como la candidiasis mucocutánea crónica o las meningitis por neisseria debidas a defectos en el complejo de ataque del complemento o el Síndrome linfoproliferativo ligado a X, desencadenado por el virus de Epstein Barr. Otras son de conocimiento reciente como las deficiencias de IRAK-4, las encefalitis por herpes simple, la susceptibilidad al papilomavirus o la susceptibilidad mendeliana a las micobacterias. Estas IDP son de difícil diagnóstico, ya que la clínica puede ser poco llamativa, en ciertos casos mejoran con la edad, el episodio infeccioso puede ser único y su detección en el laboratorio es actualmente ardua y compleja..

No resulta hoy sencillo dar indicaciones de en que pacientes y que pruebas han de solicitarse para investigar la existencia de una IDP.

¿Cuándo debe de sospecharse la existencia de una IDP?. Jennifer Puck, considera que durante los 2 ó 3 primeros años de vida es normal padecer hasta 6 episodios anuales de otitis así como hasta 2 gastroenteritis al año. Durante los 10 primeros años de vida considera fisiológico padecer 8 infecciones respiratorias anuales. En niños que van a guardería o tienen hermanos mayores escolarizados, la incidencia de infecciones puede ser mayor durante uno o 2 años.

¿Qué se considera patológico? En la Tablas I y II se resumen las indicaciones de un grupo de expertos de la OMS y las de la Fundación Jeffrey Modell sobre quien debe de ser investigado por posible IDP. Estas tablas se refieren mayoritariamente a IDP convencionales. Una vez establecida la sospecha debe de realizarse una meticulosa historia clínica, con especial hincapié en el tipo y localización de las infecciones y un examen físico exhaustivo.

<b><u>TABLA I. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. QUIEN DEBE SER INVESTIGADO (OMS 1997)</u></b>	<b><u>TABLA II. CLÍNICA DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS SIGNOS DE ALARMA DE LAS I.D.P (Fundación Jeffrey Modell)</u></b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niños de familias en las que se sabe existen IDP hereditarias</li> <li>2. Niños cuyos hermanos tienen una IDP ( posible o diagnosticada)</li> <li>3. Niños con enfermedades o síndromes que pueden asociarse a una IDP</li> <li>4. Niños con fallos en el crecimiento, con infecciones persistentes por gérmenes oportunistas o de baja virulencia, con exantemas raros o diarrea persistente.</li> <li>5. Pacientes con infecciones recurrentes o persistentes y que no responden como sería de esperar a la terapéutica antibiótica; las infecciones sinopulmonares, son generalmente el síntoma de comienzo; los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva deben también de ser estudiados.</li> <li>6. Pacientes con infecciones cutáneas frecuentes, abscesos, periodontitis o cicatrizaciones anómalas</li> <li>7. Pacientes con infecciones recurrentes por neisseria o con lupus eritematoso</li> </ol>	<p>Ocho o más infecciones de oído nuevas en un año.</p> <p>Dos o más sinusitis infecciosas serias en un año.</p> <p>Dos o más meses de terapéutica antibiótica con escasos resultados.</p> <p>Dos o más neumonías en un año.</p> <p>Fallo en el crecimiento pónderoestatural.</p> <p>Abscesos profundos o viscerales.</p> <p>Muguet persistente en boca o candidiasis en piel después del año de vida.</p> <p>Necesidad de tratamiento intravenoso con antibióticos para infecciones.</p> <p>Dos o más infecciones profundas como: meningitis, osteomielitis, celulitis o sepsis.</p> <p>Historia familiar de inmunodeficiencias primarias.</p>

Dependiendo de la clínica y exploración, se establecerán las pruebas analíticas a pedir. En la Tabla III se resume la clínica de las IDP convencionales.

Como cribaje inicial, ninguna prueba ofrece más datos que un hemograma. Una linfopenia persistente en un lactante (cifras inferiores a 2800 linfocitos mm<sup>3</sup>) puede ser signo de una Inmunodeficiencia combinada. Si una semana mas tarde persiste la linfopenia, esta posibilidad debe de investigarse. El hemograma es también orientador en las deficiencias de células fagocíticas: neutropenias o neutrofilias en la Enfermedad Granulomatosa Crónica. También el número de plaquetas, así la plaquetopenia en el Síndrome de Wiskott Aldrich o en la disgenesia reticular. Otra prueba sencilla y de gran valor es la medición de la Inmunoglobulinas séricas que siempre deben de compararse con los valores normales de la edad, incluso debe de tenerse en cuenta la edad gestacional del paciente. En las deficiencias de anticuerpos es con frecuencia necesaria la determinación de anticuerpos naturales e inducidos. La existencia o ausencia de linfocitos B circulantes distingue las agammaglobulinemias de otras deficiencias de anticuerpos. En las Inmunodeficiencias Combinadas es necesaria la fenotipación de los linfocitos, ya que muchas de las enfermedades incluidas en este grupo presentan fenotipos diferentes. Los estudios de proliferación con mitógenos pueden también ayudar al diagnóstico. En los defectos de células fagocíticas, pruebas como la medición de la explosión respiratoria por citometría de flujo han sustituido a pruebas como la reducción del nitroazul de tetrazolio. En las deficiencias de Complemento, las actividades hemolíticas totales, CH50 para la vía clásica y AP50 para la vía alterna son dos magníficas herramientas de cribaje.

Evidentemente no se acaba aquí el repertorio de pruebas para el diagnóstico de IDP. El número de pruebas inmunoquímicas, funcionales, citométricas y de biología molecular es enorme y ningún laboratorio en nuestro país tiene en su cartera de servicios la totalidad de estas pruebas. Es más, las pruebas utilizadas en el diagnóstico de algunas de las nuevas IDP como la deficiencia de IRAK-4 o la susceptibilidad mendeliana a las micobacteriosis son complejas y requieren tiempo y personal muy especializado.

En mi opinión el estudio y tratamiento de estas enfermedades pide la creación de Unidades especializadas en las que colaboren clínicos e inmunólogos con experiencia en este campo. Es deseable también una cooperación entre Servicios de Inmunología para poder referir ciertas pruebas de gran complejidad o de utilización infrecuente.

<b>INMUNODEFICIENCIA</b>	<b>ID fundamentalmente de Anticuerpos</b>	<b>ID combinadas</b>	<b>Déficit en fagocitosis</b>	<b>Déficit de complemento</b>
<b>Edad de comienzo</b>	Precoz o en el adulto	Muy precoz	Precoz	Variable
<b>Historia familiar de IDP</b>	A veces positiva	A veces positiva	A veces positiva	A veces positiva
<b>Signos y síntomas</b>	Ausencia de tejido linfoide periférico Linfocitos B ausentes, disminuídos o normales Infecciones bacterianas Diarrea crónica	Linfopenia Candidiasis persistente Neumonía intersticial Retraso de crecimiento	Infecciones mucocutáneas Hipergammaglobulinemia Abscesos cutáneos y viscerales	Meningitis Autoinmunidad
<b>Microorganismos</b>	Bacterias Enterovirus	Virus Hongos Bacterias	Bacterias Hongos	Bacterias
<b>Autoinmunidad</b>	Frecuente	Poco frecuente	Infrecuente	Frecuente
<b>Tumores</b>	Carcinoma digestivo Linfomas y leucemias	Linfomas y leucemias	No	No