



Noviembre 2023

## Grupo de Trabajo de infecciones de manejo ambulatorio

### Revisor

Antonio J. Conejo Fernández.

### Referencia del artículo

Phoung LK, Cheung A, Agrawal R, Butters C, Buttery J, Clark J, et al. Inborn errors of immunity in children with invasive pneumococcal disease: A multicenter prospective study. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(10):908-13.

### Resumen estructurado

**Objetivo:** Determinar la incidencia de errores innatos de la inmunidad (EII) en niños ingresados por enfermedad neumocócica invasora (ENI) previamente sanos y sin otros factores de riesgo conocidos tras la publicación de las guías de práctica clínica (GPC) nacionales en Australia y Nueva Zelanda.

**Diseño:** Se trata de un estudio descriptivo en el que se analizaron de forma prospectiva en 6 hospitales pediátricos terciarios de Australia y Nueva Zelanda todos los episodios de ENI durante un periodo de 5,5 años, entre enero de 2016 y junio de 2021, ambos inclusive. La iniciativa del estudio surge de la publicación de unas GPC nacionales que recomiendan el estudio inmune rutinario y protocolizado en pacientes pediátricos con ENI.

- Criterios de inclusión: menores de 18 años en los que se aíse mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) *Streptococcus pneumoniae* en algún sitio estéril (líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, líquido pleural, líquido peritoneal, absceso profundo o tejido obtenido mediante biopsia quirúrgica). Las muestras positivas en sangre solo se incluyeron si se acompañaban de clínica de sepsis. Todos los casos debían tener un estudio inmune básico que incluyera al menos hemograma completo, inmunoglobulinas séricas (IgA, IgG e IgM) y niveles de complemento cuantitativo (C3 y C4) y funcional (CH50 y AH50).

- Criterios de exclusión: EII conocido o la presencia de otros factores de riesgo de ENI.

- Intervención: Recogida sistemática y prospectiva de todos los casos con criterios de inclusión mediante declaración por parte de los laboratorios y las Unidades de Infectología Pediátrica de los centros participantes durante el periodo de estudio. Se recogieron datos epidemiológicos, antecedentes personales y familiares de EII, consanguinidad, estado vacunal frente a neumococo, antecedentes de infecciones recurrentes o graves, presentación y evolución clínica, aislamiento microbiológico incluyendo serotipo de neumococo y

resultados del estudio inmune inicial. Los casos con alteraciones en el estudio inmune inicial se consensuaron con los servicios de Inmunología de referencia de cada centro y, de forma individualizada, se amplió el estudio incluyendo ecografía abdominal, subpoblaciones linfocitarias, excreción de CD26L y respuesta humoral a vacunas conjugadas (tétanos, Haemophilus influenzae tipo b -Hib-) y polisacáridas (anti-neumocócica 23 valente – PNV23v). Los criterios diagnósticos de las diferentes EII fueron los de la European Society of Immunodeficiencies (ESID). También se registraron los signos de riesgo de EII de la Fundación Jeffrey Modell.

**Resultados:** Se registraron 313 casos de ENI en 313 pacientes potencialmente elegibles, el 51 % de ellos mujeres y con una edad median de 3,4 años (rango de 9 días a 17,5 años). La mayoría de los casos, 296 de los 313 (91 %), habían recibido al menos 3 dosis de vacuna anti-neumocócica conjugada (PCV).

El neumococo fue aislado en sangre en 111 pacientes (35 %), en líquido pleural en 187 (60 %), en LCR en 20 (6 %), en pus en 19 (6 %) y en muestras de tejido biopsiado en 9 (3 %). Estos aislamientos se obtuvieron mediante PCR exclusivamente en 171 casos (54 %), mediante cultivo exclusivamente en 115 casos (37 %) y mediante ambas técnicas en 28 casos (9 %). Se pudo realizar serotipado del neumococo en 178 de los 313 casos (56 %), de los que 168 (94 %) habían recibido al menos 3 dosis de PCV. De ellos, 128 correspondieron a serotipos vacunales (72 %).

De estos 313 casos potencialmente elegibles, solo se realizó el estudio inmune básico en 143 de los 313 casos (46 %).

Hubo 6 fallecimientos, en ninguno de los cuales se llegó a realizar el estudio inmune básico.

Se realizaron estudios inmunes adicionales en 112 de los 143 casos incluidos finalmente (78 %): repuesta humoral a vacunas en 112 (78 %), subpoblaciones linfocitarias en 89 (62 %), excreción de CD26L en 2 (1 %) y ecografía abdominal en 106 (74 %).

Se diagnosticaron alteraciones inmunitarias en 17 de los 143 casos incluidos (12 %), con una media de edad de 2,4 años. El tiempo medio desde el episodio de ENI hasta el diagnóstico de EII fue de 5,7 meses, con un rango de entre 2 días y 4,1 años.

Los diagnósticos finales de estos 17 casos con alteraciones inmunes fueron: hipogammaglobulinemia (4), déficit de IgA (3), inmunodeficiencia variable común (2), asplenia (2), déficit selectivo de anticuerpos (2), *incontinentia pigmenti* con disfunción inmune (1), déficit de la vía alternativa del complemento (1), déficit de factor H (1) y déficit congénito de la glucosilación con mutación ATP6AP2 (1).

El porcentaje de EII diagnosticadas tras un episodio de ENI en niños menores de 2 años fue del 14 %, mientras que en niños de 2 años o más fue del 11 %. El número necesario de pacientes a investigar para detectar un caso de EII (NNI) fue de 7 y 9 respectivamente. Solo 2 de los 17 niños diagnosticados de EII tuvieron signos de riesgo según los criterios de la Fundación Jeffrey Modell, uno con más de 3 episodios de otitis al año y otro con más de un episodio de infección grave.

Catorce de los 17 niños con EII habían recibido al menos 3 dosis de vacuna PCV. De ellos, solo se pudo disponer del serotipado en 8 casos, 5 de los cuales fueron serogrupos no vacunales (23B (3), 23 no tipado (1) y 22F (1)). Los otros 3 presentaron serogrupos incluidos en la vacuna tridecavalente: 19A (2) y 3 (1).

**Conclusiones:** Se destaca la importancia del estudio sistemático de la inmunidad en pacientes que presentan un episodio de ENI, con un NNI de 8 para detectar un caso de EII en niños de cualquier edad.

**Comentario del revisor:**

Las infecciones y sus diferentes cuadros clínicos siempre son consecuencia de la interacción entre el germen, el huésped y las características ambientales de ambos. Tradicionalmente, se había atribuido a la virulencia del germen el desarrollo o no de los casos graves o invasores, considerándose únicamente el posible papel del huésped en pacientes inmunodeprimidos.

En las últimas décadas, sin embargo, la importancia de la inmunidad del huésped frente a determinadas infecciones se está poniendo cada vez más de relieve, en consonancia con el cambio de paradigma global en la visión de las EII y del enorme desarrollo general de la Inmunología Clínica, hasta el punto de que la tendencia actual es cambiar su denominación tradicional de “inmunodeficiencias primarias” al actual y mucho más amplio de EII. Así, de la visión clásica de las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) o “niños burbuja” o las agammaglobulinemias ligadas a X (ALX; agammaglobulinemia de Bruton), en las que este grupo de patologías se consideraban extremadamente raras y condicionaban, en general, un defecto profundo en la inmunidad del paciente que lo predisponía a todo tipo de infecciones por gérmenes atípicos, oportunistas y con cursos clínicos especialmente graves, se ha pasado a describir multitud de EII caracterizados por defectos específicos que condicionan susceptibilidad frente a patógenos muy concretos o especial predisposición a otras infecciones comunes y banales, a lo que hay que añadir los cuadros de disregulación inmune, entre otros muchos<sup>1,2</sup>.

Es por esto por lo que el debate sobre si es rentable estudiar la inmunidad de aquellos pacientes que sufren enfermedades invasoras graves lleva abierto mucho tiempo, con muchas publicaciones al respecto tanto en población pediátrica como en adultos. La máxima de que “no tiene una infección grave quien quiere sino quien puede” está ampliamente aceptada por la comunidad científica. Sin embargo, no existen guías ni consensos internacionales a tal efecto. El diagnóstico y tratamiento precoz de las EII, además, es un factor fundamental en cuanto al pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados, lo que aumenta más, si cabe, la importancia de este tipo de iniciativas<sup>3</sup>.

Ante esta situación, las instituciones sanitarias nacionales de Australia y Nueva Zelanda lanzaron unas recomendaciones nacionales para estudiar de forma sistemática a todos aquellos pacientes pediátricos previamente sanos e ingresados a consecuencia de una ENI, infección con una conocida relación con muchos casos de EII.

Pese a la existencia de dichas guías de consenso en aquellos países, solo el 46 % de los casos ingresados durante el periodo de estudio llegaron a realizarse al menos el estudio inmune básico recomendado, que en última instancia dependía de los facultativos que atendían a cada paciente. No se describen las medidas formativas que se llevaron a cabo para implementar las guías a nivel nacional, pero, tal y como destacan los propios autores en sus conclusiones, es evidente que se precisa de más formación y concienciación al respecto a nivel de todos los intervinientes. Que la notificación de los casos haya sido voluntaria en los centros participantes, no obstante, puede haber afectado también al número de pacientes analizados.

En más de la mitad de los casos, la confirmación microbiológica se produjo exclusivamente mediante técnicas de PCR, lo que da una idea de la importancia de disponer de forma rutinaria de este tipo de técnicas, todavía no sistematizada en algunos entornos.

En cuanto a los EII diagnosticados, era esperable el predominio de los déficits humorales, que son los más frecuentes. De entre ellos, es llamativa la presencia de 3 casos de déficit de IgA, uno de ellos selectivo en un niño de 5,3 años con un cuadro de meningitis y bacteriemia, otro calificado de “potencial” en una niña de 2 años con una sepsis de origen respiratorio y un tercero definido como “parcial” en una niña de 5,5 años con meningitis. El déficit de IgA es considerado como el EII más frecuente, con una incidencia muy variable, pero que puede alcanzar hasta los 1/160<sup>4</sup>, y con un espectro clínico también muy variable, aunque prácticamente nulo en la mayoría de los casos, sobre todo si no se asocia a otros déficits, como los de subclases de IgG. Así mismo, también hay un caso de una niña de 0,2 años con una sepsis de origen respiratorio diagnosticada finalmente de hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. Pese a que tanto el déficit aislado de IgA como la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia suelen ser trastornos benignos no considerados siquiera como tales por parte de muchos profesionales sanitarios, trabajos como este subrayan la importancia del seguimiento de estos pacientes en unidades especializadas<sup>5</sup>.

Solo 2 de los 17 pacientes diagnosticados de EII presentaron signos de alerta de la Fundación Jeffrey Modell, lo que evidencia de nuevo la escasa sensibilidad que hoy día presentan estos criterios en el diagnóstico de EII dado el enorme espectro clínico de este grupo de enfermedades<sup>6</sup>.

La vacunación sistemática frente a neumococo con vacunas conjugadas se introdujo en Australia en 2012 con la vacuna 13 valente y en Nueva Zelanda en 2014, inicialmente también con la vacuna 13 valente, que se sustituyó a partir de 2017 por la 10 valente. Pese a la que la respuesta de anticuerpos puede ser subóptima en pacientes con EII, solo 3 de los aislamientos disponibles correspondieron a serotipos vacunales, 2 casos de serotipo 19A y 1 caso serotipo 3, si bien el número de cepas que se serotiparon fue muy bajo y estos resultados deberían interpretarse con cautela. Ambos serotipos, 3 y 19A, son conocidos por su elevada invasividad, lo que se suma a la protección subóptima que confieren las vacunas frente al serotipo 3 debido a sus peculiaridades microbiológicas. Los 3 pacientes afectados por estos serotipos habían recibido al menos 3 dosis de vacuna anti-neumocócica conjugada, por lo que podrían considerarse fallos vacunales. La vacunación frente a neumococo es especialmente importante en este grupo de pacientes, ya que son los más propensos a padecer infecciones invasoras, por lo que los planes nacionales de inmunización deberían ser agresivos a este respecto y ofrecer las vacunas que ofrezcan una cobertura lo más amplia posible. La próxima llegada de nuevas vacunas frente a neumococo con 15 y 20 serogrupos pueden suponer una mejora relativa frente a los productos de que se dispone hoy en día, si bien la selección de serogrupos extra parece estar más enfocada a los pacientes adultos. A modo de ejemplo, en el caso concreto de los pacientes con EII diagnosticados en este estudio la adición de esos nuevos serotipos solo hubiese protegido a uno de los casos por 22F.

Como conclusión, los EII comprenden un grupo cada vez más amplio de enfermedades con un espectro clínico muy variable, por lo que es necesario un elevado nivel de alerta en la práctica clínica. En ausencia de un cribado universal y con las carencias que presentan los signos de alarma clásicos a la hora de identificar a estos pacientes, el desarrollo de una infección invasora grave debería considerarse motivo suficiente para descartar de forma sistemática la existencia de estos trastornos en conjunción con los servicios de Infectología y/o Inmunología Clínica, ya que su diagnóstico y tratamiento precoces son claves para el pronóstico de los pacientes afectados. Sería por tanto deseable la existencia de GPC nacionales al respecto como las que se describen en el artículo, asegurándose además de las medidas formativas que garanticen su implementación rutinaria en la práctica diaria.

## Bibliografía

1. Buccioli G, Meyts I. Recent advances in primary immunodeficiencies: from molecular diagnosis to treatment. *F1000Research*. 2020; 9(F1000 Faculty Rev):194 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.21553.1>).
2. European Society for Immunodeficiencies (ESID). *Clinical Working Party Diagnostic criteria for PID*. 2023 [31/10/2023]. Disponible en: <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2>.
3. Gaschignard J, Chrabieh M, Boisson M, Bost-Bru C, Dauger S, Dubos F, *et al*. Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency. *Clin Inf Dis*. 2014;59(2):244-51.
4. Pereira LF, Sapiña AM, Arroyo J, Viñuelas J, Bardají RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than wethought. *Blood*.1997;90:893.
5. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol*. 2017. 85(1):3-12. doi: 10.1111/sji.12499.
6. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238:7–14.