

**II Jornadas Nacionales Conjuntas de  
Alergia e Inmunología en Pediatría  
Sociedad Argentina de Pediatría**

**Cuando sospechar Inmunodeficiencia Primaria  
(IDP) en un niño con infecciones recurrentes.**

**Dr Miguel F Galicchio  
Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica  
Sociedad Argentina de Pediatría**

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

Marcador más frecuente:  **INFECCIONES RECURRENTE**

- ☀ Infecciones bacterianas recurrentes documentadas.
- ☀ Infecciones severas: meningitis, osteomielitis, neumonías
- ☀ Infecciones con presentación:
  - atípica
  - inusualmente severas o crónicas
  - sin Rta a tratamientos habituales
- ☀ Infecciones x gérmenes oportunistas

**Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes**

## **CARACTERISTICA DE LAS INFECCIONES EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS**

- ▶ **Recurrentes o crónicas**
- ▶ **Evolución tórpida**
- ▶ **Pueden ser diseminadas y graves**
- ▶ **Respuesta parcial al tratamiento adecuado**
- ▶ **Producidas por un conjunto de gérmenes particulares para los distintos tipos de IDP, en algunos casos gérmenes oportunistas**

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

### EDAD COMIENZO

0 - 1 año	40 %	} 95%
1 - 5 años	40 %	
5 - 16 años	15 %	
> 16 años	5 %	

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

**INCIDENCIA:** 1 cada 10000 nacidos vivos  
(excepto la deficiencia de IgA sérica: 1/500)

- Déficit Humorales 50 %
- Déficit Celulares 10 %
- Déficit Combinados 20 %
- Déficit del Fagocito 18 %
- Déficit del Complemento 2 %

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

Juan, 2 a 4 m, derivado por su pediatra para valoración inmunológica:

Ant. Personales:

-RNTPAEG

-6 meses Broncoespamos a repetición (1 x mes), muy catarrales que en general requieren tratamiento ATB .

Inicia tratamiento con corticoides inhalados con mejoría

-13 meses OMA supurada derecha que resuelve con amoxicilina.

-2 años Cuadro de tos de 5 días evolución. Se diagnostica neumonitis

y se trata con claritromicina.  
El pediatra solicita laboratorio:

Anemia ferropénica

↓ IgG 420 mg/dl (707-1073)

↓ IgA 18 mg/dl (34-108)

IgM 75 mg/dl (49-80)

IgE 140 UI/ml

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

	<u>2a4m</u>	<u>2a7m</u>	
IgG	420 mg/dl	667 mg/dl	(707-1073)
IgA	18 mg/dl	32 mg/dl	(34-108)
IgM	75 mg/dl	69 mg/dl	(49-80)
IgE	140 UI/ml		

Anticuerpos anti neumococo post vacuna: 100 mg/l (VN mayor 113 mg/l)

Anticuerpos anti toxoide tetánico: 0,89 UI/ml (VN mayor 0,1 UI/ml)

**Dx: Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia**

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

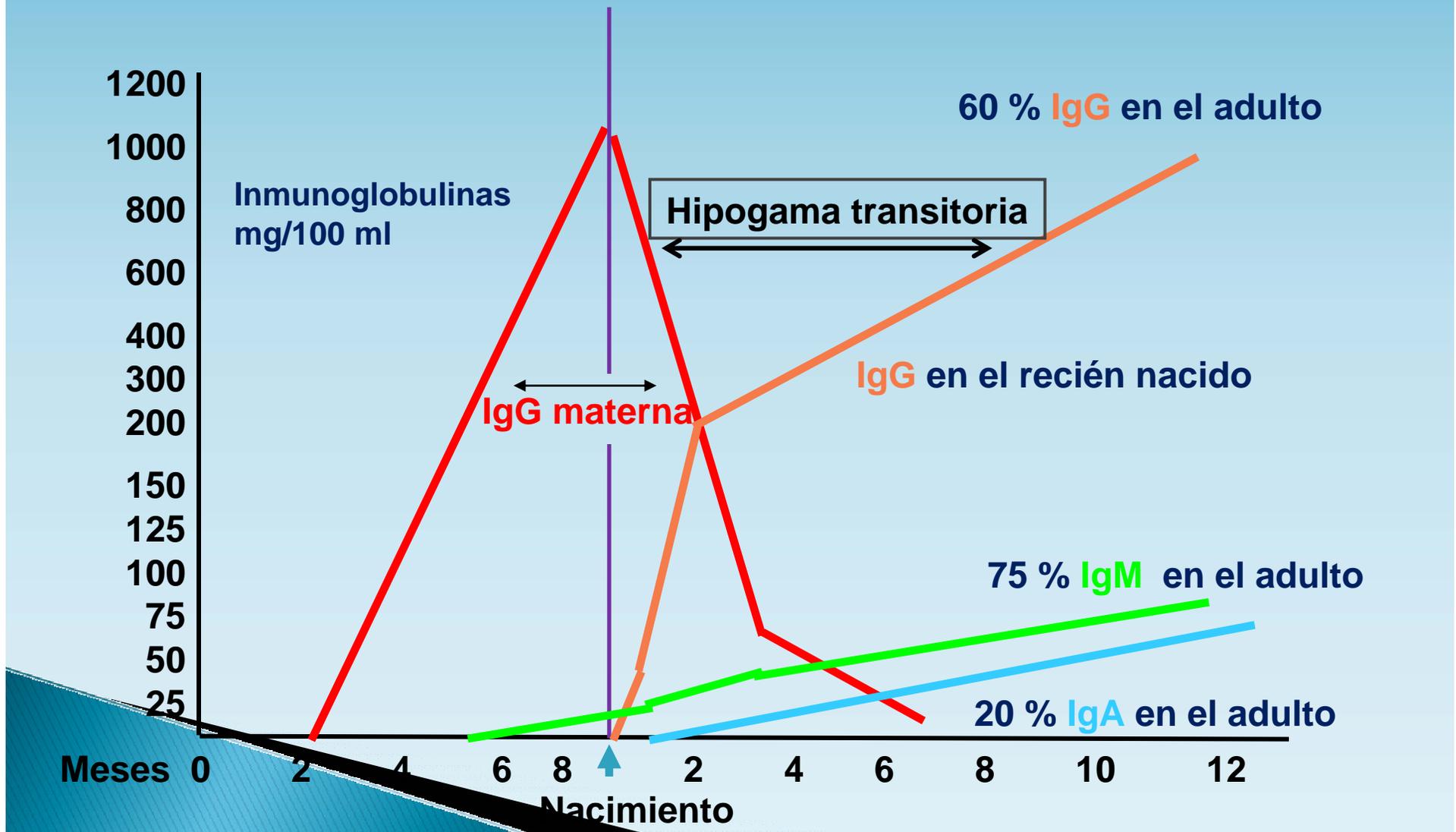
### Hipogamaglobulinemia Transitoria de la Infancia

---

- Comienza a los 3- 6 meses y se resuelve hasta los 4 años
- Infecciones sinopulmonares recurrentes
- Hipogamaglobulinemia IgG, a veces IgA
- **Normal respuesta funcional de anticuerpos**
- Demora en maduración de LT helper para la producción de anticuerpos?
- Defecto molecular desconocido

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

### VALORES DE IgG, IgM e IgA EN LE FETO Y EN EL NIÑO EN EL TRANCURSO DEL PRIMER AÑO DE LA VIDA



## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

Ana, 3 años, derivado por su pediatra por infecciones recurrentes:

Ant. personales:

-RNTPAEG

-Sospecha de APLV

-6 meses Broncoespamos a repetición (1 x mes), muy catarrales que en general requieren tratamiento ATB .

Inicia tratamiento con corticoides inhalados con mejoría

-13 y 18 meses OMA supurada derecha que resuelve con amoxicilina.

-2 años Cuadro de tos de 5 días evolución. Se diagnostica neumonitis y se trata con claritromicina.

-Algunas diarreas. PSMF: *giardia lamblia*

El pediatra solicita laboratorio:

Anemia ferropénica

IgG 1420 mg/dl (707-1073)

↓ IgA 8 mg/dl (34-108)

IgM 75 mg/dl (49-80)

IgE 140 UI/ml

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

	<u>3a</u>	<u>4a2m</u>	
IgG	1420 mg/dl	1167 mg/dl	(707-1073)
IgA	8 mg/dl	2 mg/dl	(34-108)
IgM	75 mg/dl	69 mg/dl	(49-80)
IgE	140 UI/ml		

Anticuerpos anti neumococo post vacuna: 100 mg/l (VN mayor 113 mg/l)

Anticuerpos anti toxoide tetánico: 0,89 UI/ml (VN mayor 0,1 UI/ml)

**Dx: Deficiencia selectiva de IgA sérica**

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

### DEFICIENCIA DE IgA: CARACTERISTICAS GENERALES

- FRECUENCIA: 1 / 500 a 700 RN vivos
- DEFICIENCIA ABSOLUTA IgA: niveles séricos < 10 mg/dl (niños > 4 a)
- DEFICIENCIA PARCIAL IgA: niveles séricos > 10 mg/dl (por debajo 2 DS)
- 20% asociada con déficit de subclases (IgG2)

### ASOCIADA CON

- Enfermedad pulmonar crónica
- Atopia
- AR, LES, Sjogren, diabetes, Anemia perniciosa, AHAI, Hepatitis AI
- Carcinoma gástrico, linfoma

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

**Infecciones sinopulmonares recurrentes:** Sinusitis  
Bronquitis  
Neumonía

**Infecciones del tracto gastrointestinal:** Giardiasis

**Manifestaciones alérgicas:** Conjuntivitis alérgica  
Rinitis alérgica  
Asma bronquial  
Alergia alimentaria  
Eczema atópico

**Autoinmunidad:** Enfermedad inflamatoria intestinal  
Enfermedad celíaca  
Artritis reumatoidea juvenil  
Lupus eritematoso sistémico  
Anemia perniciosa

**SNC:** Retardo mental  
Deficiencia de Ig A secundaria al uso de drogas anticonvulsivantes

**Malignidad:** Carcinoma (adenocarcinoma estómago)  
Linfoma de células B

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

Pedro, 2 a 4m, derivado por su pediatra por infecciones recurrentes:

Ant. Personales:

-RNTPAEG

-6 meses Broncoespamos a repetición (1 x mes), muy catarrales que en general requieren tratamiento ATB .

Inicia tratamiento con corticoides inhalados con mejoría.

-13 y 18 meses OMA supurada derecha que resuelve con amoxicilina.

-Varios cuadros de adenoiditis, febriles que mejoran con ATB.

-2 años Supuración pleuropulmonar. HC + a *S pneumoniae*.

-Algunas diarreas. PSMF: giardias

El pediatra solicita laboratorio:

	Anemia ferropénica
↓	IgG 220 mg/dl (707-1073)
↓	IgA 18 mg/dl (34-108)
↓	IgM 25 mg/dl (49-80)
	IgE 1 UI/ml

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

	<u>2a4m</u>	<u>2a7m</u>	
IgG	220 mg/dl	167 mg/dl	(707-1073)
IgA	18 mg/dl	2 mg/dl	(34-108)
IgM	25 mg/dl	19 mg/dl	(49-80)
IgE	1 UI/ml		
Poblaciones linfocitarias:		CD3: 97,2% (3821)	CD4: 58,6% (2305)
		CD8: 32,4% (1275)	<b>CD19: 0,7% (28)</b>

**DX: Agamaglobulinemia ligada al X (Enf de Bruton)**

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

- Comienzo de las infecciones entre los 4 y 12 meses de vida (70%).

- Infecciones por bacterias piógenas encapsuladas:

*Streptococcus pneumoniae*

*Haemophilus influenzae*

*Staphylococcus aureus*

*Pseudomonas aeruginosa*

Otros: *Salmonella*, *Campylobacter*, etc

- Ap. Respiratorio: Otitis                      Piel: Pioderma  
                                 Sinusitis  
                                 Neumonía                      Ap. GI: Diarrea

- Otros: Sepsis, Meningitis, Artritis

- Infección crónica por enterovirus (meningoencefalitis)

- Neutropenia (25%)

### LABORATORIO

- Panhipogamaglobulinemia (85%): IgG < 100 mg/dl
- Ausencia de linfocitos B (CD 19 < 2%)
- Biología molecular (Btk)

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

### DEFINITIVO

Varón con CD19 (linf B) < 2% y al menos uno de los siguientes:

- 1- Mutación en el gen Btk.
- 2- Ausencia de ARNm Btk (northern blot) en neutrófilos/ monocitos
- 3- Ausencia de proteína Btk en monocitos o plaquetas
- 4- Primos, tíos o sobrinos maternos con CD19 < 2%.

### PROBABLE

Varón con CD19 < 2% dónde todos los siguientes son positivos:

- 1- Infecciones bacterianas recurrentes durante los primeros 5 a.
- 2- IgG, IgM e IgA séricas en - 2DS para la edad.
- 3- Ausencia de isohemaglutininas y/o pobre respuesta a vacunas.
- 4- Exclusión de otras causas de hipogamaglobulinemia.

### POSIBLE

Varón con CD19 < 2%, donde otras causas de hipogamaglob. se hayan excluído y al menos uno de los siguientes:

- 1- Infecciones bacterianas recurrentes durante los primeros 5 a.
- 2- IgG, IgM e IgA séricas en - 2DS para la edad.
- 3- Ausencia de isohemaglutininas.

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

María, 5 a 4m, derivado por su pediatra por infecciones recurrentes:

Ant. Personales:

-RNTPAEG

-6 meses Broncoespamos a repetición (1 x mes), muy catarrales que en general requieren tratamiento ATB .

Inicia tratamiento con corticoides inhalados con mejoría.

-13 y 18 meses OMA supurada derecha que resuelve con amoxicilina.

-Varios cuadros de adenoiditis, febriles que mejoran con ATB.

-2 años Supuración pleuropulmonar. HC + a *S pneumoniae*.

-Algunas diarreas. PSMF: giardias.

-Esplenomegalia

El pediatra solicita laboratorio:

	Anemia ferropénica	
↓	IgG	420 mg/dl (707-1073)
↓	IgA	18 mg/dl (34-108)
	IgM	75 mg/dl (49-80)
	IgE	140 UI/ml

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

	<u>5a4m</u>	<u>5a7m</u>	
IgG	420 mg/dl	267 mg/dl	(707-1073)
IgA	18 mg/dl	3 mg/dl	(34-108)
IgM	75 mg/dl	49 mg/dl	(49-80)
IgE	140 UI/ml		

Anticuerpos anti neumococo post vacuna: 10 mg/l (VN mayor 113 mg/l)

Anticuerpos anti toxoide tetánico: 0,89 UI/ml (VN mayor 0,1 UI/ml)

IgG anti varicela: negativa

Anticuerpos anti HBsAg: menor 10 mUI/ml

**Dx: Inmunodeficiencia Común Variable**

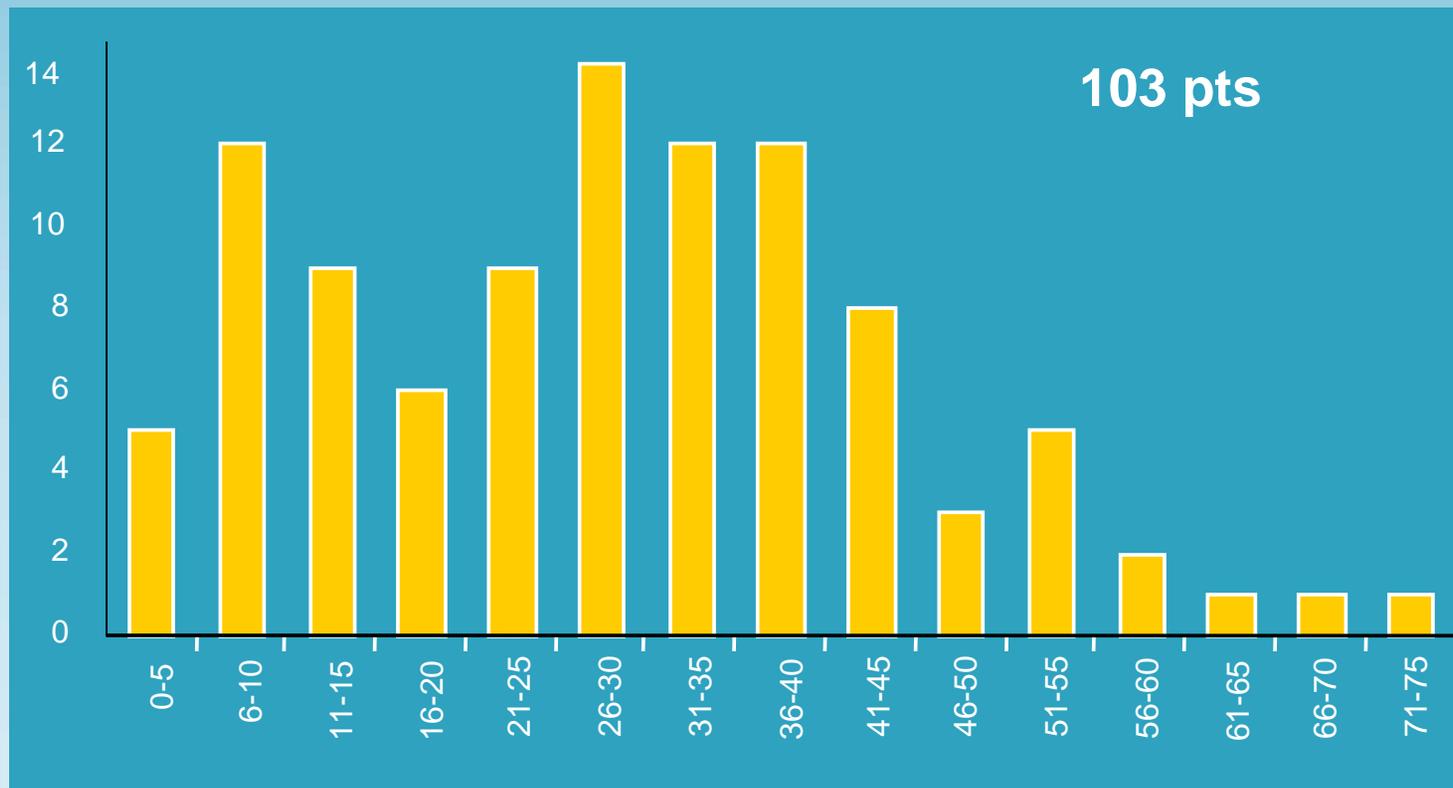
## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

### CARACTERISTICAS CLINICAS

- Hipogamaglobulinemia (IgG, IgA/ IgM)
- Defectuosa respuesta de anticuerpos
- Infecciones sino-pulmonares recurrentes
- Bronquiectasias
- Infección crónica x enterovirus, artritis, giardiasis
- Autoinmunidad
- Enfermedad linfoproliferativa
- CA gástrico y linfoma

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

### EDAD AL DIAGNOSTICO



Cunningham-Rundles, J Clin Immunol 9:22, 1989

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

- **Incidencia:** entre 1: 25.000 y 1: 75.000
- **Herencia:** esporádica
  - 10 – 25% forma AR/ AD (4q/16q)
- **Genéticamente relacionadas** (MHC) DSA / IDCV
- **Diagnóstico diferencial:**
  - Agamaglobulinemia ligada al X (XLA)
  - Síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP)
  - Otras causas de hipogamaglobulinemia

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

Paciente varón de 5 meses con antecedentes personales de:

- Desnutrición.
- Dermatitis atópica y dificultad respiratoria desde el nacimiento.
- Muguet
- BCGitis diseminada.
- Lesión ulceronecrotica en escroto BAAR +.
  
- Ausencia de ganglios periféricos.
- Agamaglobulinemia (IgG 45 mg/dl, IgA 4 mg/dl IgM 12 mg/dl).
- Linfopenia persistente,  
CD3: 18% CD4: 4% CD8: 10% CD19: 25% NK: 1%

**DX: Inmunodeficiencia Combinada Severa.**

## **Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes**

### **Inmunodeficiencia Combinada Severa**

#### **Manifestaciones clínicas:**

**Edad comienzo: 1<sup>er</sup> semestre**

**Atrofia linfoidea**

**Retraso crecimiento**

**Diarrea crónica**

**Candidiasis oral**

**BCGitis**

**Distres respiratorio**

**Rash cutáneo eritematoso**

#### **Microrganismos:**

**- Herpes CMV EBV**

**- Pn carinii Toxoplasma gondii  
Cryptosporidium**

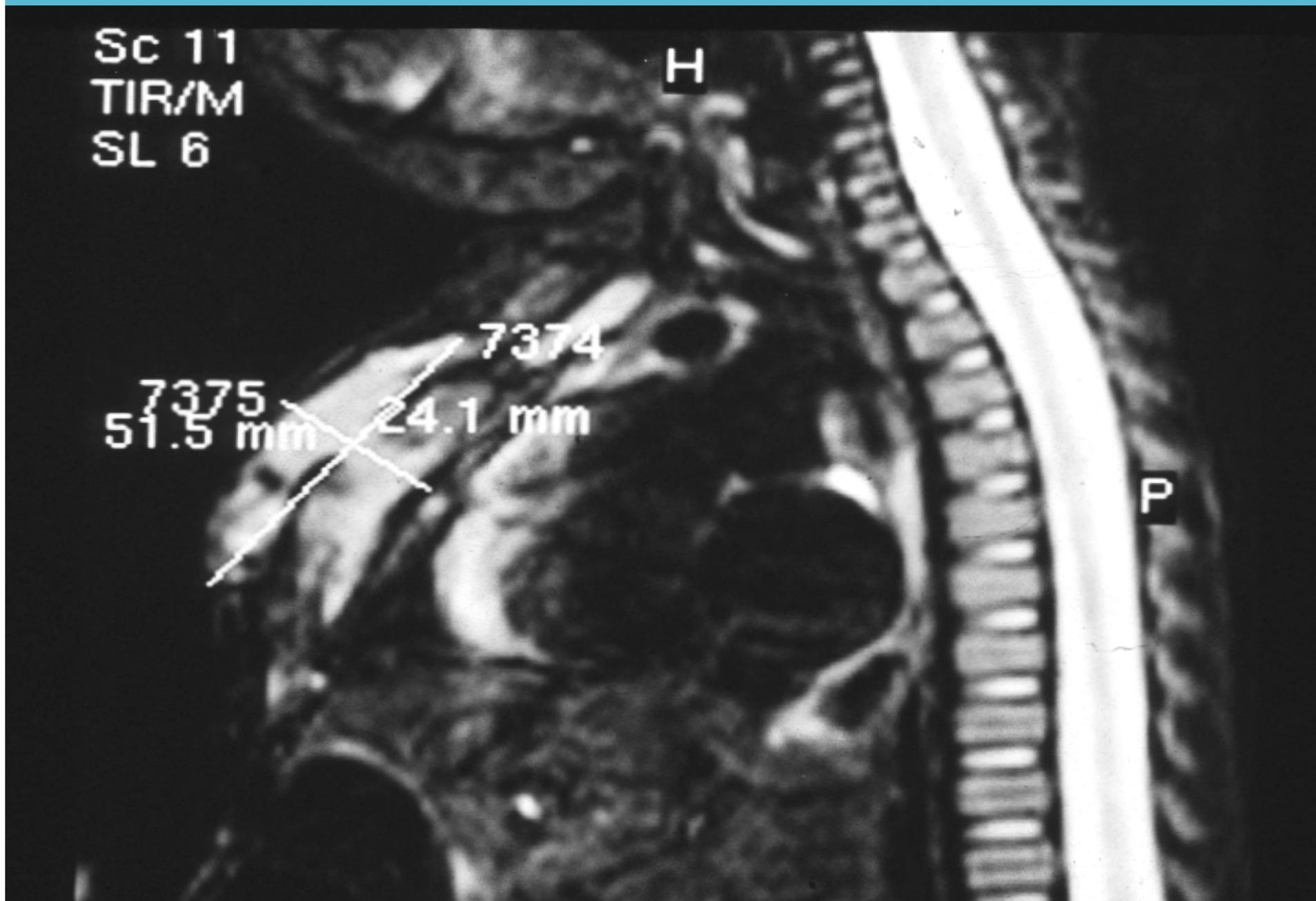
**-Candida Aspergillus  
Histoplasma capsulatum**

**- Cryptococcus neoformans**

**- Salmonella Micobacterias TBC,  
bovis, BCG**

**- Nocardia**

**Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes**



## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

### SISTEMA FAGOCITICO

#### Manifestaciones Clínicas:

- ADENOFLEMONES
- PIODERMITIS
- NEUMONIAS
- ABSCESOS
- PERIODONTITIS
- CAIDA TARDIA DEL CORDON UMBILICAL

#### Microrganismos:

- Aspergillus spp
- Estafilococo spp
- Burkholderia cepacia
- Nocardia
- Micobacterias típicas y atípicas
- Serratia spp
- Klebsiella
- Salmonella
- Pseudomonas
- Cándida
- Otros hongos

Dx: Enfermedad Granulomatosa Crónica

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

### HEMOGRAMA

**neutropenia**: drogas inmunosupresoras, infección, desnutrición, autoinmunidad.

**neutrofilia**: deficiencia en la adhesión leucocitaria

**gránulos anormales**: S. Chediak-Higashi

**linfopenia**: déficit de cél T, IDCS, S.DiGeorge

**trombocitopenia**: Wiskott-Aldrich

**GR**: Cuerpos de Howell-Jolly: asplenia, disfunción esplénica

## Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

### **IDP CLÁSICAS**

- **Susceptibilidad aumentada a infecciones por múltiples agentes infecciosos**
- **Otras manifestaciones clínicas**
- **Presentan alteraciones detectables en estudios inmunológicos generales**

### **IDP NO CLÁSICAS (desde 1996)**

- **Predisposición a Infecciones producidas por un solo germen o un grupo restringido de gérmenes**
- **Individuos, niños o adultos sanos**
- **Estudios inmunológicos clásicos son normales**

**Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes**

## **SOSPECHA CLÍNICA DE IDP EN EL SIGLO XXI**

**SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN POR  
MÚLTIPLES GÉRMENES**

**INFECCIÓN POR UN SOLO GÉRMEN O UN GRUPO LIMITADO DE  
GÉRMENES**

**LINFOPROLIFERACIÓN -- AUTOINMUNIDAD  
INFECCIÓN -- AUTOINMUNIDAD**



**Muchas Gracias**