

**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

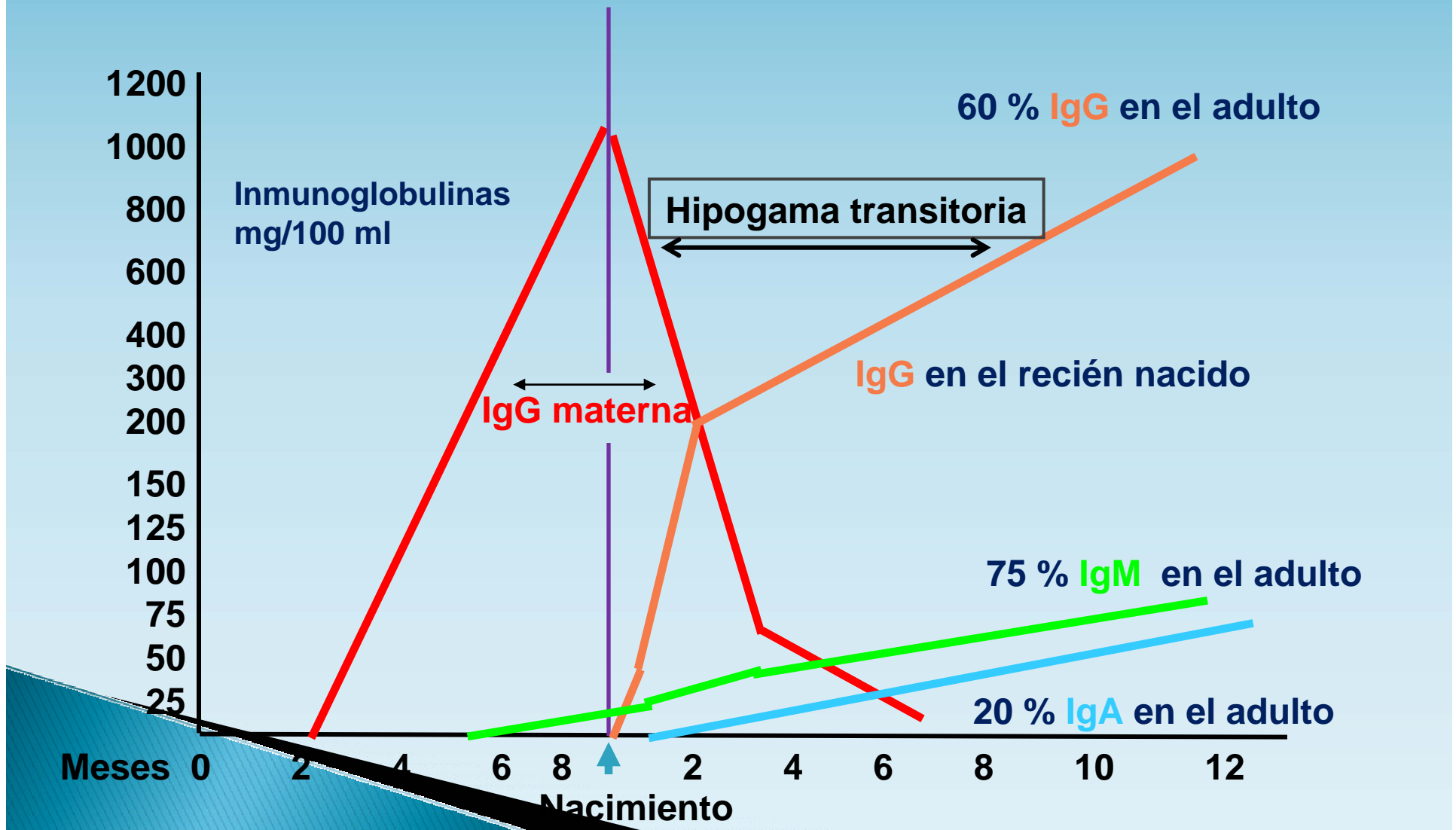
Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

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)	CD19: 0,7% (28)

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

Pseudomona aeruginosa

Otros: *Salmonella*, *Campilobacter*, 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

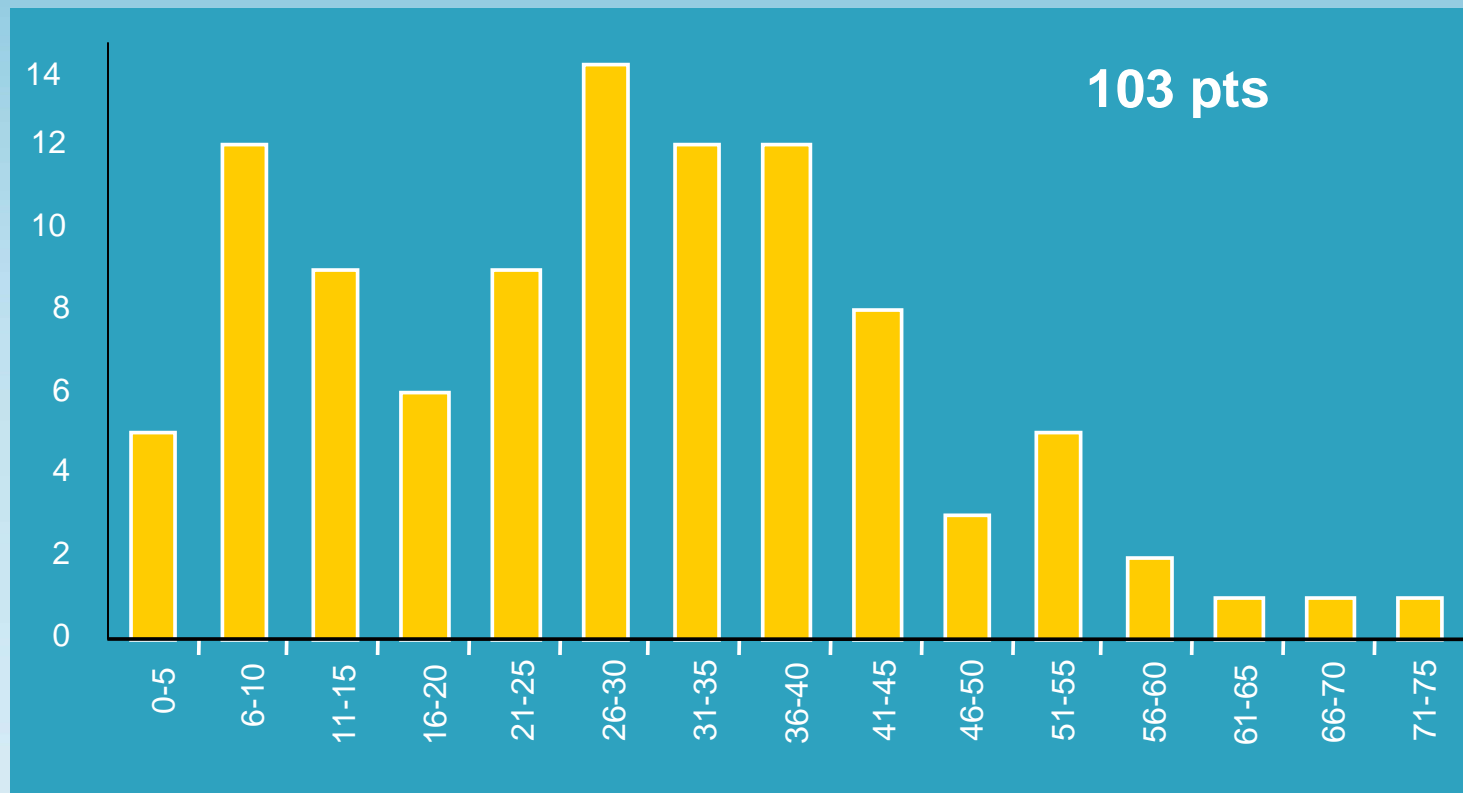
Cuando sospechar IDP en un niño con infecciones recurrentes

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^{er} semestre

Atrofia linfoidea

Retraso crecimiento

Diarrea crónica

Candidiasis oral

BCGitis

Distres respiratorio

Rash cutáneo eritematoso

Microrganismos:

- Herpes CMV EBV

- Pn carinii Toxoplasma gondii
Cryptosporidium

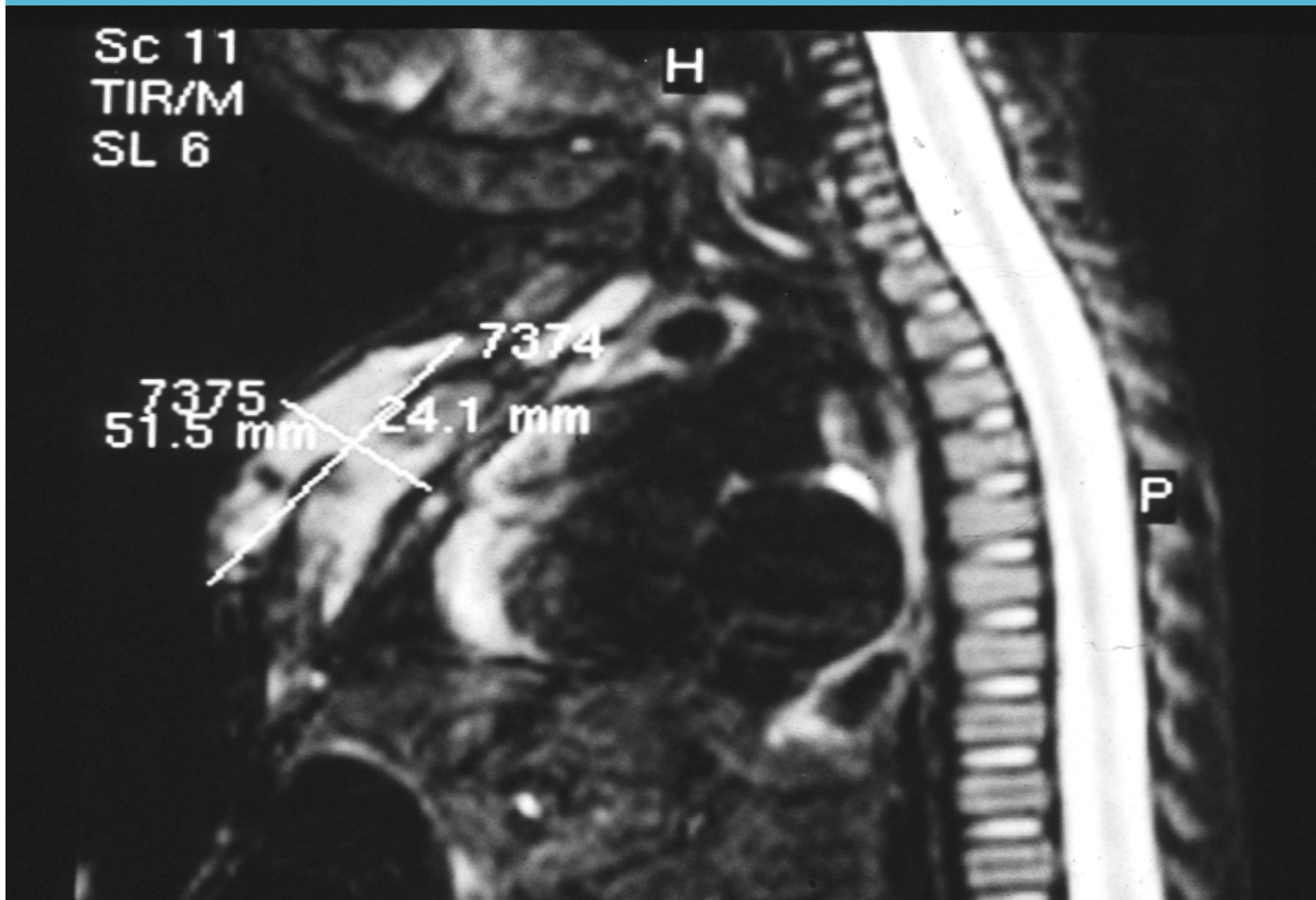
-Candida Aspergillus
Histoplasma capsulatum

- 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