

MESA 1

## APROXIMACIÓN AL PACIENTE PORTADOR DE UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

F. Alonso Falcón

*Médico Adjunto de Pediatría General. Responsable de la Unidad de Inmunodeficiencias Primarias Hospital Infantil La Paz. Madrid*

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones recurrentes son frecuentes en los lactantes y niños pequeños de manera que constituyen la primera causa de consulta pediátrica. El número de infecciones no permite diferenciar entre el niño con sistema inmune normal del que presenta patología de base o una inmunodeficiencia primaria (IDP).

El diagnóstico precoz de los pacientes con IDP constituye una urgencia pediátrica. Gracias al diagnóstico precoz ha disminuido la mortalidad y la morbilidad con sus secuelas (bronquiectasias, malabsorción intestinal, malnutrición, deterioro de la función respiratoria, etc.).

Una buena historia clínica y una exploración física minuciosa, nos proporciona los suficientes datos para, en aquellos pacientes sospechosos de IDP, incluir el estudio inmunológico entre las pruebas diagnósticas.

### Niño Sano con infecciones recurrentes

La mayoría de los pacientes lactantes y preescolares (>50%), presentan infecciones recurrentes y son generalmente sanos, sin patología subyacente grave de base. (Tabla 1).

El sistema inmune no termina de madurar hasta que el niño no alcance la edad escolar. Durante los 3 a 5 años de vida los niños pueden presentar infecciones bacterianas ocasionales y entre 6 y 8 episodios anuales de infecciones respiratorias altas de etiología viral. Hasta 6 episodios anuales de otitis media aguda y dos diarreas infecciosas entre los 2-3 primeros años. Se caracterizan porque son infec-

ciones banales, fundamentalmente respiratorias (sinusitis, otitis, bronquitis), que responden al tratamiento habitual.

Generalmente entre los episodios infecciosos el niño está asintomático pero, algunos pacientes con hipertrofia de adenoides constantemente están con rinitis y otitis serosa.

Existen factores que influyen en la recurrencia de las infecciones como el inicio de la guardería o el tener un hermano con catarros frecuentes, la ausencia de lactancia materna, el hacinamiento en vivienda pequeña y mal acondicionada, la contaminación ambiental y el tabaquismo familiar. El tabaco facilita la adherencia de patógenos al epitelio respiratorio, produce inflamación de las vías respiratorias. Los pacientes generalmente presentan un desarrollo ponderoestatural normal y la exploración física no ofrece datos que sugieran gravedad o cronicidad.

La exploración física es suficiente para el diagnóstico, no es recomendable la práctica de la realización de radiografías, para diagnosticar la sinusitis o la hipertrofia de adenoides.

### Niño atópico

Los pacientes con atopia, 15-20% de la población infantil, presentan inflamación crónica de la mucosa respiratoria, que favorece las infecciones recurrentes respiratorias y las alergias. El 30% de los niños atópicos presentan síntomas respiratorios recurrentes.

Las infecciones suelen cursar sin fiebre y los síntomas no se modifican con los antibióticos. Existe

muchas veces historia familiar de atopia o de asma. Suelen tener dermatitis, tos y dificultad respiratoria después de un catarro de vías altas o desarrollar asma.

Son niños con crecimiento y desarrollo normal. Su aspecto es especial, pálidos, ojerosos, con arruga nasal transversa, nariz estrecha y oprimida, obstrucción y secreción nasal, lengua saburral, adenopatías cervicales, hipertrofia pectoral, asimetría de tórax y piel seca.

Se ha demostrado que el control adecuado de los síntomas de alergia disminuye la frecuencia de infecciones bacterianas.

### Niño con enfermedad crónica no inmunológica

Un 10% aproximadamente de todas las infecciones recurrentes tienen una enfermedad crónica de base. Entre las enfermedades crónicas (Tabla 2) que ocasionan infecciones respiratorias recurrentes están: fibrosis quística, asma bronquial, malformaciones pulmonares congénitas, aspiración de cuerpo extraño, fistula traqueoesofágica, displasia broncopulmonar, bronquiectasias, síndrome del cilio inmóvil, déficit de alfa-1-antitripsina, reflujo gastroesofágico, hendidura palatina, atresia de coanas, parálisis laríngea, anomalías neurológicas, cardiopatías congénitas y encefalopatía.

Las infecciones respiratorias son de vías bajas, bronquitis y en muchas ocasiones neumonías. Según el tipo de patología los pacientes presentan otras sintomatología como diarrea crónica, episodios recurrentes de fiebre, distensión abdominal, retraso ponderoestatural, hepatoesplenomegalia, etc.

En estos casos es necesario realizar las pruebas complementarias necesarias para llegar al diagnóstico: hemograma con fórmula leucocitaria, bioquímica, alfa-1-antitripsina, radiografía de tórax, TAC, RMN, ionotest, pruebas de absorción intestinal, cultivos, pHmetría, etc.

### Niño con Inmunodeficiencia Primaria

Constituye el 10% de los pacientes con infecciones de repetición. Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades causadas por alteraciones cualitativas o cuantitativas de uno o más componentes específicos (Linfocitos T y B) o inespecíficos (complemento y células fagocíticas) del siste-

ma inmunitario que determinan de forma primordial una mayor susceptibilidad a padecer infecciones. Son enfermedades raras, con una incidencia aproximadamente de 1/5-10.000 RN. Los cuadros infecciosos de repetición son las patologías asociadas más frecuentes en los pacientes afectados de inmunodeficiencias.

Por lo general es el pediatra o el médico de familia el que debe sospechar la existencia de una inmunodeficiencia, aunque es importante recordar que las inmunodeficiencias primarias no son una patología exclusiva de la infancia y que un número importante de pacientes comienza la enfermedad en la edad adulta.

Las infecciones tienen unas características especiales: son más duraderas o persistentes, graves, con mala respuesta al tratamiento habitual, precisando antibioterapia intravenosa; las infecciones banales inexplicablemente desarrollan complicaciones graves o pueden ser ocasionadas por gérmenes oportunistas o virales graves (citomegalovirus, *criptosporidium*, *pneumocistis. Carinii*) y afectan a más de un órgano u aparato.

No obstante algunos pacientes no tienen una clínica de infecciones recurrentes, son inmunodeficiencias primarias «No Convencionales» (Tabla 3): Infecciones causadas por un número muy reducido de microorganismos oportunistas, o con infecciones no siempre graves, por lo general limitado a una especie, y que ocurren en pacientes en principio sanos y sin alteraciones inmunológicas en una primera investigación. Ejemplos de ID No convencionales: Candidiasis mucocutánea crónica con infecciones por *Candida albicans*, Susceptibilidad a los papilomavirus, Síndrome linfoproliferativo ligado al X (SLP-X) donde el paciente al ponerse en contacto con el EBV inicia la sintomatología de la inmunodeficiencia.

Debemos sospechar Inmunodeficiencia Primaria (IDP) «Convencionales» cuando un lactante o niño mayor presenta más de ocho infecciones óticas en un año (Tabla 4) especialmente si existe otorrea frecuente o crónica, dos o más sinusitis infecciosas graves en 1 año en preescolares o cinco o más episodios anuales de sinusitis en los adolescentes y adultos, dos neumonías lobares en un año, bronqui-

tis con tos crónica que conducen a un deterioro pulmonar progresivo, más de dos infecciones graves y generalizadas como meningitis, osteomielitis o sepsis, generalización de la vacuna BCG, abscesos recurrentes en órganos internos y/o cutáneos profundos, muguet persistente en boca en un lactante o candidiasis en piel después del año de vida.

Pero un solo episodio infeccioso grave y poco frecuente también debe ponernos alerta ante la posibilidad de una IDP: infecciones recurrentes por *neisseria meningitidis* o *micobacterias atípicas*.

El tipo de infección guarda clara relación con el tipo de inmunodeficiencia que presenta el paciente. La lista de enfermedades clasificadas dentro de las IDP ha ido aumentando con el paso de los años. En el año 1964 las deficiencias se clasificaban según afectaba a los linfocitos B (agammaglobulinemias) a los linfocitos B y T (inmunodeficiencias combinadas), a los granulocitos, al complemento y otro grupo con defecto inmunológico no definido que se acompañaba de un fenotipo especial. (Tabla 5).

En las inmunodeficiencias con defecto predominante de anticuerpos las infecciones bacterianas son las que predominan, siendo menos habituales las víricas y casi inexistentes las fúngicas. En este tipo de inmunodeficiencias, especialmente la inmunodeficiencia variable común, el hallazgo de diarrea por *Giardia lamblia* es muy frecuente.

En las inmunodeficiencias combinadas, por lo general las más graves, y en las que se encuentran afectadas tanto la respuesta humoral como celular, los virus constituyen el mayor problema infeccioso, junto con los hongos y en ocasiones, los protozoos; las infecciones bacterianas, aunque frecuentes tienen un mejor pronóstico.

En las deficiencias del sistema mononuclear fagocítico, gérmenes como *Staphylococcus aureus*, estreptococo, *Pseudomonas* y bacterias de crecimiento intracelular obligado son habituales. Las infecciones de repetición por bacterias del género *Neisseria* son un rasgo común y típico de la mayoría de las deficiencias del sistema del complemento (Tabla 6).

La mayoría de las IDP son enfermedades genéticas, generalmente el defecto está localizado en un gen de herencia mendeliana pero recientemente se

habla también de defecto poligénico. Pero existen todavía un porcentaje de casos donde no se conoce el defecto molecular. Ciertos microorganismos o fármacos pueden producir trastornos inmunológicos pero son consideradas Inmunodeficiencias Secundarias.

Actualmente la clasificación de las IDP se ha ampliado y se ha incluido otros tres grupos:

- o Defectos en la inmunidad innata (infecciones por un grupo reducido de microorganismos (IRAK4, WHIM, Epidermodisplasia verruciforme, Encefalitis por herpes simple) y también la Displasia ectodérmica anhidrótica con infecciones de repetición.
- o Enfermedades auto inflamatorias (Síndromes de fiebre periódica)
- o Enfermedades por inmunodisregulación (Inmunodeficiencias con hipopigmentación, síndromes linfoproliferativos con infecciones, con autoinmunidad con autoinmunidad e infecciones, sin infecciones ni autoinmunidad, Linfocitosis hemofagocítica familiar, Síndromes autoinmunes genéticos).

Es decir, las IDP además de ocasionar infecciones de repetición ocasionan enfermedades autoinmunes, tumores, síndromes hemofagocíticos o enfermedades autoinflamatorias. Casanova, en 2005, define las IDP como un fallo para lograr una función inmune capaz de generar una defensa del huésped eficiente y autolimitada, tanto contra agentes bióticos como abióticos, resguardando la tolerancia a lo propio.

### Exploración física

La exploración física es esencial para diagnosticar un paciente con inmunodeficiencia primaria (Tabla 7). Debemos sospechar una IDP cuando el paciente presenta un fenotipo característico de síndrome polimalformativo (muchas IDP se asocian con síndromes), o aspecto de enfermo crónico, malnutrido con escaso panículo adiposo y distensión abdominal. La piel con dermatitis atópica, piodermia, petequias, máculas, telangiectasias, verrugas, albinismo y moluscum contagioso. El pelo con albinismo, alopecia, aspecto débil y atrófico, uñas atróficas, con hongos, acropaquias, conjunti-

vitis, telangiectasias en las conjuntivas, conjuntivitis.

La presencia o ausencia de tejido linfoide: ausencia de ganglios o adenopatías, amígdalas hipertroóficas o atróficas, hepatomegalia y esplenomegalia. Excoriaciones en fosas nasales. Aftas orales, úlceras, muguet, alteraciones dentales, dientes supernumerarios. Otorrea bilateral, tímpanos deslustrados. Absceso rectal. Tos irritativa crónica, hipoventilación, estertores. Dolores articulares con inflamación. Ataxia, pérdida de sensibilidad, Babinski, debilidad muscular.

Con estos datos es necesario realizar una historia clínica detallada, recogiendo datos sobre la sintomatología infecciosa, los signos acompañantes, los antecedentes personales y familiares.

## HISTORIA CLÍNICA

### 1. Anamnesis

La edad de comienzo de la sintomatología. Generalmente las inmunodeficiencias comienzan en la infancia, algunas durante los primeros meses de edad (Agammaglobulinemia ligada al sexo, Inmunodeficiencia Combinada severa) otras entre 4 a 5 años (Síndrome variable común). Preguntar sobre la localización de las infecciones, el tipo, la gravedad, los gérmenes causantes y duración. El tratamiento realizado, la respuesta a la terapéutica antibiótica utilizada. Las complicaciones y secuelas. La sintomatología acompañante. La presencia o ausencia de intervalo libre de síntomas, el apetito, el estado general y la repercusión en el desarrollo ponderoes-tatural y psicomotor.

### 2. Antecedentes personales

Los datos recogidos durante desde el embarazo, parto, periodo neonatal, etc. nos ayuda a realizar el diagnóstico diferencial de las IDP con otras causas de infecciones recurrentes: Infecciones víricas durante el embarazo, si el paciente ha sido pretérmino con exposición a oxígeno y necesidad de respirador en el momento de nacimiento, etc.

El sexo del paciente es un dato importante porque muchas IDP son autosómica recesiva ligada al cromosoma X y afectan solo a los hombres (ALX o Enfermedad de Brutton, Inmunodeficiencia Com-

binada Severa por deficiencia de la cadena gamma, Síndrome HiperIgM-X, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome linfoproliferativo-X, Deficiencia de Properdina y la Enfermedad Granulomatosa Crónica-X).

El retraso en la caída del cordón umbilical o la onfalitis grave puede ser el inicio de una inmunodeficiencia primaria (Deficiencia de proteínas de adhesión). El antecedente de transfusiones sanguíneas (virus) y el consumo de fármacos como la carbamacepina, benzodiazepinas, hidantoínas nos puede orientar hacia las inmunodeficiencias secundarias. La respuesta atípica a las vacunas de virus vivos o la vacuna de la BCG es un dato de IDP.

### 3. Antecedentes familiares

Familiares fallecidos con patología relacionada, historia de infecciones recurrentes en la familia, abortos, enfermedades autoinmunes y/o tumorales, consanguinidad, alergias, infección materna por HIV (drogas, transfusiones, promiscuidad sexual). Tipo de vivienda, hacinamiento, número de hijos, etc. Tabaquismo en los padres (mayor incidencia de infecciones respiratorias). Personas con infección respiratoria en el entorno familiar del niño. Asistencia a guardería en los primeros meses de vida.

Tenemos que hacer el diagnóstico diferencial con otras situaciones donde puede producirse una inmunodeficiencia. En estos casos se trata de Inmunodeficiencias Secundarias (IDS) algunas son pasajeras y mejoran cuando se trata la causa que la origina y otras son transitorias: recién nacidos, prematuros, IDS tras infecciones graves como rubéola congénita, VEB, CMV, sarampión, histoplasma, micobacterias, criptococcus, Tuberculosis, VHI, Toxoplasma gondii, congénitas o adquiridas. Situaciones donde se pierde inmunoglobulinas como en la enteropatía pierde proteína y el síndrome nefrótico.

Fármacos que producen hipogammaglobulinemia: los antimaláricos, penicilamina, sulfazalazina, sales de oro, carbamazepina, fenitoína y el captopril. Inmunosupresores de la inmunidad celular: corticoides, citostáticos, radiaciones, trasplante.

Tumores: linfoma, leucosis, histiocitosis, sarcoidosis, agranulocitosis, anemia aplásica. Malnutrición o ciertas carencias: La carencia de vitamina A favo-

rece las infecciones respiratorias, sarampión y diarreas. El déficit de coarboxilasa biotina deprime la inmunidad celular y facilita la candidiasis mucocutánea crónica. La carencia de vitamina B<sub>12</sub> disminuye la producción de inmunoglobulinas séricas. El déficit de zinc produce un cuadro de dermatitis enteropática semejante a la Inmunodeficiencia Combinada Severa.

Enfermedades genéticas: Down, hemoglobopatías, déficit enzimático, distrofia miotónica, displasias esqueléticas. Enfermedades autoinmunes: lupus, sarcoidosis, diabetes mellitus, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, drepanocitosis y síndrome de alcohol fetal.

Con toda la información obtenida debemos realizar el diagnóstico diferencial entre los tres tipos de bloques diagnósticos: Niño sano de base, niño con patología crónica o con inmunodeficiencia. Descartada la patología banal y las enfermedades crónicas, podemos estar ante una inmunodeficiencia.

#### 4. Pruebas complementarias

a. *Hemograma.* - En primer lugar hay que realizar un hemograma. La linfopenia severa en un paciente de menos de un mes, aunque el paciente se encuentre asintomático o quizás con un leve muguet, es un dato analítico de alarma y es obligado descartar una inmunodeficiencia combinada severa. Pero debemos recordar que la cifra normal de linfocitos normales es algo mayor en niños que en adultos, se considera linfopenia cifras inferiores a 3000 linfocitos totales/mm<sup>3</sup> en lactante y niños pequeños, mientras que menos de 500 linfocitos totales/mm<sup>3</sup> en adultos. Aunque existen situaciones donde la IDP en el lactante se acompaña de leucocitosis importantes como en la Deficiencia de proteínas de adhesión. La neutropenia se puede presentar en la Agammaglobulinemia ligada al sexo, en el síndrome de HiperIGM, la disgenesia reticular, enfermedad de Kostman, etc. Anemia, plaquetopenia, neutropenia, etc. pueden ser de etiología autoinmune. Las enfermedades autoinmunes son muy frecuentes en las IDP. La trombocitopenia es constante en el síndrome de Wiskott Aldrich.

b. *Radiografía de tórax.* - Nos aporta información sobre el diagnóstico inmunológico, como la presencia de bronquiectasias en las deficiencias de anticuerpos, la ausencia de sombra tímica en el lactante pequeño o la neumonía intersticial en la inmunodeficiencia combinada severa, la silueta cardiaca anormal en la anomalía de Di George, etc.

c. *Estudio microbiológico.* - La serología no sirve en las ID de formación de anticuerpos. Es necesario utilizar técnicas como PCR o medir los antígenos microbianos en sangre. El estudio del agente causante de las infecciones es importante para aplicar el tratamiento más adecuado. La obtención de las muestras puede llegar a ser agresivas como el lavado broncoalveolar, biopsias de diferentes órganos, etc. pensando siempre en microorganismos oportunistas.

d. *Estudio inmunológico.* - La primera analítica general para hacer una aproximación diagnóstica de inmunodeficiencia debe incluir la cuantificación de las inmunoglobulinas séricas. Su normalidad no descarta la presencia de una inmunodeficiencia de subclases de IgG o de un defecto de la función anticuerpo, por lo que, en términos generales, si el paciente tiene más de dos años deberá realizarse una determinación de subclases de IgG en suero, la presencia de anticuerpos naturales y los inducidos posvacunación frente antígenos proteicos y polisacáridos, a continuación el estudio de las distintas poblaciones celulares de sangre periférica, especialmente subpoblaciones de linfocitos T y B, en valores absolutos y porcentuales es muy probable que nos definan la inmunodeficiencia. El estudio de la respuesta celular debe completarse realizando respuesta a distintos mitógenos y antígenos.

Algunas determinaciones analíticas son necesarias y en ocasiones diagnósticas de alguna inmunodeficiencia en particular, como puede ser el estudio del estallido respiratorio para descartar una enfermedad crónica granulomatosa, la presencia de moléculas de adhesión para detectar un defecto de expresión de estas moléculas o la determinación de

antígenos de histocompatibilidad para descartar según el caso un defecto de expresión de clase I o II (Tabla 8).

Como conclusión se debe remarcar que las inmunodeficiencias primarias son unas enfermedades más frecuentes de lo que hace unos años se sospechaba. El avance en las técnicas de diagnóstico de laboratorio, incluidas las de biología molecular, que han representado una clara revolución en el conocimiento de las causas últimas de muchas de estas patolo-

gías y el acceso más generalizado de todas ellas a los clínicos ha repercutido en un mayor conocimiento y diagnóstico de estos pacientes.

El diagnóstico precoz de estos pacientes y el establecimiento de tratamientos oportunos puede en ocasiones curar la inmunodeficiencia como es el caso del trasplante de médula ósea o mejorar su calidad de vida y su pronóstico del que el mejor ejemplo es el del tratamiento sustitutivo con gammaglobulina intravenosa.

**Tabla 1. Niño sano con infecciones recurrentes (50%)**

|   |
|---|
| Desarrollo ponderoestatural normal  |
| Entre los episodios infecciosos en el niño está asintomático              |
| Inicio de guardería o escuela   |
| Generalmente infecciones respiratorias altas, otitis, bronquitis, diarrea |

**Tabla 2. Niños crónicamente enfermos con trastorno no inmunológicos con infecciones recurrentes (10%)**

|                                 |                           |
|---------------------------------|---------------------------|
| Fibrosis Quística               | Displasia broncopulmonar  |
| Deficiencia alfa 1 antitripsina | Reflujo gastroesofágico   |
| Cardiopatías congénitas         | Malformaciones congénitas |
| Aspiración de cuerpo extraño    | Encefalopatía             |

**Tabla 3. Niños con Inmunodeficiencia Primaria (10%)**

| ID Convencionales   | ID No Convencionales  |
|---|---|
| ● Infecciones múltiples y recurrentes                                     | ● Infecciones no necesariamente recurrentes   |
| ● Producidas por un amplio espectro de microorganismos de virulencia baja | ● Producidas por un numero muy reducido de gérmenes oportunistas                              |
| ● Infecciones de gravedad inesperada                                      | ● Por lo general limitado a un <i>genus</i> o especie   |
| ● Complicaciones inesperadas o manifestaciones infrecuentes               | ● Pacientes en principio sanos y sin alteraciones inmunológicas en una primera investigación. |
| ● Fenotipo en sangre periférica fácil de detectar                         |   |

**Tabla 4. Datos para sospechar en Inmunodeficiencia Primaria**

|  |
|--|
| • Al menos 8 infecciones óticas en 1 año                                   |
| • Al menos 2 sinusitis infecciosas graves en 1 año                         |
| • Al menos 2 neumonías en un año   |
| • Al menos 2 infecciones sistémicas: meningitis, osteomielitis o sepsis.   |
| • Abscesos recurrentes en órganos internos y/o cutáneos profundos          |
| • Muguet persistente en boca o candidiasis en piel después del año de vida |
| • Encefalitis crónica  |
| • Infecciones recurrentes por <i>neisseria</i>                             |
| • Lupus eritematoso sistémico  |

**Tabla 5. Clasificación de la IDP**

|  |   |
|--|---|
| <b>1. Deficiencias de anticuerpos</b>                          | Agamaglobulinemia ligada al sexo o Enfermedad de Bruton (XLA), AAR, Inmunodeficiencia común variable, Síndrome de Hiper IgM, Deficiencia de IgA, Deficiencia selectiva de subclases de IgG, Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia, etc.   |
| <b>2. Inmunodeficiencias combinadas</b>                        | <i>Inmunodeficiencias combinadas severas (IDCS):</i> Disgenesia reticular, Deficiencia de la enzima adenosin desaminasa (ADA), Deficiencia de la cadena gamma común (IDCS ligada la sexo), Deficiencia de Jak3, Deficiencia en Rag1, Deficiencia en Rag2, etc).<br><i>Inmunodeficiencias Combinadas:</i> Deficiencia en la cadena $\alpha$ (alfa) del receptor de la interleuquina 2 (IL2R), Deficiencia en la enzima purín nucleósido fosforilasa (PNP), Defecto de expresión de las moléculas de histocompatibilidad HLA clase II o I, Defecto en la producción de citoquinas, Deficiencia en ZAP70 (deficiencia en linfocitos CD8), etc. |
| <b>3. Defectos en la fagocitosis</b>                           | Enfermedad granulomatosa crónica, Defecto de la adhesión leucocitaria, Deficiencia de la G6PD del neutrófilo, Síndrome de Swachman – Diamond, Neutropenia congénita severa (Kostmann  |
| <b>4. Deficiencias de complemento</b>                          | Deficiencia de C1q, Deficiencia de C1r, Deficiencia de C4, Deficiencia de C2, Deficiencia de C3, Deficiencia de C5, Deficiencia de C6, Deficiencia de C7  |
| <b>5. Otros Síndromes de Inmunodeficiencias bien definidos</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Wiskott Aldrich</li> <li>• Ataxia Telangiectasia</li> </ul> Anomalía de DiGeorge   |

**Tabla 6. Sintomatología según el tipo de defecto inmunológico**

| <b>Deficiencias de Anticuerpos (linfocitos B)</b>  | <b>Inmunodeficiencias combinadas (T y B)</b>   | <b>Deficiencias neutrófilos</b>  | <b>Defecto en el complemento</b>   |
|--|--|--|--|
| Comienza a partir 5-6 m  | Desde el nacimiento  | A partir 5-6 m   |  |
| Infecciones bacterianas<br>Rotavirus,<br>virus hepatitis,<br>enterovirus   | Bacterianas,<br>vírica,<br>protozoos,<br>Hongos  | Bacterias<br><br>Hongos<br><br>Parásitos   | Bacterias capsuladas<br><br>Neisseria  |
| Otitis, sinusitis, neumonías, meningitis, infecciones piógenas.<br><br>Bronquitis de repetición<br>Neumonías con producción de bronquiectasias.<br><br>Meningitis y sepsis.<br><br>Además de diarreas aguda y prolongadas (Rotavirus, lamblia, campylobacter, Salmonella o criptosporidium).<br><br>Infecciones por virus como meningoencefalitis por ECHO, reacción postvacunal a la polio oral<br><br>Hepatitis B y C y artritis por Mycoplasma. | Sepsis, muguet, diarreas.<br><br>Neumonía intersticial.<br><br>Infección tras BCG, retraso ponderoestatural, etc.<br><br>Asociación con enfermedad injerto contra huésped. | Impétigos, forunculosis, celulitis, abscesos subcutáneos, osteomielitis crónica o recidivante, ganglios que supuran, abscesos viscerales.<br><br>Periodontitis, retraso en la caída del cordón umbilical, etc. | Infecciones recurrentes por neumococos y neisseria meningitidis.<br><br>Meningitis, artritis, sepsis e infecciones sinupulmonares recurrentes en pacientes con deficiencia de C5 a C9.<br><br>Asociación con LES, vasculitis, dermatomiositis, esclerodermia, glomerulonefritis y angioedema en pacientes con defectos tempranos C4 y C2. La septicemia por Gram negativos en pacientes con deficiencia de C3. |

**Tabla 7. Síntomas sugestivos de inmunodeficiencias primarias**

| Otros signos/síntomas                                    | Enfermedad                                     |
|--|--|
| Ataxia   | Ataxia-Telangiectasia                          |
| Telangiectasias conjuntivales                            | Ataxia-Telangiectasia                          |
| Granulomas piel, hígado, pulmón, etc.                    | Enfermedad Granulomatosa crónica               |
| Endocrinopatía   | Candidiasis Mucocutánea Crónica                |
| Cardiopatía  | Di George                                      |
| Tetania por hipocalcemia                                 | Di George                                      |
| Facies especiales  | Di George, S. HiperIgE                         |
| Eritrodermia   | Enfermedad Injerto contra huésped, S. de Ommen |
| Dermatitis seborreica                                    | Wiskott-Aldrich, HiperIgE                      |
| Albinismo, nistagmo                                      | Chediak Higashi                                |
| Deposiciones con sangre, petequias                       | Wiskott-Aldrich                                |
| Pelo fino  | Hipoplasia de cartílago pelo                   |
| Dermatomiositis por virus ECHO                           | ALX  |
| Lesiones óseas   | Déficit de ADA, PNP, Hipoplasia cartílago pelo |
| Retraso en la caída del cordón, infecciones no purulenta | Defecto de adhesión leucocitaria               |

**Tabla 8. Jerarquización de las pruebas diagnósticas den la ID**

| Historia clínica + Antecedentes familiares + Examen físico + Hemograma   |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <b>Clínica</b>   | <b>Cribado</b>  | <b>Nivel 1</b>   | <b>Nivel 2</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones por bacterias encapsuladas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Igs séricas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos B</li> <li>• Subclases IgG</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ac naturales e inducidos</li> <li>• Expresión CD40L</li> <li>• Estudio linfocitos T</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía intersticial, muguet recurrente, retraso crecimiento</li> <li>• Linfopenia infecciones por virus y bacterias intracelulares</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Igs séricas</li> <li>• Subpoblaciones de linfocitos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación con mitógenos</li> <li>• Expresión de Ag de histocompatibilidad</li> <li>• Determinación ADA y PNP</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación de Ag</li> <li>• Expresión CD40L</li> <li>• Ag de activación</li> <li>• Subpoblaciones patológicas</li> <li>• Flujo de Ca</li> <li>• Medición de interleucinas</li> <li>• Proteincinasas</li> <li>• Tipaje</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenitis, abscesos, infecciones por bacterias y hongos</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfología de neutrófilos</li> <li>• NBT</li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generación de anión superóxido</li> <li>• Expresión de CD18</li> <li>• Estudios enzimáticos</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte intracelular</li> <li>• Quimiotaxis</li> <li>• Adherencia</li> <li>• Fagocitosis</li> <li>• Actividad NK</li> <li>• Grupo Bombay</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningitis repetidas, autoinmunidad</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CH50</li> <li>• AP50</li> </ul>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipocomplementemia por consumo</li> <li>• Medición de componentes individuales</li> </ul>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios funcionales de componentes individuales</li> </ul>   |

## BIBLIOGRAFÍA

1. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am.* 2000; 47:1211-1225.
2. E. Richard Stiehm. Infecciones recurrentes en la practica pediátrica. *Contemporary Pediatrics*, vol 1991; 1:51-57.
3. Smith S, Sweetser MT, Wilson CB. The immunocompromised host. *Pediatr Rev* 1996; 17:435-9.
4. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997; 278:1835-41.
5. L. Ortega Martos, J.A. López Medina, J.A. Peña Ortega. Diagnóstico clínico de las inmunodeficiencias primarias. *Vox Paediatrica*, 2000, 8:30-34.
6. Pablo Javier Patiño, Helí Salgado, Diana García de OD, Carlos Julio Montoya. Análisis de laboratorio en los pacientes que presentan infección recurrente y pueden sufrir de inmunodeficiencia. *Salud Uninorte, Baranquilla (Col).* 2003; 17:40-50.
7. T. Español, T. Marco, M. Hernández. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría.* 77-82.
8. Jesús Ruiz Contreras. Inmunodeficiencias primarias. Enfoque y tratamiento iniciales. *Publicaciones Iberoamericanas.* 16/12/2004.
9. Francisco A. Bonilla, Leonard Bernstein, David A Khan, Zuhair K Ballas, and others. Practice Parameter for the Diagnosis and Management of Primary Immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2005; 94:S1-S63.
10. Fasth A. How to diagnose the child with a primary immunodeficiency. A personal view with emphasis on combined defects. *Inmunología* 1996; 15 (suppl 1): 1-6.
11. Shearer WT, Paul ME, Wayne Smith C, Huston DP. Laboratory assessment of immune deficiency disorders. *Immunol Allergy Clin Amer* 1994; 14: 265-99.
12. Shyur SD, Hill HR. Recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr* 1996; 129:8-24.
13. Wahn V. Evaluation of the child with suspected immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:71-9.
14. A. Fischer. Les Déficiets immunitaires. *Ann Pédiatr (Paris)* 1989, 36:355-356.
15. Fed S Rosen, Max D Cooper, Ralph JP Wedgwood. The Primary Immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1984, 311:235-242.
16. Raif G Geha, Luigi D, Notarangelo, Jean-Laurent Casanova, Helen Chapel, mary Ellen Conley, Alain Fischer, at all. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Clasification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* Volumen 120 n° 4, 200.