

EL LABORATORIO DE INMUNOLOGIA PARA EL PEDIATRA

Dra. Marta Zelasko

INTRODUCCION

Las infecciones recurrentes constituyen una de los motivos más frecuentes de consulta en pediatría, especialmente en los primeros años de vida.

En la mayor parte de los casos, se trata de niños normales y la frecuencia de enfermedades infecciosas está relacionada con la inmadurez fisiológica del sistema inmune en este período de la vida, a la que se agrega la exposición en ambientes con alta probabilidad de contagio como son las guarderías y jardines infantiles.

Sin embargo, un pequeño grupo de estos pacientes podrá tener una inmunodeficiencia primaria (IDP) que requiere evaluación de la competencia inmunológica.

Las características de las infecciones que deben hacer sospechar al pediatra clínico una alteración del sistema inmune son: la frecuencia aumentada; la evolución tórpida; la respuesta pobre a la terapéutica apropiada; las infecciones severas o complicadas y aquellas producidas por gérmenes oportunistas o poco frecuentes. Dado que la mayor parte de estas enfermedades tienen un defecto genético en su etiología, la historia familiar adquiere especial relevancia.

Además, el pediatra podrá enfrentarse en la práctica cotidiana con pacientes que por distintas patologías han recibido corticoides, quimioterapia o inmunosupresores. Si en estas circunstancias el paciente presenta infecciones frecuentes o graves es también merecedor de una evaluación inmunológica.

Otro grupo importante de la población pediátrica

que puede requerir controles con estudios de laboratorio inmunológico lo constituyen aquellos pacientes con enfermedades que secundariamente comprometen al sistema inmune. Se incluyen en este grupo pacientes con enteropatías perdedoras de proteínas o con síndrome nefrótico que conducen a hipogamaglobulinemias por pérdida; pacientes con infecciones virales, especialmente la producida por HIV y algunos otros con síndromes genéticos que asocian inmunodeficiencia como el Síndrome de Bloom, Síndrome de Turner, alteraciones del cromosoma 18, displasias óseas, etc.

En todas estas situaciones la clínica es siempre fundamental para la sospecha de disfunción inmune pero la definición del tipo y grado de inmunodeficiencia depende siempre de estudios del laboratorio.

Por esta razón, el objetivo de este trabajo es revisar los aspectos prácticos de la evaluación del laboratorio inmunológico que puede manejar el pediatra, con énfasis en los estudios de "screening" o rastreo y en la interpretación de los resultados.

Debemos recordar que en algunos casos, especialmente en las inmunodeficiencias genéticas, se requieren estudios más complejos, de resorte del especialista en su realización e interpretación. Algunos son imprescindibles para el diagnóstico, como es la determinación de adenosina desaminasa (ADA) frente a una deficiencia combinada severa; otros permiten aclarar los mecanismos etiopatogénicos de los distintos síndromes de IDP.

CONSIDERACIONES GENERALES

En principio es fundamental destacar que la evaluación inmunológica requiere en todos los casos

el análisis cuantitativo y cualitativo de los diferentes componentes del sistema inmune.

Si bien es cierto que en la respuesta inmune frente a una agresión (antígenos de microorganismos en la infección, células alogeneicas en el trasplante, antígenos tumorales en los procesos malignos) participan en forma conjunta todos los componentes del sistema, con un propósito didáctico y práctico es posible dividir a la respuesta inmune en:

- 1- Respuesta de anticuerpos o humoral, mediada por linfocitos B.
- 2- Respuesta celular o mediada por células T.
- 3- Respuesta inespecífica que incluye a los fagocitos, las células NK (natural killer) y el sistema complemento.

¿Es necesario evaluar siempre en todos los pacientes todas las áreas de la respuesta inmune?

La respuesta es no y en la Tabla 1 se muestra que el tipo de germen involucrado en los procesos infecciosos proporciona información importante para orientar los estudios. Además, la localización también puede ser orientadora. Por ejemplo, la piel y el tejido celular subcutáneo, están frecuentemente comprometidos en las deficiencias de fagocitosis; las vías respiratorias altas y bajas, en las deficiencias de anticuerpos; las meninges, en las deficiencias de ciertos componentes del sistema complemento.

TABLA 1: TIPO DE GERMENES MAS FRECUENTEMENTE INVOLUCRADOS SEGUN EL SECTOR DEL SISTEMA INMUNE COMPROMETIDO.

Áreas	Gérmenes			
	Bacterias	Virus	Parásitos	Hongos
B	X	X		
T	X	X	X	X
Fagocitos	X		X	X
Complemento	X			

El uso de valores de referencia normales para la edad es crítico cuando se evalúan resultados en niños. Los valores normales varían especialmente en los primeros años de vida y por lo tanto puede diagnosticarse erróneamente un déficit inmunológico si se comparan los datos obtenidos con valores considerados normales en el adulto.

No contamos aún con valores normales de población argentina pero diversos laboratorios trabajan en este momento en el país para confeccionar tablas de valores correspondientes a los distintos grupos étnicos de inmunoglobulinas y de poblaciones y subpoblaciones linfocitarias.

En la actualidad utilizamos valores de la literatura. En la Tabla 2 se presentan los valores de inmunoglobulinas séricas.

TABLA 2 :VALORES NORMALES DE INMUNOGLOBULINAS (mg/dl).

Edad	IgG	IgA	IgM
Recién Nacidos	1030 ± 200	2.0 ± 3.0	11.0 ± 5.0
1-3 meses	430 ± 119	21.0 ± 13.0	43.0 ± 17.0
4-6 meses	420 ± 186	28.0 ± 18.0	43.0 ± 17.0
7-12 meses	660 ± 219	37.0 ± 18.0	54.0 ± 23.0
13-24 meses	760 ± 209	50.0 ± 24.0	58.0 ± 23.0
25-36 meses	890 ± 183	71.0 ± 37.0	61.0 ± 19.0
3-5 años	920 ± 228	93.0 ± 27.0	56.0 ± 18.0
6-8 años	920 ± 256	124.0 ± 45.0	65.0 ± 25.0
9-11 años	1120 ± 235	131.0 ± 60.0	79.0 ± 33.0
12-16 años	940 ± 124	148.0 ± 63.0	59.0 ± 20.0
Adultos	1150 ± 305	200.0 ± 61.0	99.0 ± 27.0

ESTUDIOS DE LABORATORIO INMUNOLOGICO

Inmunidad Humoral

Evaluación cuantitativa:

- Dosaje de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA
- Dosaje de subclases de IgG
- Recuento de linfocitos B

Evaluación cualitativa (funcional):

- Título de Isohemaglutininas
- Respuesta a la inmunización con antígenos proteicos y polisacáridos

Dosaje de inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas séricas IgG, IgM, IgA, se miden por inmunodifusión radial o nefelometría. La nefelometría tiene las ventajas de ser un método automatizado y más preciso; sin embargo es importante destacar que los resultados obtenidos por ambos métodos son comparables. El proteinograma informa el valor total de gamaglobulina, sin diferenciar los isotipos o clases de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) por lo que no es un estudio apropiado a los fines de evaluar la competencia inmune humoral.

La determinación de niveles de IgE no es esencial en la evaluación excepto cuando se sospecha el diagnóstico de Síndrome de hiper IgE.

Dosaje de subclases de IgG

Las subclases de IgG se cuantifican por técnicas de inmunodifusión radial y ELISA. Las diferencias que se observan según el método empleado, los amplios rangos de normalidad y la variabilidad debida a la maduración normal del sistema inmune, dificultan el diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG, especialmente en los primeros

años de vida. Teniendo en cuenta estos hechos es conveniente realizar siempre por lo menos dos mediciones en dos muestras de suero distintas antes de confirmar el diagnóstico.

Recuento de linfocitos B

Se utilizan las mismas técnicas que detallaremos en el estudio de poblaciones linfocitarias T.

Para los linfocitos B, que son los precursores de las células plasmáticas productoras de anticuerpos, se utilizan los anticuerpos monoclonales anti-CD19 y/o anti-CD20.

Estudios cualitativos. Valoración de anticuerpos específicos:

Los tests recomendados son:

- 1) *Anticuerpos naturales:* medición de isohemaglutininas anti-A y anti-B. Estos son anticuerpos IgM contra antígenos polisacáridos microbianos que tienen reacción cruzada con los antígenos de glóbulos rojos. Permite valorar la función de IgM. Se consideran normales los títulos superiores a 1/8 después de los 8 meses de vida.
- 2) *Respuesta a inmunizaciones habituales:* la respuesta a toxoide tetánico (TT) y diftérico (antígenos proteicos) y la respuesta a neumococo (antígeno polisacárido) se valoran por técnicas de ELISA. Se deben estudiar 2 muestras: la pri-

mera pre-inmunización y la segunda, entre los 15 y 20 días posteriores al estímulo vaccinal. La respuesta se considera buena cuando alcanza el nivel de protección en la muestra post inmunización (0.1 UI/ml para el TT y 200 mg/L para neumococo). El aumento de por lo menos 4 veces entre el valor basal y el post inmunización también es considerado una respuesta apropiada. Si el paciente ha recibido la inmunización con TT (DPT del plan de vacunación) recientemente, puede valorarse una sola muestra. Si se obtiene el nivel de protección se considera buena respuesta y no es necesario repetir la estimulación.

Interpretación de los resultados

Se define como hipogamaglobulinemia (descenso) de cualquiera de los isotipos de inmunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, a valores por debajo de 2 DS para la edad. Los valores comprendidos entre 1 y 2 DS deben evaluarse en el contexto global de la clínica del paciente y otros datos de laboratorio.

En la Figura 1 se muestra un algoritmo que permite, partiendo de los valores de inmunoglobulinas, orientar el plan de estudios y arribar en la mayoría de las deficiencias de anticuerpos al diagnóstico de IDP o inmunodeficiencia secundaria más probable. Esto permite decidir la conducta terapéutica en cada caso.

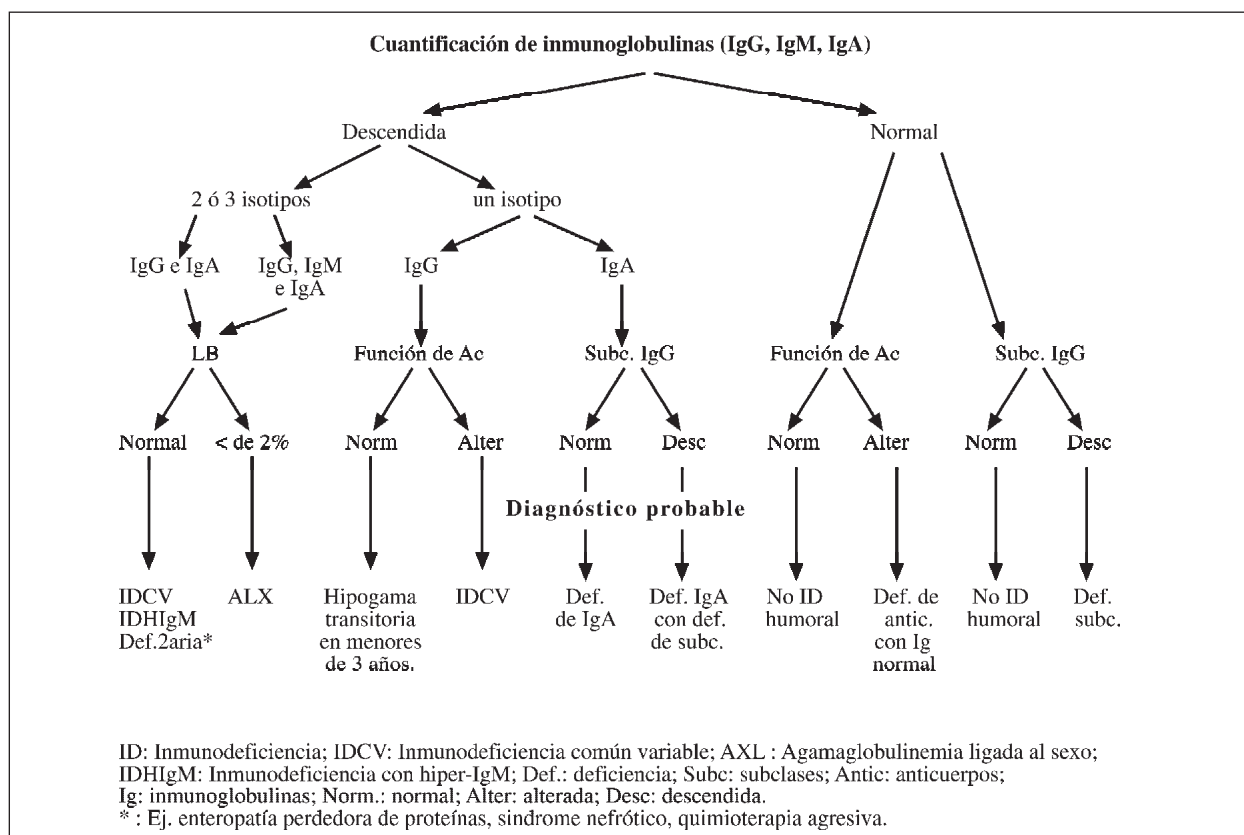


Figura 1: Esquema para orientar el diagnóstico de deficiencias de anticuerpos.

El diagnóstico definitivo o de certeza, puede hacerse mediante estudios moleculares para algunas de las IDP en las que ya se conoce el defecto genético, como la XLA o el síndrome de hiper IgM.

En ciertas ocasiones podemos encontrar aumento de gamaglobulinas en deficiencias inmunes. Es característica la hipergamaglobulinemia de los pacientes con SIDA; se encuentra también con frecuencia en una enfermedad primaria del fagocito, la enfermedad granulomatosa crónica.

Inmunidad Celular o Mediada por T (LT)

Evaluación cuantitativa:

- Recuentos de Linfocitos
- Poblaciones linfocitarias

Evaluación cualitativa:

- Pruebas de hipersensibilidad tardía
- Cultivos linfocitarios

Recuento de Linfocitos

La evaluación debe comenzar con un hemograma que permitirá calcular el número total de linfocitos. Si recordamos que de los linfocitos circulantes aproximadamente el 70% son LT, las deficiencias cuantitativas de esta población se expresarán con linfopenia.

Es importante tener en cuenta que el número normal de linfocitos varía con la edad. Los recién nacidos tienen valores altos, de 5.000 a 10.000 L/ml. Valores inferiores a 3000 L/ml son significativos. En las otras edades los valores inferiores a 1.500 a 2.000 L/ml se consideran linfopenia.

Poblaciones linfocitarias

La distribución de las distintas poblaciones linfocitarias es una determinación muy importante. Una demostración clara de esto es el valor que tiene el número de linfocitos CD4 en pacientes infectados con HIV, usado para estadificar la enfermedad y decidir conductas terapéuticas.

Las distintas células inmunocompetentes (LT, LB, células NK) no pueden ser reconocidas por sus características morfológicas. La presencia de moléculas bien definidas en su superficie que pueden ser identificadas por anticuerpos monoclonales es la propiedad que utilizamos para diferenciarlas y enumerarlas.

Con el propósito de unificar la nomenclatura para las múltiples moléculas que se expresan en las distintas progenies de células leucocitarias se ha establecido en talleres de expertos un código que asigna un número a cada antígeno precedido por las letras CD, del inglés "cluster of differentiation".

El uso de anticuerpos monoclonales específicos, conjugados con distintos fluorocromos (colorantes como la fluoresceína la ficoeritrina, etc.) permiten diferenciar las poblaciones y subpoblaciones de interés. El método más apropiado para realizar la lec-

tura de las células marcadas es la citometría de flujo, aunque puede realizarse también con microscopio de fluorescencia. En el citómetro, los datos son analizados por un sistema computarizado con que cuenta el aparato y emitidos en forma de histograma en la pantalla del mismo. En las Figuras 2 y 3 se muestran estos histogramas con los datos de población CD3CD4+ en un individuo normal y la ausencia de LB(CD19) característica de la XLA.

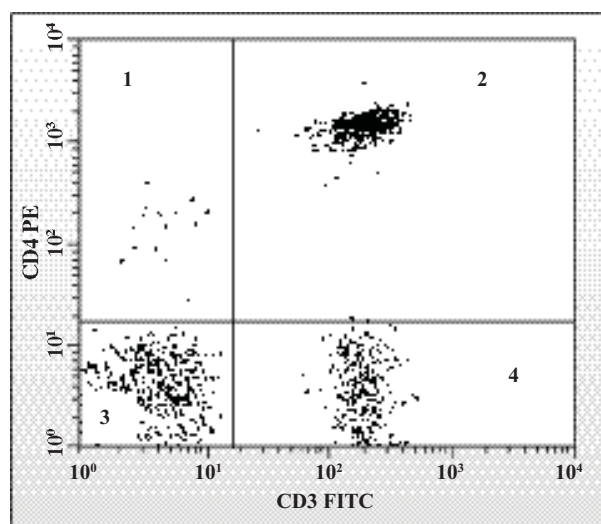


Figura 2: dot plot por citometría de flujo de CD3/CD4 de un individuo normal. En el cuadrante 2 se muestra la población de linfocitos T CD3+CD4+ y en el cuadrante 4 la de CD3+CD4-.

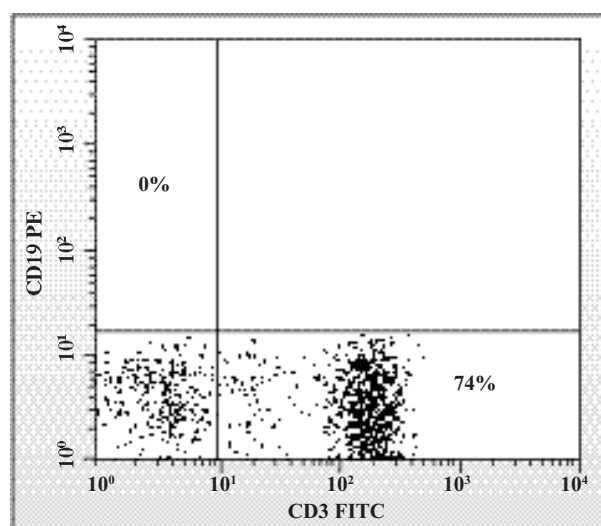


Figura 3: dot plot de CD3/CD19 de un paciente con Agamaglobulinemia ligada al X, donde se observa en el cuadrante 1 la ausencia de linfocitos B (CD19) y en el cuadrante 4 los linfocitos T (CD3+).

Algunos de estos antígenos de la superficie celular tienen una distribución muy amplia, es decir que se encuentran presentes en células de muy distinto linaje, otros en cambio son específicos de

una determinada progenie celular. Estos últimos son los más útiles para definir las poblaciones celulares que nos interesan al momento de evaluar la competencia inmunológica.

El marcador CD3, por ejemplo, se expresa sólo en los linfocitos T y además en todos ellos, con lo que nos permite definir a la población T total de un individuo. Se lo denomina marcador Pan-T. El CD19 y el CD20 tienen iguales propiedades para la población B, son marcadores Pan-B. En individuos normales el 60 a 70% de los linfocitos circulantes son LT, es decir CD3 positivos y el 10 a 15% son LB.

Los marcadores CD4 y CD8, en cambio, se expresan en subpoblaciones de LT y normalmente son mutuamente excluyentes, es decir que tendremos LT, CD3 CD4 positivos conocidos como ayudadores o "helper" y LT CD3 CD8 positivos, supresores - citotóxicos. Normalmente la relación entre linfocitos CD4 y CD8 es de 2/1, es decir aproximadamente el doble de LT CD4 positivos

En la Tabla 3 se encuentran los marcadores más frecuentemente utilizados y que sugerimos para el estudio inicial de un paciente en el que está indicado evaluar la competencia inmunológica celular.

TABLA 3: MARCADORES UTILIZADOS PARA EVALUAR POBLACIONES LINFOCITARIAS.

Marcador	Población
CD3	Linfocitos T
CD4	Subpoblación T (ayudadora)
CD8	Subpoblación T (supresora)
CD19	Linfocitos B
CD16/56	Células NK
DR*	Antígeno clase 2 del CMH

* Región no polimórfica del antígeno de clase 2 del complejo mayor de histocompatibilidad. Se expresa en LB, monocitos y células T activadas.

Pruebas cutáneas

Las pruebas de hipersensibilidad tardía constituyen un excelente método para valorar la respuesta mediada por linfocitos T, in vivo. Se aconseja el uso de varios antígenos ubicuos, es decir aquellos con los que la mayor parte de la población mayor de 2 años ha tenido contacto (candidina, tricophyton, toxoide diftérico, etc.). Se trata de una prueba que evalúa memoria inmunológica, por lo tanto normalmente sólo será positiva para aquellos antígenos con los que ha existido contacto previo.

La prueba consiste en la inyección intradérmica de 0.1ml. del antígeno en dilución apropiada, seguida de la medición del diámetro máximo de induración a las 48 hs. Diámetros de 5mm o mayores son considerados positivos y la respuesta será buena cuando resulte positiva para por lo menos 2 de los antígenos probados.

Dado que éstas son pruebas de memoria y muchos niños no han tenido contacto o infección pre-

via, son de poco valor en niños menores de 2 años.

Cultivos de células mononucleares

Estos estudios son laboriosos y de difícil interpretación por lo que deben ser realizados sólo por laboratorios y profesionales especializados.

Básicamente, son cultivos en los que se medirá "in vitro" la proliferación de linfocitos frente a distintos estímulos. La proliferación se evalúa por la síntesis de DNA que se mide como incorporación de una base marcada con material radioactivo, 3H-timidina y se expresa en cuentas por minuto (c/min.)

Se utilizan estímulos inespecíficos como son las lectinas de origen vegetal: PHA (fitohemaglutinina) y Con A (concanavalina A).

Antígenos específicos: candidina, PPD, toxoide tetánico, células alogeneicas en el cultivo mixto linfocitario.

Interpretación de los resultados

La evaluación de resultados de la respuesta inmune T es más compleja que la de la respuesta humoral. En primer lugar por la variabilidad intra e inter individuo de las mismas y en segundo lugar por las modificaciones transitorias que suelen observarse. Por ejemplo distintas infecciones, especialmente las producidas por virus de la familia herpes, producen modificaciones de la relación CD4/CD8 por aumento de linfocitos CD8. La TBC, disminución de la población CD4; la desnutrición, frecuente en nuestro medio, disminución de LT CD4 y aumento de CD8 y si es severa, puede determinar alteración del número total de LT (CD3).

Por otro lado, aunque poco frecuentes, existen IDP que presentan una distribución normal de las poblaciones y subpoblaciones linfocitarias.

A pesar de estas limitaciones, la linfopenia en lactantes y la negatividad de las pruebas cutáneas en mayores de 2 años es sugestiva de deficiencia celular. El hallazgo de valores descendidos en el número total de LT (población CD3) en un paciente con infecciones severas, persistentes o recidivantes, es un dato fundamental que obliga siempre a descartar una deficiencia combinada genética. Por la gravedad de este tipo de patología, frente a la sospecha debe proyectarse la realización inmediata de estudios funcionales y consulta al especialista.

En la Tabla 4, se muestran algunos perfiles fenotípicos característicos de diversos síndromes de IDP.

Es importante recordar que siempre que se solicite un estudio de poblaciones linfocitarias debe realizarse en la misma muestra de sangre un hemograma que permita conocer el recuento linfocitario. De esta forma es posible calcular el número absoluto o total de cada una de las poblaciones y subpoblaciones celulares.

TABLA 4: PERFIL DE POBLACIONES LINFOCITARIAS EN DISTINTAS IDP.

Patología	CD3	CD4	CD8	CD19	CD16/56	DR
Inmunodeficiencia combinada Severa ligada al sexo	↓	↓	↓	N ó ↑	Ausente	N
Inmunodeficiencia combinada Severa autosómica recesiva	↓	↓	↓	Ausente	N ó ↑	N
Deficiencia de moléculas de clase 2 del complejo mayor de histocompatibilidad	N ó ↓	N ó ↓	N ó ↓	N	N	Ausente
Agamaglobulinemia ligada al sexo	N	N	N	Ausente ó < 2%	N	N

El número total de LTCD4 positivos (It helper), es posiblemente el dato del fenotipo linfocitario que mejor expresa la competencia celular. Un valor inferior a 500 CD4 /mm³, implica una alteración del sistema T, y valores inferiores a 200/mm³, suelen asociarse con deficiencias profundas. En cuanto a la relación CD4/CD8, valores por debajo de 0.3 (la relación normal es de 1.4 a 2.4) se asocian a deficiencia importante.

Estos dos parámetros (número de linfocitos CD4 y relación CD4/CD8) son los utilizados para evaluar el compromiso del sistema inmune en el seguimiento de pacientes con infección por HIV.

Como dijimos anteriormente, los estudios funcionales del sistema T, exceptuando las pruebas de hipersensibilidad retardada, son complejos, laboriosos y requieren en general del especialista para su correcta interpretación. Se deben realizar sólo en pacientes con fuerte sospecha clínica, antecedentes familiares y/o con datos previos de laboratorio (linfopenia y/o alteraciones del fenotipo) positivos. Estos estudios no se aplican en general para el seguimiento de pacientes, salvo en circunstancias muy particulares como la evaluación de la recuperación inmunológica en el post-transplante de médula ósea, realizado como tratamiento de las deficiencias inmunes severas.

Sistema inmune inespecífico: Fagocitos y complemento

Fagocitos

1- Estudios cuantitativos:

- Recuento de glóbulos blancos y neutrófilos.
- Morfología

2- Estudios funcionales:

- Test de nitro azul de tetrazolio (NBT)
- Quimioluminiscencia
- Moléculas de adhesión: CD18, CD15.

Recuento y morfología:

El recuento de fagocitos permite el diagnóstico de neutropenia, la deficiencia inmune secundaria

más frecuente en pediatría, producida en el mayor número de casos por la acción de las drogas utilizadas para el tratamiento de enfermedades oncológicas con efecto tóxico sobre la médula ósea. Las neutropenias primarias y las asociadas a enfermedades autoinmunes son mucho menos frecuentes.

La morfología de las células fagocíticas es importante y puede ser diagnóstica como en el Síndrome de Chediak-Higashi, al describir los característicos gránulos gigantes lisosomales en el citoplasma de las mismas.

Test del NBT y prueba de quimioluminiscencia:

Ambas permiten evaluar el aumento de la actividad metabólica y la producción de radicales libres del oxígeno (anión superóxido, agua oxigenada) que ocurre normalmente durante la fagocitosis.

En el test del NBT se evalúa la transformación de un producto incoloro en formazan de color azul intenso que se observa por microscopía dentro de los neutrófilos. En la quimioluminiscencia se mide la energía luminosa liberada por el estallido respiratorio en un contador de centelleo.

En ambos casos se evalúa el estallido respiratorio sin estimulación (basal) y utilizando distintos estimulantes de la fagocitosis. Para el NBT es conveniente el uso de PMA (Phorbol miristato acetato).

Interpretación de los resultados

Las deficiencias funcionales de las células fagocíticas se observan en enfermedades genéticas primarias, poco frecuentes. La enfermedad tipo dentro de este grupo, es la enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

En la EGC, los defectos en la NADPH oxidasa resultan en el déficit de producción de derivados del oxígeno e indirectamente en alteraciones en las pruebas de NBT y quimioluminiscencia

La prueba del NBT es la más simple y la que se utiliza como rastreo siempre que se sospecha EGC.

El NBT se considera normal cuando sin estímulo se encuentran 5 a 20 % de neutrófilos positivos. En las muestras estimuladas con PMA, el valor debe ser superior al 90%.

Los pacientes con EGC muestran ausencia o valores extremadamente bajos de NBT. Es importante recordar que en la EGC el patrón de herencia más frecuente es el ligado al sexo y que el test del NBT permite detectar portadoras que mostrarán valores de alrededor de la mitad del valor normal (20 a 50 % en las muestras estimuladas).

Otros estudios como la leucotaxis, actividad bactericida, expresión de moléculas de adhesión, etc. son test que tienen indicación muy específica, al-

gunos no están aún bien estandarizados y son de difícil interpretación por lo que requieren ser solicitados y evaluados por el especialista.

Complemento

Estudios cuantitativos: Determinación de C3 y C4
Estudios cualitativos: Valoración de CH50

Cuantificación de C3 y C4

Se realiza por inmunodifusión radial o nefelometría, con controles conocidos.

La nefelometría permite obtener resultados más rápidos, en pocas horas, pero por su costo se utiliza sólo en Centros con mucha demanda. La precisión de ambos métodos es similar.

Valoración de CH50

Se realiza evaluando el grado de hemólisis de glóbulos rojos de carnero cubiertos con anticuerpo (hemolisina) usando el suero del paciente como fuente de complemento. Los valores normales varían en distintos laboratorios y según la técnica utilizada. En nuestro laboratorio el valor normal es de 180 U/ml a 250 U/ml.

La técnica de CH50 es laboriosa y es importante recordar que diversos componentes del sistema complemento se inactivan rápidamente con el calor, por lo tanto la muestra del paciente debe llegar rápidamente al laboratorio o debe mantenerse en frío (hielo) desde su extracción hasta su procesamiento o conservación a -70°C . Valores falsamente bajos de CH50 pueden obtenerse si no se maneja apropiadamente el material.

Evaluación de resultados

Las deficiencias del sistema complemento son las menos frecuentes dentro de las IDP, es por ello que los estudios para su diagnóstico en general se realizan cuando en un paciente con infecciones frecuentes se han descartado otras inmunodeficiencias primarias o secundarias, fundamentalmente las deficiencias de anticuerpos con las que pueden confundirse.

Un valor normal de CH50 en general indica integridad de todos los componentes de la vía clásica del complemento. Por esta razón el CH50 es el test utilizado como "screening" para evaluar el sistema complemento.

Un valor descendido de CH50 indica la presencia de un defecto en uno o más puntos de la cascada de activación del sistema que merece estudio y consulta al especialista.

En los raros casos de deficiencias primarias de C3 o C4, estos componentes están ausentes o sus valores son extremadamente bajos.

Las deficiencias de componentes líticos del complemento (C5, C6, C7, C8) se expresan en la clínica por infecciones a gérmenes del género neisseria.

El perfil caracterizado por niveles marcadamente descendidos de C4, con valores normales de C3, es característico del edema angioneurótico familiar (deficiencia del inhibidor de la enzima C1-estearasa).

Los niveles bajos de componentes del sistema complemento no necesariamente se asocian con mayor frecuencia de procesos infecciosos. Es sabido que enfermedades autoinmunes sistémicas como el Lupus eritematoso sistémico, la enfermedad del suero y enfermedades renales como la glomerulonefritis aguda, la membranoproliferativa y en general las enfermedades por inmunocomplejos, se acompañan de valores bajos de C3 y/o C4 y no se expresan con mayor frecuencia o gravedad de infecciones, de no mediar tratamiento inmunosupresor para la enfermedad de base.

Por último conviene recordar que componentes del complemento son proteínas de fase aguda y por lo tanto, suelen encontrarse elevados en enfermedades inflamatorias crónicas como las artritis crónicas de la infancia y en infecciones como por ejemplo la TBC.

CONCLUSIONES

Es indiscutible que el campo de la inmunología clínica avanza rápidamente y continuará creciendo con los aportes de la investigación básica y el desarrollo de la biología molecular.

Actualmente es ya un desafío para el pediatra la evaluación y diagnóstico de un paciente en el que sospecha una deficiencia del sistema inmune.

Los estudios de laboratorio de rastreo que deben realizarse inicialmente y que darán una idea general de la competencia inmunológica son los que se han descrito en este trabajo.

En muchos casos, especialmente en las deficiencias de anticuerpos, éstos son suficientes para el diagnóstico y para definir la conducta terapéutica adecuada.

Se dispone en la especialidad de muchos otros estudios que son necesarios en ciertas ocasiones, particularmente en los casos de deficiencias genéticas o primarias del sistema inmune. Para mencionar sólo algunos ejemplos: La valoración de enzimas como la adenosina deaminasa (ADA), el estudio de producción de linfocinas (IL2, interferón, IL4.) etc. Estos estudios requieren de profesionales especializados para su realización técnica y para su interpretación en el contexto clínico general del paciente.

En la última década hemos adquirido conocimientos respecto de los defectos genéticos responsables de muchos de los síndromes de inmunodeficiencia pediátricos (agammaglobulinemia ligada al sexo, síndrome de Wiskot-Aldrich, síndrome de hiper IgM, etc.).

El desarrollo de técnicas moleculares nos permite aplicar este conocimiento para el diagnóstico

certero de los pacientes, para el diagnóstico de portadores y para el diagnóstico prenatal.

Es importante que el pediatra conozca los aportes que el laboratorio de inmunología puede hoy ofrecerle para evaluar a los pacientes con infecciones recidivantes. Además debe tener en cuenta que en ciertas enfermedades genéticas es posible realizar en centros especializados el diagnóstico molecular, que permite un consejo genético apropiado.

LECTURA RECOMENDADA

- R. Margni. Inmunología e inmunquímica. Editorial Panamericana. Edición 1996
- Rose N.; Macario E.C.; Fahey J.; Friedman H.; Penn G.: Manual of clinical laboratory immunology. Fourth Edition, 1992.
- WHO Scientific Group: Primary Immunodeficiency Diseases. Clin. And Exper. Immunol., 1995:99(1).
- Pacheco S.; Shearer W.: Laboratory aspects of immunology. Ped. Clin. Of North America 1994:41 (4):623:655.
- Stiehm R, Fulginiti N: Immunologic disorders in infants and children. WB Saunders. 4º Edition,1996.