

LA HISTORIA DE PEDRO Y EL LOBO O DE LOS PACIENTES CON INFECCIONES FRECUENTES E INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Dres. Beatriz E. Marciano*, Patricia Elmeaudy*, Sergio D. Rosenzweig**

INTRODUCCION

Cuando Sergei Prokofiev escribió la música de la antigua fábula de Pedro y el Lobo (Rusia, 1936) es poco probable que estuviera pensando en pacientes con infecciones frecuentes o inmunodeficiencias primarias. Seguramente tampoco pensaba que 70 años después su historia sería utilizada para hablar de esos temas. La fábula de Prokofiev cuenta la historia de un pastorcito mentiroso que para llamar la atención de su pueblo recurrentemente clamaba que un lobo amenazaba sus ovejas. Un día, finalmente, su fantasía se transformó en realidad, pero esta vez ya nadie le creyó ni acudió en su ayuda.

Con los chicos con infecciones frecuentes y las inmunodeficiencias primarias (IDP) pasa algo semejante a lo de Pedro y el Lobo. Como pediatras estamos acostumbrados a ver y recibir en nuestros consultorios niños con infecciones frecuentes (Pedros). Por otro lado, sabemos de la existencia de las IDP como un grupo amenazante de entidades que predisponen al desarrollo de infecciones (Lobos). La pregunta que intentaremos responder con este artículo es cuán frecuentemente debemos pensar en IDP, cuándo sospecharlas y cómo iniciar el estudio de las mismas.

Las causas subyacentes en un niño con infecciones frecuentes son muchas, sin embargo son fácilmente agrupables:

a) Inmadurez fisiológica del sistema inmune al nacer: al igual que los recién nacidos no salen caminando y hablando de la sala de parto por

la inmadurez de sus sistema nervioso, el sistema inmune es inmaduro en varios aspectos al momento del nacimiento e irá creciendo y madurando junto con el chico.

- b) "Primera y única infección": ocurre una sola vez en la vida y generalmente se desarrolla en los primeros años de vida.
- c) Alteraciones loco-regionales: favorecen la aparición de infecciones frecuentes en sitios específicos: los pacientes con enfermedad fibroquística del páncreas son un buen ejemplo de individuos que sufren infecciones frecuentes (neumonías por *Staphylococcus aureus* y *Burkholderia cepacia*) por esta causa (alteración en sus secreciones por defectos genéticos en el canal de cloro) sin ser pacientes con IDP.
- d) Inmunodeficiencias secundarias: por desnutrición, drogas inmunosupresoras, enfermedades crónicas debilitantes o infecciones que generan inmunodepresión (como el HIV), también padecerán infecciones frecuentes pero no por un defecto primario del sistema inmune.
- e) Las IDP.

Este ordenamiento (inmadurez del sistema inmune, primeras experiencias infecciosas, alteraciones loco-regionales, inmunodeficiencias secundarias e IDP), no es caprichoso ni arbitrario, sino que responde al orden de frecuencia de las causas de infecciones en pediatría y no pensarlas así probablemente nos lleve a retrasos diagnósticos y estudios innecesarios. Por otro lado, pensar que todo chico con infecciones frecuentes tiene una IDP es tan incorrecto como no incorporar esta posibilidad etiológica al espectro de diagnósticos diferenciales. En otras palabras, las

* Servicio de Clínica Pediátrica.

** Servicio de Inmunología.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

IDP son la causa menos frecuente de infecciones frecuentes en pediatría, pero al igual que las brujas y los lobos (como el de la fábula de Prokofiev), que las hay, las hay.

IDP: sospecha clínica y estrategia de estudios

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas raras con susceptibilidad aumentada a desarrollar infecciones. Los defectos inmunológicos en las IDP, cuantitativos y/o funcionales, pueden involucrar a cualquiera de los componentes del sistema inmune: los linfocitos T, B y NK, las células fagocíticas polimorfonucleares y mononucleares, o las proteínas del sistema Complemento. Estos defectos producen una pérdida de protección frente a las agresiones externas dando lugar a una exagerada susceptibilidad al desarrollo de infecciones bacterianas, virales, parasitarias y/o micóticas. La gravedad, recurrencia o cronificación de las mismas depende del grado y tipo de defecto presente en cada caso. El desarrollo de enfermedades autoinmunes o enfermedades neoplásicas tampoco es raro en estos pacientes. Un 25% de los portadores de IDP tienen o tendrán una enfermedad autoinmune asociada, mientras que entre un 4 y un 40% de los mismos -según cual sea la IDP de base-, desarrollarán una enfermedad neoplásica. Las IDP presentan una incidencia global aproximada de 1/10.000 recién nacidos vivos, correspondiendo un 65% de los casos a inmunodeficiencias humorales (linfocitos B), un 20% a deficiencias celulares (linfocitos T o NK) o combinadas celulares/ humorales, un 10% a deficiencias fagocíticas (polimorfonucleares o mononucleares) y el 5% restante a deficiencias del Complemento. Siendo las IDP enfermedades congénitas o hereditarias, sus manifestaciones clínicas se presentan temprano durante la infancia. El 40% de los diagnósticos se realiza durante el primer año de vida, mientras que el 95% de los mismos se establece antes de los 6 años. La incidencia de las IDP es mayor en varones por la transmisión ligada al cromosoma X en un grupo de estas patologías. El antecedente de familiares con infecciones severas o muertes tempranas constituye un dato importante de la historia clínica de estos pacientes. Otro dato relevante es la consanguinidad familiar que se asocia a la transmisión de enfermedades de herencia autosómica recesiva.

Las infecciones constituyen la manifestación clínica fundamental en estos síndromes. Los pacientes con IDP padecen infecciones recidivantes y prolongadas, en general graves y complicadas, y sobretodo, infecciones por microorganismos no patógenos para la población inmunocompetente. Estos procesos raramente se circunscriben a un solo órgano, sistema o localización, si-

no que se repiten en distintas localizaciones y sistemas a lo largo del tiempo. La repetición de infecciones en un mismo sitio es sugestiva de alteraciones loco-regionales más que de inmunodeficiencia.

El tipo de germen prevalente en cada paciente (bacterias, virus, hongos y parásitos), guarda una estrecha relación con el tipo de inmunodeficiencia que éste padece. Mientras que el sistema inmune se estimula en su totalidad ante cada infección, sólo alguna o algunas de sus áreas pueden neutralizar la infección que le dio estímulo. Las otras áreas acompañan el proceso (Tabla 1). Esto explica que los deficientes de anticuerpos desarrollen preferencialmente infecciones bacterianas o por ciertos virus, y no infecciones fúngicas o parasitarias: los anticuerpos son los encargados de neutralizar en gran medida las infecciones bacterianas y virales, con muy poca repercusión en la neutralización de infecciones fúngicas y parasitarias. Lo mismo se aplica para los pacientes neutropénicos (deficiencia fagocitaria cuantitativa) que presentan infecciones bacterianas (Ej. abscesos perianales, tiflitis) y fúngicas (candidiasis, aspergillosis) mientras que no desarrollan una susceptibilidad especial frente a los virus. Otro ejemplo son los pacientes con inmunodeficiencia combinada severa (IDCS). Estos niños presentan deficiencia de linfocitos T [CD3(+)] como característica común. Los linfocitos T comandan la respuesta frente a bacterias, virus, hongos y parásitos, lo que transforma a estos pacientes en altamente susceptibles a todos estos gérmenes. De todo lo anterior se concluye que los paciente inmunodeficientes no se infectan "con lo que quieren sino con lo que pueden".

TABLA 1: NEUTRALIZACION DE GERMEENES: RELACION ENTRE LAS AREAS DEL SISTEMA INMUNE Y LOS DISTINTOS TIPOS DE AGENTES INFECCIOSOS.

| | Bacterias | Virus | Hongos | Parásitos |
|--------------------|----------------|----------------|--------|----------------|
| Sistema B | X | X ¹ | | |
| Sistema T | X | X | X | X |
| Sistema NK | | X ² | | |
| Fagocitos | X | | X | X ³ |
| Complemento | X ⁴ | | | |

¹mayormente enterovirus; ²mayormente virus de la familia herpes; ³en deficiencias de fagocitos mononucleares; ⁴cocos Gram positivos y negativos.

El aparato respiratorio y sus anexos son los sitios más comprometidos por los procesos infecciosos, siendo los pacientes especialmente propensos a padecer otitis supuradas, bronqui-

tis, neumonías y sinusitis. Las infecciones recidivantes del parénquima pulmonar conducen con frecuencia al desarrollo de bronquiectasias. Otras localizaciones de procesos infecciosos recidivantes son el aparato digestivo, la piel, y menos frecuentemente, el sistema nervioso central. Los síntomas clínicos del tracto gastrointestinal, como la diarrea crónica y/o la malabsorción, son relativamente frecuentes así como el retraso ponderal secundario a este compromiso. La dermatitis seborreica y el eczema son manifestaciones que acompañan a un amplio espectro de IDP. La sepsis no es una complicación infrecuente, mientras que las vías urinarias se comprometen sólo excepcionalmente en estos pacientes.

Mientras que todos los datos hasta aquí verificados nos ayudan a definir cuándo pensar en IDP, ahora veremos cómo estudiar a estos pacientes. Tal cual lo mencionado más arriba, las IDP pueden deberse a deficiencias cuantitativas y/o funcionales del sistema inmune. De este hecho se desprende que el estudio de pacientes con sospecha de IDP debe abarcar indefectiblemente cuánto tienen y cómo funcionan las distintas áreas del sistema inmune. Ninguna evaluación inmunológica se considera completa si no cumple con este requisito (Tabla 2). Como ejemplo, la evaluación del sistema humoral debe comprender estudios cuantitativos (dosajes de inmunoglobulinas) y también funcionales (respuesta específica de anticuerpos). Para estos últimos generalmente apelamos a la historia vaccinal o infecciosa del paciente para determinar si logró montar respuestas adecuadas frente a las vacunas recibidas o a infecciones salvajes padecidas. Determinaciones serológicas positivas frente a estos antígenos demuestran, en general, indemnidad de los sistemas B y T: el antígeno vaccinal o microbiológico en estudio fue debidamente procesado por las células presentadoras de antígenos a los linfocitos T, los cuales proliferaron, activaron a los linfocitos B, los que a su vez se diferenciaron a células plasmáticas productoras de anticuerpos dirigidos contra el antígeno que inició esta cascada de eventos. Este esquema de estudios cuantitativos y funcionales se repite con características particulares para cada una de las otras áreas del sistema de defensas (Tabla 2).

Dos entidades que suelen motivar la consulta inmunológica por parte de los pediatras son la deficiencia selectiva de IgA (DSIgA) y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (HgTI). Estas dos entidades comparten una característica común: suelen ser asintomáticas en la mayoría de los casos y muchas veces corresponden a un hallazgo casual.

La DSIgA se define por valores de IgA <7mg/dL en niños mayores de 4 años que mantienen nive-

TABLA 2: EVALUACION DE LAS INMUNODEFICIENCIAS POR AREAS.

| Evaluación | Cuantitativa | Funcional |
|--------------------|---|---|
| Sistema B | <ul style="list-style-type: none"> Dosaje de Ig G, A y M HMG + Poblaciones linfocitarias (CD19, CD20) | <ul style="list-style-type: none"> Especificidad de anticuerpos |
| Sistema T | <ul style="list-style-type: none"> HMG + Poblaciones linfocitarias (CD3, CD4, CD8) | <ul style="list-style-type: none"> Intradermoreacciones Proliferaciones linfocitarias |
| Sistema NK | <ul style="list-style-type: none"> HMG + Poblaciones linfocitarias (CD 16-56) | <ul style="list-style-type: none"> Actividad NK |
| Fagocitos | <ul style="list-style-type: none"> HMG | <ul style="list-style-type: none"> Test de NBT Test de DHR |
| Complemento | <ul style="list-style-type: none"> Dosaje de componentes individuales (C1 a C9) | <ul style="list-style-type: none"> CH50 AP50 |

Notas: **NK**, natural killer. **Ig**, inmunoglobulinas. **HMG**, hemograma con fórmula leucocitaria. **NBT**, nitroblue tetrazolium; **DHR**, dihidrorodamina (ambos estudios evalúan la capacidad de las células fagocíticas de producir formas microbicidas del oxígeno, como el peróxido de hidrógeno). **CH50**, complemento hemolítico 50; **AP50**, alternative pathway 50 (evaluación funcional de la vía clásica y alternativa de activación del complemento, respectivamente).

les normales de las otras inmunoglobulinas (los 4 años se toman como punto de corte porque hasta esa edad valores de IgA <7mg/dL se encuentran dentro de los 2 desvíos standard normales para la edad). La incidencia de la DSIgA oscila entre 1/223-1.000 recién nacidos vivos en población caucásica, siendo asintomática en la mayoría de los casos. De los pacientes sintomáticos (alrededor del 5% de los deficientes), algunos presentarán infecciones recurrentes, aunque raramente graves de la vía respiratoria o del tracto digestivo, mientras que otros desarrollarán enfermedades inmune-mediadas con impacto cutáneo, respiratorio, digestivo o sistémico. Las transfusiones de hemoderivados con IgA (por ejemplo, plasma) pueden desencadenar reacciones anafilácticas en pacientes deficientes completos de IgA que han sido previamente sensibilizados para esta proteína. La DSIgA no cuenta con tratamiento curativo ni supletorio y suele responder adecuadamente a tratamientos antiinfecciosos profilácticos o sintomáticos. Por la frecuencia en que la DSIgA se asocia a otros defectos inmunes (deficiencias de subclases de IgG y deficiencias de respuesta de anticuerpos, entre otros), es importante el aporte del inmunólogo para un estudio más abarcativo del sistema inmune del paciente.

La HgTI es una entidad no tan bien definida como la DSIgA. De hecho, el diagnóstico de este tipo particular de hipogammaglobulinemia sólo se

confirma cuando el paciente ha dejado de padecerla (criterio de transitoriedad). Desde un punto de vista práctico, la HgTI se caracteriza por valores de IgG $<-2DS$ para la edad en niños mayores de 6 meses que por lo demás cuentan con pruebas normales de funcionalidad de anticuerpos. Esta combinación de "baja cantidad y funcionalidad normal" ha hecho que muchos autores consideren a la HgTI como una prolongación de la hipogamaglobulinemia transitoria, fenómeno normal entre los 3 y los 6 meses de vida. La real incidencia de la HgTI está pobremente determinada y estos pacientes, en general escasa o nula mente sintomáticos, es raro que requieran de intervenciones terapéuticas. Nuevamente, la estrecha colaboración con el inmunólogo ayudará a definir este cuadro y a descartar otras formas más severas de hipogamaglobulinemia.

CONCLUSIONES

Entre los pacientes con infecciones recurrentes y recidivantes que concurren a nuestros consultorios, seguramente existen algunos que padecen IDP. Estos niños no sólo se infectan más frecuentemente que sus pares inmunocompetentes, sino que las infecciones se repiten en distintos órganos y sistemas, los gérmenes productores de patología suelen respetar un patrón taxonómico determinado, del interrogatorio puede surgir la existencia de familiares con cuadros clínicos parecidos, y al examen físico pueden aparecer datos que nos orienten al diagnóstico de IDP (por ejemplo, los pacientes con linfocitos B ausentes suelen tener escaso o nulo desarrollo de amígdalas palatinas y ganglios linfáticos). En estos pacientes debemos estudiar su status inmunológico cuantitativo y funcional para determinar su grado y tipo de compromiso y así definir la mejor opción terapéutica para ellos. Esta podrá abarcar medidas de prevención antiinfecciosa (conductas de riesgo a evitar o la utilización de agentes antibacterianos/antifúngicos profilácticos), sustitución inmune (gammaglobulina) o procedimientos curativos (trasplante de precursores hematopoyéticos).

¿Qué más debemos hacer ante un paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de IDP?

En primer lugar, consultar al inmunólogo. En el Hospital Garrahan recibimos consultas de todo el país a través de la Oficina de Comunicación a Distancia. Esta modalidad nos permite discutir planes diagnósticos y terapéuticos con los médicos de cabecera en su lugar de origen, recibir

muestras para estudios complejos a procesar en nuestros laboratorios y cuando es necesario, ver a los pacientes en nuestra institución.

Al recibir un hemograma, debemos evaluar el número de linfocitos además del número de neutrófilos. Como pediatras estamos acostumbrados y habituados a considerar la neutropenia como un factor de riesgo para nuestros pacientes, sin embargo la linfopenia (linfocitos $<2.000/mm^3$ en niños menores de 1 año) es tanto o más grave que la primera y suele pasar inadvertida. Este es un dato no menor ya que la linfopenia es una de las manifestaciones más frecuentes de las formas severas de inmunodeficiencia y muchas veces el primer signo de alarma que el pediatra debe pesquisar para su diagnóstico.

También debemos evitar las vacunas a gérmenes vivos (BCG, antipolio oral, triple viral) hasta tener determinado el tipo y grado de inmunocompromiso del paciente. Estas vacunas pueden ser sumamente perjudiciales para individuos inmunocomprometidos.

Por último, de ser necesario transfundir, hacerlo con productos que hayan sido irradiados y filtrados de glóbulos blancos. Esta conducta tiende a evitar reacciones potencialmente mortales como la de injerto vs. huésped post transfusional que puede desarrollarse en pacientes con compromiso celular T severo.

En resumen, las IDP (lobos) existen como un grupo de entidades que aumentan la susceptibilidad a infecciones, que como pediatras podemos sospechar y estudiar utilizando los criterios básicos delineados en este artículo.

LECTURA RECOMENDADA Y SITIOS DE CONSULTA

- Stiehm ER, Ochs HD and Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: general considerations. In Immunologic Disorders in Infants & Children, R. Stiehm, H. Ochs and J. Winkelstein, eds. W.B. Saunders, 5th edition, 2004: 289-355.
- Ochs HD, Stiehm ER and Winkelstein JA. Antibody deficiencies. In Immunologic Disorders in Infants & Children, R. Stiehm, H. Ochs and J. Winkelstein, eds. W.B. Saunders, 5th edition, 2004: 356-426.
- Cunningham-Rundles C. Selective IgA deficiency. In Immunologic Disorders in Infants & Children, R. Stiehm, H. Ochs and J. Winkelstein, eds. W.B. Saunders, 5th edition, 2004: 427-446.
- National Primary Immunodeficiency Resource Center <http://www.info4pi.org/researchlibrary/index.cfm?section=researchlibrary&CFID=25344916&CFTOKEN=80553887>.
- European Society for Immunodeficiencies. <http://www.esid.org/workingparty.php?party=3>.
- Sociedad Argentina de Pediatría http://www.sap.org.ar/index.php?option=com_staticxt&Itemid=165&xt_item=1&staticfile=organizacion/Grupos/inmuno/index.htm.
- Oficina de Comunicación a Distancia, Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, Fax (+54 11) 4308 4076/ 0258.