Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

El niño con infecciones recurrentes: Cuándo sospechar una inmunodeficiencia primaria. Enfoque para el diagnóstico y manejo inicial

Olaf Neth / Peter Olbrich
Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunopatología
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
olafw.neth.sspa@juntadeandalucia.es

18 Jornadas de Pediatras de Atención Primaria de Andalucía

Sevilla, 22 de marzo de 2014

A FAMILIAL, PLASMA-ASSOCIATED DEFECT OF PHAGOCYTOSIS

A New Cause of Recurrent Bacterial Infections

MICHAEL E. MILLER
M.D. State University of New York, Downstate
ASSISTANT PROFESSOR AND DIRECTOR, LABORATORY OF CLINICAL IMMUNOLOGY

JOHN SEALS
M.D. Baylor
ASSISTANT CHIEF RESIDENT PHYSICIAN

ROBERT KAYE
M.D. Johns Hopkins
PROFESSOR AND DEPUTY PHYSICIAN IN CHIEF

LYNNE C. LEVITSKY
M.D. Yale
RESIDENT PHYSICIAN

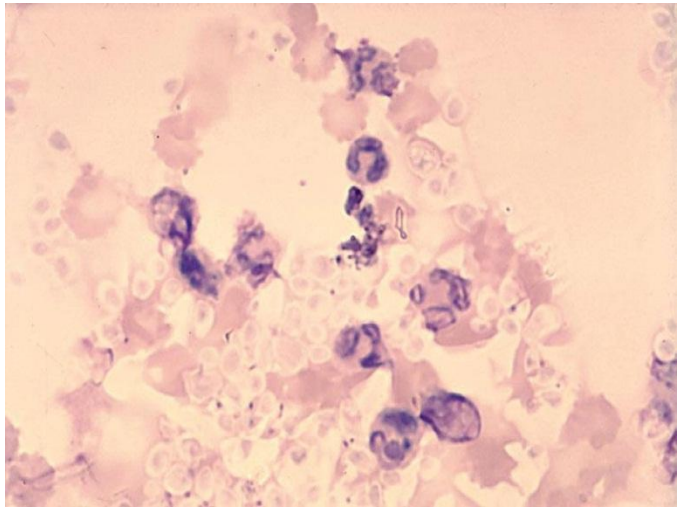
DEPARTMENT OF PEDIATRICS, UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA SCHOOL OF MEDICINE AND CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA

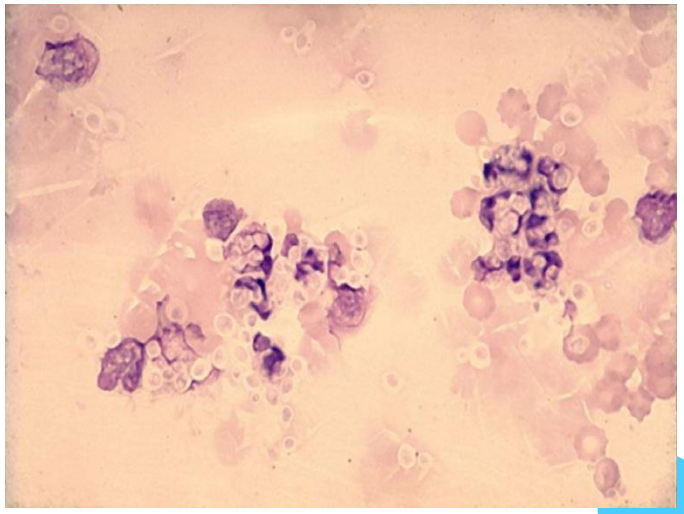
Summary A patient is described with a familial disorder of phagocytosis due to a plasma-associated defect rather than a primary defect of polymorphonuclear-leucocyte function.

Fig. 1—Appearance of child shortly after admission.

Defecto de la opsono-fagocitosis

Informe de un caso 1968





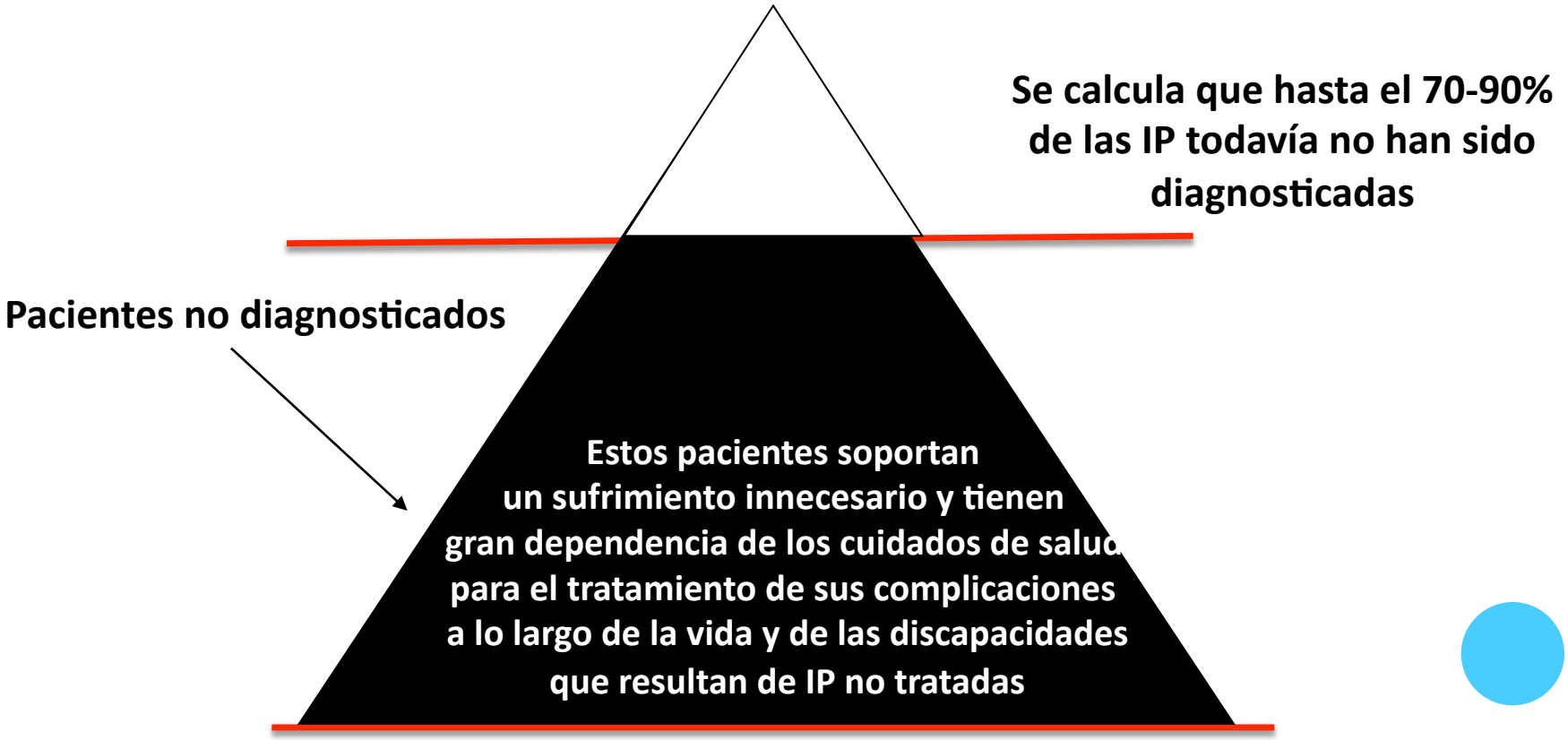
Objetivos

- La susceptibilidad a infecciones
  - Fisiológica y patológica
- El conocimiento de las inmunodeficiencias (ID)
  - Primaria (IDP) y adquirida
- El reconocimiento de los "signos de alarma"
  - ¿Cuándo y cómo investigar ?
  - Interpretación correcta de los resultados
  - Inicio de la terapia y / o profilaxis
- El diagnóstico precoz
  - Mejora la atención y calidad de vida del de forma inmediata y a largo plazo

«Piense en ello»

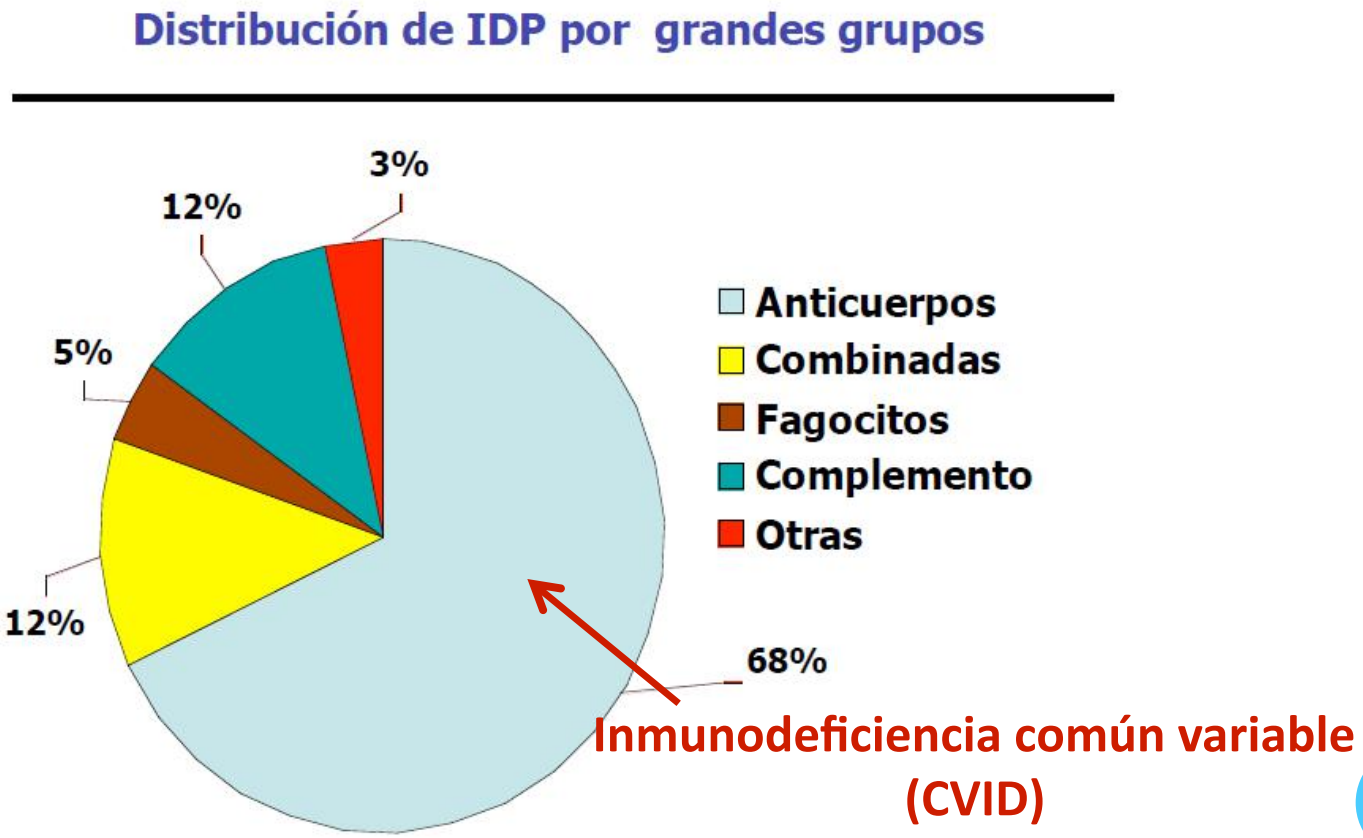
Las inmunodeficiencias primarias (IP) son raras (1:1000-1:200.000)

Inmunodeficiencias primarias ¿Dónde estamos ahora?



H Chapel, enero de 2005

REDIP
Registro español de inmunodeficiencias primarias
http://web.hsd.es/redip/

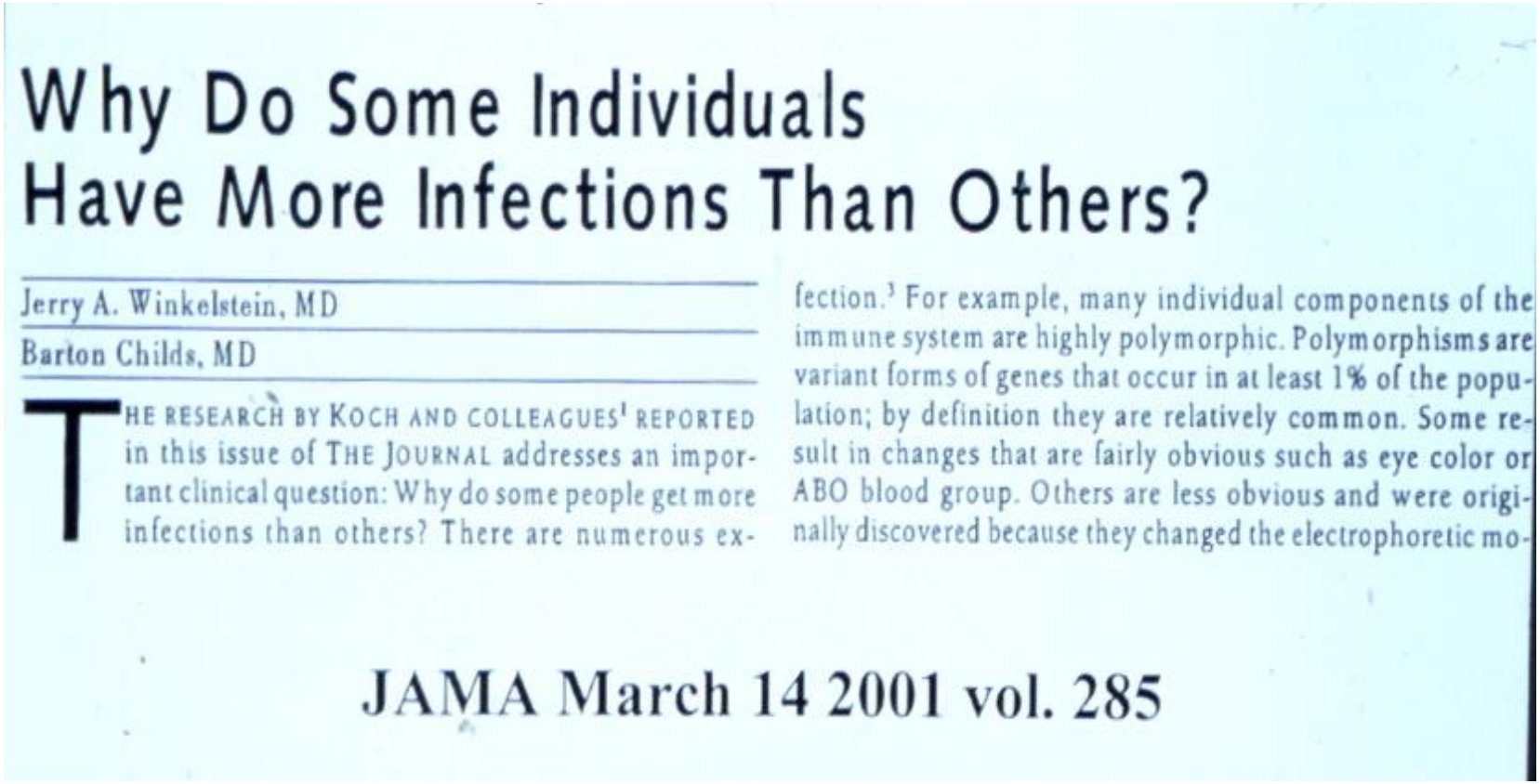


Pacientes con IP y necesidad de inmunoterapia

(Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla)

Año	N° de pacientes	Defectos del sistema complemento	Defectos de neutrófilos	Síndromes/ desregulación de sistema inmune	Defectos de células B	Defectos de células T
2008	15	MBL 2	CGD 1	Di George 1 HIGE 1 CHH 1	XLA 6 ICV 1	AT 1 WASP 1
2014	67	MBL 15	CGD 3 INFgR 1 NC 3	Di George 10 HIGE 3 CHH 1 ALPS 4 IPEX-like 1	XLA 9 ICV 10	AT 3 ICS 3 IC1 WASP 1

ICV immunodeficiencia común variable



Why Do Some Individuals Have More Infections Than Others?

Jerry A. Winkelstein, MD

Barton Childs, MD

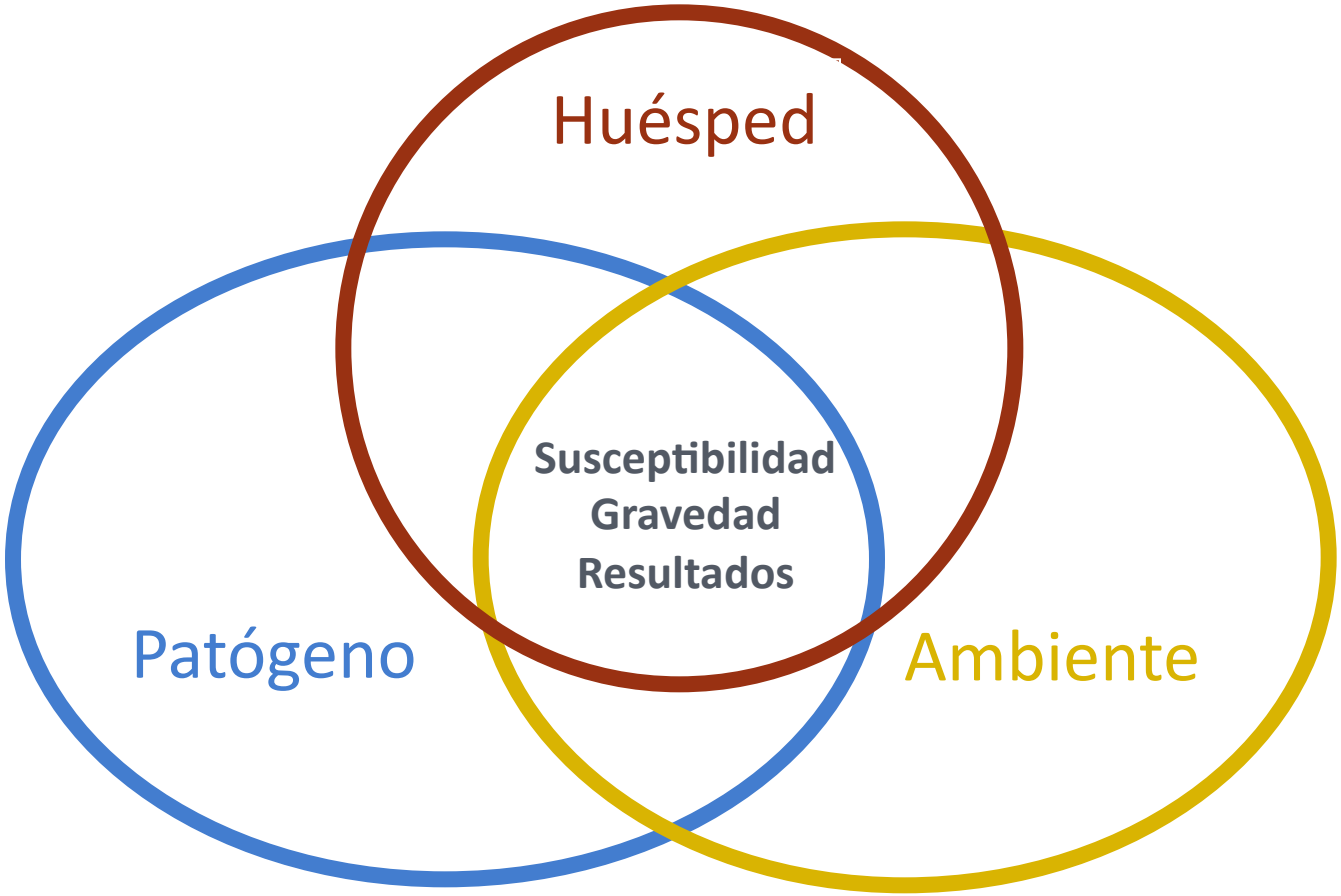
THE RESEARCH BY KOCH AND COLLEAGUES[1] REPORTED in this issue of THE JOURNAL addresses an important clinical question: Why do some people get more infections than others? There are numerous exfection.[3] For example, many individual components of the immune system are highly polymorphic. Polymorphisms are variant forms of genes that occur in at least 1% of the population; by definition they are relatively common. Some result in changes that are fairly obvious such as eye color or ABO blood group. Others are less obvious and were originally discovered because they changed the electrophoretic mo-

JAMA March 14 2001 vol. 285

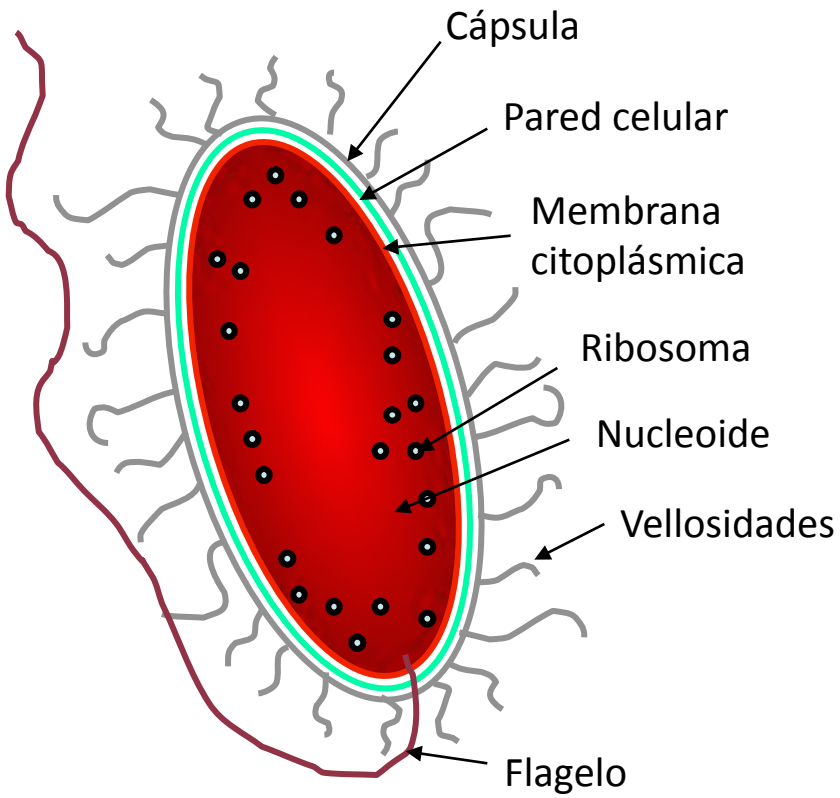
Pediatra general:

"El 10% de mis pacientes parecen tener el 90% de las infecciones"

Infección


Huésped
Susceptibilidad
Gravedad
Resultados
Patógeno
Ambiente

Patógeno


Cápsula
Pared celular
Membrana citoplásmica
Ribosoma
Nucleoide
Vellosidades
Flagelo

Medio ambiente o entorno

- Fumador pasivo
- Exposición a agentes infecciosos
- Hermanos mayores
- Guardería
- Cuerpo extraño

Huésped

- Atopia (1:4)
- Hasta el 30% de infecciones recurrentes
- Enfermedad crónica
  - Cardiopatías
  - Miopatías
  - Pulmonares (Fibrosis quística, disquinesia ciliar)
  - Renales
- Defectos genéticos (DiGeorge, Down)
- Defectos anatómicos
- Reflujo gastro-esofágico
- Malnutrición
- Immunodeficiencia
  - Primaria (1:10000)
  - Secundaria
    - HIV, terapia inmunomoduladora, post-espelenectomía

Infecciones recurrentes

- Causa frecuente de consultas
- Asociado a ansiedad familiar
- Trivialización del problema por el pediatra
  - *"Esto es normal, no se preocupen, mejorará…."*
  - *" Encontrar una aguja en un pajar "*
- Evitar investigaciones innecesarias

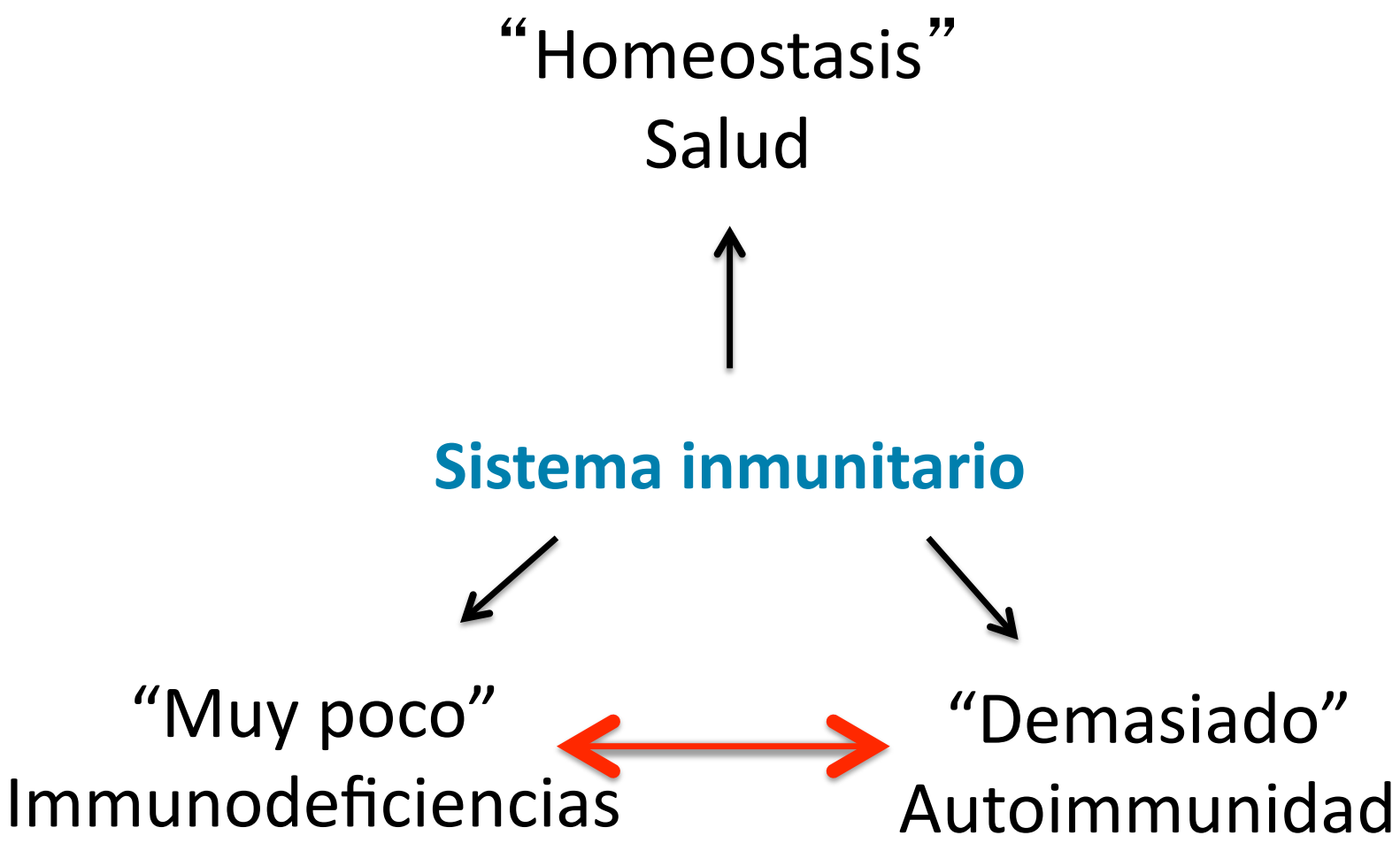
Infecciones recurrentes: ¿Qué es lo "normal"?

Características de la infección	Susceptibilidad fisiológica	Susceptibilidad patológica
Frecuencia	**< 8 infecciones/año** **Mejora con la edad***	**> 8 infecciones/año** **No mejora con la edad**
Gravedad	**Media**	**Severa**
Evolución	**Aguda**	**Crónica y reucrrente**
Residual	**No**	**Sí**
Recurrencias con el mismo patógeno	**No**	**Sí**
Infecciones oportunísticas	**No**	**Sí**
Respuesta al tratamiento	**Rápida**	**Retrasada**
Crecimiento y desarrollo	**Normal**	**Anormal**

*8 infecciones x 8-14 días = 64-112 días/año

No indican immunodeficiencia

Sistema Inmunitario


"Homeostasis"
Salud
Sistema inmunitario
"Muy poco"
Immunodeficiencias
"Demasiado"
Autoimmunidad

Infecciones recurrentes: ¿Qué es lo “anormal”? 10 señales de alarma de IP

1	Ocho o más nuevas infecciones a lo largo de un año	Abscesos recurrentes, profundos en la piel o de los órganos	6
2	Dos o más infecciones sinusales en un solo año	Aftas persistentes o en cualquier otra parte de la piel después de 1 año de edad	7
3	Dos o más meses con antibióticos con poco efecto	Necesidad de antbioterapia i.v. para acabar con las infecciones	8
4	Dos o más neumonías en un mismo año	Dos o más infeccines profundas	9
5	Incapacidad para ganar peso o crecer normalmente	Historia familiar de IP	10

Jeffrey Modell Foundation

REVIEW

CURRENT OPINION

The 10 warning signs: a time for a change?

Michael D. O'Sullivan[a] *and Andrew J. Cant*[b]

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012, 12:588–594
DOI:10.1097/ACI.0b013e3283591534

KEY POINTS

- PID can present with diverse clinical features, including cutaneous, gastrointestinal and autoimmune manifestations.
- Early identification and management of PID are vital to minimize complications and improve outcomes.
- The existing 10 Warning Signs of PID do not identify some patients with PID.
- Targeted warning signs for different groups may improve the early diagnosis of PID by focusing on those clinical manifestations most relevant to a clinician's specialty.
- Diagnosis and management of PID require early consultation with and/or referral to PID experts.

Manifestaciones autoinmunes son comunes en pacientes con IP

Clinical Features That Identify Children With Primary Immunodeficiency Diseases

Anbezhil Subbarayan, Gloria Colarusso, Stephen M. Hughes, Andrew R. Gennery, Mary Slatter, Andrew J. Cant and Peter D. Arkwright

Pediatrics 2011;127;810; originally published online April 11, 2011;
DOI: 10.1542/peds.2010-3680

WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Children with severe, recurrent, or unusual infections may have an underlying primary immunodeficiency disease (PID). Ten warning signs have been promoted by patient support groups to help identify children with PID, but the signs have never been tested in a rigorous scientific study.

QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO: La historia familiar, antibioterapia i.v. por una sepsis y fallo de medro predicen al menos el 89% de los niños con IP de los Linfocitos T, el complemento o los neutrófilos

Original Article
Allergy Asthma Immunol Res. 2013 March;5(2):88-95.
http://dx.doi.org/10.4168/aair.2013.5.2.88
pISSN 2092-7355 • eISSN 2092-7363

AAIR
Allergy, Asthma & Immunology Research

Clinical Predictors of Primary Immunodeficiency Diseases in Children

Shereen M. Reda,[1]* Dalia H. El-Ghoneimy,[1] Hanaa M. Afifi[2]

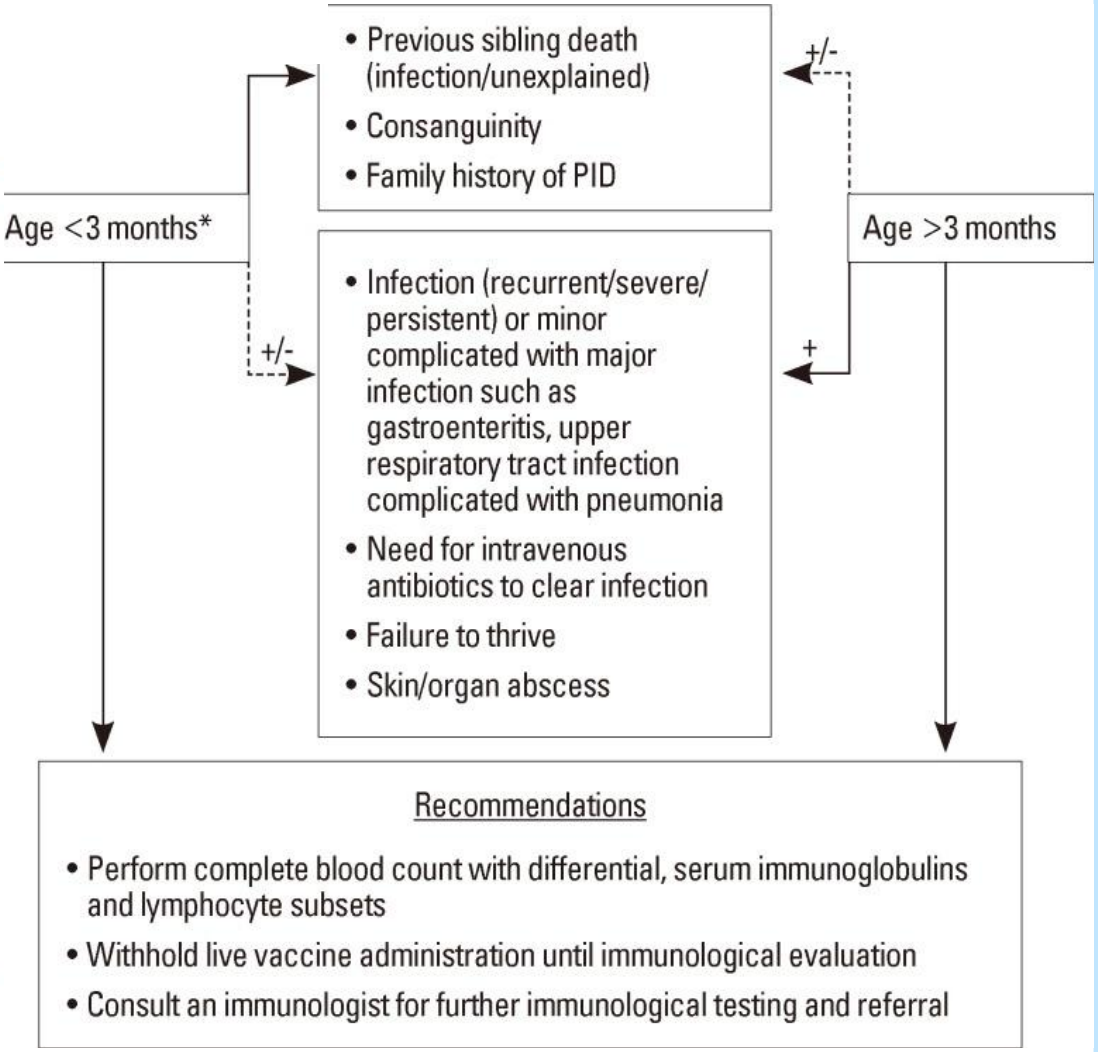
Table 2. Immunodeficiency diseases related (IDR) score

Diagnosis or condition	Score	Diagnosis or condition	Score
Pneumonia, organism unknown	3	Malabsorption	2
Bacterial pneumonia	3	Giardiasis	2
Septicemia	3	Autoimmune hemolytic anemia	2
Empyema	3	Chronic bronchitis*	1
Bronchiectasis	3	Chronic sinusitis*	1
Osteomyelitis	3	Chronic otitis media	1
Other abscess	3	Chronic diarrhea*	1
Aseptic meningitis	3	Acute bronchitis	1
Splenic abscess	3	Acute sinusitis	1
Chronic mastoiditis*	3	Fever of unknown origin	1
Bacterial meningitis	3	Cutaneous candidiasis*	1
Liver abscess	3	Suppurative otitis media	1
Lung abscess	2	Failure to thrive	1
Lymphopenia	2	Thrush	1
Cellulitis	2	Lymphadenitis	1
Neutropenia	2	Gastroenteritis	1
Splenomegaly	2	Mycosis	1
Lymphadenopathy	2	Acute otitis media	1
Immune thrombocytopenia	2	Abnormal weight loss	1

Puntuación >6

Identifica hasta el 80% de IP

Algoritmo propuesto

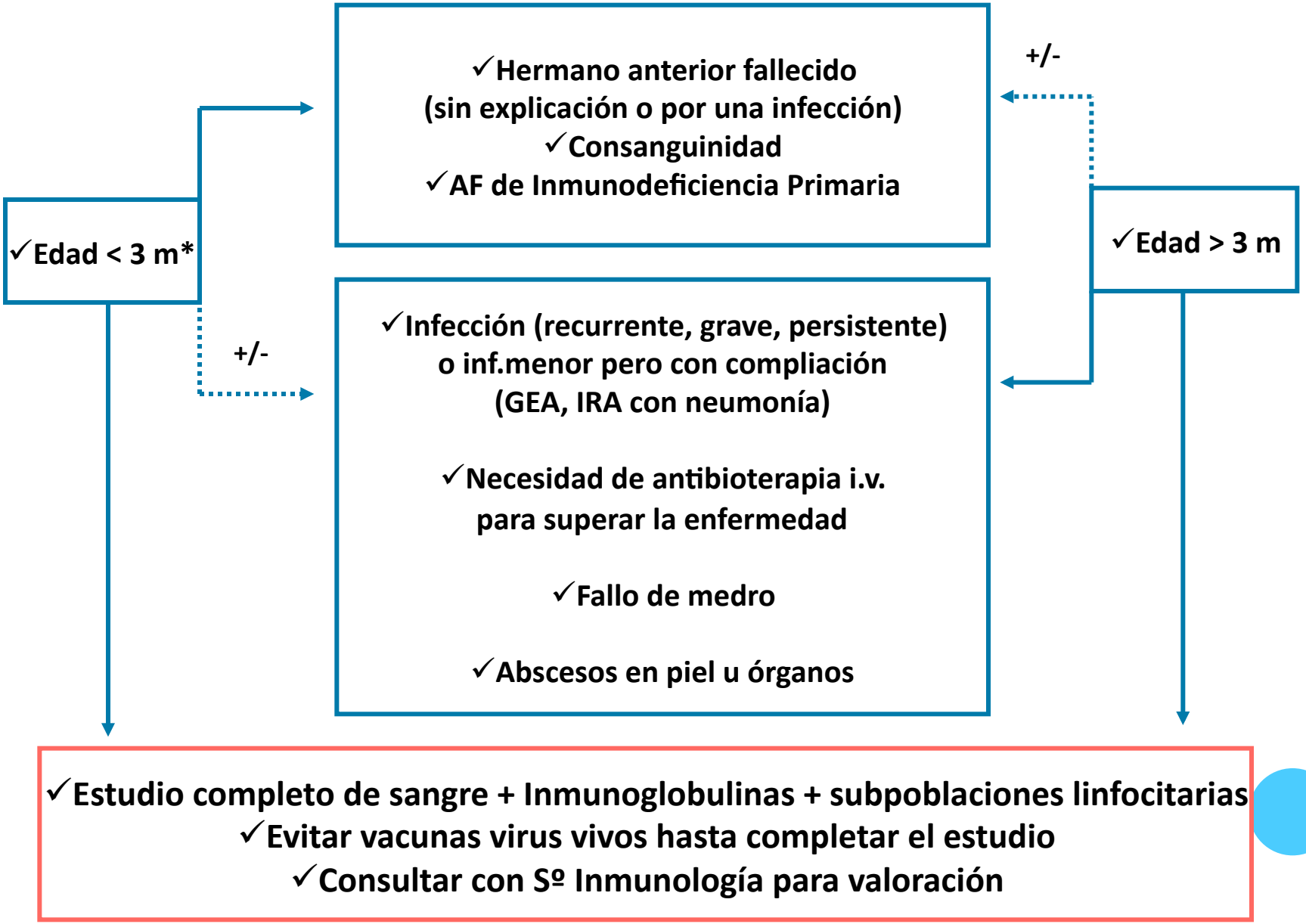


Score para Enfermedades relacionadas con Inmunodeficiencias

Puntuación >6
Identifica hasta el 80% de IP

Diagnóstico o problema		Diagnóstico o problema	
Neumonia (organismo desconocido)	3	Malabsorción	2
Neumonía bacteriana	3	Giardiasis	2
Sepsis	3	Anemia hemolítica autoinmune	2
Empiema	3	Bronquitis crónica *	1
Bronquiectasias	3	Otitis media crónica*	1
Osteomielitis	3	Sinusitis crónica	1
Otros abscesos	3	Diarrea crónica*	1
Meningitis aséptica	3	Bronquitis aguda	1
Abscesos esplénicos	3	Sinusitis aguda	1
Mastoiditis crónica*	3	Fiebre de origen desconocido	1
Meningits bacteriana	3	Candidiasis cutánea*	1
Abscesos hepáticos	3	OMA supurativa	1
Abscesos pulmonares	2	Fallo de medro	1
Linfopenia	2	Muguett	1
Celulitis	2	Linfadenitis	1
Neutropenia	2	Gastroenteritis	1
Esplenomegalia	2	Micosis	1
Linfadenopatías	2	OMA	1
Trombocitopenia autoinmune	2	Pérdida de peso anormal	1

Algoritomo propuesto



Clinical and Experimental Immunology ORIGINAL ARTICLE doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x

Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update

de Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members.
Clin Exp Immunol. 2012;167(1):108-19

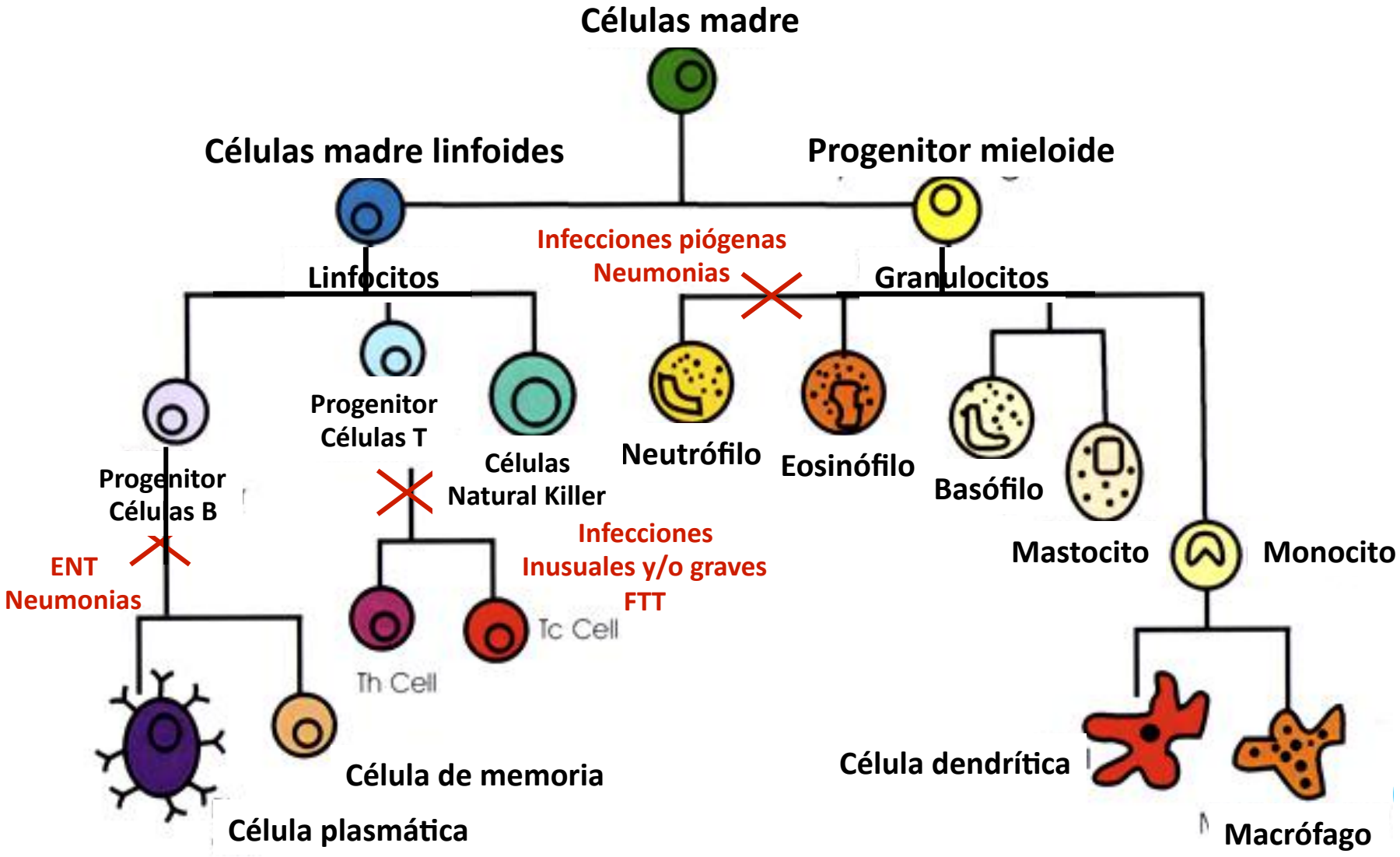
Mensajes para llevarse a casa:

- **Para detectar una IP hay que pensar en ella.**
- **Las IP casi siempre se presentan con una o más de 8 presentaciones clínicas**; éstas deben ser usadas como punto de salida parar iniciar el adecuado protocolo diagnóstico.
- **La Inmunodeficiencia combinada severa (SCID) es una emergencia.**
- El diagnóstico temprano de una deficiencia de anticuerpos previene futuro daño de los órganos.
- Si se sospecha una IP o hay casos familiares, se deben retrasar las vacunas con virus vivos atenuados y no se deben posponer las Investigaciones inmunológicas.
- **Utilicen valores de referencia para la edad** para evitar malinterpretación de los resultados de test inmunológicos

Presentación clínica y tipos de IP

- **Infecciones ORL o respiratorias recurrentes**
  - Déficit de anticuerpos
  - Déficit de complemento
  - Defectos fagocíticos (neutropenia)
  - HIV
- **Fallo de medro**
  - Defectos linfocíticos
- **Infecciones piógenas**
  - Defectos fagocíticos (cuantitativos y cualitativos)
- **Infecciones inusuales y/o graves**
  - Defecto de células T
  - VIH

Células del Sistema Inmunitario



Pruebas de laboratorio

- ¿Hay?
  - Estudio **cuantitativo**
- ¿Funciona?
  - Estudio **cualitativo o funcional**
  - Pareado con control sano
- Interpretación relacionada con la edad
- Repetir para confirmar o descartar

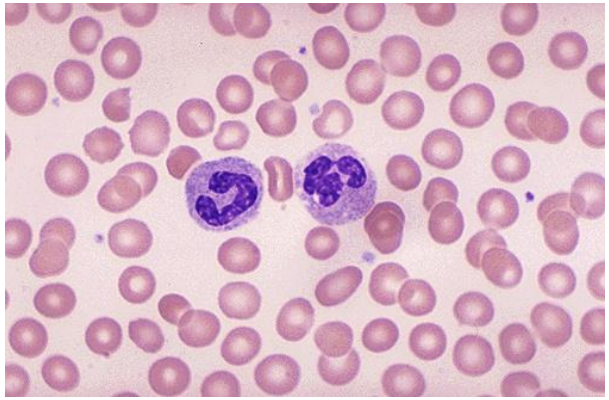
Nivel 1

- **Anamnesis**
  - Historia familiar
  - Edad de inicio de la infección
  - Tipo de infección
  - Localización
  - Respuesta al tratamiento
- **Recuento sanguíneo y frotis**
  - Neutropenia
    - 1000-1500 PMN/mm3 leve
    - 500-1000 PMN/mm3 moderada
    - < 500 PMN/mm3 grave
  - Linfopenia
    - < 1 año: 3.000 linfocitos/mm3
    - > 1 año: 1.500 linfocitos/mm3
- **Immunoglobulinas** (IgG, IgA, IgM)
- **Exploración física**
  - Peso y altura
  - Dismorfias
  - Piel, integridad
  - HSM
  - Afectación ósteo-muscular

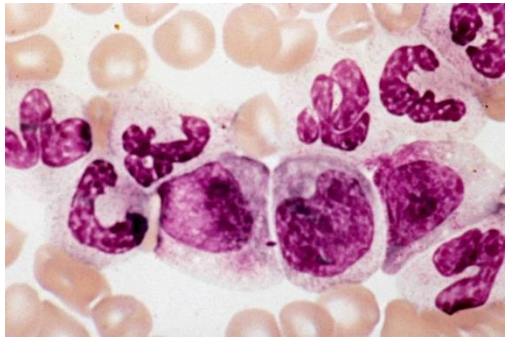
Diagnóstico fenotípico de IP >80%

Frotis de sangre periférica

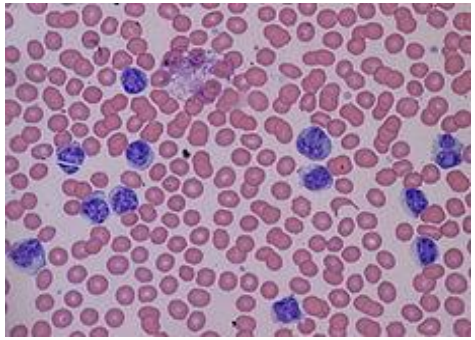
Normal



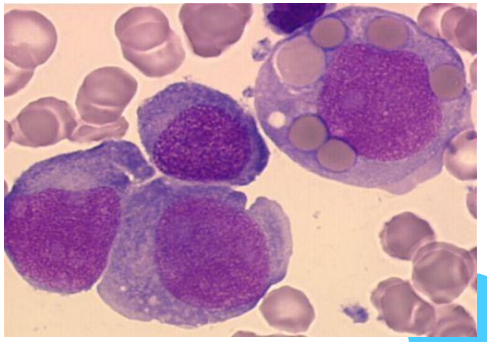
Bacteriana



Viral



Malignidad



Niveles de Inmunoglobulinas en relación con la edad

Grupo de edad	Ig G (mg/dL)	Ig A (mg/dL)	Ig M (mg/dL)
Recién nacido (término)	610-1.540	1-4	6-30
3 meses	170-560	5-50	30-100
6 meses	200-670	8-70	30-100
1 año	330-1.160	10-100	40-170
2-6 años	400-1.100	10-160	50-180
7-12 años	600-1.230	30-200	50-200
Adultos	700-1600	70-400	40-230

Recuento de linfocitos en relación con la edad

Table II. Absolute size of lymphocyte subpopulations in blood

Lymphocyte subpopulations	Age groups									
	Neonatal (n = 20)	1 wk-2 mo (n = 13)	2-5 mo (n = 46)	5-9 mo (n = 105)	9-15 mo (n = 70)	15-24 mo (n = 33)	2-5 yr (n = 33)	5-10 yr (n = 35)	10-16 yr (n = 23)	Adults (n = 51)
Lymphocytes	4.8 (0.7-7.3)	6.7 (3.5-13.1)	5.9 (3.7-9.6)	6.0 (3.8-9.9)	5.5 (2.6-10.4)	5.6 (2.7-11.9)	3.3 (1.7-6.9)	2.8 (1.1-5.9)	2.2 (1.0-5.3)	1.8 (1.0-2.8)
$CD19^+$ B lymphocytes	0.6 (0.04-1.1)	1.0 (0.6-1.9)	1.3 (0.6-3.0)	1.3 (0.7-2.5)	1.4 (0.6-2.7)	1.3 (0.6-3.1)	0.8 (0.2-2.1)	0.5 (0.2-1.6)	0.3 (0.2-0.6)	0.2 (0.1-0.5)
$CD3^+$ T lymphocytes	2.8 (0.6-5.0)	4.6 (2.3-7.0)	3.6 (2.3-6.5)	3.8 (2.4-6.9)	3.4 (1.6-6.7)	3.5 (1.4-8.0)	2.3 (0.9-4.5)	1.9 (0.7-4.2)	1.5 (0.8-3.5)	1.2 (0.7-2.1)
$CD3^+/CD4^+$ T lymphocytes	1.9 (0.4-3.5)	3.5 (1.7-5.3)	2.5 (1.5-5.0)	2.8 (1.4-5.1)	2.3 (1.0-4.6)	2.2 (0.9-5.5)	1.3 (0.5-2.4)	1.0 (0.3-2.0)	0.8 (0.4-2.1)	0.7 (0.3-1.4)
$CD3^+/CD8^+$ T lymphocytes	1.1 (0.2-1.9)	1.0 (0.4-1.7)	1.0 (0.5-1.6)	1.1 (0.6-2.2)	1.1 (0.4-2.1)	1.2 (0.4-2.3)	0.8 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-1.8)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.2-0.9)
$CD3^+/HLA\text{-}DR^+$ T lymphocytes	0.09 (0.03-0.4)	0.3 (0.03-3.4)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.7)	0.2 (0.08-0.4)	0.2 (0.05-0.7)	0.06 (0.02-0.2)	0.09 (0.03-0.2)
$CD3^-/CD16\text{-}56^+$ NK cells	1.0 (0.1-1.9)	0.5 (0.2-1.4)	0.3 (0.1-1.3)	0.3 (0.1-1.0)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.1-1.4)	0.4 (0.1-1.0)	0.3 (0.09-0.9)	0.3 (0.07-1.2)	0.3 (0.09-0.6)

Absolute counts ($\times 10^9$/L): median and percentiles (5th to 95th percentiles).

Comans-Bitter et al, J Pediatrics.1997, 130(3):388

< 2.500 linfocitos/µl en un niño pequeño es anormal

Caso clínico (1)

- Varón de 18 meses.
- Antecedentes:
  - No antecedentes familiares de IP
  - Ingreso por bronquiolitis VRS(+) en UCI
  - 5 ingresos por bronquitis
  - 4 neumonías/año con buena respuesta clínica a tratamiento con antibiótico oral
- Investigación inicial:
  - Frotis sanguíneo: normal
  - IgA baja (normal para su edad)
  - Mannose Binding Lectin (MBL) 27 ng/ml (normal>1000)
  - Rx

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

a) Niño sano

b) Hipogammaglobulinemia transitoria

c) Déficit de MBL y neumonías recurrentes

d) Inmunodeficiencia común variable

e) Déficit selectivo de IgA

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

a) Niño sano

b) Hipogammaglobulinemia transitoria

c) Déficit de MBL y neumonías recurrentes

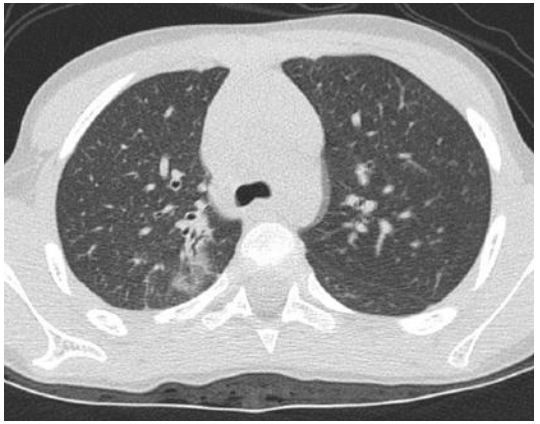
d) Inmunodeficiencia común variable

e) Déficit selectivo de IgA

Caso clínico(1)

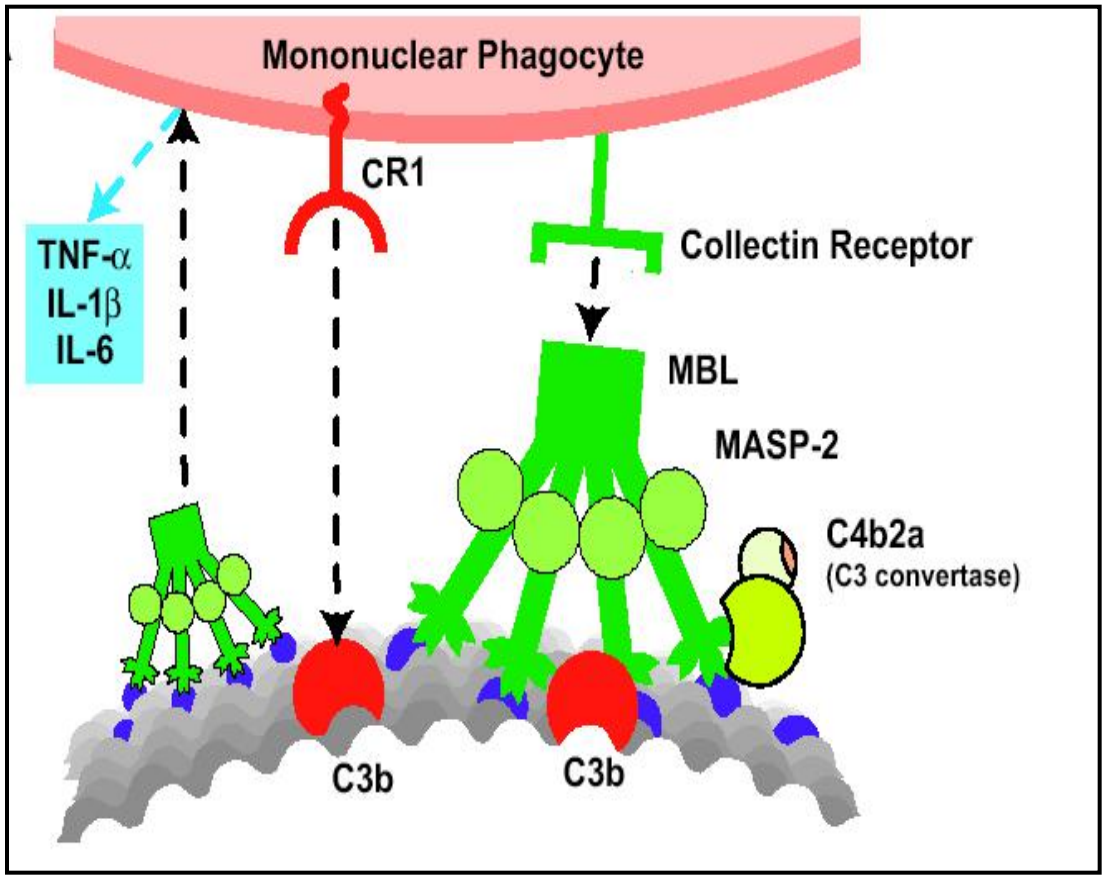
- **NEUMONÍAS RECURRENTES Y DÉFICIT DE MBL**

- Tratamiento/Profilaxis:
- Optimización estado vacunal (Neumococo 13-valente y Gripe estacional).
- Profilaxis con azitromicina: 5-10mg/kg/3-sem cada 2 semanas.
- Respuesta clínica:
- No neumonías ni ingresos durante el periodo de profilaxis con azitromicina.
- Después de 10 meses se interrumpe la profilaxis.
- Rx neumonía 2 meses más tarde
- RX tórax: consolidación y bronquiectasias
- Inclusion en el ECA de MBL-2012
  - Estudio prospectivo aleatorizado doble ciego
  - Placebo versus azitromicina
- Primeros datos disponibles en 2014



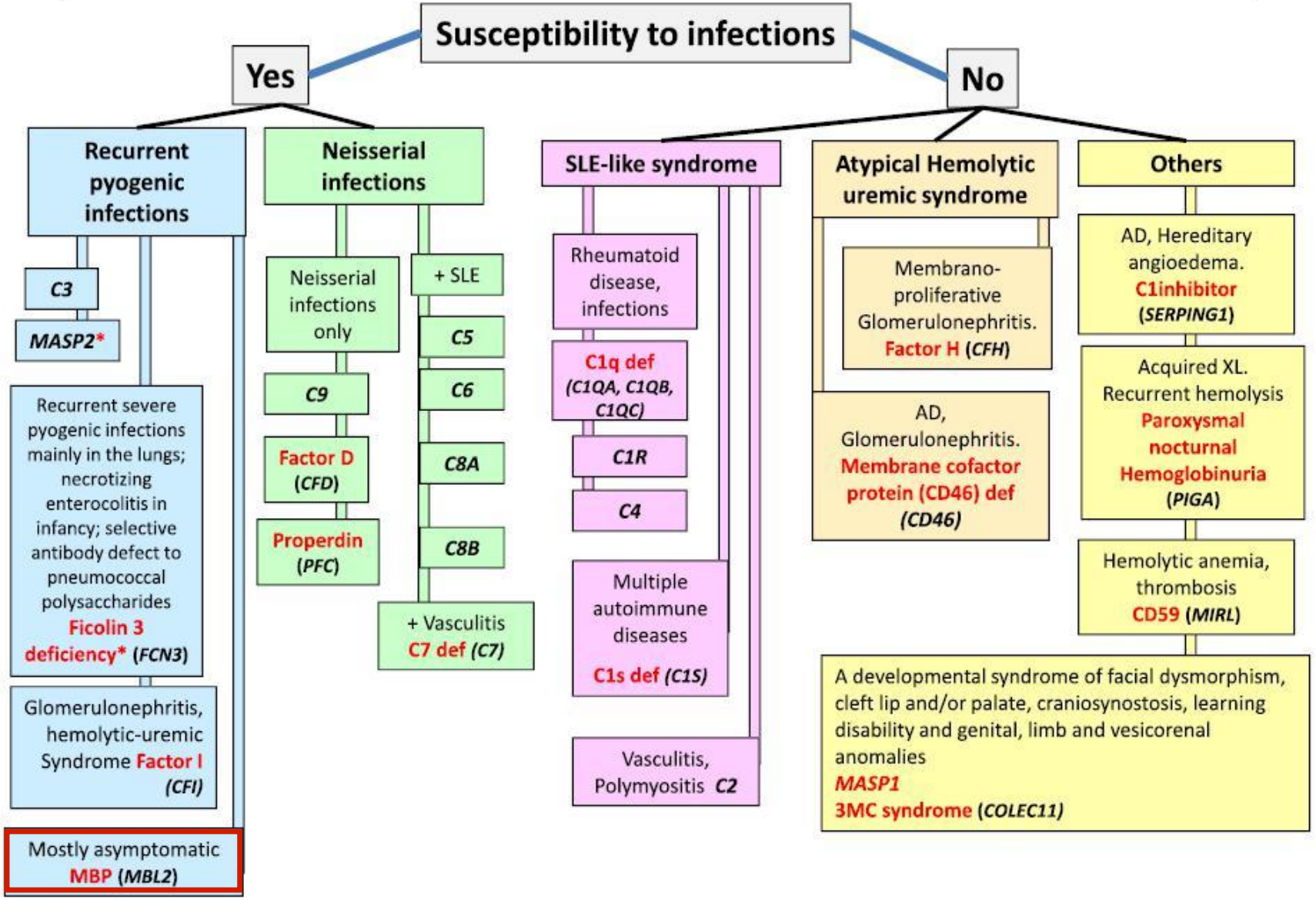
Caso clínico (1)

- Deficiencia de **Manosa Binding Lectina (MBL)**
- ***Inmunodeficiencia Común* (1:20)**
- Asociado con infecciones recurrentes ORL e infecciones respiratorias
- Profilaxis con azitromicina como inmunomodulador (ECA 2013-2014)

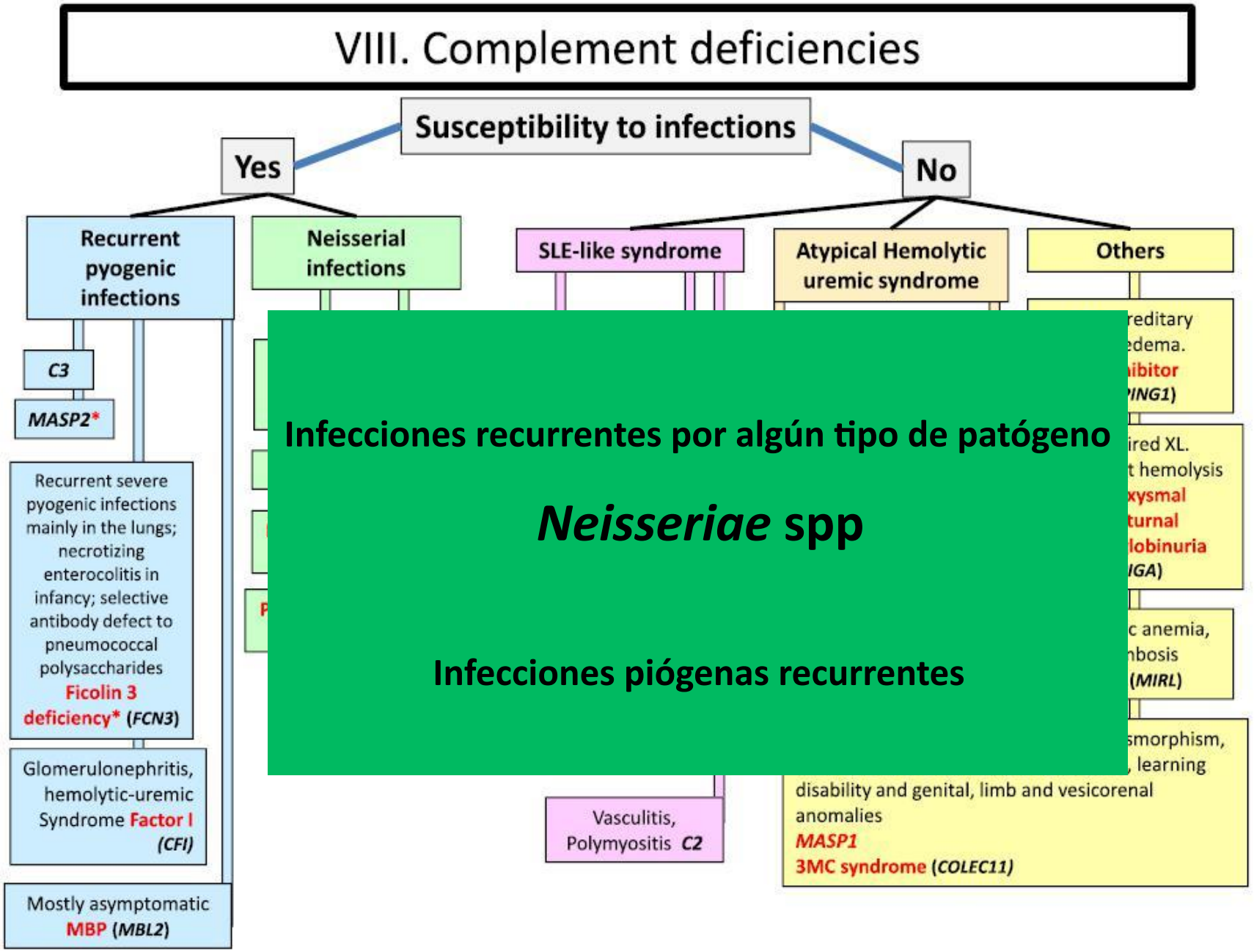


MBL
- Opsonofagocitosis
- Activación del complemento

VIII. Complement deficiencies



Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013



Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013

Caso clínico (2)

Varón de 11 meses

- Otitis purulentas recurrentes (x4) desde los 6 meses de edad
  - No se aisla microorganismo
  - Buena respuesta inicial a antibióticos orales
- 5º episodio de otitis supurada persistente pese a tratamiento con amoxi/clav (80mg/kg/d)

No antecedentes familiares de IP.

Pruebas complementarias:

- Frotis: Leuc 13030; N: 6120; L: 5200; Hb: 12,1; plt: 353000
- Immunoglobulinas: IgG: 414 mg/dl ; IgA: 23 mg/dl ; IgM: 60mg/dl
- MBL 3000 ng/ml (normal >1300)

Tratamiento:

- Timpanostomía bilateral

Seguimiento:

- Mejoría clínica notable

Timpanostomía +/- adenoidectomía
Prevención de recurrencias de OMA: ECA

Kujala *et al*, PIDJ 2012

Fundamento:

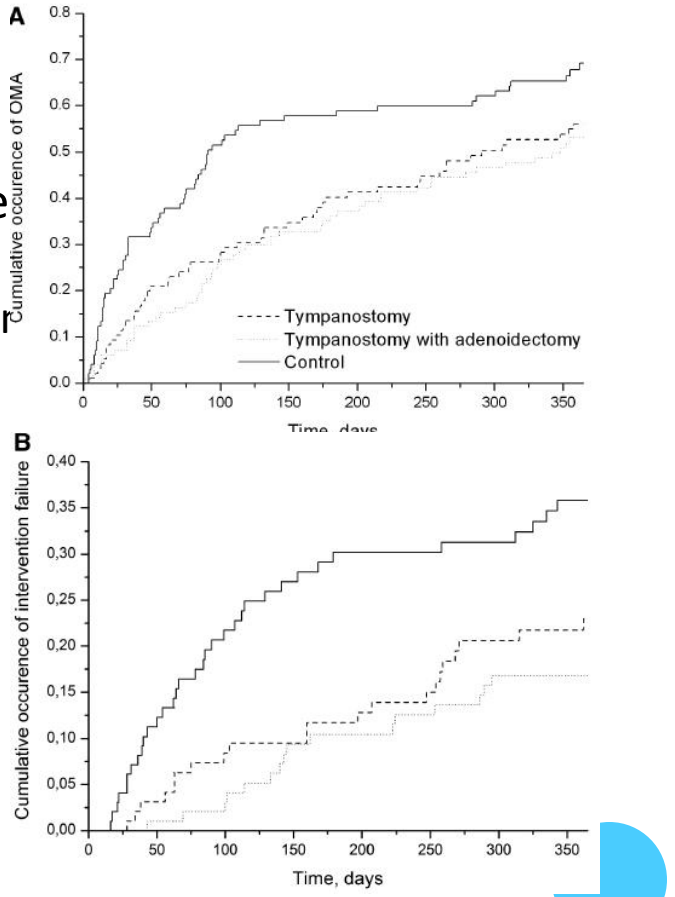
La prevencion de la OMA recurrente, especialmente entre niños pequeños sigue siendo controvertida.

Métodos

300 niños (de 10 meses a 2 años) conn OMA recurre

- Grupo 1: Tubos de timpanostomía
- Grupo 2: Tubos de timpanostomía + adenoidector
- Grupo 3: Nada

Seguimiento de 12 meses.



Resultados:

IF (2 OMA 2/12 ó 3 en 6/12, efusion 2/12)

- Grupo 1: 21% de casos (p=0.04)
- Grupo 2: 16% de casos (p= 0.004)
- Grupo 3: 34% de casos

Conclusiones:

Timpanostomía +/- adenoidectomía puede prevenir la OMA recurrente en niños < 2 años.

Caso clínico (3)

- Varón de 16 meses
- Antecedentes personales
  - IRA recurrentes y de oídos desde los 6 meses de edad
  - Diarrea
  - No AF de IP

- Presentación clínica
  - Abscesos perianales
  - Lesion cutánea maculo-papular con necrosis central.

Caso clínico (3)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Ninguna

b) Hemograma y frotis de herida

c) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

d) b+c

Caso clínico (3)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Ninguna

b) Hemograma y frotis de herida

c) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

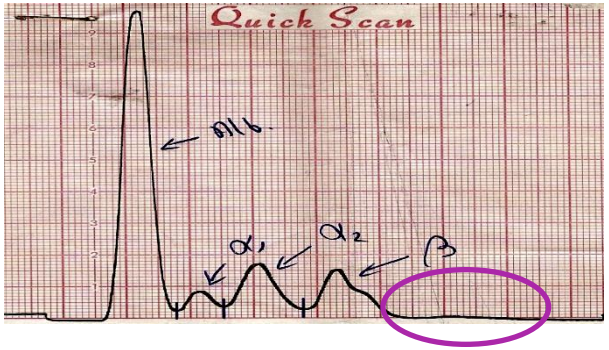
d) b+c

Caso clínico (3)

- Pruebas iniciales
  - Neutropenia (100/mm^3)
  - Cultivo: *Pseudomonas aeruginosa*
- Tratamiento
  - Antib i.v durante 14 días ➔ buena respuesta clínica
- Algo mas???

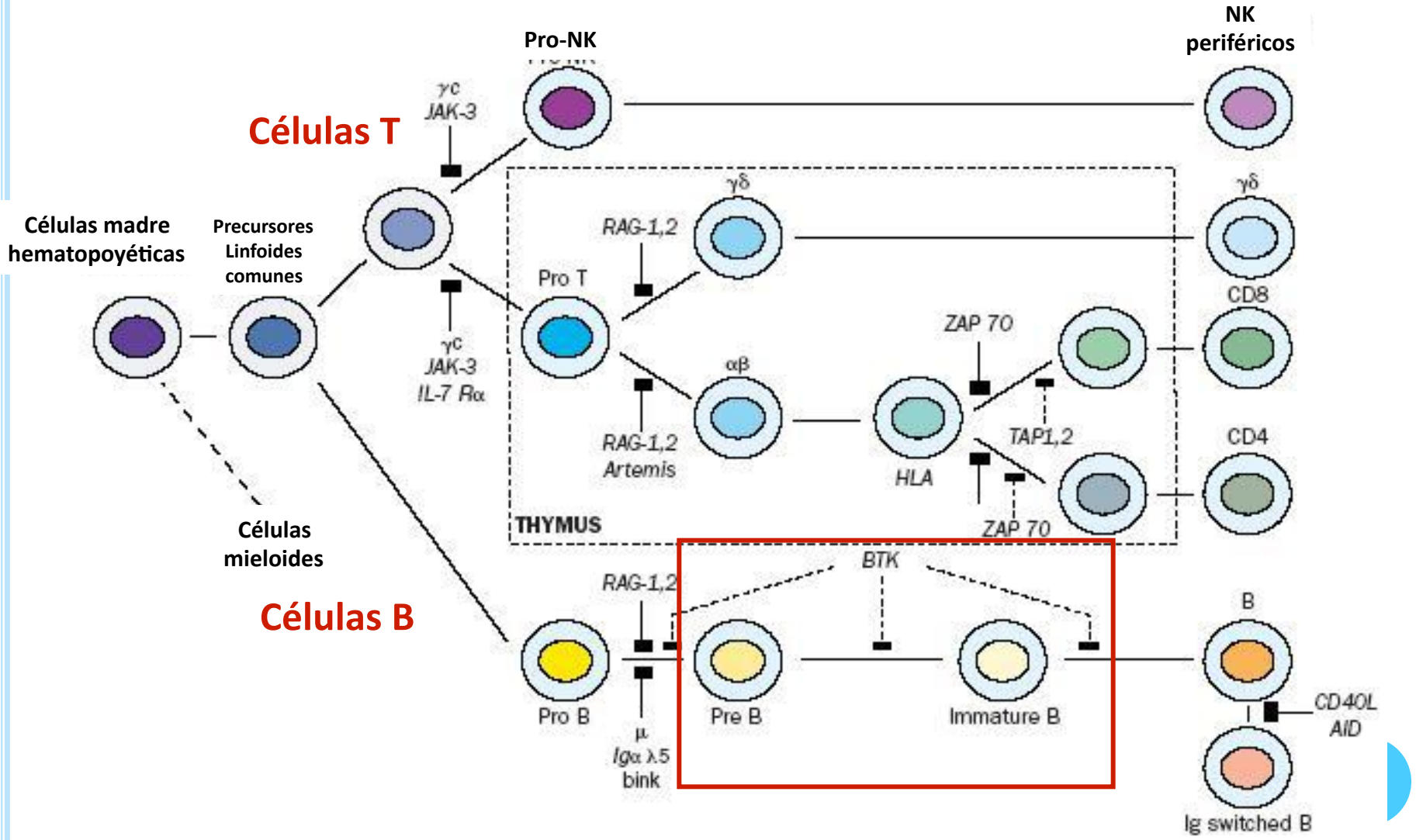
Caso clínico (3)

- Pruebas posteriores
  - Immunoglobulinas:
    - Niveles indetectables de Ig G, A y M
  - Subpoblaciones linfocitarias:
    - Ausencia de células B
  - Estudio molecular:
    - No hay expresión BTK (Bruton's tyrosine kinase)
    - Estudio genético confirma mutación en BTK
- Diagnóstico
  - **Agammaglobulinemia asociada a cromosoma X (XLA)**
    - 1:100.000
    - Células B periféricas <2%
    - Defecto de maduración de células B
- Tratamiento
  - Tratamiento sustitutivo con Inmunoglobulinas i.v. de por vida.

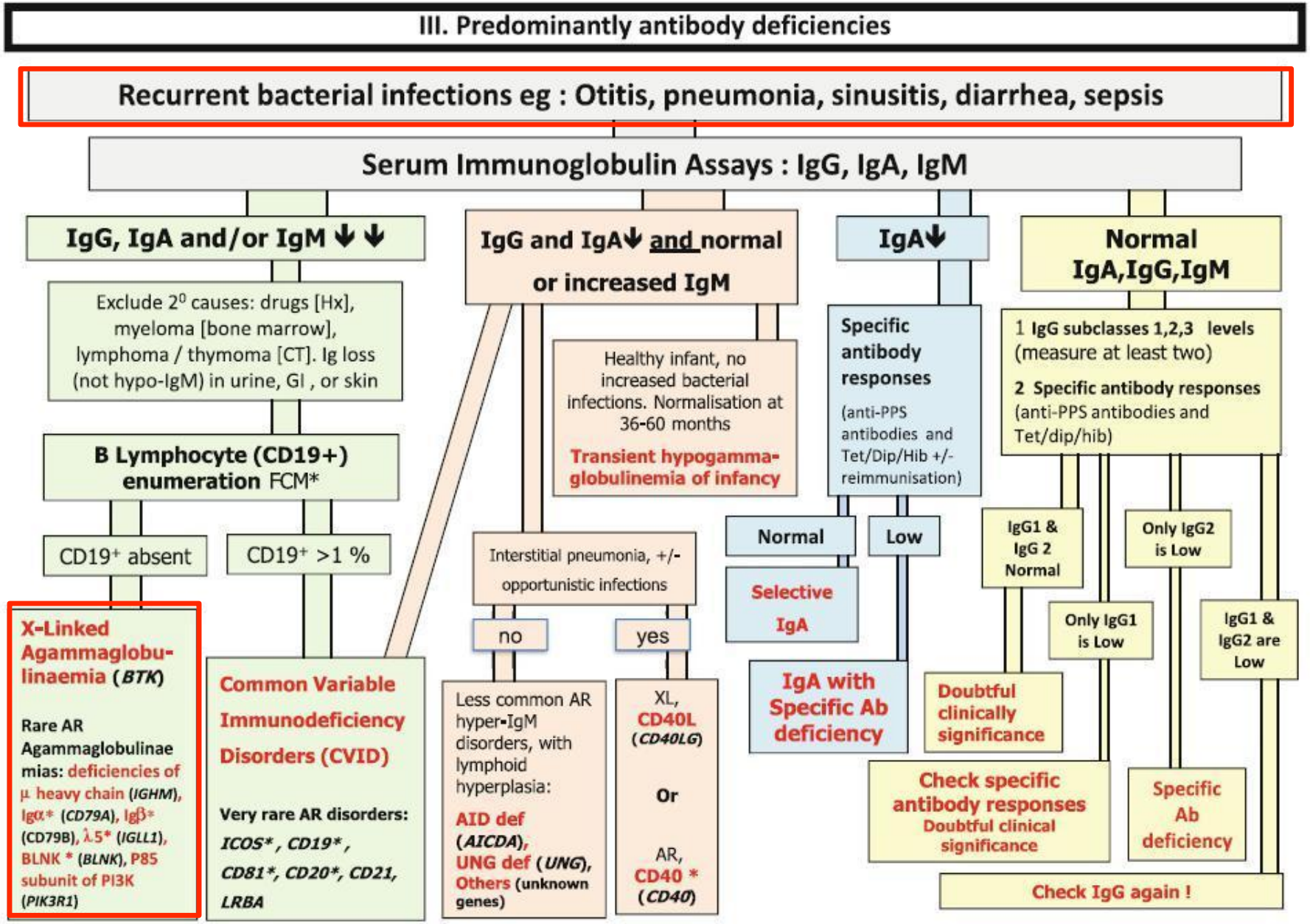


Total prots	5,8 g/dl	
Alb	63%	3,2 g/dl
α_1	6 %	0,3 g/dl
α_2	14 %	0,7 g/dl
β	13 %	0,7 g/dl
γ	2 %	0,1 g/dl

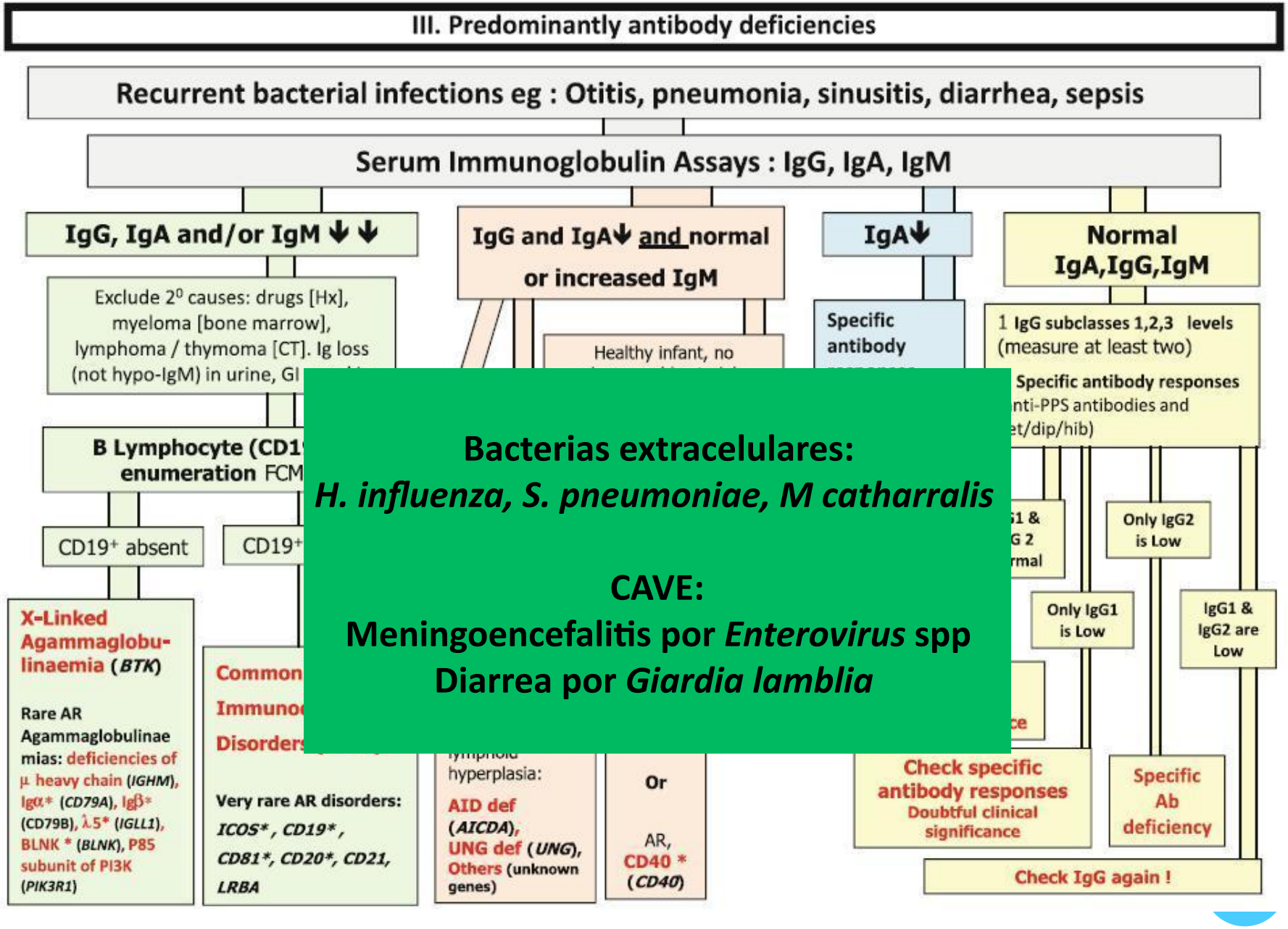
Inmunodefciencia de células B



Fisher et al, *Lancet* 2001



Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013



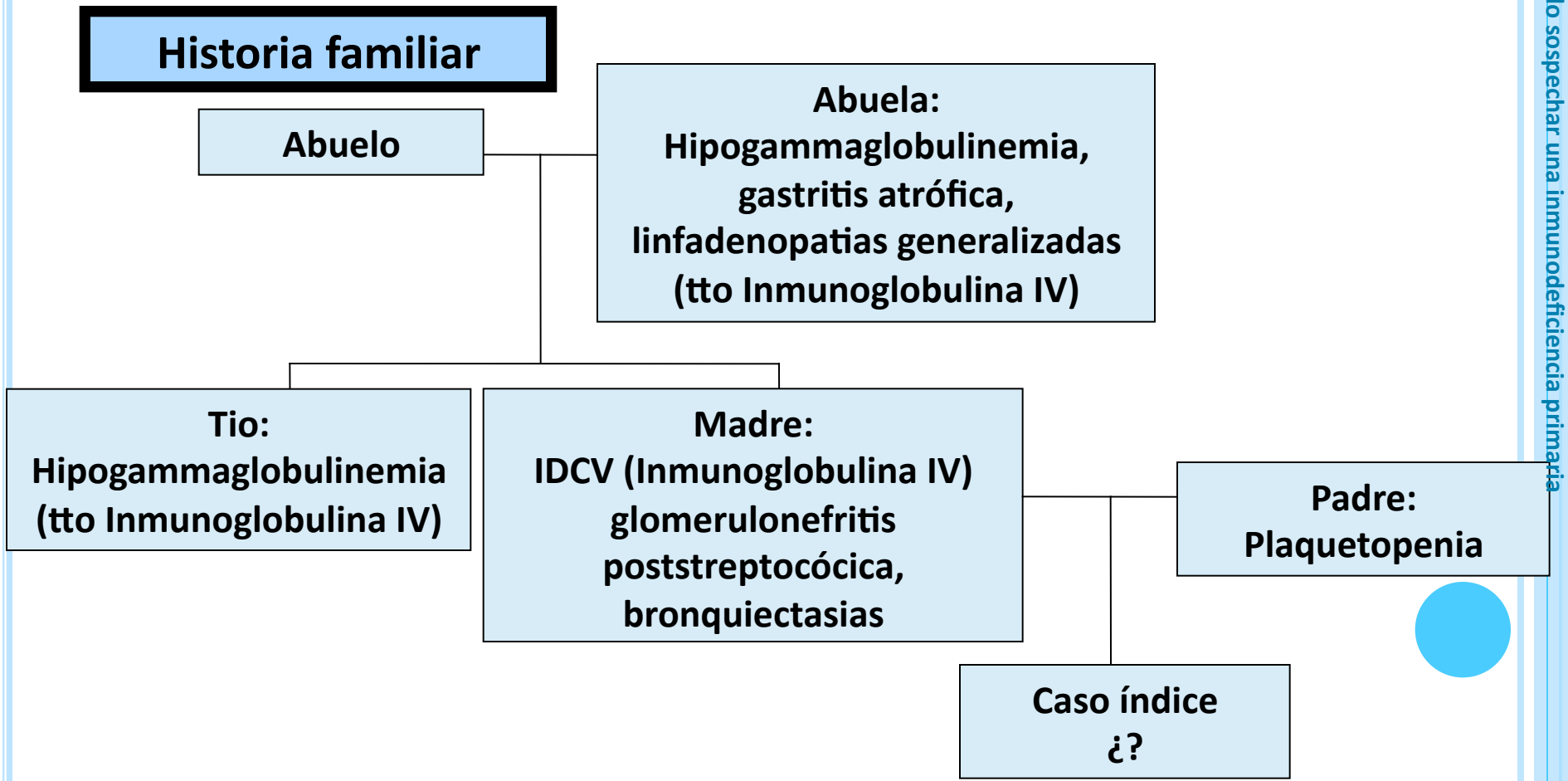
Bacterias extracelulares:
H. influenza, S. pneumoniae, M catharralis

CAVE:
Meningoencefalitis por *Enterovirus* spp
Diarrea por *Giardia lamblia*

Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013

Caso Clínico (4)

- **Varón de 12 meses**
  - Pobre ganancia ponderal (< Percentil 10)
  - Diarrea con aislamiento de *Giardia lamblia*
  - ITU y OMA de repetición



Caso Clínico (4)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Ninguna

b) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

c) Niveles de MBL levels y respuesta vacunal

d) Estudio genético de la familia

e) b+c+d

Caso Clínico (4)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Ninguna

b) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

c) Niveles de MBL levels y respuesta vacunal

d) Estudio genético de la familia

e) b+c+d

Caso Clínico (4)

- Resultados:

- Hemograma: normal
  - IgG 416 mg/dl, IgA 17 mg/dl, IgM 56 mg/dl.
  - MBL >4000 ng/ml
  - Buena respuesta a *H. influenzae* y *S. pneumoniae*
  - **Niveles de «switched memory B-cells» (<2%)**

Caso Clínico (4)

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

a) Niño sano

b) Hipogammaglobulinemia transitoria

c) Agammaglobulinemia (p. ej. Enfermedad de Bruton)

d) Inmunodeficiencia común variable

e) Déficit selectivo de IgA

Caso Clínico (4)

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

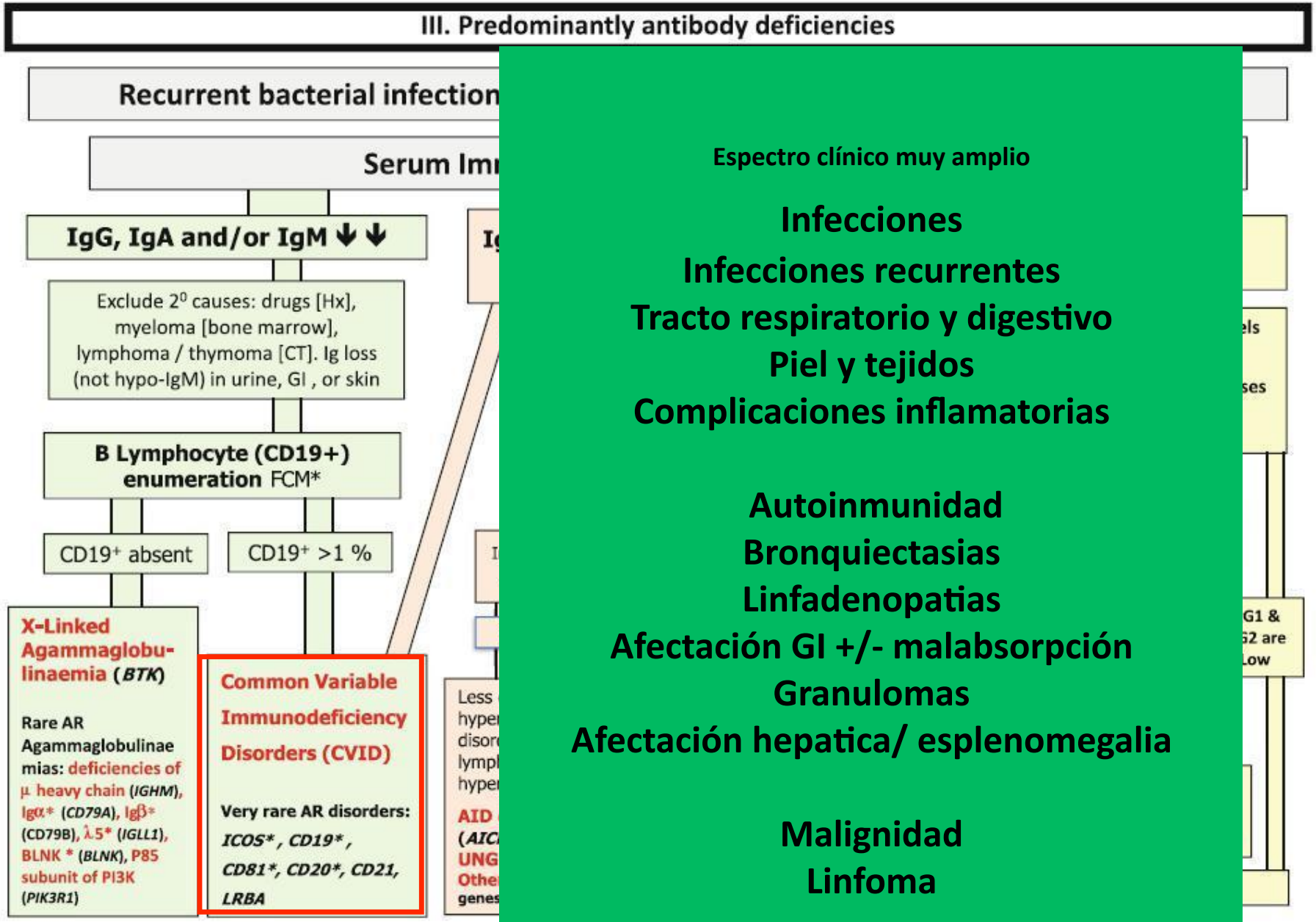
a) Niño sano

b) Hipogammaglobulinemia transitoria

c) Agammaglobulinemia (p. ej. Enfermedad de Bruton)

d) **Inmunodeficiencia común variable**

e) Déficit selectivo de IgA



Espectro clínico muy amplio

Infecciones
Infecciones recurrentes
Tracto respiratorio y digestivo
Piel y tejidos
Complicaciones inflamatorias

Autoinmunidad
Bronquiectasias
Linfadenopatias
Afectación GI +/- malabsorpción
Granulomas
Afectación hepatica/ esplenomegalia

Malignidad
Linfoma

Modern Trends in Infectious Diseases and Immunology

Boushra et al, J Clin Immunol. 2013

Caso Clínico (4)

¿QUÉ MEDIDA(S) ES/SON FUNDAMENTAL(ES) PARA UN MANEJO ADECUADO?

a) Profilaxis con azitromicina

b) Profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol

c) Substitución con Inmunogobulinas IV (mensual) o SC (semanal)

d) Inmunosupresión (p.ej. Corticoides)

Caso Clínico (4)

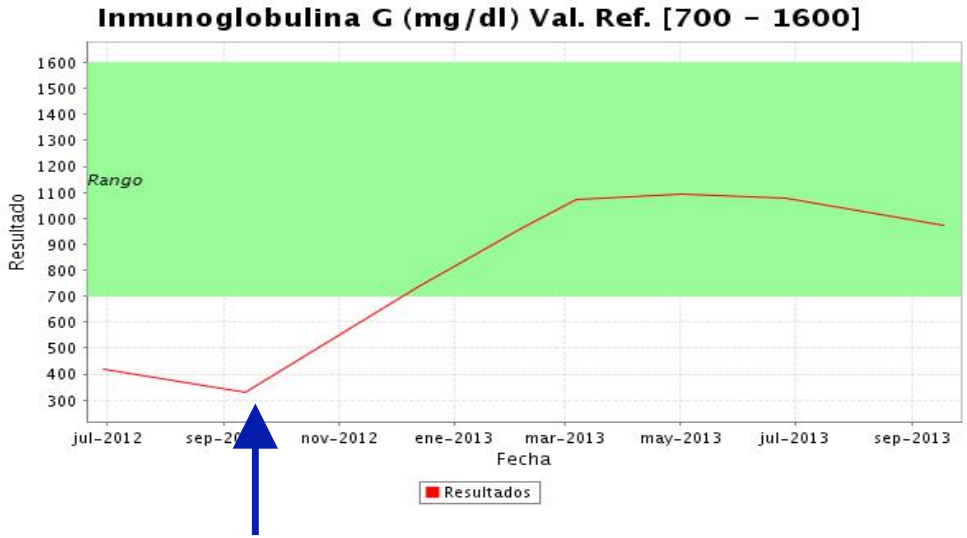
¿QUÉ MEDIDA(S) ES/SON FUNDAMENTAL(ES) PARA UN MANEJO ADECUADO?

a) Profilaxis con azitromicina

b) Profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol

c) Substitución con Inmunogobulinas IV (mensual) o SC (semanal)

d) Inmunosupresión (p.ej. Corticoides)



Caso Clínico (4)

- Repuesta clínica:
  - Recuperación ponderal (11.1 kg, Percentil 25)
  - No más infecciones respiratorias
  - Episodio aislado de GEA por *Salmonella* non typhi

- Resultados de estudio genético de IDCV familiar pendiente (Universidad Leipzig)

- Resumen
  - El diagnóstico de IDCV en pediatría es difícil
  - Necesitamos una clasificación específica para la población pediátrica

Caso clínico (5)

Varón de 12 meses

- Otitis desde los 6 meses (Citrobacter *spp*, proteus *spp*)
- Buena respuesta a tratamiento oral con antibióticos
- Recurrencia de forma mensual con otitis bilateral
- No AF de IP

Caso clínico (5)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Hemograma con frotis de sangre periférica

b) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

c) Derivación a consulta especializada (ORL y/o Infectología)

d) Estudio genético de la familia

e) a+b

Caso clínico (5)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Hemograma con frotis de sangre periférica

b) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

c) Derivación a consulta especializada (ORL y/o Infectología)

d) Estudio genético de la familia

e) a+b

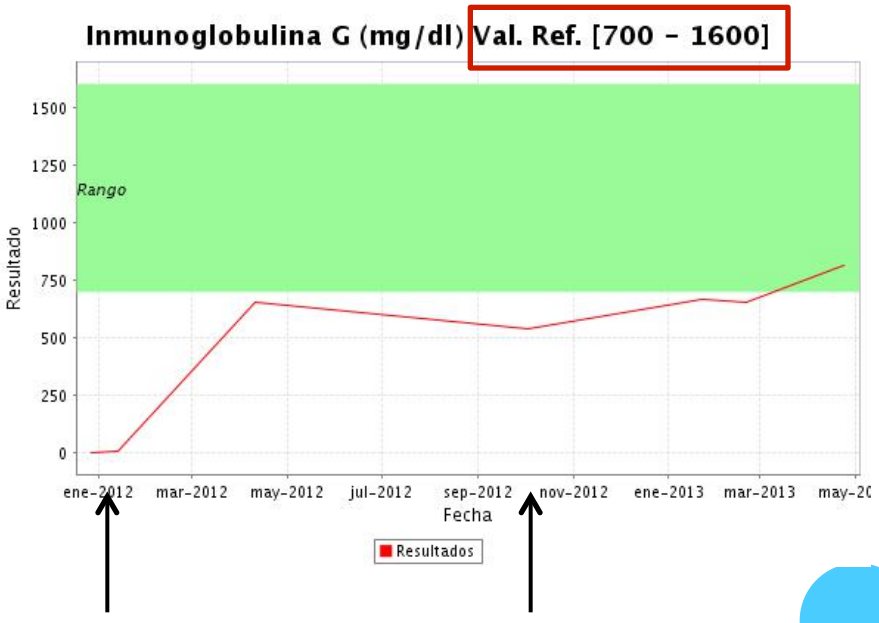
Caso clínico (5)

Frotis sangre periférica : normal

- Immunoglobulinas: IgG 2.7mg/dl, IgA<10mg/dl, IgM 15mg/dl

LYMPHOCYTE COUNT(Cells/ul)	3222
CD3+ T- cells	2846
CD4+ T-cells	1723
CD8+ T-cells	1133
CD19+ B-cells	0
CD16+CD3-NK-cells	232
% CD3+ T- cells	91.9
% CD4+ T- cells	53
% CD8+ T- cells	34.87
% CD19+ B-cells	0
% NK-cells	7.49

Expresion de BTK: muy reducida
Madre portadora



Diagº IVIG (500mg/kg/mes)

Aumento de dosis IVIG a 600mg/kg/mes

Caso clínico (5)

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

a) Neutropenia cíclica

b) Hipogammaglobulinemia transitoria

c) Agammaglobulinemia (p. ej. Enfermedad de Bruton)

d) Inmunodeficiencia común variable

e) Déficit selectivo de IgA

Caso clínico (5)

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

a) Neutropenia cíclica

b) Hipogammaglobulinemia transitoria

c) Agammaglobulinemia ligado a cromosoma X (Bruton)

d) Inmunodeficiencia común variable

e) Déficit selectivo de IgA

Caso clínico (5)

¿QUÉ MEDIDA(S) ES/SON FUNDAMENTAL(ES) PARA UN MANEJO ADECUADO?

a) Profilaxis con azitromicina

b) Profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol

c) Substitución con Inmunogobulinas IV (mensual) o SC (semanal)

d) Tratamiento precoz de infecciones pulmonares

e) c+d

Caso clínico (5)

¿QUÉ MEDIDA(S) ES/SON FUNDAMENTAL(ES) PARA UN MANEJO ADECUADO?

a) Profilaxis con azitromicina

b) Profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol

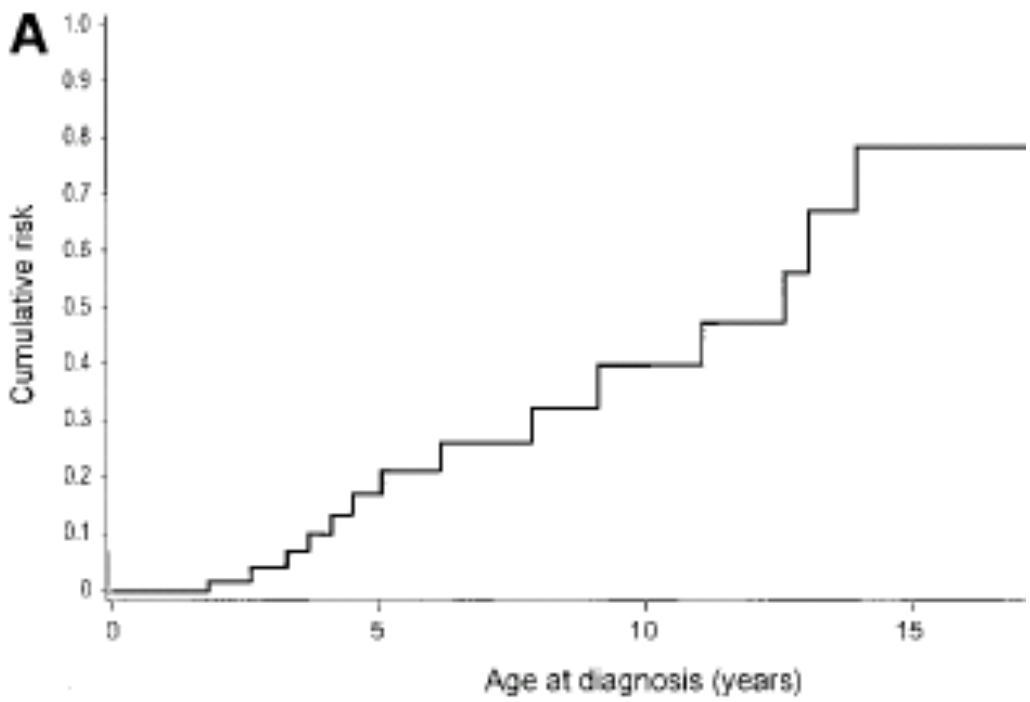
c) Substitución con Inmunogobulinas IV (mensual) o SC (semanal)

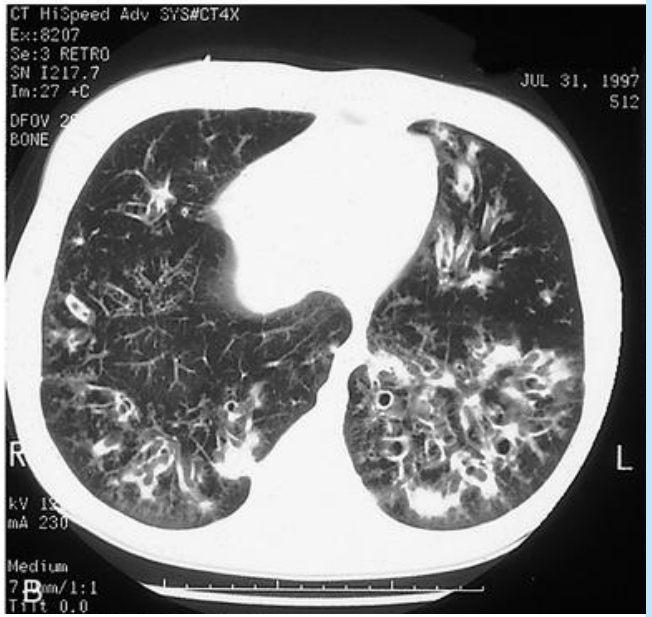
d) Tratamiento precoz de infecciones pulmonares

e) c+d

Linfopenias B congénitas severas

Riesgo de desarrollar bronquiectasias vs edad del diagnóstico de XLA





Un diagnóstico precoz reduce el riesgo de enfermedades pulmonares crónicas

Plebani et al., Clin Immunol 2002

Caso clínico (6)

- Niño de 2 meses

- **Antec. personales**
  - Embarazo y parto normales
  - Periodo neonatal sin incidencias
  - Diarrea y fallo de medro a partir de los 5 semanas de vida
  - No AF de IP

- **Presentación clínica en urgencias**
  - Disnea, fallo respiratorio
  - Fiebre
  - UCI-P

Caso clínico (6)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Radiografia de tórax y hemograma

b) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

c) Niveles de MBL, respuesta vacunal y ecocardiografia urgente

d) Cribado infeccioso (hemocultivo, VRS,…)

e) a+b+d

Caso clínico (6)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Radiografia de tórax y hemograma

b) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

c) Niveles de MBL, respuesta vacunal y ecocardiografia urgente

d) Cribado infeccioso (hemocultivo, VRS,…)

e) a+b+d

Rx tórax:

- Ausencia de timo

Hemograma:

- Linfopenia (1300/mm³)

- Lavado bronco-alveolar
  - *VRS y B. pertussis* negativo
  - CMV y *PJP* negativo

Subpoblaciones linfocitarias

- Linfocitos 864 /mm³
- **Células T: CD3 10**
  - **CD4 6**
  - **CD8 10**
- Células B: CD19 577
- Células NK: CD16 64

Caso clínico (6)

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

a) Infección VIH

b) Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)

c) Agammaglobulinemia ligado a cromosoma X (Bruton)

d) Inmunodeficiencia común variable

e) Bronquiolitis severa VRS-

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

a) Infección VIH

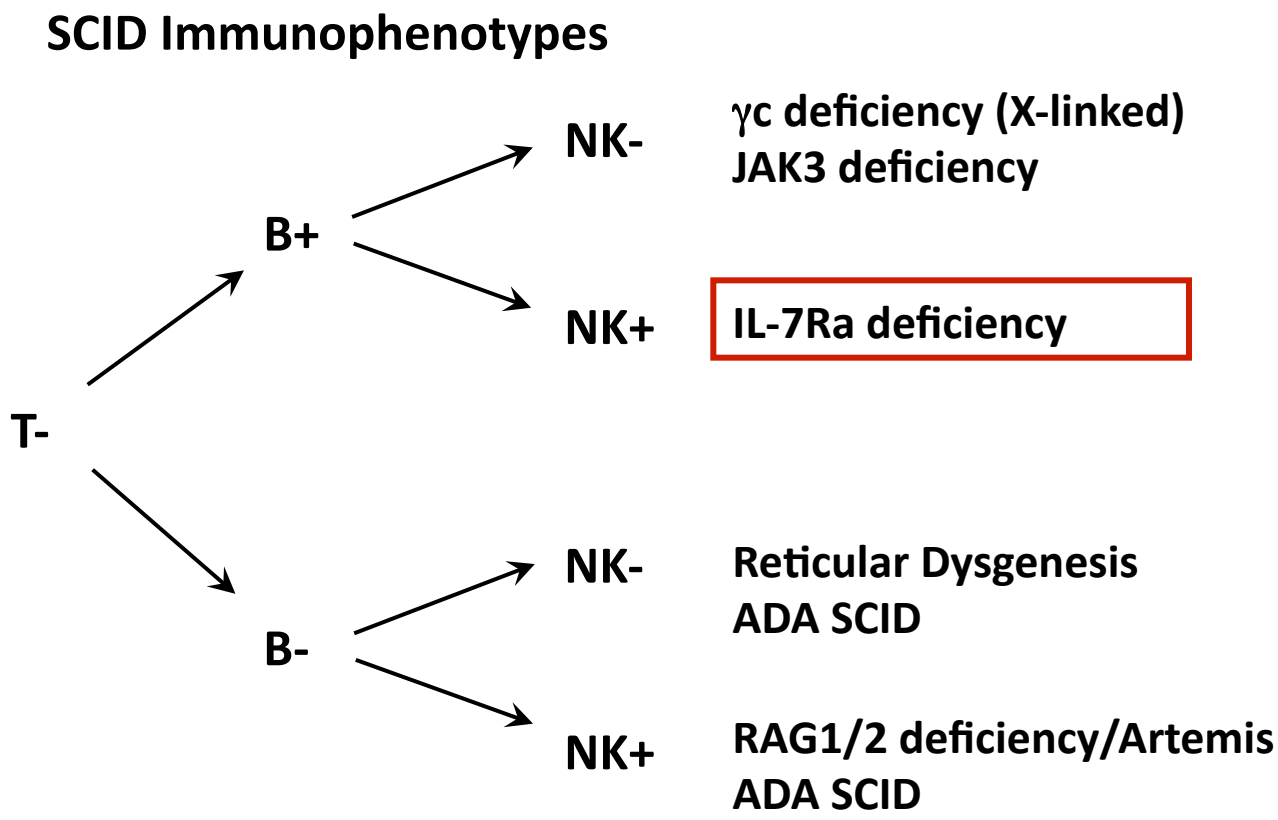
b) Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)

c) Agammaglobulinemia ligado a cromosoma X (Bruton)

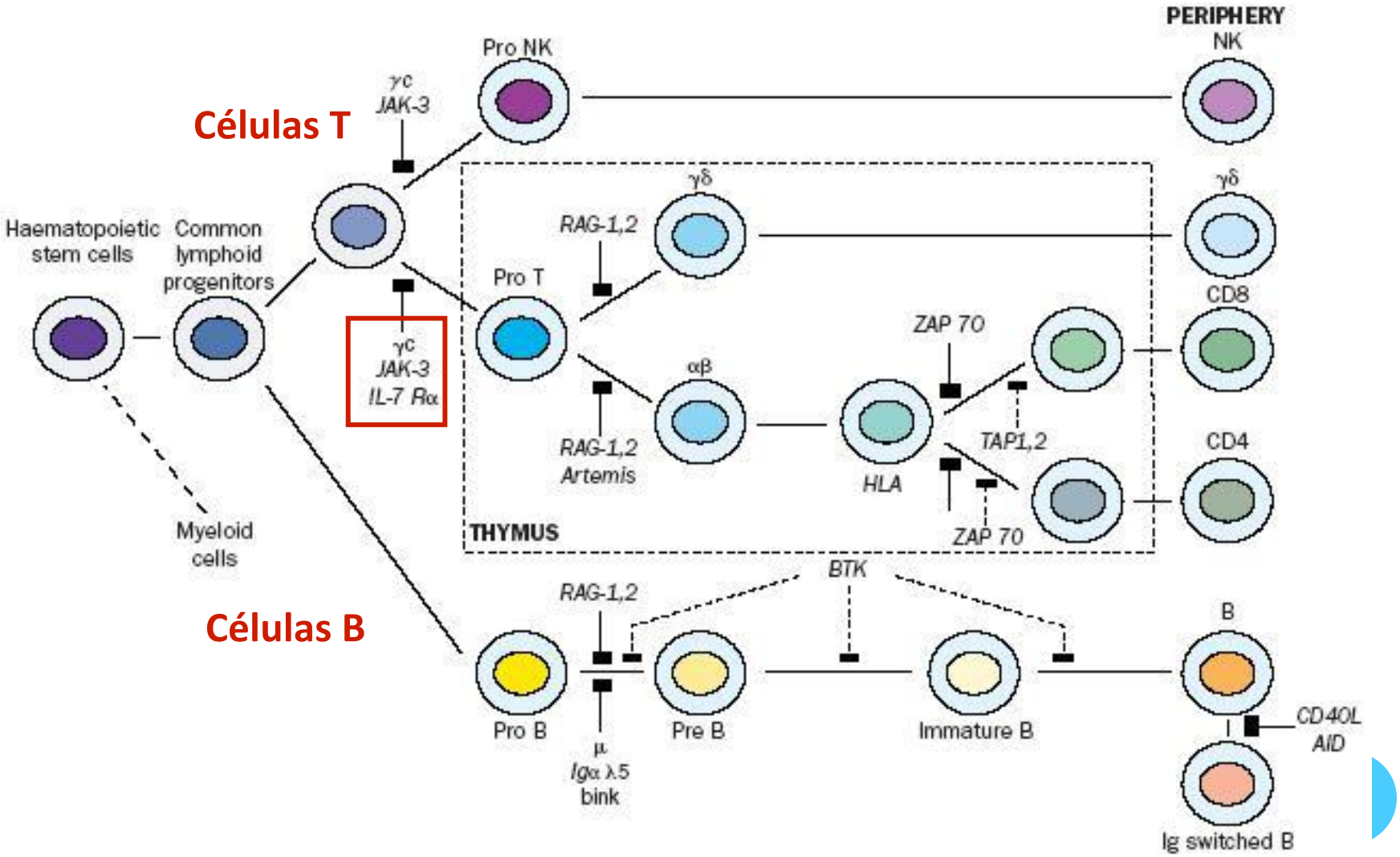
d) Inmunodeficiencia común variable

e) Bronquiolitis severa VRS-

Diagnóstico: **T-B+NK+ SCID**



Inmunodeficiencia de células T



Fisher et al, *Lancet* 2001

Caso clínico (6)

¿QUÉ MEDIDA(S) ES/SON FUNDAMENTAL(ES) PARA UN MANEJO ADECUADO?

a) Contactar y derivar de forma urgente a servicio especializado

b) Profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol y antifúngica

c) Substitución con Inmunogobulinas

d) Aislamiento respiratorio

e) Evitar vacunas vivas (p. ej. Rotavirus)

¿QUÉ MEDIDA(S) ES/SON FUNDAMENTAL(ES) PARA UN MANEJO ADECUADO?

a) Contactar y derivar de forma urgente a servicio especializado

b) Profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol y antifúngica

c) Substitución con Inmunogobulinas

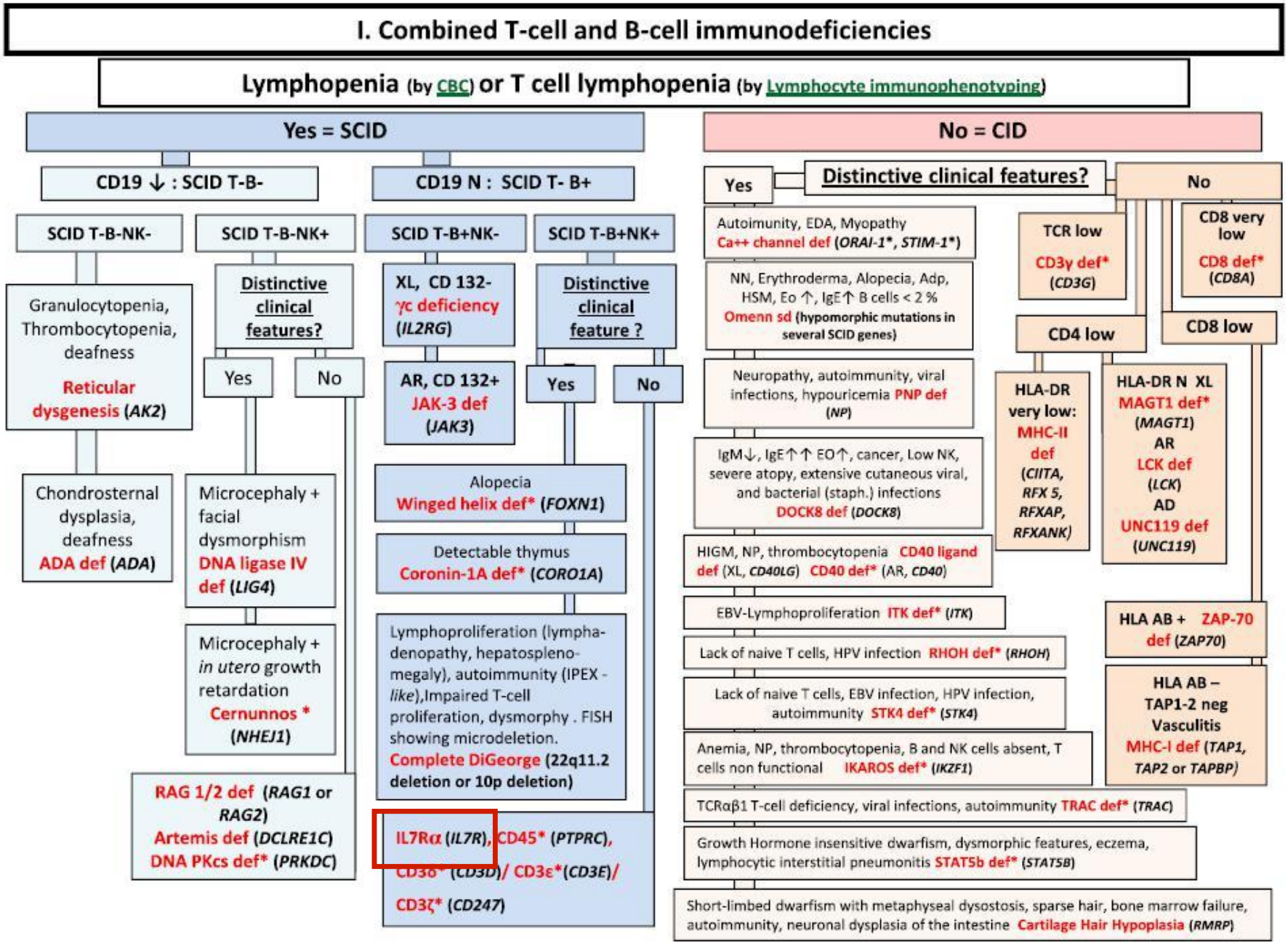
d) Aislamiento respiratorio

e) Evitar vacunas vivas (p. ej. Rotavirus)

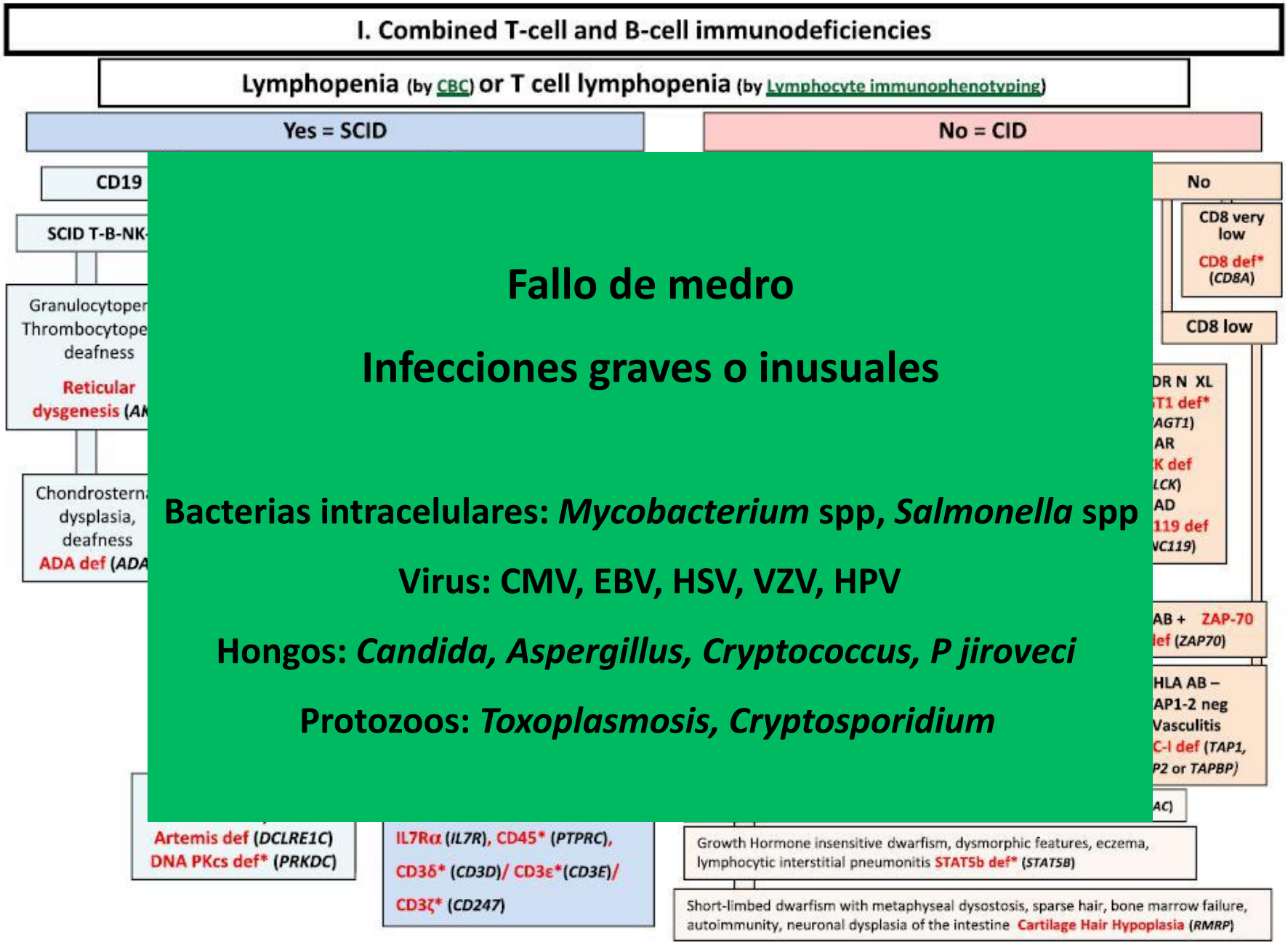
La mera sospecha de una Inmunodeficiencia combinada severa es una emergencia pediátrica

Evolución

- Trasplante cordón umbilical
- Fallo del injerto
- Fallece por diseminación infección x adenovirus



Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013



Fallo de medro

Infecciones graves o inusuales

Bacterias intracelulares: *Mycobacterium* spp, *Salmonella* spp

Virus: CMV, EBV, HSV, VZV, HPV

Hongos: *Candida, Aspergillus, Cryptococcus, P jiroveci*

Protozoos: *Toxoplasmosis, Cryptosporidium*

Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013

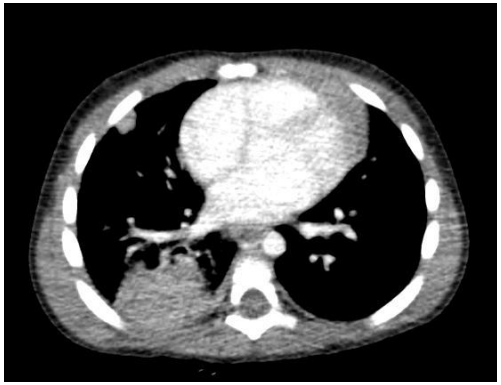
Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS): una emergencia pediátrica

1. Aislamiento
2. Profilaxis con TRM-SMX y fluconazol, immunoglobulinas i.v. /3 semanas para mantener niveles de IgG > 800mg/dl
3. No administrar vacunas de virus vivos (NO ROTAVIRUS!!!)
4. Transfusiones con sangre irradiada y CMV (-)
5. Optimizar estado nutricional
6. Estudios inmunológicos (fenotipo y genotipo) para confirmar el diagnóstico
7. Tratamiento curativo:
   - Trasplante progenitores hematopoyéticos
   - Terapia génica

Caso clínico (7)

Varón de 21 meses

- No AF de IP
- Historia de 4 semanas con fiebre y neumonía
- Respuesta escasa a amoxicilina y cefotaxima
- No distress respiratorio



- Frotis periférico: normal (neutrófilos: $6.9x10^9$/l)
- **PCR 147mg/l, VSG 115mm/h**

TAC tórax: Consolidación LID y adenopatías hiliares

Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM): NORMALES

Subpoblaciones linfocitarias: NORMALES

Caso clínico (7)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Mantoux, test VIH y serología de neumonía atípica

b) Iniciar Imipenem y repetir TAC en 1 mes

c) Repetir inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

d) Lavado bronco alveolar

e) a+d

Caso clínico (7)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA SOLICITARÍAS?

a) Mantoux, test VIH y serología de neumonía atípica

b) Iniciar Imipenem y repetir TAC en 1 mes

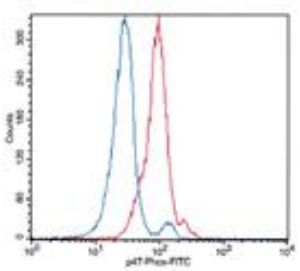
c) Repetir inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

d) Lavado bronco alveolar

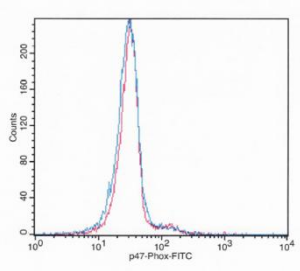
e) a+d

Caso clínico (7)

- VIH negativo
- Serologia: micoplasma pneumoniae 1:240, resto normal
- Mantoux: 3mm a las 48 horas
- LBA: negativo para bacterias, hongos, CMV y Pneumocistis jiroveci
- FNA: 15 incubación durante 15 días
  - *Burkholderia cepacia*
- Estudios inmunológicos
  - Burst test: ausente, reducidos en madre y padre
- Ausencia de expresión de p47phox



p47^{phox} Expression Control (father)



p47^{phox} Expresión paciente

Caso clínico (7)

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

a) Neumonía atípica por *M pneumoniae*

b) Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

c) Tuberculosis pulmonar

d) Inmunodeficiencia común variable

e) Neumonía nosocomial

Caso clínico (7)

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?

a) Neumonía atípica por *M pneumoniae*

b) Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

c) Tuberculosis pulmonar

d) Inmunodeficiencia común variable

e) Neumonía nosocomial

Caso clínico (7)

¿QUÉ MEDIDA(S) ES/SON FUNDAMENTAL(ES) PARA UN MANEJO ADECUADO?

a) Profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol y azitromicina

b) Substitución con Inmunogobulinas IV (mensual) o SC (semanal)

c) Profilaxis antifúngica y trimetoprim- sulfametoxazol

d) Aislamiento respiratorio

e) Azitromicina de forma prolongada

Caso clínico (7)

¿QUÉ MEDIDA ES FUNDAMENTAL PARA UN MANEJO ADECUADO?

a) Profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol y azitromicina

b) Substitución con Inmunogobulinas IV (mensual) o SC (semanal)

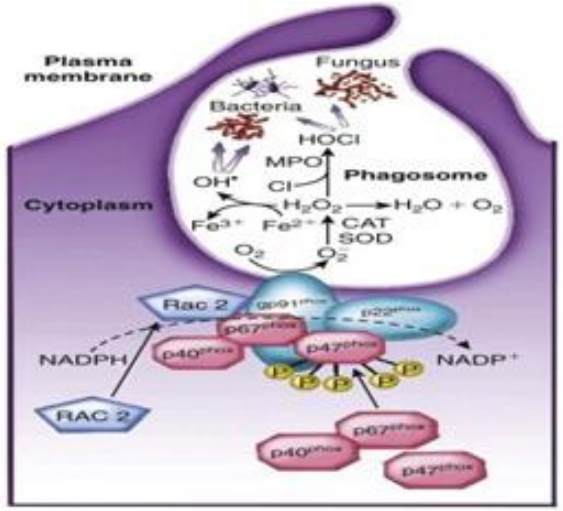
c) Profilaxis antifúngica y trimetoprim- sulfametoxazol

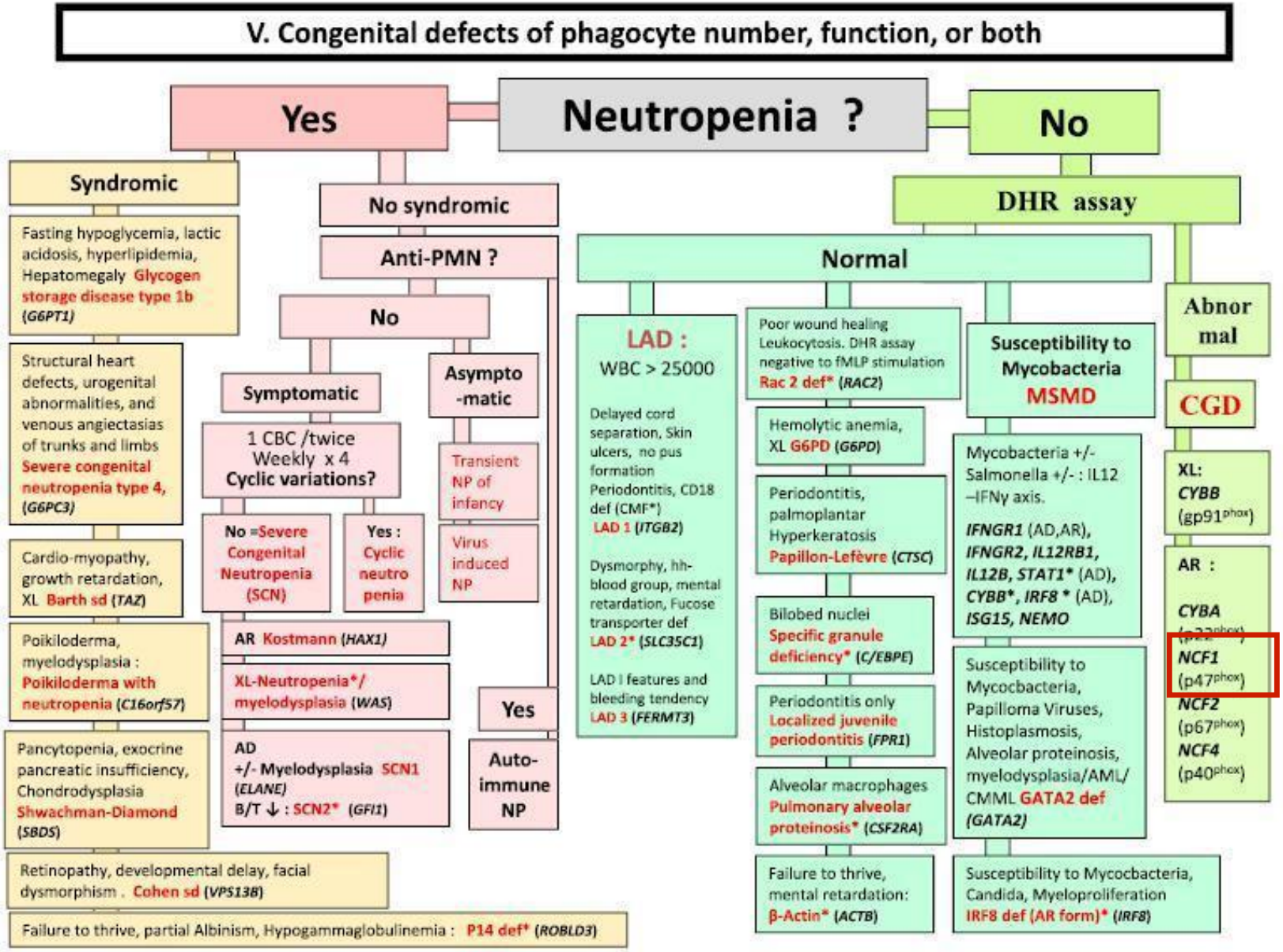
d) Aislamiento respiratorio

e) Azitromicina de forma prolongada

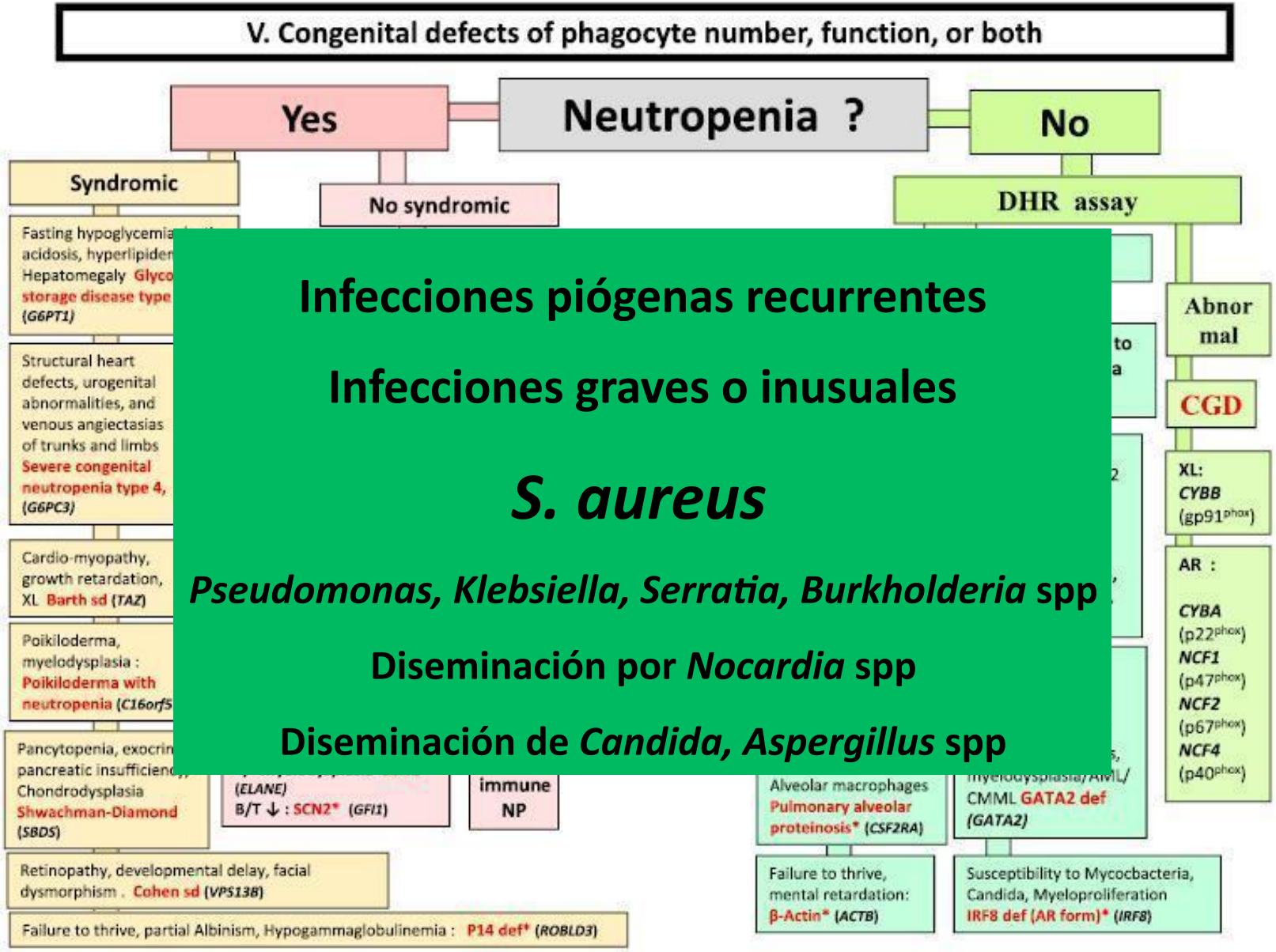
Enfermedad granulomatosa crónica (CGD)

- Una IP muy rara (1:200.000)
- Mutación del sistema NADPH oxidasa
  - Failure of oxidative burst ("killing")
  - Failure to eliminate opsono-phagocysed micro-organisms
- Organismos (Catalasa positivos)
  - *S aureus*, *Aspergillus* spp, *Nocardia* spp, *Serratia masceres, B Burkholderia cepacia*
- Burst Test (Flow cytometry)
- Alto índice de sospecha en pacientes con
  - Neumonías y mala respuesta a antibióticos
  - Infecciones cutaneas frecuentes con cultivos (+)
- Biopsias tisulares y cultivos (incubación prolongada)
  - Antibióticos de amplio espectro y antifúngicos para cubrir microorganismos catalasa (+)
- Tratamiento
  - Profilaxis antibiótica con TMP-SMX e Itraconazol disminuye la morbid¡lidad y mortalidad
  - Tratamiento curativo: HSCT o terapia génica





Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013



Infecciones piógenas recurrentes

Infecciones graves o inusuales

S. aureus

***Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Burkholderia* spp**

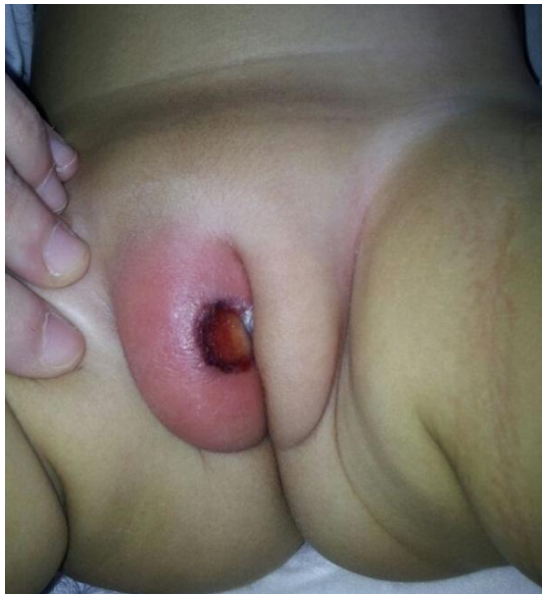
Diseminación por *Nocardia* spp

Diseminación de *Candida, Aspergillus* spp

Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013

Caso clínico (8)

- Niña de 6 meses
- No AF de IP
- Fiebre alta y lesión cutánea en zona genital
- Buen estado general



Caso clínico (8)

¿QUÉ PRUEBA(S) COMPLEMENTARIAS SOLICITARÍA(S)?

a) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

b) Hemocultivo y cultivo frotis herida

c) Hemograma

d) Radiografía de tórax y ecografía abdominal

e) b+c

Caso clínico (8)

¿QUÉ PRUEBA(S) COMPLEMENTARIAS SOLICITARÍA(S)?

a) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

b) Hemocultivo y cultivo frotis herida

c) Hemograma

d) Radiografía de tórax y ecografía abdominal

e) b+c

Neutropenia: 50cel/mm3

Cultivo de herida: *Pseudomonas aeruginosa*

Caso clínico (8)

¿QUÉ MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO SERÍA EL MÁS ADECUADO?

a) Hemograma seriado bajo sospecha de neutropenia cíclica y antibiótico profiláctico con Amox/Clav
b) Iniciar Ceftazidima IV y revisión en la consulta
c) Aspirado medula ósea y ceftazidima IV
d) Aspirado de medula ósea e inicio precoz de sustitución con inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) mensualmente
e) TAC abdominal para descartar metástasis infecciosa y ceftazidima IV

Caso clínico (8)

¿QUÉ MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO SERÍA EL MÁS ADECUADO?

a) Hemograma seriado bajo sospecha de neutropenia cíclica y antibiótico profiláctico con Amox/Clav
b) Iniciar Ceftazidima IV y revisión en la consulta
c) **Aspirado medula ósea y ceftazidima IV**
d) Aspirado de medula ósea e inicio precoz de sustitución con inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) mensualmente
e) TAC abdominal para descartar metástasis infecciosa y ceftazidima IV

Caso clínico (8)

- Tratamiento i.v. x 14 días con Ceftazidima
- Aspirado MO:
  - Neutropenia absoluta / promielocitos inmaduros

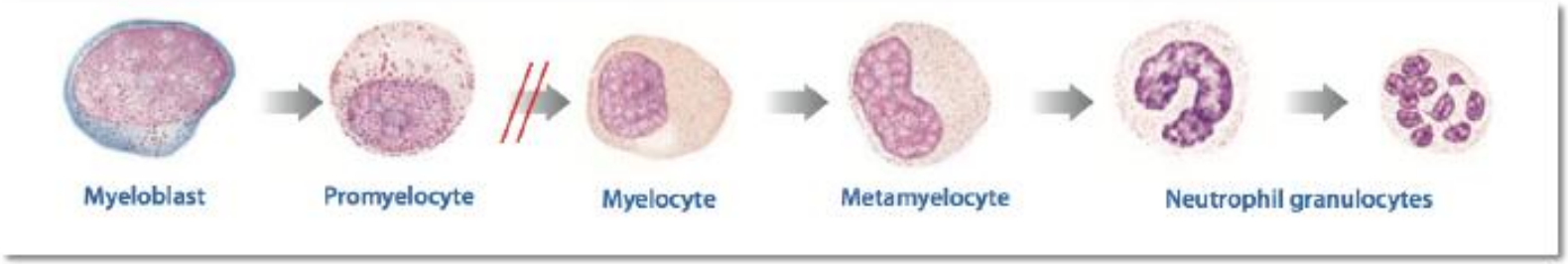
Diagnóstico: Neutropenia congénita

  - A la espera de estudio molecular

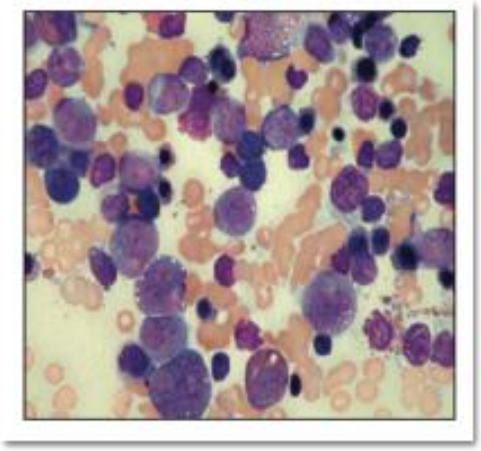
- Tratamiento:
  - Factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF)
  - HSCT (¿Trasplante células madre?/ progenitores hematopoyéticos)

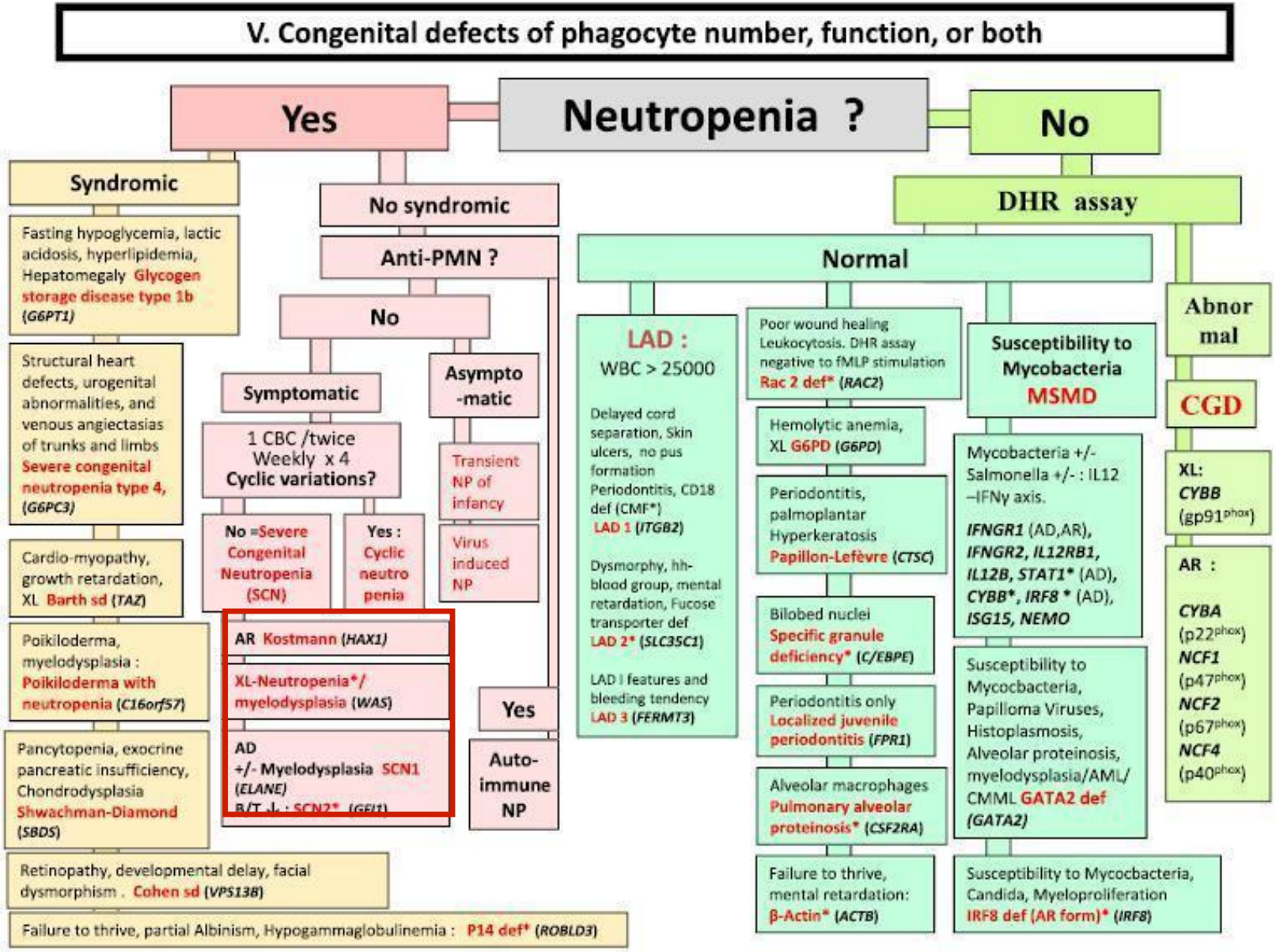
Neutropenia hereditaria

- Fallo de la médula osea que afecta a la línea mieloide.
- Neutropenia <0.5x10^9/ml desde el 1er mes de vida
- Excluir
  - Causas infecciosas, ambientales o por fármacos.
  - Neutropenia auto o allo -inmune
- Predisposicion para Síndrome mielodisplásico y Leucemia

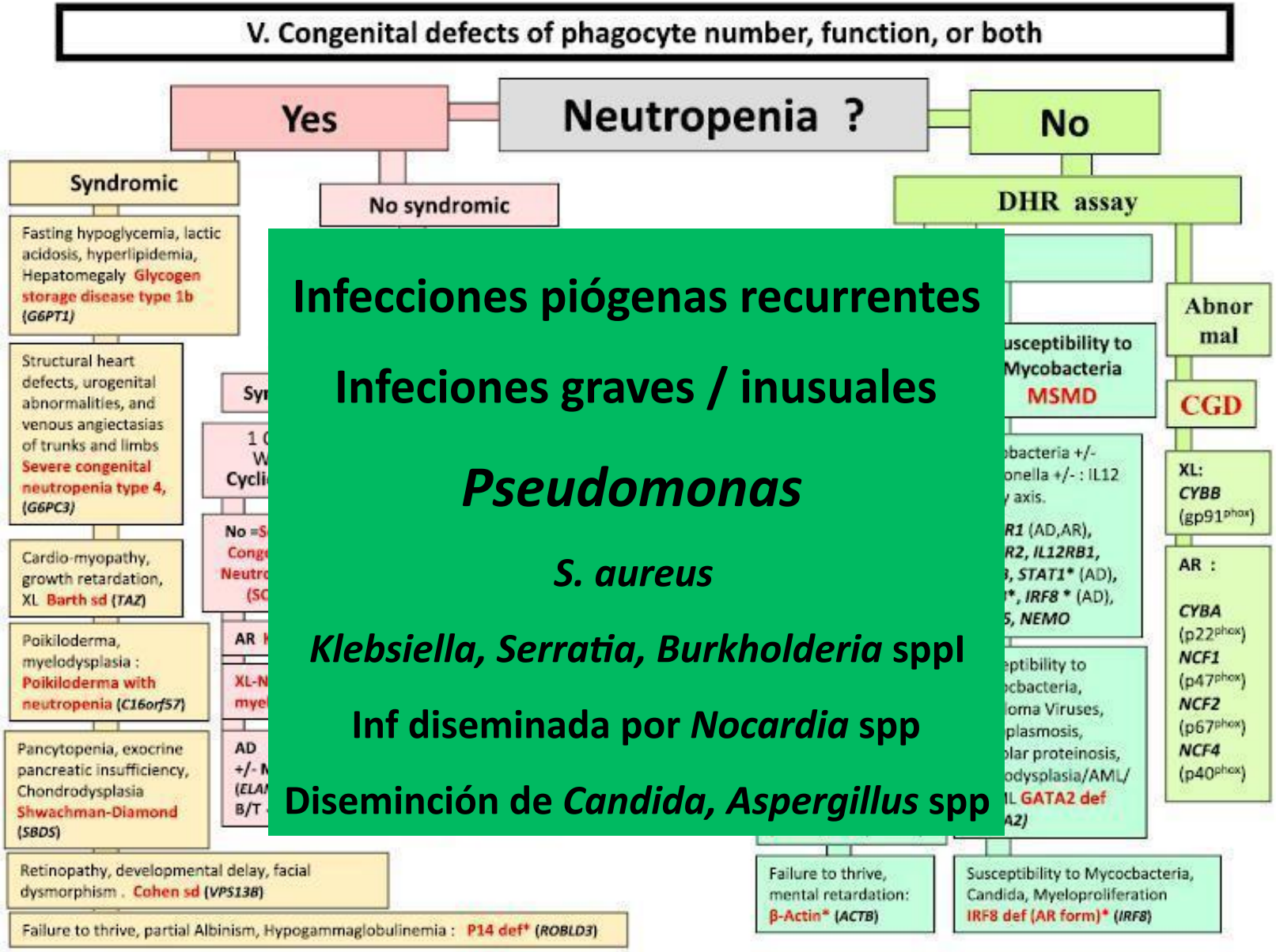


Annu Rev Immunol 2011; 29: 399





Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013



Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013

Caso clínico (9)

- Varón de 2 meses
- 2 otitis medias en último mes
- Petequias, dermatitis y sangrado rectal
- Dermatitis atópica muy rebelde

Jesus Ruiz Contrera, Hospital 12 de Octubre

Caso clínico (9)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA TE PUEDE DAR EL DIAGNÓSTICO DE FORMA INMEDIATA?

a) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

b) Interconsulta con dermatólogo con biopsia cutánea

c) Estudio de coagulación

d) Frotis de sangre periférica

e) Radiografía de tórax

Caso clínico (9)

¿QUÉ PRUEBA COMPLEMENTARIA TE PUEDE DAR EL DIAGNÓSTICO DE FORMA INMEDIATA?

a) Inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y subpoblaciones linfocitarias

b) Interconsulta con dermatólogo con biopsia cutánea

c) Estudio de coagulación

d) Frotis de sangre periférica

e) Radiografía de tórax

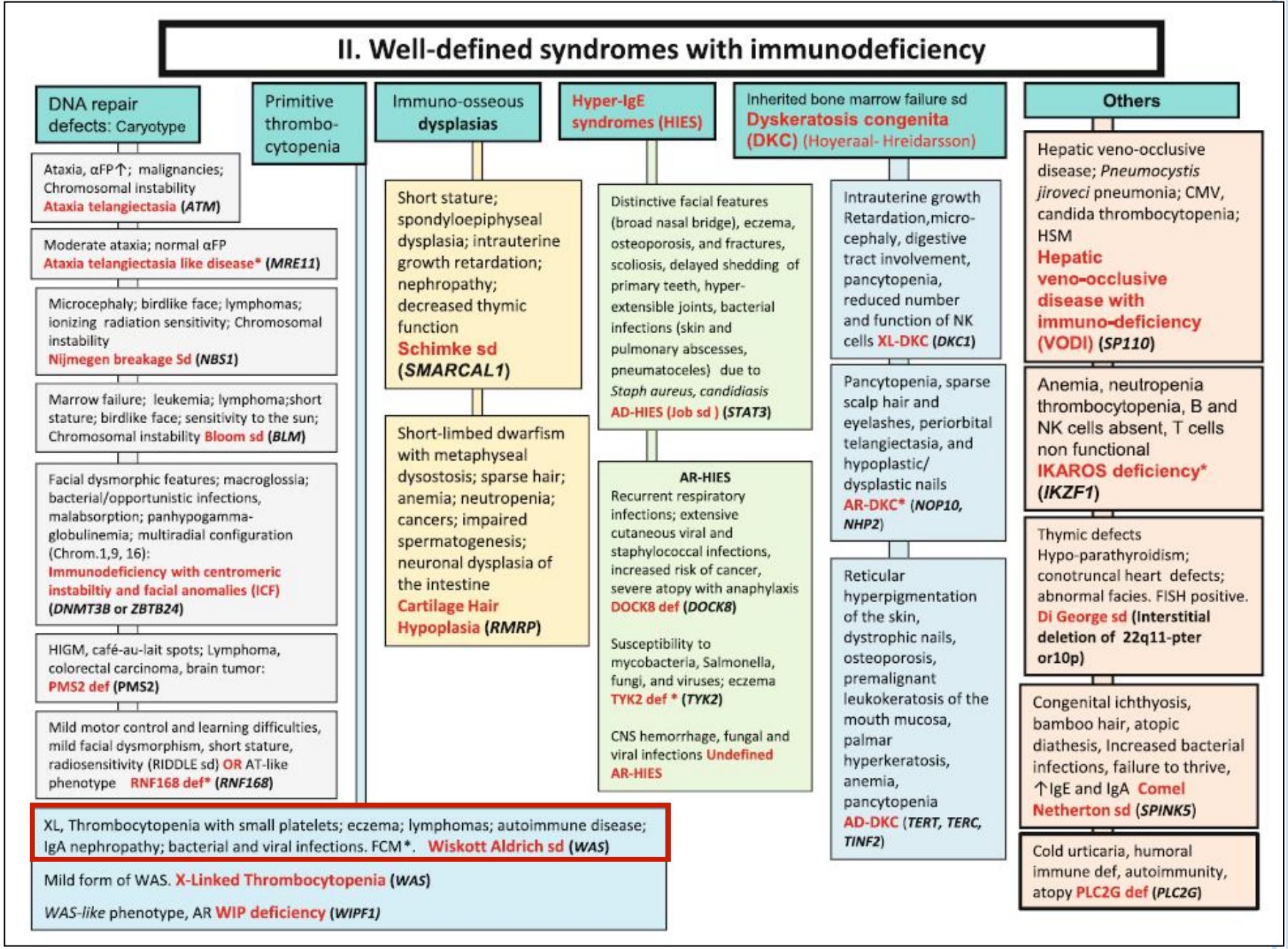
Leucocitos	16.76	x1000/µl	[3.50 - 11.40]
Hematíes	4.28	xmill/µl	[4 - 5.50]
Hemoglobina	9.7	g / dl	[11.3 - 14.7]
Hematocrito	31.6	%	[33.3 - 43.9]
VCM	73.8	fl	[73.2 - 88.8]
HCM	22.6	pg	[23.8 - 30.5]
CHCM	30.6	g / dl	[31.3 - 36.2]
RDW	17.8	%	[11.5 - 14.5]
Plaquetas	32	x1000/µl	[186 - 412]
VPM	3.8	fl	[7.2 - 10.7]
Neutrófilos	5.22	x1000/µl	[2.50 - 6.96]
Neutrófilos %	31.2	%	[40.7 - 74.4]
Linfocitos	6.30	x1000/µl	[0.80 - 2.50]
Linfocitos %	37.6	%	[14.2 - 42.7]
Monocitos	2.46	x1000/µl	[0.20 - 0.50]
Monocitos %	14.7	%	[3.7 - 9.1]
Eosinófilos	2.41	x1000/µl	[0 - 0.40]
Eosinófilos %	14.4	%	[0.5 - 6.1]

Diagnóstico: SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

- Ligado a X /1:100.000
- Proteína WAS (WASP)
  - Trombocitopenia
  - Inmunodeficiencia combinada
  - Eczema
- Presentación heterogénea
  - WAS
  - XLT
  - IXLT
  - XLN

En caso de eczema rebelde, trombopenia persistente o ITP crónica

Piensen en WAS



Bousfiha et al, J Clin Immunol 2013

Manejo del niño con infecciones recurrentes

- Evitar factores de riesgo ambientales
- Corregir o reducir factores de riesgo del huésped
- Terapia de soporte
  - Optimización del estado vacunal
    - Pneumococo, Meningococo, Influenza
  - Antibióticos profilácticos (en controversia)
  - Inmunoglobulinas
  - Tratamiento sustituvo con enzimas
  - Factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF)
  - Immunoterapia
- Tratamiento curativo
  - Trasplante progenitores hematopoyéticos
  - Terapia génica

Inmunodeficiencias primarias

- Presenten sin infecciones recurrentes ni oportunistas
- Afectación de varios órganos o sistemas
- Autoimmunidad
- Síndromes
- Dismorfias
- Frotis sanguíneo
  - Linfocitos
  - Eosinofilos
  - Plaquetas
- Dermatitis y eritrodermia < 1 mes de edad
- < 2.500 linfocitos/µl en un niño
  - **Pensar en una inmunodeficencia de células T**

Resumen (1)

- Las infecciones recurrentes son comunes en la infancia
- Las IP son raras
  - Asociadas a alta tasa de morbilidad y mortalidad
  - Infradiagnosticadas o diagnóstico tardío
  - El diagnóstico precoz permite
    - Inicio del tratamiento adecuado
    - Mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad y mortalidad
    - Consejo genético
  - Mantener un alto índice de sospecha
    - Mejorar la comunicación entre diferentes sub-especialidades.
    - Formar e incluir al pediatra general en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Resumen (2)

- Es esencial recoger bien los AF y AP

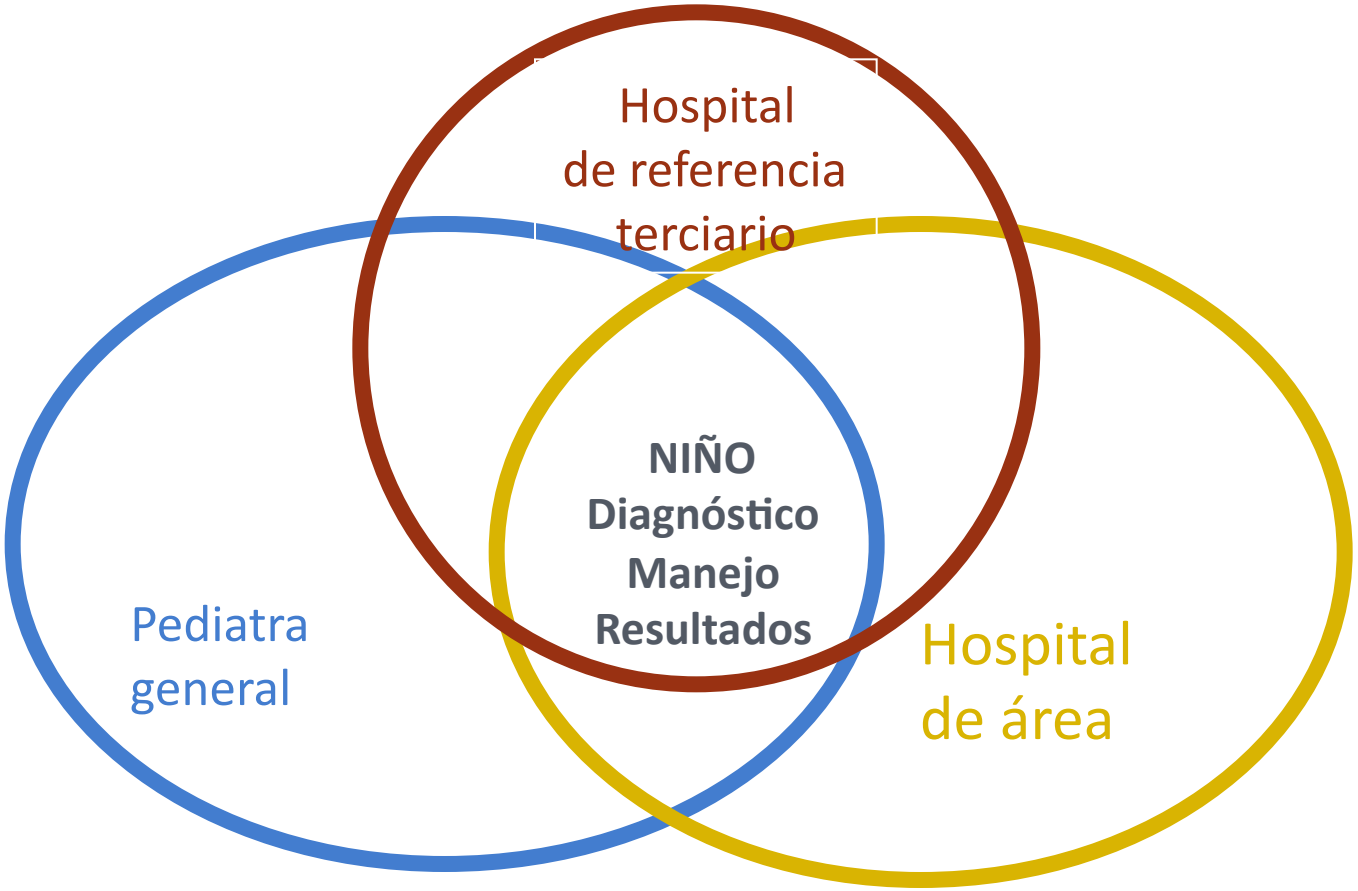
  - **Historia familiar de IDP + infecciones bacterianas invasivas = defecto cuanti/cualitativo de los neutrófilos ?**
  - **Historia familiar de IDP + fallo de medro =**

    Defecto cuanti/cualitativo de los linfocitos T?

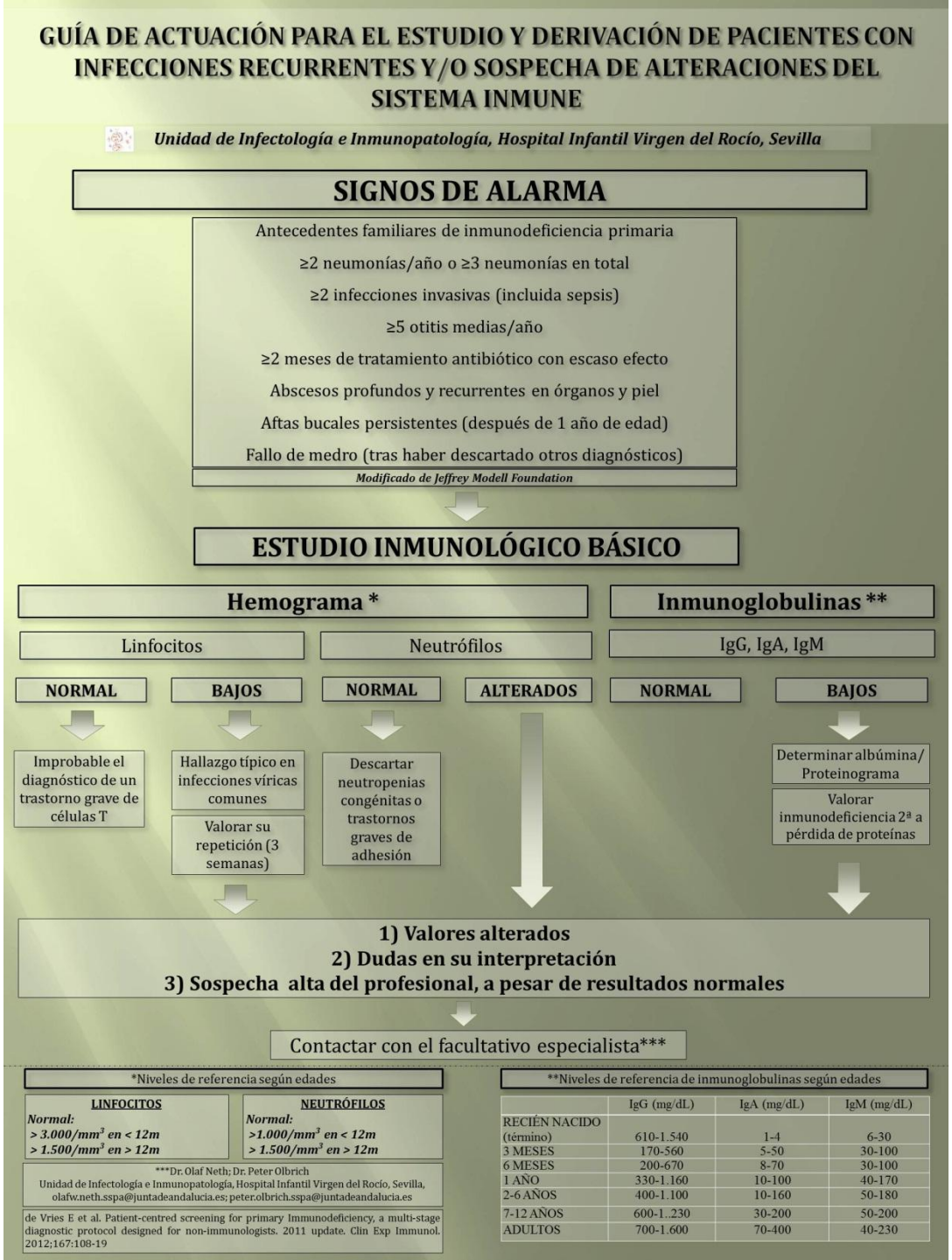
Subbarayan et al, Pediatrics 2011

- Las pruebas de laboratorio deben estar adaptadas a la presentación clínica
- Lo 1º: Frotis sanguíneo y niveles de IGs.
- Interpretación de los resultados en función de la edad

Comunicación



Protocolo de derivación AP ➔ Hospital "Infecciones recurrentes"



Email de contacto (Inmunología pediátrica):

olafw.neth.sspa@juntadeandalucia.es

peter.olbrich@juntadeandalucia.es

UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS E INMUNOPATOLOGÍA
UG-PEDIATRIA, HOSPITAL INFANTIL VIRGEN DEL ROCÍO, SEVILLA

- Marisol Camacho
  - Reumatología
- Lola Falcón
  - Infecciones Verticales
- Lorena Hidalgo
  - MIR
- Ignacio Obando
  - Infecciones Nosocomiales
- Olaf Neth
  - Inmunodeficiencia
- Peter Olbrich
  - Rio Hortega
- Mª Angeles Palacios
  - MIR