



Puntos clave

Las inmunodeficiencias tienen en común un fallo en los mecanismos de regulación de la defensa inmunitaria frente a las agresiones exteriores. Este fallo en la regulación da lugar a enfermedades infecciosas, neoplasias y enfermedades autoinmunes. Las inmunodeficiencias primarias (IDP) se clasifican en: defecto del linfocito B (inmunodeficiencia humoral o déficit de anticuerpos); defecto del linfocito T (inmunodeficiencia celular); defecto de los fagocitos, y defecto del complemento.

Los signos clínicos de inmunodeficiencia en menores de 6 meses son: retraso pondoestatural, infecciones invasivas graves, ausencia de sombra tímica. Los datos analíticos son: linfocitopenia menor de 1.000/ μ l y descenso o ausencia de inmunoglobulina (Ig) M o IgA.

En un niño mayor de 6 meses la clínica indicativa es: infecciones invasivas, repetidas y graves, enfermedades alérgicas, autoinmunes o neoplasias. Los datos analíticos son: descenso de inmunoglobulinas variable, linfocitos B normales o disminuidos.

A cualquier edad, 2 o más infecciones invasivas por *Neisseria* sugieren defectos del complemento.

A cualquier edad, los abscesos de repetición indican neutropenia o defecto de la fagocitosis.

Diagnóstico precoz de las inmunodeficiencias. Signos guía y pruebas complementarias orientativas para el pediatra

MARÍA ANUNCIACIÓN MARTÍN-MATEOS

Sección de Inmunología y Alergia Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.
martinmateos@hsjdbcn.org

Introducción

Las inmunodeficiencias son un grupo de enfermedades muy amplio, con mecanismos patogénicos diferentes, que tienen en común un fallo en los mecanismos de regulación de la defensa inmunitaria frente a las agresiones exteriores. Este fallo en la regulación da lugar a enfermedades cuyo origen puede estar en la alteración de un receptor (TOLL), en la ausencia de una interleucina (IL), en la falta de función de un linfocito B o de un linfocito T, o en la falta de una proteína como la MBL (*mannose-binding lectine*). Al final, sea cual sea el mecanismo patogénico, la sintomatología predominante es la presencia de infecciones, aunque estos niños también van a presentar neoplasias de estirpe linfocítica y enfermedades autoinmunes^{1,2}.

Las inmunodeficiencias se clasifican en congénitas o primarias, casi siempre debidas a defectos de mutación o delección de genes, que suelen ser hereditarias, pero también mutaciones *de novo*, y adquiridas o secundarias, debidas a una enfermedad que facilita la pérdida de anticuerpos o linfocitos, como la malnutrición, las diarreas crónicas o el síndrome nefrótico³.

En la actualidad, se han identificado más de 150 formas clínicas de inmunodeficiencias primarias. Gracias a los recientes avances en la biología molecular, se conocen los defectos moleculares responsables de una parte importante de las inmunodeficiencias primarias, con indudables ventajas en cuanto a la posibilidad de un diagnóstico de certeza, diagnóstico prenatal en las familias afectadas, consejo genético y posibilidad de tratamiento mediante terapia génica en algunos casos^{4,5}.

Desarrollo de la inmunidad en el niño

El desarrollo de la inmunidad en el niño se completa hacia los 10-12 años. Hasta entonces el sistema inmunitario, al igual que otros órganos y sistemas, es inmaduro y tras una serie de estímulos y respuestas adaptativas al ambiente exterior, llega a desarrollarse totalmente, con capacidad de regulación y respuesta frente a agentes externos extraños (microorganismos), de mantenimiento de la homeostasis y reconocimiento del propio individuo.

Lectura rápida



Lectura rápida

La sospecha de una inmunodeficiencia primaria (IDP) empieza con una correcta historia clínica con especial hincapié en los antecedentes familiares dado que la gran mayoría de las IDP son enfermedades hereditarias, principalmente autosómicas recesivas o ligadas a X.

Los componentes del sistema inmunitario, timo, ganglios linfáticos, bazo, células linfoides y anticuerpos, están presentes en el feto en periodos tempranos. Desde la sexta semana de gestación se reconoce la formación del timo y a los 38 días de la concepción se puede detectar IgG materna. Potencialmente existe capacidad de responder, por parte del sistema inmunitario, frente a estimulaciones antigénicas. Pero el feto está en un ambiente estéril que no precisa una respuesta inmunitaria puntual. Al nacer tras los estímulos antigénicos adecuados, el sistema inmunitario entrará en una gran actividad, que poco a poco irá desarrollándose por completo, hasta igualarse a la del adulto⁶.

Inmunidad en el recién nacido

Inmunidad inespecífica

La primera línea defensiva ante una agresión exterior, constituye la «inmunidad de barrera», integrada por la piel, las mucosas, la barrera hematoencefálica y los movimientos mecánicos de expulsión de sustancias nocivas o de desecho, al exterior.

La inmunidad de barrera en el recién nacido, y más en el prematuro, es deficiente.

La piel es fina, fácilmente friable, tiene poca capacidad para inflamarse, no tienen secreción grasa y las glándulas de los folículos pilosos no son funcionantes. No se produce sudor y esto confiere a la piel un pH alcalino, en el que las bacterias colonizan con facilidad. La defensa de barrera mucosa se encuentra en el aparato respiratorio y el aparato digestivo, puerta de entrada habitual de gérmenes. El recién nacido tiene poca capacidad para toser, secreta poco moco, los movimientos ciliares son escasos y se afectan muy precozmente por irritantes exteriores, como el humo del tabaco. La capacidad de formar anticuerpos IgA secretores es muy deficiente o nula en el período neonatal.

En el aparato digestivo la defensa de barrera está constituida por los movimientos peristálticos, el pH ácido gástrico, que impide la colonización bacteriana y la contaminación intestinal por *coli* no patógenos, que inhibe por competencia la colonización de otras bacterias patógenas. Mecanismos más específicos los forman los anticuerpos secretores de clase IgM, IgA o IgG producidos *in situ* por los linfocitos de las placas de Peyer.

La inmunidad inespecífica neonatal es defectuosa. Esta situación hace que en el período neonatal se den con facilidad infecciones por gérme-

Tabla 1. Características principales de las inmunodeficiencias primarias

Forma de IDP	Ejemplos de enfermedades	Edad de inicio
Inmunodeficiencia predominante de anticuerpos (humoral)	- Agammaglobulinemia (forma ligada al X o de Bruton y forma AR) - Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia - ID variable común - Déficit selectivo de Ig (IgA)	> 6 meses de vida. Puede manifestarse en la adolescencia o en la edad adulta
Inmunodeficiencias combinadas (humorales y celulares)	- IDCG por defecto en Jak3, RAG, ADA - Disgenesia reticular - Síndrome de Omenn - Síndrome de hiper-IgM	< 6 meses de vida
Defectos de los fagocitos	- Neutropenia congénita (síndrome de Kostmann) - Neutropenia cíclica - Defecto de adhesión leucocitaria - Enfermedad granulomatosa crónica	Lactante o infancia
Defectos del complemento	- Defecto C3 - Defecto C5-C9	Cualquier edad

AR: autosómica recesiva; CMV: citomegalovirus; ID: inmunodeficiencia; IDCG: inmunodeficiencia combinada grave; IDP: inmunodeficiencia primaria; Ig: inmunoglobulina; VEB: virus de Epstein-Barr.

nes gramnegativos, estreptococo B, estafilococo y *Pseudomonas*. También por agentes infectantes intracelulares, como *Toxoplasma*. Y que exista deficiente respuesta a antígenos de polisacáridos neumocócicos o de *Haemophilus influenzae*.

Inmunidad específica

— Inmunidad específica humoral: está constituida por anticuerpos específicos, que forman las inmunoglobulinas. Al nacimiento el neonato tiene un 10% más de IgG que su madre y a las 3 semanas de vida, sintetiza IgA secretora. Pero existe deficiente formación de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos, sobre todo los de clase IgG₂, lo que facilita en este período de la vida las infecciones por estreptococo B. Ante cualquier infección el recién nacido y el feto responden con formación de anticuerpos IgM, que son de producción rápida, pero de corta vida media.

Existe una situación de riesgo infeccioso, aumentada, en los prematuros de menos de 30 semanas, en los que la IgG materna no ha tenido tiempo de atravesar la placenta, sobre todo si la tasa de IgG total es inferior a 400 mg/dl. Los recién nacidos a término hijos de madre con

hipo o agammaglobulinemia están en la misma situación. También los recién nacidos de bajo peso para su edad gestacional, por disfunción placentaria, que afecta al paso correcto a su través de IgG materna. Los recién nacidos con infección prenatal, viral, bacteriana o parasitaria tendrán una tasa de IgM al nacer elevada, siempre superior a 40 mg/dl, si la infección se produce en el período en que el sistema inmunitario fetal tiene capacidad de responder.

El paso placentario de anticuerpos maternos de clase IgG no es uniforme para todos ellos. Anticuerpos protectores frente a determinadas infecciones presentadas por la madre tienen un paso elevado.

— Inmunidad específica celular: en el recién nacido, los linfocitos T circulantes están aumentados en número, con relación al adulto, también lo están los linfocitos B y los nulos, pero son inmaduros y expresan antígenos de superficie CD38 y CD45 que demuestran su inmadurez. La producción de linfocinas está descendida, sobre todo de interleucinas (IL) IL-3, IL-4 e IL-5 y está muy descendida la producción de interferón gamma. La función citotóxica está disminuida entre un 30 y un 60% con relación al adulto. Determinadas circunstan-

Lectura rápida



Manifestaciones clínicas

La principal manifestación de una inmunodeficiencia es la susceptibilidad aumentada a las infecciones. Están producidas por gérmenes habituales o por gérmenes oportunistas de baja virulencia. Los signos de alarma van a ser diferentes según el tipo de defecto inmunológico, con una edad de inicio de los síntomas, unas manifestaciones y unos síntomas asociados particulares para cada forma de IDP. Los síntomas y signos clínicos de sospecha de inmunodeficiencia varían en función de la edad.

Complicaciones infecciosas

- Infecciones sinopulmonares por bacterias encapsuladas (neumococo, *Haemophilus influenzae*)
- Infecciones gastrointestinales por *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, y enterovirus (este último sobre todo en la agammaglobulinemia ligada a X)
- Meningoencefalitis por virus Echo en la agammaglobulinemia ligada a X

- Infecciones respiratorias, digestivas y cutáneas por gérmenes oportunistas: bacterias, micobacterias, virus (VEB, CMV, VVZ, enterovirus), hongos (*Candida*, *Aspergillus*), y *Pneumocystis jiroveci*

- Infecciones en la piel, pulmones y en el sistema reticuloendotelial (hígado, bazo) por: bacterias (estafilococo principalmente, *Pseudomonas*, enterobacterias), y hongos

- Infecciones por bacilos grampositivos (defecto C3)
- Infecciones por *Neisseria* (defecto C5-C9)

Otras manifestaciones

- Autoinmunidad: formación de autoanticuerpos y enfermedad inflamatoria intestinal. Puede ser la primera manifestación en la inmunodeficiencia variable común

- Trastornos alérgicos
- Síndrome linfoproliferativo
- Enfermedad vacunal viral

- Retraso de crecimiento
- Dermatitis atópica
- Enfermedad vacunal viral

- Defecto en la cicatrización
- Caída tardía del cordón umbilical
- Formación de granulomas y abscesos
- Aftas orales (neutropenia)

- Síndrome lupus-like (en el defecto C2-C4, que no tiene manifestaciones infecciosas y en el defecto C5-C9)



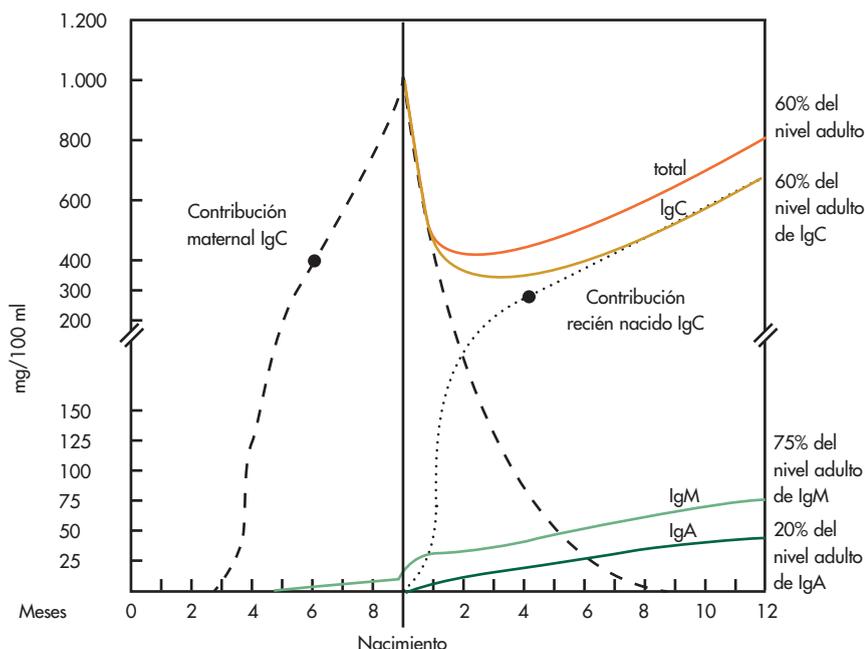


Figura 1. Niveles de inmunoglobulinas en el feto, recién nacido y lactante.

precio asequible, de un caso de IDP para luego derivar el paciente al especialista, que completará el diagnóstico inmunológico y genético e instaurará un tratamiento específico.

Las IDP fueron originalmente catalogadas como enfermedades raras con una expresión clínica grave temprana en la vida del niño. Las manifestaciones clínicas pueden ser en ocasiones escasas y no exclusivamente infecciosas, y pueden manifestarse en la adolescencia o la edad adulta como ocurre en la inmunodeficiencia variable común¹⁴⁻¹⁶.

La sospecha de una IDP empieza con una correcta historia clínica con especial hincapié en los antecedentes familiares de consanguinidad, muerte prematura no explicada o déficit inmunológico, dado que la gran mayoría de las IDP son enfermedades hereditarias, principalmente autosómicas recesivas o ligadas al X.

La principal manifestación de una inmunodeficiencia es la susceptibilidad aumentada a las infecciones, que pueden ser frecuentes, duraderas, graves y con tendencia a complicarse, y estar producidas por gérmenes habituales u oportunistas de baja virulencia. Los signos de alarma van a ser diferentes según el tipo de defecto inmunológico, con una edad de inicio de la clínica, unas manifestaciones y unos síntomas asociados particulares para cada forma de IDP (v. tabla 1). En el 87% de los casos van a ser las complicaciones infecciosas las que van a dar el signo de alarma que llevará al diagnóstico de IDP¹⁷.

Ante la sospecha de una IDP, existen pruebas de laboratorio accesibles que el pediatra general puede solicitar. Dichas pruebas pueden ser fuente de valiosa información para un primer diagnóstico sindrómico. En un se-

gundo tiempo, y ya con la sospecha de una de las 4 formas de IDP, los análisis pueden ser más extensos aun siendo exámenes de primera línea. Dichos exámenes y las alteraciones características en cada forma de IDP se irán exponiendo a continuación¹⁸.

Para la mejor orientación clínica de una IDP se describen a continuación los síntomas y signos clínicos de sospecha en función de la edad del niño, y a continuación la propuesta de pruebas complementarias a practicar para la confirmación diagnóstica.

Niños menores de 6 meses

Son datos de sospecha de inmunodeficiencia los siguientes¹⁹:

- Retraso pondoestatural.
- Diarrea crónica resistente y/o malabsorción.
- Muguet persistente.
- Infecciones por gérmenes oportunistas.
- Neumonía antes de los 3 meses de vida.
- Infecciones que no se resuelven con antibióticos intravenosos.
- Tratamiento con antibióticos durante 2 meses o más con poco efecto.
- Historia familiar de IDP.
- Reacciones sistémicas ante vacunas de gérmenes vivos.
- Ausencia de sombra tímica en la radiografía de tórax.
- Hipoplasia de tejido linfoide (amígdalas, ganglios).

Por la edad de presentación se debe sospechar como primera opción una inmunodeficiencia celular o combinada grave. En esta situación, las pruebas

Lectura rápida



Síntomas en mayores de 6 meses

Ocho o más episodios de otitis media en un año, sobre todo si la otitis se cronifica, los episodios repetidos persisten por encima de los 5 años, o si se asocian a infecciones broncopulmonares y/o sinusitis; 2 o más episodios de sinusitis grave en un año; 2 o más episodios de neumonía en un año; 2 o más infecciones invasivas como meningitis, celulitis, mastoiditis, osteomielitis o sepsis; infecciones que no se resuelven con antibióticos intravenosos; tratamiento con antibióticos durante 2 meses o más con poco efecto; enfermedades alérgicas, autoinmunes o síndromes asociados a inmunodeficiencia; neoplasias de origen linfático; historia familiar de inmunodeficiencia primaria; reacciones sistémicas ante vacunas de gérmenes vivos. En esta situación, las pruebas complementarias a practicar y los hallazgos que confirmarán el diagnóstico serán: hemograma normal o mínima linfocitopenia; hipogammaglobulinemia (global o de un subtipo concreto de inmunoglobulinas); poblaciones linfoides: linfocitos B normales o disminuidos; medición de la formación de anticuerpos (proteicos y polisacáridos).



Lectura rápida



A cualquier edad

La presencia de 2 o más infecciones invasivas como meningitis o sepsis por *Neisseria* hará pensar en un defecto en el complemento (C5-C9), para lo que se debe solicitar la determinación de CH50, que es el 50% del complemento hemolítico total. La presencia de: abscesos recurrentes cutáneos, pulmonares o en órganos profundos (bazo, hígado); caída retardada del cordón umbilical; dificultad en la cicatrización; periodontitis/estomatitis persistente; fiebre mantenida; infecciones que no se resuelven con antibióticos intravenosos; historia familiar de inmunodeficiencia primaria.



Tabla 2. Síndromes asociados a inmunodeficiencias primarias

Síndrome	Manifestaciones clínicas indicativas del síndrome	Déficit inmunológico asociado	Alteraciones de laboratorio
Wiskott-Aldrich	<ul style="list-style-type: none"> - Varones (ligada a X) - Sangrado (trombocitopenia y trombocitopenia) en los primeros 6 meses de vida. Típica la diarrea sanguinolenta en el primer mes de vida - Eccema atópico de severidad creciente 	<ul style="list-style-type: none"> - ID combinada - Precozmente, infecciones por gérmenes encapsulados - Más adelante, infecciones por gérmenes oportunistas 	<ul style="list-style-type: none"> - IgM disminuida - Linfocitopenia T progresiva moderada - Respuesta a Ag polisacáridos alterada - Plaquetas pequeñas (< 7 fl)
Ataxia-telangiectasia	<ul style="list-style-type: none"> - Telangiectasias oculares precoces - Ataxia progresiva - Consanguinidad (AR) 	<ul style="list-style-type: none"> - ID combinada - Infecciones sinopulmonares de repetición que ocurren hasta en el 80% de los pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> - IgM aumentada - Descenso IgA (50%) - Linfocitopenia T progresiva (a expensas de CD3+ y CD4+) - Aumento de alfafetoproteína
Síndrome de Di George	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatía congénita conotruncal - Hipocalcemia (hipoparatiroidismo) - Anomalías de la cara - Ausencia de sombra tímica en radiografía de tórax 	<ul style="list-style-type: none"> - ID combinada 	<ul style="list-style-type: none"> - Mínima linfocitopenia T - La respuesta de los linfocitos a la estimulación por mitógenos puede estar ausente, reducida o incluso normal, dependiente del grado de defecto tímico. - Ig normales o disminuidas
Chediak-Higashi y Griscelli	<ul style="list-style-type: none"> - Albinismo parcial 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución inconstante de la función de los neutrófilos, mientras que la función de los linfocitos T citotóxicos y NK son siempre anormales - Además de las infecciones repetidas, pueden desarrollar un síndrome de activación macrófaga o hemofagocítico 	<ul style="list-style-type: none"> - Lisosomas gigantes en Chediak-Higashi (gránulos gigantes en el citoplasma en sangre periférica) - Linfocitos y Ig normales - Disminución de NK

Ag: antígenos; AR: autosómica recesiva; CD3+: linfocitos T totales; CD4+: linfocitos T4; ID: inmunodeficiencia; Ig: inmunoglobulinas; IgA: inmunoglobulina A; IgM: inmunoglobulina M; NK: células naturales citotóxicas; T: linfocitos T.

complementarias que se deben practicar y los hallazgos que confirmarán el diagnóstico son:

— Hemograma: linfocitopenia. Puede asociar eosinofilia (síndrome de Omenn). Normalmente en los niños las células T constituyen el 55-80% de linfocitos periféricos, y el número de CD4 es 1,5-2 veces superior a los CD8. Dado que la mayoría de linfocitos circulantes son T, en la in-

munodeficiencia combinada grave (que cursa con una linfocitopenia T), se apreciará claramente una linfocitopenia en el hemograma. En niños de 6 meses aproximadamente una linfocitopenia total < 1.000/μl debe obligar a descartar una inmunodeficiencia combinada grave. Aunque las inmunoglobulinas pueden ser inicialmente normales (IgG materna) no hay formación de anticuerpos después de la vacunación.

— Poblaciones linfoides: linfocitopenia T (< 1.000/ μ l) con descenso tanto de CD4 como de CD8. Linfocitos B y NK normales o disminuidos.

— Hipogammaglobulinemia (IgA, IgG, IgM) de intensidad variable: pueden persistir las IgG maternas durante los primeros 3-6 meses de vida.

Niños mayores de 6 meses

Se debe valorar como signo sospechoso de inmunodeficiencia la presencia de:

— Ocho o más episodios de otitis media en un año, sobre todo si la otitis se cronifica, los episodios repetidos persisten por encima de los 5 años, o si se asocian a infecciones broncopulmonares y/o sinusitis.

— Dos o más episodios de sinusitis grave en un año.

— Dos o más episodios de neumonía en un año.

— Dos o más infecciones invasivas como meningitis, celulitis, mastoiditis, osteomielitis o sepsis.

— Infecciones que no se resuelven con antibióticos intravenosos.

— Tratamiento con antibióticos durante 2 meses o más con poco efecto.

— Enfermedades alérgicas, autoinmunes o síndromes asociados a inmunodeficiencia.

— Neoplasias de origen linfático²⁰.

— Historia familiar de inmunodeficiencia primaria.

— Reacciones sistémicas ante vacunas de gérmenes vivos.

Por la edad de presentación, la sospecha diagnóstica en primera opción será una inmunodeficiencia humoral específica por deficiencia de anticuerpos (inmunodeficiencia transitoria, agammaglobulinemia e inmunodeficiencia variable común son las más frecuentes). Las pruebas complementarias que se deben practicar y los hallazgos que confirmarán el diagnóstico son:

— Hemograma: normal o mínima linfocitopenia.

— Hipogammaglobulinemia (global o de un subtipo concreto de inmunoglobulinas): cuando se encuentra un nivel bajo de IgG en el lactante, con frecuencia se trata de una hipogammaglobulinemia transitoria asociada a un defecto en la maduración del sistema inmunitario. En la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia los valores de IgG son bajos (200-400 mg/dl), y este hecho puede prolongarse hasta los 3-4 años. Las cifras de IgM e IgA suelen estar disminuidas o normales. Pero un nivel bajo de IgG puede ser el primer signo de una inmunodeficiencia grave como la agammaglobulinemia de Bruton, en la que existe un descenso profundo de todas las clases de inmunoglobulinas.

Para diferenciar estas 2 entidades es fundamental medir la formación de anticuerpos. En los escolares y adolescentes, en cambio, un déficit de IgG es indicativo de una inmunodeficiencia variable común. En la inmunodeficiencia variable común las cifras de IgG son bajas (siempre menores de 500 mg/dl); por lo general, los niveles de IgM están conservados. Se puede asociar a un defecto en la síntesis de anticuerpos específicos, sobre todo frente a los polisacáridos.

Un déficit de inmunoglobulinas también puede ser debido a pérdidas proteicas, por lo que se recomienda medir la albúmina sérica.

— Poblaciones linfoides: linfocitos B normales o disminuidos. En la agammaglobulinemia de Bruton existe sólo un 1-2% de linfocitos B circulantes, a diferencia de la inmunodeficiencia variable común en la que la cifra de linfocitos B circulantes es normal o ligeramente descendida.

— Medición de la formación de anticuerpos (proteicos y polisacáridos): en las deficiencias de inmunoglobulinas se debe estudiar la funcionalidad de la respuesta humoral. La medición de la formación de anticuerpos en respuesta al antígeno puede ser de 2 tipos: respuesta frente a antígenos proteicos y frente a antígenos polisacáridos. Los mecanismos inmunológicos para generar cada una de las 2 respuestas son diferentes (T-dependiente en antígenos proteicos y T-independiente en antígenos polisacáridos), por ello deberán evaluarse ambas, teniendo en cuenta que la respuesta a antígenos polisacáridos aparece en condiciones normales por encima de los 18-24 meses de vida. Ejemplos de antígenos polisacáridos son: la vacuna neumocócica no conjugada o 23-valente o los antígenos del grupo sanguíneo ABO. Por ello una forma de medir la respuesta frente a antígenos polisacáridos es mediante la cuantificación de títulos de isohemaglutininas o anticuerpos anti-ABO. Pacientes con grupo sanguíneo del tipo A poseen anti-B, los B anti-A y los O ambos, los AB no forman isohemaglutininas. Se deben encontrar valores mayores de 1:10. Son de clase IgM.

En general, la forma más sencilla de evaluar la formación de anticuerpos en la edad pediátrica es mediante el estudio de la respuesta frente a las vacunas del calendario vacunal. La formación correcta de anticuerpos vacunales frente a antígenos proteicos permite excluir un defecto inmunológico significativo dado que ello requiere de la presencia de linfocitos B, de inmunoglobulinas y de una respuesta de linfocitos T CD4+. Ejemplos de antígenos proteicos son el toxoide tetánico y la difteria.

Niños de cualquier edad

A cualquier edad la presencia de 2 o más infecciones invasivas como meningitis o sepsis por *Neisseria* debe hacer pensar en un defec-

Lectura rápida



La sospecha diagnóstica será de una neutropenia o de un defecto en la fagocitosis y las pruebas diagnósticas que se deben practicar son: hemograma: neutropenia/neutrofilia; estudio de inmunoglobulinas: normal.

En los niños con infecciones bacterianas oportunistas de repetición e infecciones fúngicas, pero con neutrófilos normales o altos e inmunoglobulinas normales o aumentadas, se debe pensar en enfermedad granulomatosa crónica. Si estos pacientes presentan neutrófilos altos de forma persistente, y caída retrasada del cordón umbilical, se debe pensar en déficit de adhesión leucocitaria.



Bibliografía recomendada

Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for T-cell deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:521-5.

El screening en sangre periférica en el Recién Nacido ha evolucionado desde la detección de niveles elevados de fenilalanina en papel de filtro, para la aplicación de las tecnologías basadas en el ADN, a identificar células T en recién nacidos con inmunodeficiencia combinada grave.

Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al for the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:776-94.

Las IDP son un grupo genéticamente heterogéneo de trastornos que afectan los distintos componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo.

Pandolfi F, Cianci R, Cammarota G, Pagliari D, Landolfi R, Conti P, et al. Recent insights in primary immunodeficiency diseases: the role of T-lymphocytes and innate immunity. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40:3-9.

El artículo examina cuestiones controvertidas y nuevas, principalmente las relacionadas con la función de las células T y la inmunidad innata. También se comenta el uso restringido del repertorio de receptor de células T en IDP, la inmunidad innata y los receptores Toll-like.

to en el complemento (C5-C9), para lo que se debe solicitar la determinación de CH50, que es el 50% del complemento hemolítico total¹⁹.

La actividad del complemento es muy termolábil, por lo tanto las muestras deben ser transportadas en hielo.

El CH50 mide la vía clásica del complemento. Por ello los defectos de properdina a factor D, que pertenecen a la vía alternativa, deben detectarse con la medición de la vía alternativa (APH50). Si el CH50 es nulo, puede tratarse de un déficit de C1 a C8. En este caso, se deberán determinar los niveles de C3 y C4. Niveles de C3 y C4 normales con CH50 indetectable ponen de manifiesto déficit de complemento congénito; entonces se debe determinar el resto de componentes del complemento. Niveles de CH50 y C3 y/o C4 bajos deben hacer pensar en un consumo de complemento (un nivel bajo de complemento puede ser secundario a una infección).

En el déficit de C9, el valor de CH50 no es nulo, sino del 25 al 50%.

A cualquier edad, la presencia de:

- Abscesos recurrentes cutáneos, pulmonares o en órganos profundos (bazo, hígado).
- Caída retardada del cordón umbilical.
- Dificultad en la cicatrización.
- Periodontitis/estomatitis persistente.
- Fiebre mantenida.
- Infecciones que no se resuelven con antibióticos intravenosos.
- Historia familiar de inmunodeficiencia primaria²¹⁻²³.

La sospecha diagnóstica será de una neutropenia o de un defecto en la fagocitosis. Las pruebas diagnósticas son:

- Hemograma: neutropenia/neutrofilia.
- Estudio de inmunoglobulinas: normal (excepto en síndrome de hiper-IgE o de Job).

En los niños con infecciones bacterianas oportunistas de repetición e infecciones fúngicas, pero con neutrófilos normales o altos e inmunoglobulinas normales o aumentadas, se debe pensar en enfermedad granulomatosa crónica (defecto de oxidación intracelular de los neutrófilos) cuyo diagnóstico se confirmará con un test de quimioluminiscencia.

Si estos pacientes presentan neutrófilos altos de forma persistente, y caída retrasada del cordón umbilical, se debe pensar en déficit de adhesión leucocitaria, cuyo diagnóstico se confirmará con el estudio de las glucoproteínas de superficie de neutrófilos (CD11b/CD18 y CD15).

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. ●● Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114: 677-87.
2. ●● International Union of Immunological Societies Scientific Committee. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol.* 1999;118 Suppl 1:1-28.
3. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J, editors. *AIDS and other immunodeficiencies.* En: *Immunology.* 5th edition. England: Freeman and Company; 2003. p. 429-39.
4. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA.* 1997;278:1835-40.
5. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria of primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 1999;93:190-7.
6. ●● Martín Mateos MA. Desarrollo de la inmunidad en el niño. En: Martín Mateos MA, editor. *Tratado de alergología pediátrica de.* Barcelona: Ergón; 2002.
7. Lederman HM. Primary immune deficiencies. *The Immune Deficiency Foundation.* 2000;2:1-5.
8. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:581-91.
9. Iglesias Alzueta J, Matamoros Flori N. inmunodeficiencia variable común. Revisión. *Allergol Immunopatol.* 2001;29:113-18.
10. ●● Fontán Casariego G. inmunodeficiencias primarias. *Clínica y formas variantes.* *Allergol Immunopatol.* 2001;29:101-7.
11. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med.* 2000;343:1313.
12. Chollet-Martin S, Gougerot-Pocidallo MA. Déficiés héréditaires des polynucléaires neutrophiles. *Transfus Clin Biol.* 2000;7:533-9.
13. Champi C. Primary immunodeficiency disorders in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment. *J Pediatr Health Care.* 2002;16:16-21.
14. Siegrist C.A. Infections récidivantes de l'enfant: quel despitage immunitaire? *Arch Pédiatr.* 2001;8:205-10.
15. Barón-Ruiz I, Martín-Mateos MA, Plaza-Martín AM, Giner-Muñoz MT, Piquer M. Lymphoma as presentation of common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol.* 2009;37:51-3.
16. López Cruz MC, Martín Mateos MA, Giner Muñoz MT, Plaza Martín AM, Sierra Martínez JL. Common variable immunodeficiency, insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease. *Allergol Immunopathol.* 2000;28:323-7.
17. Barón Ruiz I, Martín Mateos MA, Plaza Martín AM, Giner Muñoz MT, Piquer M, Domínguez O. X-linked agammaglobulinaemia. Mutation A1246G (R372G). *Allergol Immunopathol.* 2010;38:343-5.
18. Español T, Hernández M, Giner MT, Casas C, Gurbindo D, Marco T, et al. Directorio de pruebas diagnósticas de las inmunodeficiencias primarias. *Allergol Immunopathol.* 2005;33:157-61.
19. ●● Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol (Madr).* 2002;109:747-56.
20. Martín Ibáñez I, Arce Casas A, Cruz Martínez O, Estella Aguado J, Martín Mateos MA. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol Immunopathol.* 2003;31:303-10.
21. ●● Claret Teruel G, Giner Muñoz MT, Plaza Martín AM, Martín Mateos MA, Piquer Gibert M, Sierra Martínez JL. Variability of immunodeficiency associated with ataxia telangiectasia and clinical evolution in 12 affected patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:615-8.
22. García Rodríguez MC, López Granados E, Cambronero Martínez R, Ferreira Cerdán A, Fontán Casariego G. Diagnóstico molecular de inmunodeficiencias primarias. *Allergol Immunopatol.* 2001;29:107-13.
23. Milá Llambí J, Etxagibel Galdos A, Matamoros Flori N. Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP). *Allergol Immunopatol.* 2001;29:122-25.