

## Actitud del pediatra ante las inmunodeficiencias

### *Pediatraren jokaera immunoeskasien aurrean*

M.A. Martín Mateos

Profesora Titular de Pediatría. Unidad Integrada de Pediatría. Hospital Clínico-Hospital de San Juan de Dios. Universidad de Barcelona. Barcelona.

#### INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias son un grupo de enfermedades que tienen de común la alteración cuantitativa o funcional del sistema inmune, es decir, de los complejos mecanismos de defensa que integran la inmunidad. Las inmunodeficiencias se clasifican en dos grandes grupos, las congénitas o primarias, debidas a alteraciones genéticas, de mecanismo hereditario, o mutaciones «de novo», y las secundarias o adquiridas, que se presentan como consecuencia de otra situación clínica, como la desnutrición proteico-energética (la primera causa de inmunodeficiencia en el mundo), o la secundaria a infecciones como el virus de la inmunodeficiencia humana.

La sintomatología clínica, predominante y más precoz, será la infecciosa, aunque también se apreciarán otros signos y síntomas acompañantes que facilitarán el diagnóstico.

Son enfermedades de evolución crónica de pronóstico reservado o mal, que generan gran angustia familiar y en el propio niño, a medida que crece y es consciente de su situación y que propician numerosas visitas al pediatra. Además, los avances en los últimos años han aumentado las expectativas de pronóstico de vida de estos niños y las posibilidades de curación definitiva.

Por todo ello, a pesar de ser las inmunodeficiencias enfermedades complejas, el pediatra debe estar muy bien informado, para poder atender las demandas de estos niños y sus familias, en lo que hace referencia a una serie de aspectos de diagnóstico clínico, diagnóstico prenatal, seguimiento y posibilidades de tratamiento.

#### DIAGNÓSTICO

En el procedimiento diagnóstico es misión del pediatra el inicio del mismo me-

dante la sospecha clínica y después de realizar algunas exploraciones complementarias sencillas, que apoyen la sospecha clínica, remitirlo para confirmación diagnóstica y tipificación a un centro especializado, con el que debe mantener contacto permanente.

La sospecha clínica se establece por datos como las infecciones repetidas que repercuten en el desarrollo pondoestatural, infecciones que suelen comenzar a edades tempranas, en general antes del año, en las inmunodeficiencias congénitas y después de la enfermedad de base en las inmunodeficiencias secundarias. Los varones resultan afectados con mucha más frecuencia que las niñas, ya que hay varias formas genéticas de inmunodeficiencia congénita por delección de genes situados en el cromosoma X. Las madres portadoras sanas de la enfermedad transmiten la misma a la mitad de sus hijos varones que resultan enfermos. El deficiente desarrollo pondoestatural es una constante en estas enfermedades, apreciable según la gravedad, en la lactancia o en la edad escolar. Otros defectos clínicos típicos de estas enfermedades son dermatosis (eczemas, exantemas, telangiectasias), hemopatías (anemias, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia), fenotipo característico (displasia ectodérmica, nanismo, hipoplasia cartílago-pelo, facies dismórfica), etc. (Tabla I).

Pero lo característico para efectuar la sospecha diagnóstica son las infecciones de repetición. El niño sano es inmaduro desde el punto de vista inmunitario y por ello, hasta que se alcanza la completa madurez, a los 10-12 años, debe padecer infecciones. Es preciso distinguir las infecciones de un niño sano de las que presenta un niño inmunodeprimido. El niño sano padece de 8 a 10 infecciones por año y hasta los 10 años, unas 100 infecciones, que son en general autolimitadas, no afectan al estado general, ni dejan secuelas; con más frecuencia son sub-

**TABLA I. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS INMUNODEFICIENCIAS POR LA SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA**

<b>Datos más frecuentes</b> (Alta sospecha)
Infecciones recurrentes
Infecciones crónicas
Infecciones por gérmenes inusuales
Infecciones bacterianas graves
Infecciones con mala respuesta terapéutica
Intolerancia a las vacunas
<b>Frecuentes</b> (Moderada sospecha)
Eczema, candidiasis, exantemas
Diarrea crónica
Hipocrecimiento
Abscesos repetidos
Hepatoesplenomegalia
Ausencia reacción linfoide
<b>Menos frecuentes</b> (Valor diagnóstico en inmunodeficiencias definidas)
Hemorragias (trombocitopenia)
Ataxia
Disostosis. Poliartrosis
Albinismo parcial. Telangiectasia
Tetania. Endocrinopatía

clínicas. El niño que asiste a guardería padece de forma acumulada infecciones por estar expuesto a un mayor número de contagios, con poca capacidad de respuesta de su sistema inmune (Tabla II).

Los niños con inmunodeficiencias tienen infecciones graves, repetidas, de duración prolongada y que producen complicaciones y dejan secuelas. Están producidas por bacterias, virus, hongos y protozoos, y cuando la enfermedad está establecida los agentes infectantes son de baja agresividad, oportunistas, con tendencia a la cronicación o recidivas y con mala respuesta terapéutica. Según el tipo de inmunodeficiencia, son más frecuentes algunos tipos de infecciones; ejemplo característico son las in-

**TABLA II. INFECCIONES EN EL NIÑO SANO**

- El niño sano tiene de 8 a 10 infecciones/año
- En la adolescencia, de 3 a 4 infecciones/año
- Guardería: se multiplican por 4
- Entre nacimiento y 10 años: 100 infecciones
- Prevalencia enfermedad:
  - 20% preescolares
  - 10% escolares
- Suelen ser autolimitadas
- No afectan al estado general
- No dejan secuelas
- Generalmente virásicas
- Muchas son subclínicas

fecciones por protozoos (*Pneumocystis, Toxoplasma, Criptosporidium*) en los afectos de inmunodeficiencia celular. No obstante lo expresado en la tabla III, cualquier agente etiológico puede infectar a cualquier forma de inmunodeficiencia.

Un dato característico que permite orientar la forma clínica de enfermedad es el momento de inicio de las infecciones. En las inmunodeficiencias humorales o por déficit de anticuerpos, se presentan las infecciones a partir de los seis meses de vida y siempre antes del año, ya que el niño tiene hasta esa fecha anticuerpos pasivos transferidos de la madre a través de la placenta y contenidos en la IgG materna. En las inmunodeficiencias celulares, las infecciones se presentan desde el momento del nacimiento, ya que no hay inmunidad pasiva celular transferida de la madre; además, suelen ser infecciones más graves.

Otros datos clínicos a recoger de la anamnesis son la tolerancia a las inmunizaciones, ya que estos niños suelen presentar reacciones secundarias frente a las vacunas de virus vivos atenuados, y la especial gravedad de las infecciones habituales del niño sano; así, la primoinfección herpética, la varicela, las infecciones por vi-

rus respiratorio sincitial o las estafilocócicas cutáneas, son graves y complicadas en estos enfermos.

De la exploración clínica de los niños con inmunodeficiencia, el pediatra puede extraer signos de sospecha tales como el retraso del crecimiento y maduración, signos visibles en la piel, ausencia de adenopatías en presencia de una infección activa, hepatoesplenomegalia, auscultación respiratoria patológica persistente, amígdalas muy pequeñas, ausencia de masa adenoidea, o el fenotipo característico. Algunas inmunodeficiencias cursan con malformaciones cardíacas, digestivas o neurológicas; así, las formas parciales del síndrome de Di George, de las que la tetralogía de Fallot puede ser su expresión clínica más evidente.

Para apoyar el diagnóstico ante la sospecha clínica ya establecida se deben practicar pruebas sencillas pero muy orientativas. En el hemograma orienta hacia una inmunodeficiencia el hallazgo de anemia hipocroma, leucopenia ante una infección activa, linfopenia, trombocitopenia y eosinofilia. En un niño con infección comprobada por la clínica es sospechosa la falta de producción de reactantes de la fase aguda como la proteína C o la aceleración de la VSG.

Otras pruebas complementarias sencillas son la radiografía de tórax, en la que se pueden detectar imágenes de condensación patológicas, silueta cardíaca anormal o ausencia de timo. En la radiografía de cavum se puede apreciar ausencia de adenoides y en los senos prenasales, sinusitis persistente.

Pruebas complementarias más específicas, pero disponibles por el pediatra, son el nivel de inmunoglobulinas G, M y A. Una tasa de IgG inferior a 200 mg/dl será siempre patológica: variaciones, según la edad del niño, deberán ser consultadas en tablas de referencia, ya que hasta los 5 años las cifras normales varían mucho. Si las inmunoglobulinas tienen o no función de anti-

TABLA III. INMUNODEFICIENCIAS . INFECCIONES ASOCIADAS

ID	Bacterias	Hongos	Virus	Protozoos
Neutropenias o Disfagocitosis	Gram +	Candida		
	Gram -	Aspergillus		
Celular	Legionella	Histoplasma	CMV	Pneumocystis
	Salmonella	Criptococcus	Varicela	Toxoplasma
	Mycobacteria	Candida Herpes	EB	Criptosporidium
Humoral	Streptococcus Haemophilus I		Enterovirus	Giardia
Esplenectomía	Neumococcus Haemophilus I Neisseria			

TABLA IV. VACUNACIONES EN INMUNODEFICIENCIAS

Vacuna	Paciente inmunodeprimido	Contacto familiar
DPT	+	+
Polio (v. vivos)	Contraindicada	Contraindicada
Polio (v. muertos)	+	+
Sarampión-rubéola	Contraindicada	
Parotiditis	(excepto en SIDA)	+
Haemophilus Ib	+ 2 años Revacunar a los 5 años	+
Td	+ 14 años Revacunar cada 10 años	+
Neumocócica	+ 2 años Revacunar	-
Meningocócica A, C y W135	+ en asplenia descenso de C	-
Influenza	+ anual	+ anual
Hepatitis B	+	+

cuerpo se puede explorar con técnicas sencillas, tales como el título de antiestreptolisinas, que mide anticuerpos frente el estreptococo, aglutininas frente a los antígenos del sistema ABO que mide anticuerpos naturales IgM, o las seroconversiones frente a vacunas administradas que miden anticuerpos IgM e IgG.

Confirmada la sospecha diagnóstica, debe remitirse al niño a un centro especializado, solicitando del mismo un informe,

lo más completo posible, y permanecer en contacto con el centro para cualquier eventualidad que surja.

#### SEGUIMIENTO Y CONTROL

Una vez dado de alta del centro, el pediatra debe hacer el seguimiento y control del niño y el asesoramiento de la familia. Dentro del seguimiento y control se inclu-

yen tres apartados básicos: 1) El control del crecimiento y desarrollo; 2) la administración del calendario vacunal específico para estos niños, y 3) la detección precoz de signos de alarma, que indican el inicio de una infección.

El calendario vacunal se describe en la tabla IV; como se ve, es preciso adaptarlo también a los niños o contactos que conviven o se relacionan con el enfermo.

Los signos de alarma en el paciente inmunodeprimido son a veces solapados y el pediatra debe estar alerta. Mal estado general, síntomas digestivos, tos, hemorragias, úlceras mucosas o signos locales de afectación de órganos o sistemas, deberán poner en alerta sobre el inicio de una infección.

Estos niños a largo plazo pueden presentar otras enfermedades de patogenia inmune con más frecuencia que los niños sanos. Así, no son raras las enfermedades alérgicas (alimentos, medicamentos), enfermedades autoinmunes (enfermedad de Crohn, diabetes mellitus, artritis crónica) y neoplasias de estirpe linfóide muy frecuentes en los niños con ataxia-telangiectasia.

#### TRATAMIENTO

También es importante la participación del pediatra en el tratamiento de estos niños. Dentro del tratamiento y cuidados generales, el procurar una alimentación equilibrada a la edad. La escolarización e integración del niño en la comunidad infantil cuando proceda. Deben evitarse las transfusiones de sangre entera, que facilitan la sensibilización a anticuerpos leucocitarios del sistema HLA y propician el rechazo de un futuro trasplante de médula ósea. También deben evitarse la extirpación de órganos linfoides con función inmune, como amígdalas, adenoides o el bazo. Los fármacos inmunosupresores y los corticoides están contraindicados.

**TABLA V. GG EV. INDICACIONES EN ID PRIMARIAS**

<b>Deficiencia de anticuerpos</b>
Hipo o agammaglobulemia
ID Variable común
Hipogammaglobulinemia transitoria
Deficiencia de subclases IgG
Deficiencias de anticuerpos
<b>Inmunodeficiencias combinadas</b>
ID combinada severa
S. Wiskott-Aldrich
ID hiporecambio
S. Linfoproliferativo ligado al X
S. Di George

El tratamiento sintomático inicial es responsabilidad del pediatra ante la menor sospecha de infección, a dosis altas y durante el tiempo suficiente hasta estar seguros del control de la infección.

El tratamiento sustitutivo se efectúa con gammaglobulina endovenosa. El pediatra debe conocer las indicaciones, los intervalos y dosis a administrar y los efectos secundarios, ya que aunque es un tratamiento para efectuar en hospital de día, pueden surgir problemas al volver el niño al domicilio y será consultado el pediatra. En las tablas V y VI se detallan las indicaciones y dosificación de la gammaglobulina. Algunos efectos secundarios, de escasa trascendencia, pueden observarse: enrojecimiento facial, náuseas, vómitos, sudoración, cefaleas, fiebre, tos, en general tolerables, auto-limitados y que no impiden continuar con

**TABLA VI. GG EV. DOSIFICACIÓN**

<b>Inmunodeficiencias</b>	
<i>Inicial:</i>	600-1.000 mg/kg/dosis
	5 dosis/2 semanas hasta nivel plasma 800 mg/100 ml
<i>Mantenimiento:</i>	400 mg/kg/dosis
	Cada 3-4 semanas, nivel plasma 400-800 mg/100 ml
<b>SIDA infantil</b>	
	400 mg/kg/28 días
<b>Autoinmunidad</b>	
	400 mg/kg/día, 5 días
	400 mg/kg/día, 1 vez al mes

gammaglobulina. Otros efectos secundarios de potencial gravedad pero excepcionales son hipotensión y reacción anafiláctica.

El tratamiento con gammaglobulina obliga a espaciar el calendario vacunal y debe empezarse a poner la vacuna de 3 a 6 meses después de una dosis de gammaglobulina, para asegurar al máximo la inmunización. Si no fuera posible suspender la gammaglobulina, se esperará como mínimo 1 mes y se estudiará la seroconversión posterior.

Por último, el pediatra será consultado por los padres sobre el tratamiento definitivo de la enfermedad de base. En la actualidad están muy avanzadas las técnicas de trasplante de médula ósea, de células primitivas (Stem Cell) de sangre de cordón umbilical, el trasplante de timo. El método ideal cuando se conoce el gen alterado es la genoterapia o transferencia del gen defectuoso a las células del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Martín Mateos MA, Cruz M. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. Barcelona: Editorial Espax, 1993.
- 2 Martín Mateos MA. Inmunidad y genética. *Archivos de Pediatría* 1992; 43(3).
- 3 Cruz M, Martín Mateos MA. Avances en inmunología pediátrica con exclusión de SIDA. *Acta Pediátrica Española* 1992; 50; Octubre.
- 4 Martín Mateos MA, Muñoz López F. Alteraciones inmunológicas en la desnutrición infantil. *Actualidad Nutricional* 1993; N° 15.
- 5 Inmunodeficiencias. Avances en diagnóstico y tratamiento. *Número monográfico de Inmunología* Febrero 1996; 15 (supl. 1).
- 6 Margni. *Inmunología e inmunquímica*, 4ª edición. Edita Panamericana. Buenos Aires, 1989.
- 7 Cristian C. Patrick. *Infections in immunocompromised infants and children*. Churchill Livingstone. New York, 1992.
- 8 Stich E, Fulginiti V. *Trastornos inmunológicos en lactantes y niño*. Ed. Salvat. Barcelona, 1992.