

Inmunodeficiencias primarias: aproximación diagnóstica

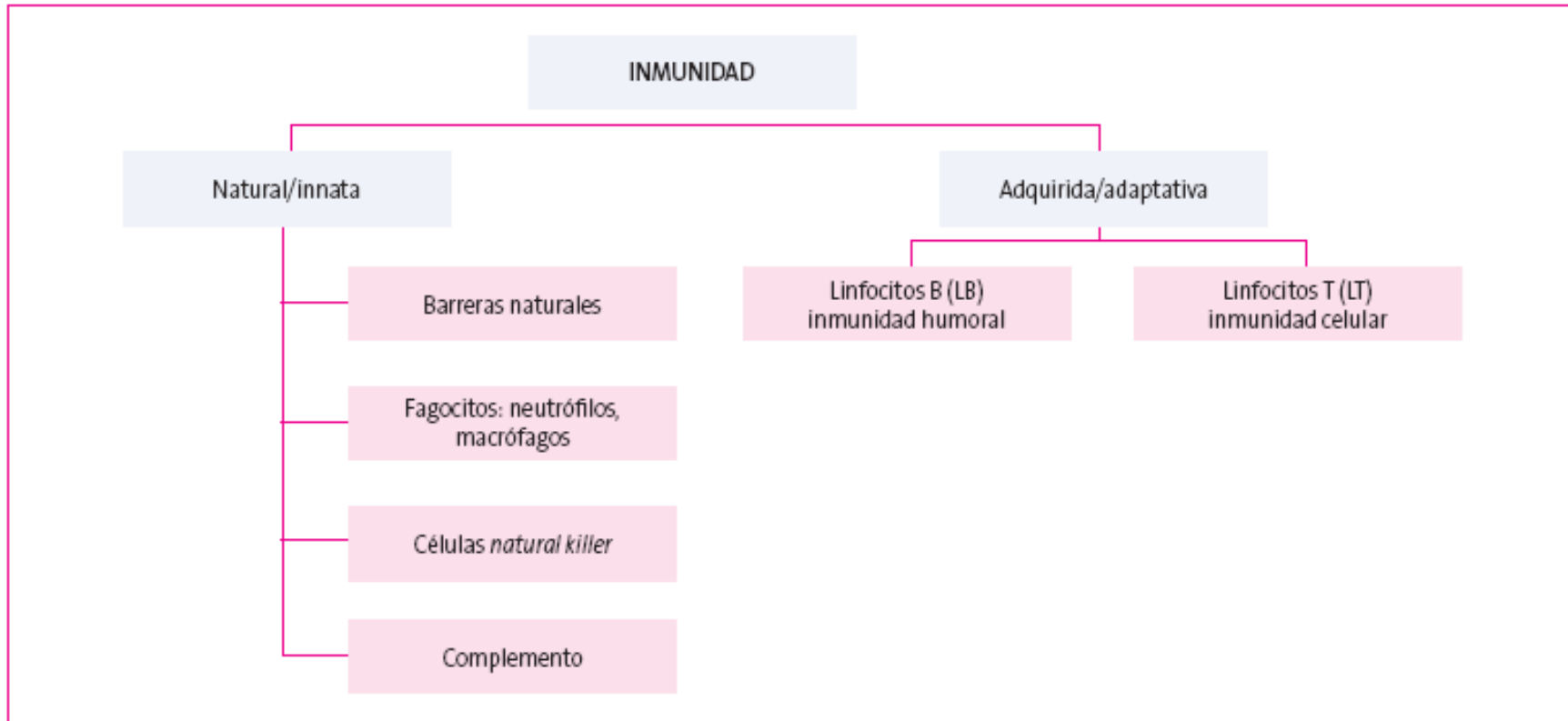
Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate

Junio 2014

Introducción y etiopatogenia (1)

- Enfermedades que afectan al normal desarrollo y/o función del sistema inmunitario innato y/o adaptativo
- Enfermedades raras:
 - 1/5000-10 000, ↑ cosanguineidad, grupos étnicos.
 - Excepción: déficit IgA 1/500-1000.
- Suelen debutar en la infancia, excepto la inmunodeficiencia común variable (3.^a-4.^a décadas de la vida).
- Más de 200 déficits descritos.
- Herencia: más frecuente autosómica recesiva (80-85%).

Introducción y etiopatogenia (2): componentes del sistema inmunitario



Introducción y etiopatogenia (3)

Clasificación

1. Déficits humorales (65%).
2. Déficits combinados inmunidad celular/humoral (15%).
3. Déficits de fagocitos (10%).
4. Déficits de la regulación de la respuesta inmunitaria (<5%).
5. Déficits de la inmunidad innata (<5%).
6. Déficits de complemento (5%).
7. Otros déficits primarios (síndromes de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia, si George).

Manifestaciones clínicas

- Gran variabilidad clínica, en función del defecto presente.
- Más frecuente: infecciones de repetición y/o producidas por gérmenes poco habituales.
- >50% se producen por trastornos de los linfocitos B:
 - Infecciones a partir de los 4-6 meses.
 - Producidas por bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) en el tracto respiratorio (bronquitis, neumonía) y área otorrinolaringológica (ORL) (otitis media aguda, sinusitis).
- IDP combinadas: sintomatología más grave y precoz.
- Otras: retraso ponderal y/o diarrea persistente, citopenias no explicadas, autoinmunidad, lesiones cutáneas de difícil control y predisposición a tumores de estirpe linfoide.

Diagnóstico (1)

- Requieren exploraciones complejas para el diagnóstico definitivo, pero...
- La sospecha clínica y las exploraciones complementarias iniciales dependen del pediatra de Atención Primaria.
- La combinación de:
 - una anamnesis minuciosa,
 - una exploración física completa y
 - pruebas de laboratorio sencillas (hemograma y niveles de inmunoglobulinas)

constituye el pilar que permitirá establecer los pacientes con riesgo de presentar IDP y que deben ser estudiados de forma más profunda.

Diagnóstico (2)

Signos de alarma

Signos de alarma en la anamnesis (ESID 2006)



Antecedentes familiares

- Consanguineidad
- Historia de IDP o muertes prematuras (menores de 30 años) sin diagnóstico

Antecedentes personales

- Retraso en la caída del cordón umbilical (>4 semanas)
- Infecciones respiratorias recurrentes:
 - >8 OMA/año (otoño/invierno) en <4 años
 - >4 OMA/año (otoño/invierno) en >4 años
 - >2 neumonías/año o >2 sinusitis/año
- Dos o más episodios de sepsis/meningitis
- Infecciones recurrentes por bacterias piógenas
- Infecciones recurrentes por el mismo patógeno
- Infecciones no habituales y/o de evolución tórpida:
 - Candidiasis recurrente
 - Gérmenes oportunistas (*P. jiroveci*, micobacterias atípicas)
- Retraso ponderoestaural/diarrea persistente
- Lesiones cutáneas extensas
- Fiebre de origen desconocido

IDP: inmunodeficiencias primarias; OMA: otitis media aguda.

Diagnóstico (3)

Signos de alarma

Signos de alarma en la exploración física

- En la mayoría no hay un fenotipo especial.
- Exploración minuciosa y completa: peso, talla y perímetro cefálico.
- Órganos/sistemas afectados:
 - Piel y anejos: albinismo (síndromes de Chediak-Higasi y Griscelli), eccema de difícil control (síndromes de Wiskott-Aldrich, híper-IgE, IPEX, SCID tipo Ommen), granulomas de repetición (trastorno de fagocitos) vitíligo y/o alopecia (autoinmunidad).
 - ORL: hipertrofia/ausencia de tejido amigdalár, úlceras orales, gingivitis de repetición y/o candidiasis recurrente.
 - Hepatoesplenomagalia, adenopatías y lesiones del área perianal.

Diagnóstico (4)

Signos de alarma

- Cuando un paciente presenta alguno de los signos de alarma, sería necesario realizar estudios de laboratorio.
- La evaluación inicial analítica más adecuada consistiría en la realización de exploraciones complementarias de primera línea sencillas accesibles desde Atención Primaria:
 - Hemograma.
 - Niveles de inmunoglobulinas.

Diagnóstico (5)

Exploraciones de primera línea

Hemograma

- Revisar todos los parámetros en función de la edad/raza y comprobar la existencia de hemogramas previos.
- **Serie blanca:**
 - **Linfocitos:** linfopenia mantenida (dos determinaciones) orientativa de déficit celular LT o combinado LT/LB. Importante recordar que en niños existe una linfocitosis fisiológica, considerándose linfopenia $<3000/\mu\text{l}$ en <2 años, $<2000/\mu\text{l}$ en 3-5 años y $<1500/\mu\text{l}$ en >5 años.
 - **Neutrófilos:** en <1 año se considera neutropenia $<1000/\mu\text{l}$. En el resto de edades $<1500/\mu\text{l}$. Un número normal no excluye la presencia de una IDP (neutropenia cíclica, enfermedad granulomatosa crónica).

Diagnóstico (6)

Exploraciones de primera línea

Hemograma

- **Serie roja:**
 - Explorar todos los parámetros en función de la edad. Si aparece anemia, puede tener múltiples etiologías: carencial, trastornos crónicos, inmunitaria...
- **Serie plaquetar:**
 - Puede aparecer trombocitosis (habitualmente reactiva) o trombopenia. Si aparece esta última en el contexto de una IDP celular, puede ser de etiología inmunitaria.

Diagnóstico (7)

Exploraciones de primera línea

Niveles de inmunoglobulinas

- Datos sobre la inmunidad humoral (LB) o inmunidad combinada (LT/LB).
- Interpretación difícil antes de los 4-6 meses: inmunoglobulinas transplacentarias.
- Siempre deben valorarse en función de la edad del paciente .

Ig	RN	1 m	3 m	6 m	1 a	3 a	5-9 a	15 a	Adulto
IgG	610-1300	460-860	290-550	230-440	330-620	480-890	550-1150	650-1230	660-1280
IgA	0-20	10-30	10-40	20-60	20-80	30-120	40-160	50-200	70-340
IgM	4-60	20-70	30-80	30-90	50-130	50-150	50-150	50-160	50-210

a: años; m: meses; RN: recién nacido.

Diagnóstico (7)

Exploraciones de segunda línea

- La combinación de los signos de alarma y/o las alteraciones en alguna de las pruebas de primera línea nos permiten orientar las exploraciones de segunda línea necesarias para alcanzar un diagnóstico definitivo, y que precisan de un laboratorio más especializado.
- Estas pruebas son:
 - Estudios cuantitativos: fenotipaje linfocitario (subpoblaciones linfocitarias), subclases IgG, IgE, complemento.
 - Estudios cualitativos: serologías vacunales, estudio funcional de LT, estudio funcional de fagocitos.
 - Estudios genéticos.

Tratamiento

- Individualizar en función del tipo de IDP.
- Cuatro pilares de tratamiento:
 - Tratamiento agresivo de las de infecciones agudas con antibioterapia precoz.
 - Profilaxis: en trastornos de los fagocitos e IDP celulares/combinadas trimetropin/sulfametoxazol. Las vacunas individualizarlas en función del trastorno inmunitario. Existe un documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos.
 - Tratamiento sustitutivo: déficits de la inmunidad humoral: Ig IV/SC de forma periódica.
 - Tratamiento etiológico: el único tratamiento curativo en la actualidad es el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Existen pacientes con IDP sometidos a terapia génica con resultados muy esperanzadores.