

Inmunodeficiencias primarias

Conceptos básicos de inmunología

Internas: Valentina Paz Oyarzo Miranda - Valentina Paz Rojo Neira

Docente: Dra. Gallo Pozzi

Internado Pediatría 2024 - Hospital Puerto Montt Dr. Eduardo Schütz Schroeder

Hoja de ruta

01

Desarrollo del SI

02

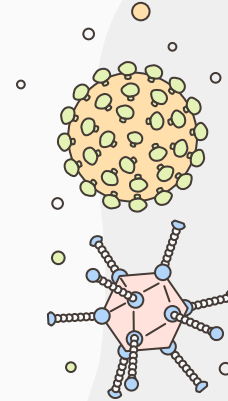
**Definición – Epidemiología –
Clasificación – Signos de alarma
de las IDP**

03

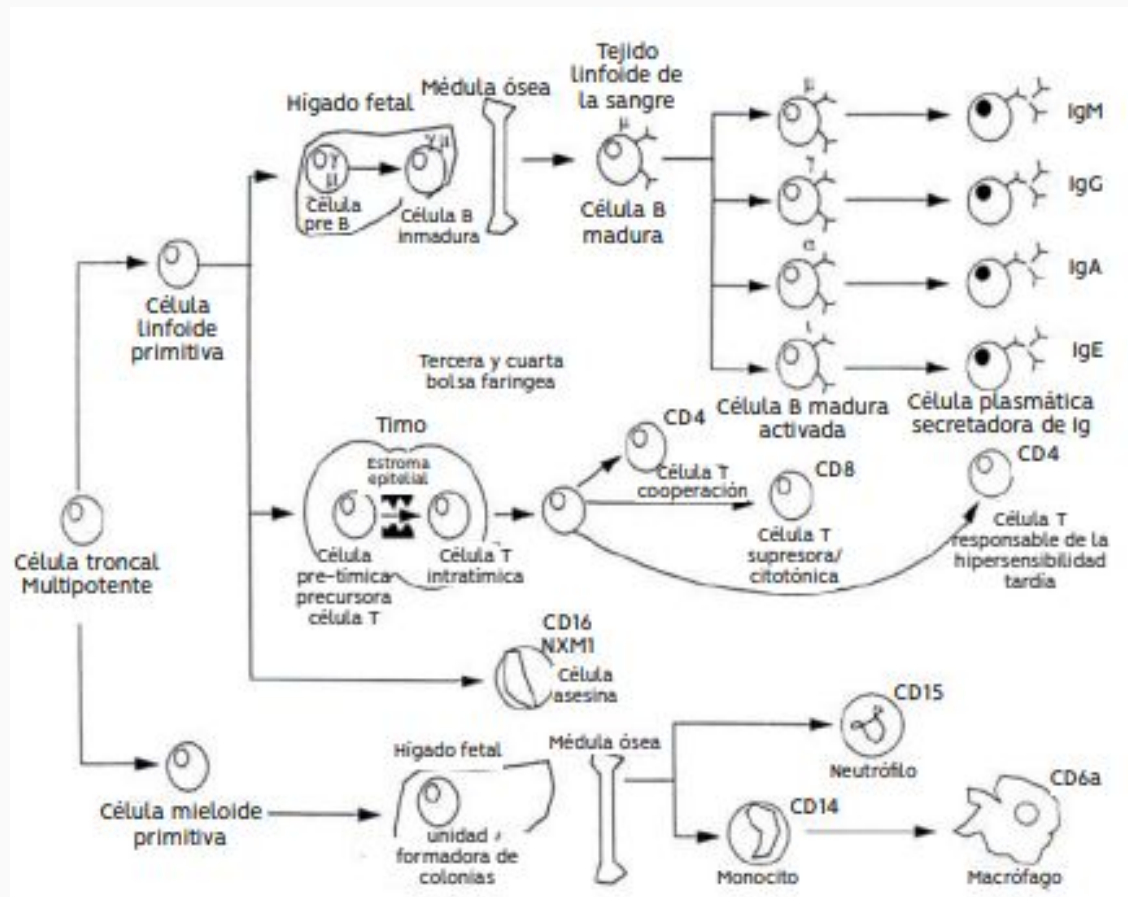
Diagnóstico y manejo general

04

**Caso clínico y Preguntas
EUNACOM**



Desarrollo del sistema inmune



Inmunidad innata v/s adaptativa

I. INNATA

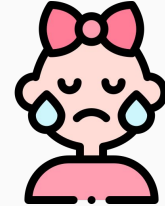
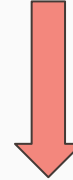
Mielopoyesis
(24 SDG)

- Granulocitos
- Eritrocitos
- Monocitos
- Megacariocitos

- B integrinas
- Receptores del complemento
- CD11 - CD18

Sistema del
complemento

Receptores
tipo toll (TRL)



I. ADAPTATIVA

Etapla central

Timo, MO y órg linf 1°

- Recombinación VDJ
- Selección (+) y (-)

- Receptor específico
- Elimina células autorreactivas y no funcionales

Etapla
periférica

Órg linf 2°

- Diferenciación cél T
- Expansión clonal

- Cél de memoria o efectoras
- ↑ pool de cél específicas para el antígeno detectado

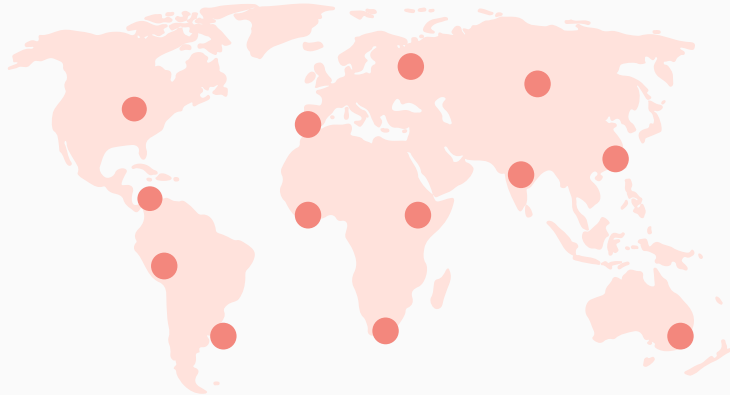
Inmunidad innata v/s adaptativa

PROPIEDAD	INMUNIDAD INNATA	INMUNIDAD ADAPTATIVA
Distribución	No clonal	Clonal
Receptores	Fijos génoma Reordenamiento (-)	Codificados segmentos genes Reordenamiento (+)
Reconocimiento	Patrones conservado (LPS, mananas): toll-like, Nod-like, RIK like	Fragmentos moleculares
Tiempo acción	Inmediato	Activación retardada efectores
Respuesta	Moléculas co-estimulatorias	Expansión clonal o anergia
Discriminación propio / no propio	Perfecta	Imperfecta

Inmunodeficiencias primarias

Son enfermedades congénitas que abarcan cerca de 350 enfermedades genéticas que afectan el número o la función normal de los distintos componentes del sistema inmunológico.

Existe una alteración de una o más proteínas de la respuesta inmunológica.



Epidemiología

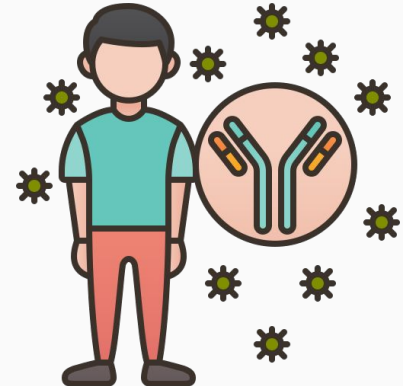
En países desarrollados, se estima una prevalencia mínima entre 1,5 y 18,8 por cada 100.000 habitantes

Inmunodeficiencias primarias

Clasificación de las ID primarias según la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología



Inmunodeficiencias combinadas de células T y B	15%
Déficit predominante de anticuerpos	50%
Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidas	6%
Enfermedades de disregulación inmune	3%
Defectos del número y/o función fagocítica	10%
Defectos en la inmunidad innata	2%
Deficiencias del complemento	8%
Desórdenes autoinflamatorios	3%
Fenocopias de IDP	1%



10 signos de alerta de IDP



01 Cuatro o más otitis en un año



02 Dos o más neumonías en un año



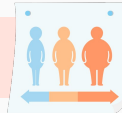
03 Aftas persistentes en la boca o candidiasis después del año de vida



04 Dos o más meses tomando antibiótico con escasos resultados



05 Dificultad para crecer y ganar peso normalmente



06 Dos o más sinusitis en un año



07 Abscesos recurrentes en órganos o cutáneos profundos



08 Dos o más infecciones profundas, incluyendo la sepsis



09 Necesidad del uso de antibióticos intravenosos para resolver las infecciones



10 Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria



Inmunodeficiencia combinada grave

EMERGENCIA INMUNOLÓGICA de presentación temprana en la vida, caracterizada por ausencia de linfocitos T, con presencia o ausencia de linfocitos B y de células natural killer.



CLÍNICA

- **Diarrea persistente o recurrentes**
- **Candidiasis oral recurrente**
- **Neumonías graves**
- **Dermatitis**
- **Falla del crecimiento**

TRATAMIENTO

Trasplante de médula ósea + hospitalización y traslado a centro de alta complejidad

Pacientes con mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y fúngicas.

Vacunación con vacunas vivas como BCG y polio pueden ser fatales.

Síndromes bien definidos asociados a ID

Grupo heterogéneo de enfermedades que asocian, al defecto inmunitario, manifestaciones que afectan a otros órganos o sistemas.

SÍNDROME DE WISKOTT ALDRICH

Alteración en el brazo corto del cromosoma X que codifica la proteína WAS (WASp).
Dx promedio 24 M.

CLÍNICA

- Rash/eccema
- Sangrado/petequias, equimosis
- Vasculitis con microtrombocitopenia
- Infecciones recurrentes
- AF

TRATAMIENTO

Trasplante de progenitores hematopoyéticos + Terapia génica.

ATAXIA TELANGIECTASIA

Enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen ATM.

CLÍNICA

- Ataxia (degeneración cerebelosa progresiva)
- Telangiectasias oculocutáneas
- ID en grado variable
- Susceptibilidad al cáncer

TRATAMIENTO

Sin tx curativo y el pronóstico vital es malo, falleciendo la mayoría entre la 2 y 3° década de vida.

SÍNDROME DE DIGEORGE

(DELECIÓN 22q11)

Hipoplasia/aplasia tímica que determina la falta de desarrollo de linfocitos T y la, en ocasiones, subsecuente inmunodeficiencia celular.

CLÍNICA

- Anomalías cardíacas
- Inmunodeficiencia celular
- Defectos palatinos
- Déficit cognitivo
- Hipocalcemia neonatal
- ↑ infecciones virales y fúngicas

TRATAMIENTO

99% mejora con el tiempo, pero 1-2% presenta ausencia completa del timo con ID grave, similar a IDCG, que requiere un trasplante tímico.

SÍNDROME DE JOB O HIPER Ig E

Síndrome caracterizado por infecciones recurrentes e hiperinmunoglobulinemia E.

CLÍNICA

- Eccema
- Abscesos cutáneos/profundos recurrentes (neumonías/sinusitis)
- IgE elevada >1000-3000 UI/ml
- Escoliosis, puente nasal ancho, alteraciones dentales, rasgos faciales toscos

TRATAMIENTO

ATB + cremas hidratantes + antihistamínicos.

ID predominantemente de anticuerpos

Grupo más frecuente de IDP representando aproximadamente la mitad del total

DÉFICIT SELECTIVO DE IgA

IDP más común (1:500). Se define como una IgA <7 mg/dl o <2DE en presencia de concentraciones normales de otros isotipos de Ig y una adecuada producción de Ac en px >4 años

CLÍNICA

- Mayoría asintomáticos
- Infecciones sinopulmonares recurrentes
- Enfermedades autoinmunes (5-30%)
- Alergias (25-50%)



IMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

Caracterizada por niveles séricos de Ig disminuidos (IgG, IgA y/o IgM) con un defecto en los linfocitos B memoria y en la producción de Ac (1:10.000 – 50.000)

CLÍNICA

- Infecciones agudas y crónicas (+ común respiratorias)
- Asociación con enfermedades inflamatorias y autoinmunes (20%)
- Mayor incidencia cáncer (+ linfoma)

TRATAMIENTO

400 mg/kg/dosis de gammaglobulina EV cada 3–4 sem.
LEY RICARTE SOTO

AGAMMAGLOBULINEMIA

Mutaciones o deleciones de genes involucrados en el desarrollo temprano del LB, por lo que éstos no logran madurar más allá del estadio pre-B en la MO.

HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X (85%)

Producida por mutaciones/deleciones del gen tirosina quinasa de Bruton (BTK), que se ubica en el brazo largo del cromosoma X y participa en la transducción de señales para la supervivencia y diferenciación entre las etapas pre – B1 y pre – B2.

CLÍNICA

- Infecciones respiratorias bacterianas recurrentes (OMA, sinusitis, neumonía)
- Compromiso intestinal (diarrea por Giardia lamblia, Campylobacter, Enterovirus)

TRATAMIENTO

400 mg/kg/dosis de
gammaglobulina EV o SC cada
3–4 sem.
LEY RICARTE SOTO

Defectos de los fagocitos

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA (EGC)

Actividad del complejo NADPH está alterada debido a mutaciones específicas en una de sus subunidades.

Pueden manifestarse a cualquier edad.

CLÍNICA

- Aftas y periodontitis
- Infecciones bacterianas (piel, pulmones, linfonodos, hígado, huesos)
- Abscesos, dermatitis, neumonía
- Infecciones fúngicas

TRATAMIENTO

- Terapia antifúngica
- Profilaxis antibiótica (cotrimoxazol)
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Defectos en sistema del complemento

Se debe a deficiencias de algunas de las 3 vías de activación: clásica, alternativa y/o de las lectinas.

Infecciones recurrentes

- **Streptococcus pneumoniae**
- **Haemophilus influenzae**
- **Neisseria meningitidis.**

Defectos en los primeros componentes

- **Enfermedad por inmunocomplejos**
 - **Lupus eritematosos sistémico**

Defecto en la vía de las lectinas

- **Papel modulador sobre la gravedad de otras enfermedades**

Diagnóstico

Historia Clínica



Exploración Física minuciosa

Estudio orientado en el tipo y perfil de las infecciones

Complemento	Fagocitos	Linfocitos B	Linfocitos T
● (C1-C4) Infecciones invasivas (sepsis, etc.) por organismos encapsulados (<i>S. pneumoniae</i>, etc.) ● (C5-C9) Infecciones recurrentes invasivas por neisseria.	● Infecciones recurrentes de piel y tejidos blandos, incluyendo abscesos y forúnculos. ● Infecciones recurrentes con organismos catalasa (+). ● Onfalitis, retraso en caída de cordón umbilical.	● Infecciones recurrentes bacterianas sinopulmonares (sinusitis, otitis, bronquitis, neumonía). ● Infecciones enterales recurrentes (<i>Cyptosporidium</i>, <i>Giardia</i>, enterovirus, etc.)	● Infecciones recurrentes virales severas (CMV, EBV, herpes simple, adenovirus, VRS, etc.) ● Infecciones fúngicas severas recurrentes (<i>Pneumocystis jirovecii</i>, neumonía, candidiasis, etc.)

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS BÁSICAS



HEMOGRAMA

- **Linfopenia:** $< 2.000/\text{mm}^3$
- **Neutropenia:** < 1.500 neutrófilos/ mm^3
- **Trombopenia:** forma de debut de muchas IDP

INMUNOGLOBULINAS

- **IgG, IgA, IgM e IgE:** interpretar valores teniendo en cuenta la edad del paciente y el contexto clínico. (tabla)

Tabla 4. Rangos normales de linfocitos totales y de las inmunoglobulinas según la edad

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Linfocitos (cel/ mm^3)
Recién nacidos (término)	610-1540	1-4	6-30	2200-6900
3 meses	170-560	5-50	30-100	3900-11 300
6 meses	200-670	8-70	30-100	4000-9000
1 año	330-1160	10-100	40-170	3100-8900
2-6 años	400-1100	10-160	50-180	2300-5600
7-12 años	600-1230	30-200	50-200	1300-4300
Adultos	700-1600	70-400	40-230	1110-2600

BIOQUÍMICA

- **Permite valorar si existe una pérdida de proteínas**

ESTUDIOS ESPECÍFICOS DIRIGIDOS

SUBPOBLACIÓN LINFOCITARIA

- CD3+
- CD4+
- CD8+
- CD19+
- NK+

RESPUESTA A VACUNAS

- Se administra la neumocócica, toxoide o tetánica y luego se mide la seroconversión a las 4-6 semanas mediante los niveles de anticuerpos específicos para las vacunas.

COMPLEMENTO

- Cuantificación de los factores C3 y C4

ESTUDIO GENÉTICO

- Para detectar ID mediante mutaciones

DETECCIÓN DE TRECs

- Si tiene TRECs es porque tiene linfocitos T, si están bajos o ausentes es porque tiene ID con disminución importante de linfocitos T



Manejo general



Soporte nutricional

Fundamental en IDCS y IDCV
con clínica digestiva



Prevención de infecciones

Evitar aglomeraciones, uso
de mascarilla, promover
hábitos saludables



Transfusión de hemoderivados

En inmunodeficiencias de
linfocitos T



Soporte emocional

Para apoyo, asesoramiento y
refuerzo

Caso clínico

HISTORIA DE INGRESO

Lactante de 2 meses, hijo de una madre de 21 años, G2P2A0, nacido de término por cesárea electiva, con antecedentes de ITU y cervicovaginitis tratada el 2T. Otra hija sana. Recibió su inmunización con BCG al nacer sin reacciones adversas.

A los 19 ddv presentó fiebre de 38.2°C, de forma intermitente e inapetencia. Fue tratada con paracetamol, ampicilina y amikacina EV por sepsis tardía con hospitalización de 5 días. Al mes de vida reinicia fiebre de 39.2°C, intermitente, con examen de orina patológico, urocultivo (+) a *E. coli*, con >100.000 UFC/ml y antibiograma con resistencia intermedia a amikacina, por lo que se derivó a hospital para manejo.

EXAMEN FÍSICO

Se observó un paciente eutrófico, destacando unas placas blancas amarillentas en cara interna de mejillas y faringe, con sospecha de extensión a esófago, y eritema en zona del pañal.

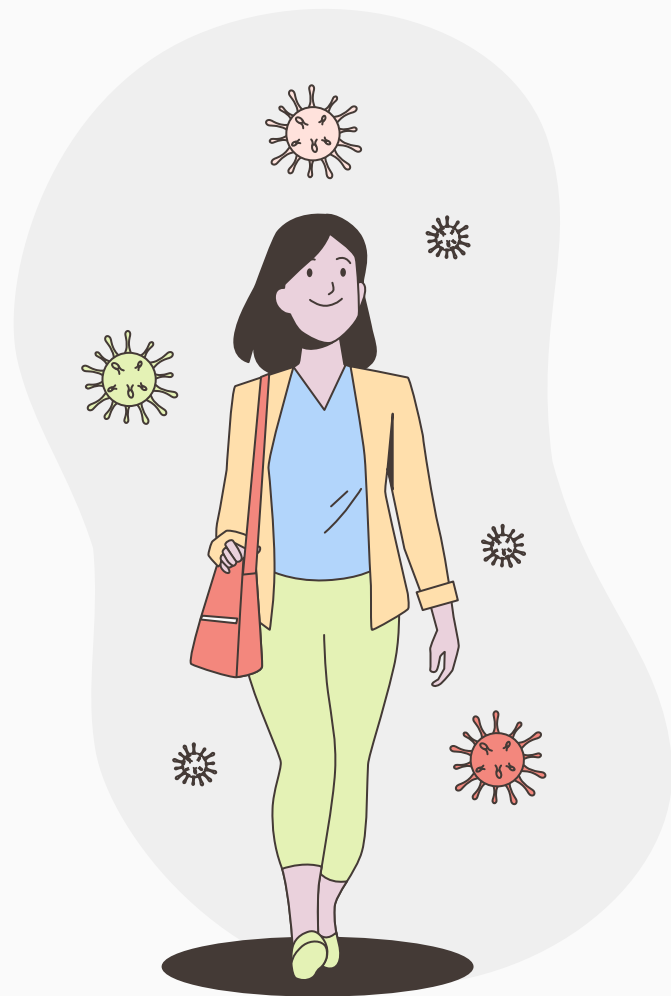


Caso clínico

EVOLUCIÓN

Se inició terapia ATB con amikacina y fluconazol. El ultrasonido abdominal reportó cistitis y en la urografía excretora estenosis ureteropíélica con leve ectasia de sistema colector. A las 72 h del ingreso persistió febril y se realizó traslape a piperacilina-tazobactam. El UC de control fue (-). A pesar de presentar buen estado general, persistió febril, por lo que se realiza IC a inmunología. Se sospechó de inmunodeficiencia primaria (IDP) debido a la detención del peso, linfopenia de 350 a 1,500/mm³, anemia microcítica e hipocrómica y ausencia de timo en radiografía de tórax. Se reportaron niveles de inmunoglobulinas séricas bajas para la edad y niveles de complemento C3 y C4 altos para la edad.





Preguntas EUNACOM

1. Un lactante de 3 meses de edad ha sufrido varias neumonías y gastroenteritis desde el nacimiento, asociadas a mal incremento ponderal. Al examen físico presenta algo de alergia. ¿A qué nivel se encuentra su inmunodeficiencia?

- a) Inmunoglobulina G
- b) Complemento
- c) Linfocitos T
- d) Linfocitos B
- e) Inmunoglobulina A

1. Un lactante de 3 meses de edad ha sufrido varias neumonías y gastroenteritis desde el nacimiento, asociadas a mal incremento ponderal. Al examen físico presenta algo de alergia. ¿A qué nivel se encuentra su inmunodeficiencia?

- a) Inmunoglobulina G
- b) Complemento
- c) Linfocitos T**
- d) Linfocitos B
- e) Inmunoglobulina A

2. Pablo de 10 meses de edad, comenzó hace 2 meses con infecciones bacterianas recurrentes. Al examen físico no se palpan ganglios y no se observa tejido amigdalino. Se realiza dosaje de inmunoglobulinas y se observa concentraciones séricas de IgG, Ig M, Ig A e Ig E por debajo de los valores para la edad. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- a) Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
- b) Inmunodeficiencia variable común
- c) Hipogammaglobulinemia transitoria
- d) Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X

2. Pablo de 10 meses de edad, comenzó hace 2 meses con infecciones bacterianas recurrentes. Al examen físico no se palpan ganglios y no se observa tejido amigdalino. Se realiza dosaje de inmunoglobulinas y se observa concentraciones séricas de IgG, Ig M, Ig A e Ig E por debajo de los valores para la edad. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

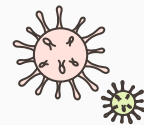
- a) **Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X**
- b) Inmunodeficiencia variable común
- c) Hipogammaglobulinemia transitoria
- d) Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X

3. Ud. es el pediatra de un niño de 4 años de edad, con antecedente de neumonía con mala evolución, linfadenitis recurrente y absceso hepático por *Staphylococcus aureus*. Ud. decide la derivación al inmunólogo. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica?

- a) Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
- b) Enfermedad granulomatosa crónica
- c) Inmunodeficiencia combinada severa
- d) Asplenia funcional

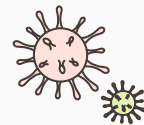
3. Ud. es el pediatra de un niño de 4 años de edad, con antecedente de neumonía con mala evolución, linfadenitis recurrente y absceso hepático por *Staphylococcus aureus*. Ud. decide la derivación al inmunólogo. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica?

- a) Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
- b) Enfermedad granulomatosa crónica**
- c) Inmunodeficiencia combinada severa
- d) Asplenia funcional



Bibliografía

- Yañez L, Lama P, Rivacoba C, Zamorano J, Marinovic M. Inmunodeficiencias primarias en niños gravemente enfermos: a propósito de 3 casos clínicos. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(1): 136-141. Disponible en: <https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/218> [Accessed 3 mar. 2024].
- Reula Ma. E, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños [Internet]. Aeped.es. [citado el 3 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/28_imunodeficiencias_primarias.pdf
- Aepap.org. [citado el 3 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/pag_167_176_inmunodeficiencias_primarias.pdf
- Medicina.uc.cl. [citado el 4 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2021/04/Manual-de-pediatria-2020-v2021.pdf>
- Inmunología básica. Aproximación a las inmunodeficiencias primarias [Internet]. Pediatría integral. 2014 [citado el 4 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-04/inmunologia-basica-aproximacion-las-inmunodeficiencias-primarias/>



Bibliografía

- Ataxia-telangiectasia. (2023, 28 septiembre). Uptodate. Recuperado 5 de marzo de 2024, de https://www-uptodate-com.bdigitaluss.remotexs.co/contents/ataxia-telangiectasia?search=Inmunodeficiencias%20primarias&topicRef=117758&source=see_link
- Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Classification(2023, 31 Mayo).Uptodate. Recuperado 5 de marzo de 2024, de https://www-uptodate-com.bdigitaluss.remotexs.co/contents/inborn-errors-of-immunity-primary-immunodeficiencies-classification?search=Inmunodeficiencias+primarias&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3
- Autosomal dominant hyperimmunoglobulin E syndrome. (2024, 17 febrero). Uptodate. Recuperado 5 de marzo de 2024, de https://www-uptodate-com.bdigitaluss.remotexs.co/contents/autosomal-dominant-hyperimmunoglobulin-e-syndrome?search=Inmunodeficiencias%20primarias&topicRef=117758&source=see_link

¡¡ GRACIAS !!

