

ACTITUD ANTE EL NIÑO CON INFECCIÓN RECURRENTE

J. M. García Martínez

Sección de Alergia e Inmunología. Departamento de Pediatría.
Hospital de Cruces. Baracaldo

TODOS los niños sufren infecciones recurrentes en mayor o menor medida, y particularmente en la etapa de preescolar. En la práctica, en muchas ocasiones el diagnóstico de infección es puramente clínico, basado en signos y síntomas no específicos de infección, por lo que habrá que incluir en el diagnóstico diferencial procesos presumible o posiblemente infecciosos (aftas, diarrea crónica, artritis...). Y el pediatra tendrá que decidir en cada caso si se encuentra ante un niño normal con las infecciones habituales de su edad, o ante un niño enfermo, quedando en muchas ocasiones una “zona gris” entre ambos extremos. Desenvolverse en esta “zona gris” es una de las pruebas de fuego del oficio de pediatra, y en este trabajo intentaremos establecer unas guías mínimas para ello.

Como siempre en Medicina, y a pesar de los vertiginosos avances diagnósticos y terapéuticos que estamos viviendo, el enfoque de estos pacientes debe empezar por la ANAMNESIS y EXPLORACION FÍSICA, y después habrá que decidir dónde encajamos y qué hacemos con el niño.

En la ANAMNESIS habrá que valorar:

EDAD: el lactante mayor y el preescolar pueden tener más de 12-15 infecciones anuales, principalmente de vías respiratorias superiores, siendo habitual 7 u 8, y disminuyendo a partir de los 5-6 años.

La **ESCOLARIZACION** (el primer año) o el lugar en la **FRATRIA** (niños en el segundo año de vida con hermanos mayores) son situaciones de exposición recurrente a gérmenes (sobre todo virus) frente a los que el niño padecerá infecciones con mayor expresividad clínica que cuando en años posteriores ya esté inmunizado frente a los mismos.

La exposición a **TABAQUISMO** pasivo (pre y postnatal) aumenta claramente la morbilidad respiratoria de todo tipo, y la **LACTANCIA MATERNA** protegería sobre todo de las infecciones gastrointestinales, siendo su papel menos claro (o menos directo) en la protección frente a infecciones respiratorias.

Por supuesto, **los antecedentes familiares** (infecciones recurrentes o atípicas, muertes infantiles precoces, autoinmunidad o cáncer) podrán dar claves diagnósticas en ocasiones

La **LOCALIZACION** de las infecciones recurrentes orientará sobre la posible presencia y trascendencia de problemas de fondo:

I. VIAS RESPIRATORIAS ALTAS: Las **infecciones de vías respiratorias altas y faringoamigdalitis agudas** son habituales y normalmente banales, así como las **otitis medias agudas**, aunque éstas pueden generar secuelas (hipoacusia...) que deberán vigilarse. Si las otitis recurrentes superan 6 a 8 al año o persisten, o frente a **sinusitis** recurrentes o crónicas hay que buscar alguna causa común (**hipertrofia adenoidea o adenoamigdalar, rinitis alérgica**), de lo contrario se deben descartar otros procesos (**fibrosis quística, inmunodeficiencia de anticuerpos, disquinesia ciliar**) o **malformaciones locales**.

II. VIAS RESPIRATORIAS INFERIORES: Se valorarán las radiografías de que se disponga, pudiendo clasificarse en:

Rx		
Infiltrado	Persistente	
Atelectasia	Recurrentes	Localización fija
Bronquiectasia		Localización variable

Los infiltrados y atelectasias persistentes de localización fija orientarán hacia problemas locales, la localización variable habla a favor de problemas sistémicos, PERO NO SIEMPRE ES ASI.

Los procesos persistentes / recurrentes de vías respiratoria bajas se pueden clasificar en:

Anomalías congénitas:

- Malformación adenomatoidea quística / Quistes broncopulmonares.
- Secuestro
- Enfisema lobar
- Broncomalacia
- Anomalías vasculares

Anomalías adquiridas:

- Aspiraciones (reflujo gastroesofágico, fistula traqueoesofágica)
- Cuerpo extraño
- Compresión extrínseca (adenopatías, tumores...)

Defensa local alterada:

- Postinfecciosa (adenovirus, sarampión...)
- Fibrosis quística, disquinesia ciliar, déficit de α 1 antitripsina
- Asma, aspergillosis broncopulmonar alérgica
- Inmunodeficiencia primaria o secundaria (VIH...)

III. DIGESTIVO: Habrá que considerar cuadros que en muchos casos resultarán ser no infecciosos, y que aún siéndolo pueden constituir manifestaciones de procesos generales:

Gingivoestomatitis/aftas: Neutropenia crónica o cíclica, enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, sistémicas (LES)

Enfermedad periodontal, muguet en mayores de 6-12 meses: Inmunodeficiencia de linfocitos T, déficits nutricionales.

Diarrea intratable, malabsorción, G. Lamblia, Criptosporidium: Inmunodeficiencia combinada severa, VIH, fibrosis quística, inmunodeficiencia de anticuerpos (Déficit de IgA o hipogammaglobulinemia)

IV. **PIEL:** Cualquier lesión cutánea puede **impetiginizarse** por rascado. Esto es frecuente en la **dermatitis atópica**, siendo la sobreinfección una causa frecuente de mal curso de la enfermedad; a su vez una dermatitis grave, atípica y/o sobreinfectada puede presentarse en la enfermedad de Wiskott-Aldrich y en el síndrome de hiper IgE. **Candidiasis** crónica (oral y ungueal) se da en la Candidiasis mucocutánea crónica, **abscesos repetidos** en la Enfermedad granulomatosa crónica, **abscesos fríos** en el síndrome de Hiper IgE, **eczema seborroide** intenso/atípico o **eritrodermia** en la Inmunodeficiencia Combinada severa y en la Histiocitosis X, y **cicatrización lenta de heridas** en el Déficit de adhesión leucocitaria..

V. Las infecciones **URINARIAS** recurrentes obligan a descartar **malformaciones** a dicho nivel, y raramente una inmunodeficiencia (enfermedad granulomatosa crónica) puede dar cuadros obstructivos e infecciosos de vías urinarias.

VI. Infecciones **OSTEOARTICULARES** se suelen presentar por extensión desde piel, y su repetición o el asilamiento de gérmenes no habituales en esta localización obligan a descartar **Inmunodeficiencias** (de anticuerpos, combinadas, enfermedad granulomatosa crónica, déficits de complemento).

VII. **MENINGITIS** recurrentes harán pensar en **problemas locales**, inmunodeficiencias o anesplenia, siendo de ayuda diagnóstica la identificación de los gérmenes causales (además del contexto clínico): **Fistulas postraumáticas de LCR** suelen infectarse por neumococo, los procesos secundarios a **extensión desde el área ORL** se asocian también a neumococo, además de a haemophilus influenzae y brahmanella catharralis, la presencia de bacilos gram negativos hará pensar en **quistes epidérmicos**, y las **válvulas ventriculoperitoneales** se infectan por Staphilococcus epidermidis. Cuadros de MENINGITIS y/o SEPSIS recurrentes se dan en las **Inmunodeficiencias** de anticuerpos (Neumococo, Haemophilus), de complemento (Neisserias) o de fagocito (S.aureus, gram negativos, Aspergillus). La **asplenia** típicamente se asocia a bacteriemias recurrentes por neumococo (y a haemophilus).

Los **GÉRMENES identificados** también pueden dar pistas en muchas otras situaciones: La presencia de Pseudomona aeruginosa o S.Aureus en el aparato respiratorio son muy sugestivos de **fibrosis quística**,

determinadas características son muy típicas de **Inmunodeficiencia** (infecciones respiratorias recurrentes o de curso tórpido por piógenos, infecciones por oportunistas o víricas graves, infecciones por gérmenes vacunales vivos, gérmenes que aparecen en localización no habitual, gérmenes “exóticos “ como Ureaplasma Urealiticum en artritis, infecciones importantes en diferentes órganos o sistemas).

La **EXPLORACIÓN FÍSICA** detallada podrá arrojar algunos datos de gran valor: estado nutricional, presencia o no de tejido linfoide, auscultación, presencia de acropaquias, determinados rasgos fenotípicos (facies, eczema, albinismo, teleangiectasias, microcefalia, crecimiento no armónico, ataxia...).

Este **PROCESO DIAGNÓSTICO** se debe entender como algo dinámico, no puntual, y se debe plantear una actualización del mismo cada vez que nos encontremos frente a un niño con infecciones recurrentes. Y tendremos que plantearnos la disyuntiva de encajar al paciente como:

I. **NORMAL: Criterios de normalidad:** determinadas infecciones (de vías altas, otitis medias, amigdalitis de repetición, gastroenteritis agudas, diarrea crónica inespecífica, ritmo intestinal “rápido” asociado a lactancia materna, eczema e impétigo de curso normal, asma leve/sibilancias), gérmenes habituales. Los pacientes mantienen un buen estado general entre los episodios y el desarrollo somático es globalmente adecuado.

Actitud diagnóstica: No hacer nada, o a lo sumo Rx de tórax (control de neumonía para confirmar normalidad entre episodios), de senos/cavuum, y estudio de asma (alergológico y funcional respiratorio).

Actitud terapéutica: Nada, en su caso tratamiento del asma y rinitis alérgica, antibióticos durante las infecciones si procede, valorar cirugía ORL. NO DAR “DEFENSAS” ni gammaglobulinas de “ayuda”.

II. Potencialmente **PATOLÓGICO:** Habrá que descartar patología respiratoria subyacente en presencia de rinorrea persistente/sinusitis, neumonías (2 en un año o más de 2 sin límite), infiltrados persistentes, asma grave o que se sobreinfecta con facilidad. También obligan a profundizar la presencia de diarrea recurrente o crónica con repercusión ponderoestatural, la presencia de infecciones graves (sobre todo si recurren en la misma o diferente localización) o por oportunistas, antecedentes familiares sospechosos. Además son datos de sospecha cualquier combinación de los anteriores, hallazgos fenotípicos asociados, así como la ausencia de tejido linfoide.

Actitud diagnóstica:

Estudios microbiológicos (cultivos, serologías teniendo en cuenta que no tienen valor en las inmunodeficiencias de anticuerpos).

Estudios básicos: Hematimetría, bioquímica plasmática con evaluación nutricional, test de sudor, anticuerpos antigliadina, inmunoglobulinas GAME, RX tórax, senos, cavuum.

Estudios dirigidos según el órgano de choque: urografías/DMSA (infecciones urinarias), RX de cráneo/TAC/RNM (infecciones de SNC), estudio de alergia o biopsia (problemas cutáneos), determinación de puerta de entrada e investigación de sistémicas (osteoarticulares). Investigación coproparasitaria, digestión de principios inmediatos, hidrógeno espirado, PCR/sangre en heces, biopsia intestinal... en el caso de problemas digestivos relevantes, y si los problemas son respiratorios estudio de asma (alergológico y funcional respiratorio), Rx tórax en inspiración/espiración, pHmetría gastroesofágica, gammagrafía, TAC torácico, broncoscopia, lavado broncoalveolar, biopsia...

Estudio de inmunodeficiencia: a la vez que todo lo anterior, y con un alto índice de sospecha se deben investigar las inmunodeficiencias.

¿QUÉ SON LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS?

Son enfermedades congénitas en las que los mecanismos efectores inmunes están disminuidos, por lo que la capacidad de eliminación de microorganismos está reducida y la susceptibilidad a las infecciones está aumentada. Dichos mecanismos efectores son además anómalos por lo que también hay en estos pacientes susceptibilidad aumentada a los procesos alérgicos, autoinmunes y oncológicos.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EL CONOCIMIENTO DE LAS IDP?

No son infrecuentes. En nuestro medio en su conjunto pueden ser tan frecuentes como la fibrosis quística o la enfermedad celíaca.

El diagnóstico precoz es posible y relativamente asequible, siendo sin embargo frecuente un retraso diagnóstico considerable (media de 2.7 años en nuestro medio, con rango de 0 a 25 años!!!), lo que empeora notablemente el pronóstico, teniendo en cuenta de que disponemos medios terapéuticos francamente eficaces e incluso curativos (antibióticos para tratamiento o profilaxis, gammaglobulina intravenosa, trasplante de progenitores hematopoyéticos) además de las posibilidades que cada día se abren en numerosos campos (uso de citoquinas, reemplazamiento de enzimas, terapia génica...).

¿CUÁNDO SOSPECHAR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS?

En presencia de **INFECCIONES** recurrentes o severas, por oportunistas, de localización no habitual, ante complicaciones vacunales (BCG, polio vacunal)

o ante bronquiectasias, ante determinados **SIGNOS GENERALES** como retraso pondoestatural, diarrea crónica/malabsorción, **antecedentes familiares** de infecciones graves o de muertes precoces infantiles. Determinados **rasgos fenotípicos** asociados se presentan característicamente en algunas inmunodeficiencias primarias (eczema, sensibilidad lumínica, albinismo parcial, telangiectasias, ataxia, microcefalia, dismorfia, crecimiento desproporcionado, retraso en la caída de cordón), y también hay un aumento de cáncer y problemas autoinmunes.

Y hay que tener en cuenta algunos **DATOS NEGATIVOS** que pueden resultar engañosos: pueden faltar signos inflamatorios (déficit de adhesión leucocitaria, hiper IgE), los microorganismos pueden ser de difícil accesibilidad o de patogenicidad dudosa en circunstancias normales, y las serologías son negativas (a partir de los 5-8 meses de edad) en los defectos de formación de anticuerpos. Son frecuentes las infecciones mixtas. Es típica la ausencia de tejido linfoide en varias formas de inmunodeficiencia combinada severa y de agammaglobulinemia.

Se debe tener presente que a medida que se van conociendo mejor estas enfermedades, a partir del análisis del defecto funcional inmune y del genético, se encuentran cada vez con más frecuencia cuadros clínicos atípicos que no corresponden a las descripciones clásicas (“de libro”), por lo que es imprescindible un **alto índice de sospecha** de inmunodeficiencia.

CLASIFICACION DE LAS IDP.

Defectos de anticuerpos

Defectos de linfocitos T o combinados (anticuerpos y linfocitos T)

Defectos de fagocitosis

Defectos de complemento

Inmunodeficiencias asociadas a defectos mayores

Inmunodeficiencias asociadas a procesos linfoproliferativos

No es objetivo de este trabajo la descripción pormenorizada de todas las Inmunodeficiencias Primarias. La última revisión del grupo de expertos de la OMS (*Primary Immunodeficiency Diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol 1999; 118(Suppl.1):1-28*) es altamente recomendable para el lector interesado en profundizar el tema.

Existen además Inmunodeficiencias asociadas o secundarias a muchas otras condiciones congénitas o hereditarias (consultar *Ming JE et al. Adv in Pediatr. 1999; 46:271-351*).

PATRONES CLINICOS DE IDP

1. Infecciones recurrentes ORL y de vías respiratorias bajas:

No IDP

Déficit de anticuerpos.
Déficit de complemento (C3, Factor D, Factor I)

Fibrosis quística, disquinesia ciliar
Asma/alergia, hipertrofia adenoamigdalas

2. Retraso pondoestatural/diarrea intratable/infección oportunista:
Inmunodeficiencia combinada o de linfocitos T

VIH/CMV/rubéola congénita
Quimioterapia, TMO/TPH, inmunosupresión
Malabsorción, enfermedad crónica

3. Infecciones superficiales o sistémicas por gérmenes piógenos/hongos:
Deficiencia de fagocitosis
Problemas locales (osteomielitis, neumonías, abscesos, aftas...)

4. Infecciones recurrentes por neisserias u otros gérmenes específicos:
Déficit de complemento (C5 a C9)
Problemas locales (SNC)

Micobacterias atípicas/BCG generalizada/salmonella (defecto de
IFN γ /IL12/IFN γ R/IL12R.

5. Alteraciones mayores asociadas
Ataxia, telangiectasias
Cardiopatía, fenotipo, hipocalcemia
Eczema, trombocitopenia
Sensibilidad lumínica, albinismo parcial, caída tardía del cordón,
microcefalia, dismorfia, procesos autoinmunes...

PAUTA DG DE ESTUDIO DE IDP:

Nivel básico

1. Exploraciones generales:
Hematimetría, bioquímica (Ca, ácido úrico, enzimas hepáticos...), RX/imagen.
Descartar ID secundaria (VIH, CMV), diagnóstico diferencial (fibrosis
quística, malabsorción, RGE, CE bronquial, problemas locales...)

2. Estudio de anticuerpos:
IgGAME (comparar con cifras normales para la edad y el laboratorio donde se
efectúe la determinación!!!)
Anticuerpos antitétanos (mayores de 5-6 meses)
Anticuerpos antirubeola IgG (mayores de 12-15 meses vacunados)

Anticuerpos naturales (isohemaglutininas anti ABO, ac. heterófilos...)

3. Estudio de linfocitos (protocolo básico):
CD3 (linfos T totales), CD3+4+ (linfos T helper), CD3+8+ (linfos T citotóxicos), CD19 (linfos B), CD16/56 (NK)
Comparar con valores normales para la edad y valorar cifras absolutas y porcentuales.

Nivel medio:

1. Subclases de IgG
Anticuerpos antineumococo y control tras vacuna polisacárida (Neumo23): normal x2
2. Complemento: C3, C4, CH100
3. Capacidad oxidativa del neutrófilo (burst test)
4. Poblaciones linfocitarias (protocolo extenso):
Cadena gammacomún (CD132), CD40 ligando (CD154) en linfocitos T estimulados/CD40 en linfocitos B, HLA II (DR), HLA I (□2 microglobulina), TCR □□□□CD45RA/45RO, CD18/11, CD15s...
5. Cultivos linfocitarios:
Estimulación con mitógenos (PHA, ConA)
Medición de captación de timidina H3+
6. Estudios especiales:
Cariotipo estándar, con MTX, FISH
PTH
Biopsia (intestinal, ganglio...), médula ósea

Nivel superior:

1. Cultivos linfocitarios:
Estimulación con mitógenos (PWM, PMA/ionoCa), anticuerpos monoclonales (anti CD3, anti CD28), antígenos
Adición de IL2 u otras citoquinas
Medición de marcadores de activación, IL o Ig en sobrenadante
2. Citoquinas intracelulares (IL2, IFNg, IL4...)
3. IL12/IL12R□/IFNgR
4. Proteínas (ZAP 70, Jak3, TAP1/2...)
5. Estudios genéticos (btk, Rag1/2, IFNgR, ATM, WASP...)

En resumen, para el diagnóstico del niño con infección recurrente se debe hacer uso (y abuso) de:

Hematimetría
Test de sudor

IgGAME

y.....el teléfono

BIBLIOGRAFÍA

De Vries, Noordzij JG, Kuijpers TW. Flow cytometric immunophenotyping in the diagnosis and follow-up of immunodeficient children. Eur J Pediatr 2001; 160:583-91.

Primary Immunodeficiency Diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol 1999; 118(Suppl.1):1-28).

Ming JE, Stiehm ER, Graham JM. Syndromes associated with Immunodeficiency. Adv in Pediatr. 1999; 46:271-351).

Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:581-91.

Buckey RH. Primary cellular immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:747-57.

Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. Lancet. 2001; 357(9271):1863-9.

Ochs HS. Smith ECI. Puck JM. Ed. Primary Immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. New York. Oxford Univ.Press. 1999; 3-11.

Y por supuesto, Nelson , Tratado de Pediatría, que en las últimas ediciones presenta una muy buena orientación clínica del problema.