

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Evaluación del niño con Infecciones Recurrentes

Francisco Rodríguez Quiroz\*

**RESUMEN.** Las infecciones son una de las principales causas de consulta al Pediatra y al Médico General y causan mucha preocupación y angustia en los padres. La mayoría de los niños se recuperan sin problema, ya sea con o sin tratamiento. Sin embargo, hay un grupo de niños que no responden bien y cuyas complicaciones pone en riesgo grave su vida ya que estas infecciones son más severas, crónicas, recurrentes o se encuentran gérmenes oportunistas.

En estos casos sospechamos una inmunodeficiencia. Sugerimos un abordaje basado en el conocimiento de los principales tipos de inmunodeficiencias congénitas a fin de detectar en forma oportuna estos niños para dar un tratamiento adecuado antes que estas infecciones causen grandes daños al organismo.

**PALABRAS CLAVE:** Infecciones recurrentes, inmunodeficiencia primaria.

**ABSTRACT.** Infections are one of the major causes for visits to paediatricians and general practice and most children recover without sequelae, treated properly or untreated. However, there are a group of children that do not improve with severe, chronic, recurrent or opportunistic infections. In this case we suspect an underlying immunodeficiency. We suggest a diagnostic approach based on knowledge about the major types of congenital immunodeficiencies lead to proper treatment before infection cause devastating organ damage.

**KEY WORDS:** Recurrent infections, primary immunodeficiency.

### INTRODUCCIÓN.

Durante los primeros dos años de vida el niño sufre una serie de infecciones, las cuales por su naturaleza no ponen en riesgo su vida ya que la mayoría son autolimitadas o responden rápido a los tratamientos.

Se han considerado por algunos como "infecciones normales" ya que en la práctica clínica lo vemos con frecuencia y esto se debe a una inmadurez inmunológica fisiológica del niño en desarrollo, el cual sometido a un ambiente adverso como la contaminación intra y extra domiciliaria, ingreso a guarderías en etapa temprana de la vida, falta de lactancia materna, convivencia con portadores asintomáticos, estado nutricional deficiente y otros servirán como un núcleo propicio para que se presenten. Sin embargo, el problema se

inicia cuando estas infecciones se vuelven recurrentes o permiten el desarrollo de complicaciones lo cual genera un ambiente de preocupación en padres y el médico. En este caso nos hacemos la siguiente pregunta: ¿Cuántas infecciones son normales en la edad pediátrica? Algunos toman como infecciones en respiratorias leves de seis a diez eventos al año en lactantes, y va disminuyendo a medida que avanza la edad a un promedio de tres a cuatro por año en adolescentes (2,3).

Dentro de los aspectos a considerar para este incremento de infecciones está la inhabilidad en los menores para montar una buena respuesta inmune ante estímulos microbianos, lo cual es un concepto fisiológico conocido como inmadurez inmunológica. Un ejemplo es la mala respuesta a antígenos polisacáridos antes de los tres años. También hay una

\*Pediatra-Inmunólogo. Departamento de Pediatría, Hospital de Especialidades Instituto Hondureño de Seguridad Social y Hospital Infantil Privado.

inmadurez funcional en relación con el resto de los mecanismos de defensa específicos e inespecíficos sin considerarlo como un estado de inmunodeficiencia total. Es conocido el concepto reciente del tipo de respuesta a nivel de linfocitos CD4+ en la subpoblación Th2 que tenemos al nacer, ya que cuando estamos en el vientre materno el tener este patrón nos favorece para evitar ser rechazados, pero que al nacer nos predispone a las infecciones y a fenómenos alérgicos y son los estímulos por antígenos infecciosos los que cambian este patrón a Th1 con predominio de citocinas como interferón gamma que van a mejorar la respuesta a infecciones lo cual sucederá después de cierto tiempo.

Hablemos ahora de otros elementos como falta de lactancia materna que disminuye el aporte de componentes inmunes como IgA secretoria, lactorrefina y otros, así como las exposiciones a gérmenes patógenos en guarderías, el uso indiscriminado de antibióticos y contaminación ambiental en ascenso tanto intradomiciliaria (tabaco, alérgenos, síndrome de edificio enfermo) y extradomiciliaria (ozono, monóxido de carbono, partículas de humo de vehículos, fábricas diesel, incendios de bosques), cuyos efectos sumados condicionan una verdadera amenaza a la salud de estos pequeños (4-8).

¿Qué vamos a hacer con un niño que se enferma con frecuencia?

Todos los niños referidos por tener "demasiadas infecciones" deben ser cuidadosamente evaluados. La mayoría son normales en un 50%. Un 30% tienen alergia, 10% tienen un trastorno serio pero no de tipo inmunológico y solamente un 10% tienen una inmunodeficiencia primaria o secundaria (9). Estas últimas se presentan con un incremento en la susceptibilidad y severidad a las infecciones a repetición sin intervalo libre de síntomas, dependencia de antibióticos, complicaciones severas o no esperadas y organismos inusuales, especialmente oportunistas. Este grupo constituye un problema especial, en quienes el abordaje será diferente así como su detección temprana y el adecuado tratamiento a fin de evitar las infecciones devastadoras que causaran daño irreversible a los diferentes órganos (10). Existen algunos aspectos que nos pueden orientar hacia el tipo de inmunodeficiencia como ser el tipo de microorganismos, localización y edad de inicio (I). Las inmunodeficiencias humorales son las más frecuentes y son principalmente por microorganismos bacterianos del tracto respiratorio o digestivo, especialmente *G. Lamblia* rebelde al tratamiento. Se presentan generalmente después de los seis meses de edad por disminución de los anticuerpos maternos transplacentarios, pudiendo ser compatibles con la vida y ser asintomáticos como la deficiencia de IgA o presentarse con infecciones severas respiratorias como neumonías a repetición, otitis recurrente como el caso de las deficiencias de IgG.

En el caso de inmunodeficiencias celulares, éstas son generalmente graves y causan la muerte en edad temprana, presentándose algunas desde la etapa de recién nacido con gérmenes oportunistas (hongos, *pneumocystis carinii*) y virus (citomegalovirus, herpes, epstein Barr). Estas infecciones se diseminan a diferentes órganos y a veces pueden manifestarse como enfermedad de injerto contra huésped. Los defectos fagocitarios presentan infecciones bacterianas las cuales pueden presentarse temprano en la vida como la neutropenia congénita donde hay ausencia de neutrófilos o un patrón cíclico de infecciones como la neutropenia cíclica y aquellos casos donde hay un problema funcional de los neutrófilos donde no puede llevarse a cabo la "explosión respiratoria" que hace que se liberen los radicales libres de oxígeno y enzimas necesarias para matar los gérmenes fagocitados. Estos se manifiestan como infecciones recurrentes de piel y tejidos blandos, como el caso de la enfermedad granulomatosa crónica.

Las alteraciones del complemento son raras y dan infecciones características por *Neisseria* y de tipo meningeo recurrentes o fulminantes o bacteremias con *Neumococo*, *Haemophilus influenzae*, *Estafilococos* y bacterias entéricas en deficiencia de C2 (11-13). Las deficiencias en los primeros elementos del complemento producen manifestaciones de enfermedades autoinmunes (14).

¿Hay algunos signos clínicos que nos orientan a pensar en inmunodeficiencias?

Es muy importante la antropometría para valorar estos pacientes. La detención de peso y talla es una constante. Difícilmente un niño inmunodeficiente se encontrará eutrófico. La ausencia de tejido retículoendotelial ante un niño con infecciones recurrentes es una sospecha, ya que en estos casos esperaríamos que hubiera crecimiento como una respuesta a las infecciones. La ausencia de cicatriz de BCG puede traducir una mala respuesta de tipo celular, aunque debemos tomar en cuenta que un 5 a 15% de los pacientes normales no presentan cicatriz, aunque la vacuna este bien aplicada. Otras como la presencia de características clínicas como telangiectasias oculares y ataxia que sugiere ataxia-telangiectasia, petequias con hemorragias, eczema e infecciones frecuentes en un niño que sugiera *Wiscott Aldrich*, albinismo óculo-cutáneo que sugiere *Chediak-Higash*, o la facies típica con malformación cardíaca e hipoparatiroidismo que sugiere síndrome de *DiGeorge*. También recordar que las enfermedades autoinmunes se acompañan muchas veces de inmunodeficiencias primarias (15).

¿Qué estudios vamos a realizar en estos pacientes? El estudio inicial incluye los siguientes exámenes:

- Hemograma completo
- Determinación de inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA, **IgE**).
- Respuesta anticuerpos específicos a vacunas previas (Tétanos, Difteria, Rubéola, Haemophilus influenzae para IgG funcional)
- Isoaglutininas (anti A y anti B) para función de IgM.
- Complemento hemolítico total (para valorar la cascada clásica de complemento).
- Evaluación de infecciones (velocidad de sedimentación, globular, cultivos, estudios radiológicos, sedimentario urinario).

Una vez hechos estos estudios y teniendo la sospecha que mecanismo de defensa puede estar alterado, se realizaran los exámenes correspondientes. En el caso de inmunodeficiencia humoral se sigue el siguiente esquema:

- Niveles de IgG, IgM, IgA, isoaglutinina y respuesta a anticuerpos específicos a antígenos vacunales. Test más avanzados incluyen marcadores para linfocitos B (CD19, CD20), subclases de IgG, IgD e IgE, títulos de anticuerpos naturales (antiestreptolisina), respuestas de anticuerpos a nuevas vacunas (vacuna neumocócica o tifoidea, radiografía lateral de cuello por tejido adenoideo y por último exámenes especiales con biopsia de ganglio, inmunofenotipo de células B, niveles de anticuerpos secretados o síntesis in vitro de anticuerpos, análisis de activación celular y mutación.
- Para estudios de inmunidad celular se realizan cuentas de linfocitos y su morfología, radiología de tórax para evaluar timo, pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (PPD, candida, toxoide tetánico, panel multitest). Otros estudios más avanzados incluyen subpoblación de células T como CD3, CD4 y CD8, respuesta proliferativa a mitógenos, antígenos y células alogénicas, tipificación de HLA y análisis de citocinas y sus receptores, ensayos citotóxicos (NK, DAC, CTL), estudios enzimáticos (ADA, PNP), biopsia de piel, hígado y timo, análisis de activación celular y de mutación.
- Para análisis de fagocitosis se realiza hemograma con conteo de leucocitos y su morfología, NBT (test de reducción y nitroazul de tetrazolium) y niveles de IgE. Más avanzados incluyen quimio-luminiscencia, morfología especial, quimiotaxis, ensayos de fagocitosis y bactericidas. Estudios especiales son medición de moléculas de adhesión como CD11 b/CD 18, metabolismo oxidativo, enzimas como MPO, G6PD, NADPH oxidasa.
- Para complemento se estudia la actividad del complemento hemolítico (CH50), C3 Y C4, más

avanzados incluyen ensayo de opsonización, componentes del complemento y activación como C3a, C4a, D4d, C5a. Los especiales son actividad de la vía alterna, ensayos funcionales como factor quimio táctico, adherencia inmune, análisis al tipo C.

## CONCLUSIÓN

Cuando se nos presenta un caso de infecciones recurrentes debemos tomar en cuenta muchos parámetros que nos sirvan como guía para saber si nos encontramos con un niño que sólo presenta las infecciones que consideramos "normales" o al contrario, se trata de un caso de inmunodeficiencia que requiera un abordaje oportuno y eficaz, ya que las consecuencias pueden ser devastadoras. Es importante determinar la edad de inicio, el número y severidad de los eventos infecciosos, duración tipo de gérmenes, terapia utilizada y su respuesta, complicaciones antecedentes familiares de cuadros similares, así como algunos datos clínicos como la detención de peso y talla, presencia o ausencia de tejido ganglionar y amigdalino u otros datos acompañantes como lesiones en piel o características faciales.

Necesitaremos del laboratorio para hacer un diagnóstico preciso, sin embargo, aún con las limitantes en nuestro medio si contamos con los elementos básicos para iniciar un estudio que junto con la sospecha clínica de que tipo de inmunodeficiencia se trata podemos iniciar un manejo oportuno. Es probable que estemos subestimando las inmunodeficiencias y aquellos casos de neumopatías crónicas sean una manifestación de un estado alterado en los mecanismos de defensa y tengamos que hacer un estudio más profundo y consumir un equipo de trabajo y estandarizar el abordaje de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Onuma E. En el niño con infecciones recurrentes ¿Cuándo sospechar la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria? *Alergia, Asma e Inmunol Ped.* 1999 Mayo-Junio 8 (3): 94-97.
2. Green M. *Pediatric diagnosis: Interpretation of symptoms and signs in infants, children and adolescents.* 1991, 385-392. 5ª ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co.
3. Ozog DL, Poznanski AK, Primary immunodeficiency in children. *An Update. Curr Probl Pediatr.* 1989, 9-64.
4. Russel Hopp DO. Evaluation of recurrent respiratory tract infections in children. *Curr Probl Pediatr.* 1996; 26:145-184.

5. Coliet JP, Burtin P, Kramer MS, Fleret D, Bossard N, Duamet T. Type o day case settin and risk of repetead infections, JAMA, 1995; 266: 1547-1552.
6. WHO Reporí. Health effects of atmospheric acids and theirprecursors. Am Rev Rep Dis. 1991; 144: 464-467.
7. Jaakkola JK, Paunio M, Virtanen M, Heinonen O. Low level air pollution and upper respiratory infections in children. Am J Public Health. 1991; 81: 1060-1063.
8. Castillejos M, Gold D, Dochery D, Tosteson T, Baum T, Speizer F. Effects of ambiet ozone on repiratory function and sysmptoms in México city school children. Am Rev RespDis. 1992; 145:276-282.
9. Conley ME; stiehm ER. Immunologic disorders: general considerations. In stiehm (ed). Immunologic disorder in infant and children 1996, Philadelphia, WB Saunders Co., pp. 201-252.
10. Wahn V. Evaluation of the child with suspeted primary immunodeñciency. Pediatr Allergy Immunol 1995; 6: 71-79.
11. Borzmys, Wolf L, Gewurz A, Bulst NRM, Lourein E. Recurrent sepsis with deficiencies of Cz and galactokinase. Am J Dis. Child. 1984; 138: 186-191.
12. Figueroa JE, Densen Pl. Infectious diseases associates with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev. 1991; 4: 359-395.
13. Hyatt AC, Altenburger Km, Johnston RB jr. Wilkenstein JA., Intereased susceptibility to severe pyogenic ínfections in patients with an inherited deficiency of the second component of complement. J. Pediatr. 1981; 98: 417-419.
14. Morgan BP, Walport MJ. Complement dificiency and diseas. Immunology Today, 1991; 12: 301-306.
15. Lee AH, Levinson AL, Schumacher RH. Hypogrammaglobulinemia and rheumatic disease. Sem ArthRheun. 1993; 22:252-264.