

# DIARRREA CRÓNICA ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

Dra. Mabel Mora  
Gastroenterología Htal.  
Materno Infantil de San Isidro

# DIARREA CRÓNICA: DEFINICIÓN



Es toda prolongación de un cuadro diarreico por mas de 30 días.

Se considera diarrea a pérdidas de materia fecal superiores a:

- Niño: mas de 10 g/k/día
- Adulto: mas de 200 g/día

# DIARREA PERSISTENTE

Episodio de diarrea probablemente infecciosa que se inicia en forma aguda y con **duración mayor a dos semanas.**

3- 11% de diarreas agudas.

Rotavirus, E.C.E.A., E.C.E.P., Shigella, Salmonella, Giardias etc.

Ocasionada por el mismo germen u otro nuevo.

Malabsorción de lactosa, sobredesarrollo bacteriano, alergia a proteínas, dietas inadecuadas.

Sd Postgastroenteritis

# TIPOS DE DIARREA

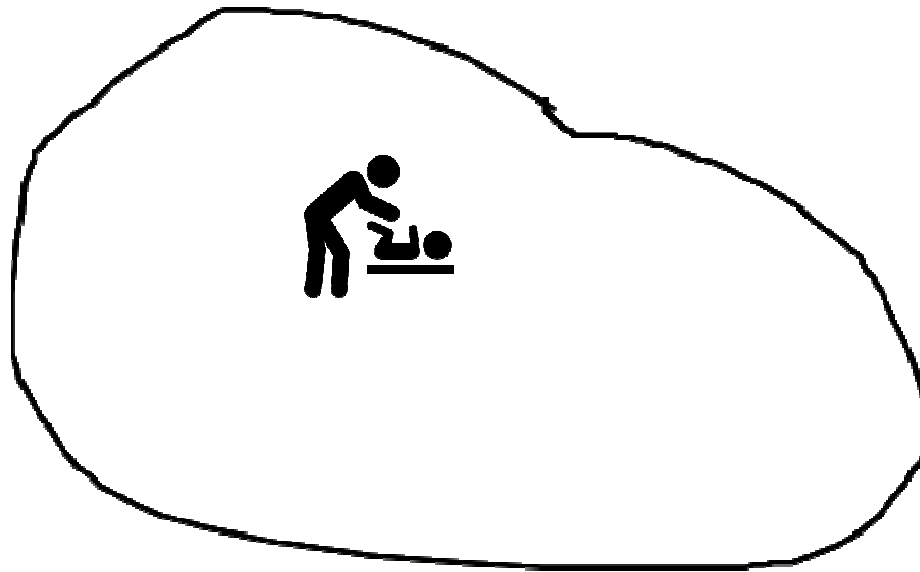
## Por su mecanismo

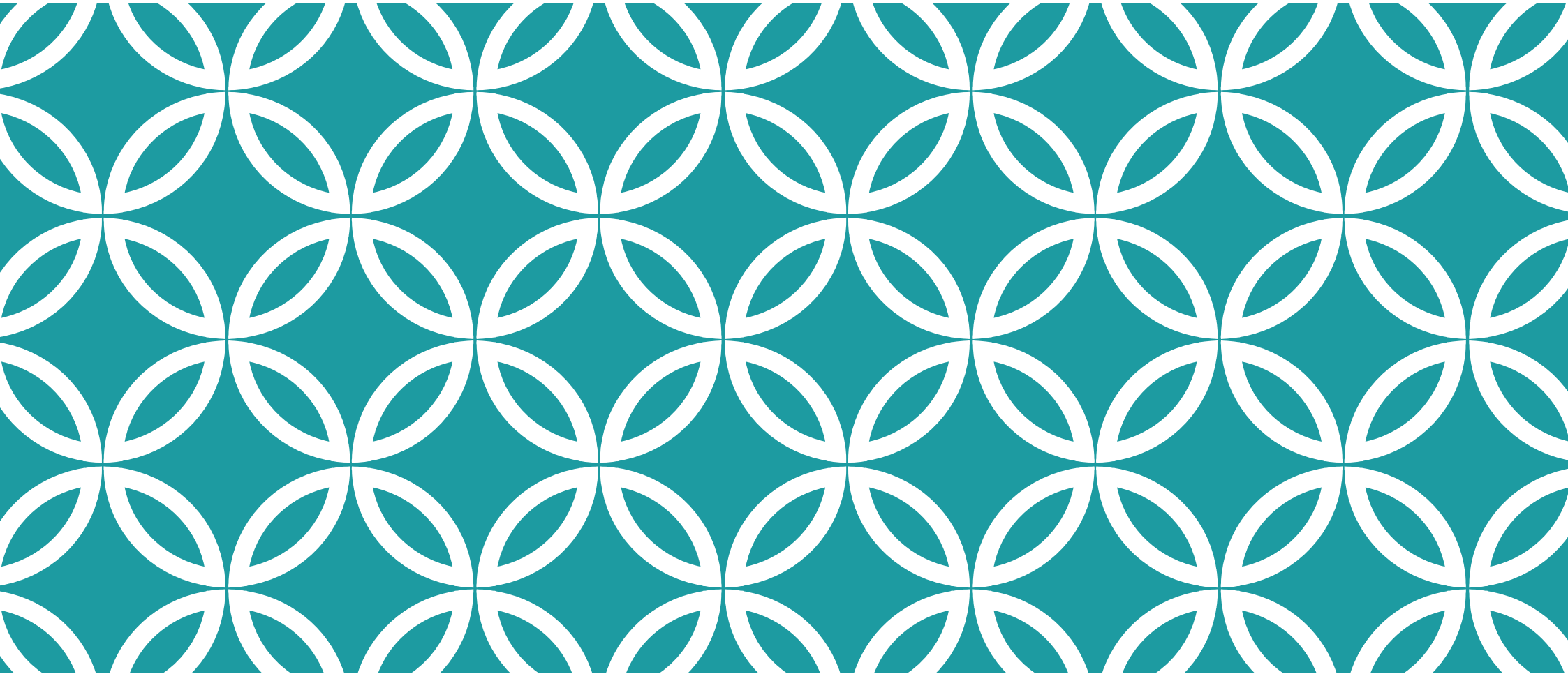
Esteatorrea

Secretora

Osmótica

Inflamatoria





# SISTEMA INMUNE

Descripción

# SISTEMA INMUNE

## Inmunidad Innata

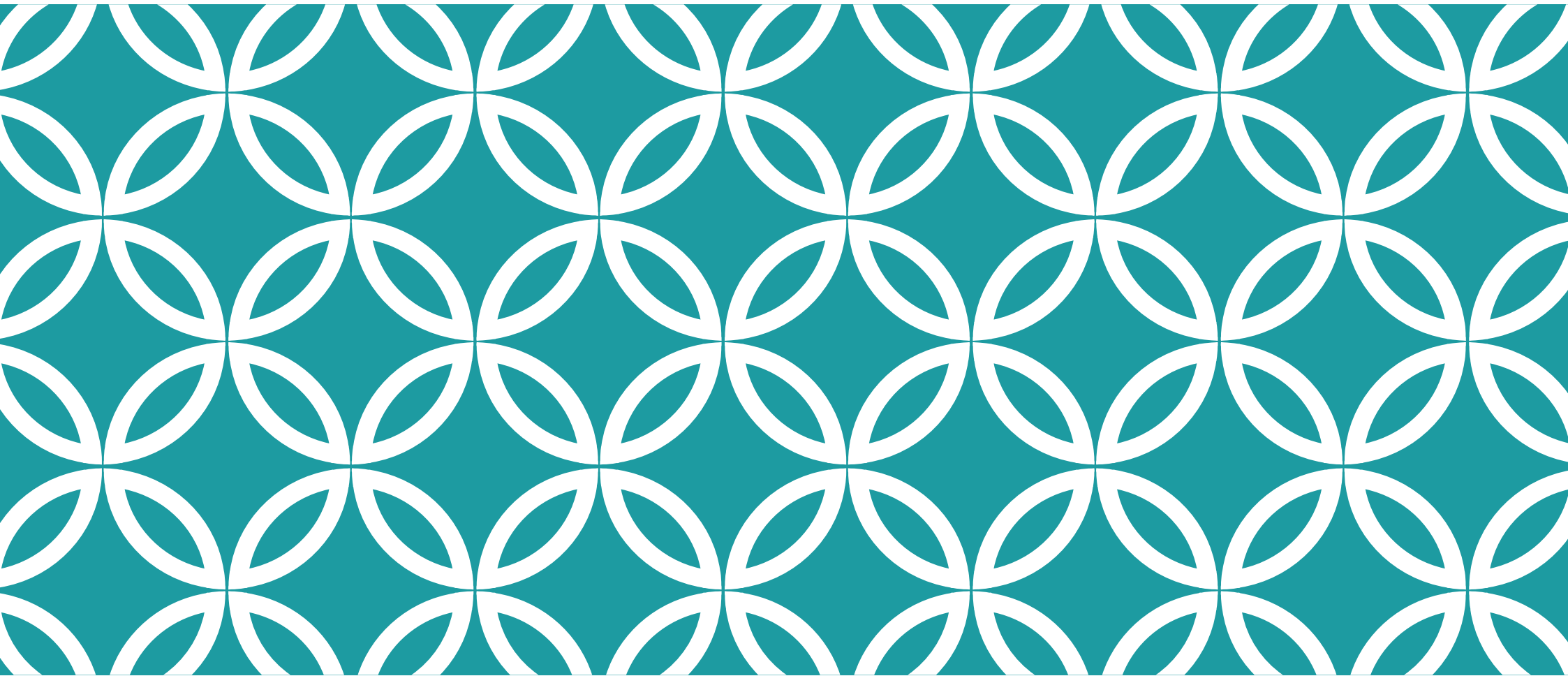
- Primera línea defensiva contra organismos invasores

Presente en piel, digestivo, respiratorio, genitourinario

- **Efectores:** Barrera Física: Epitelio, Péptidos antimicrobianos, complemento, LIES, dendríticas, macrófagos, neutrófilos, MICROBIOTA
- Receptores NOD y TOLL

## Inmunidad Adaptativa

- **Efectores:**
- Anticuerpos → LB
- Fagocitos
- LT citotóxicas
- Reacción mas lenta
- Memoria inmunológica
- La mayoría de las inmunodeficiencias, inflamatorias, representan 1 defecto del sistema adaptativo

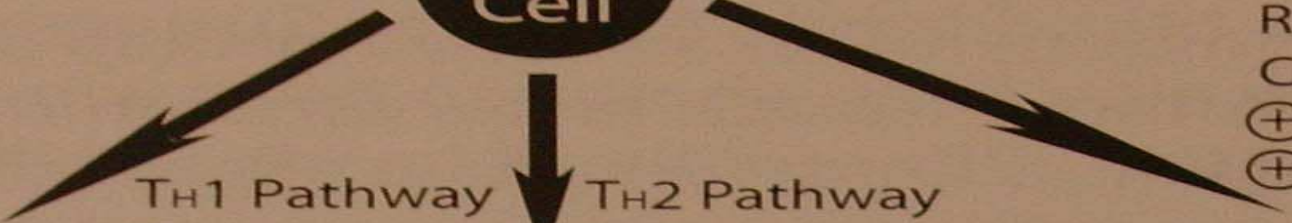


# SISTEMA ADAPTATIVO

Diferenciación de L<sup>T</sup>  
Vías de activación y  
tolerancia

# Figure 1. Generation of regulatory lymphocytes

1) Precursor



Th1 Pathway  
⊕ IL-12

Th2 Pathway  
⊕ IL-4

Regulatory Cell Pathways  
⊕ IL-10  
⊕ TGF β

Regulatory Cell Populations

2) Mature Cell



2) Cytokines Produced

IL-2  
Interferon γ  
TNF - α  
TNF - β

IL - 4  
IL - 5  
IL - 6  
IL - 10  
IL - 13

TGF - β

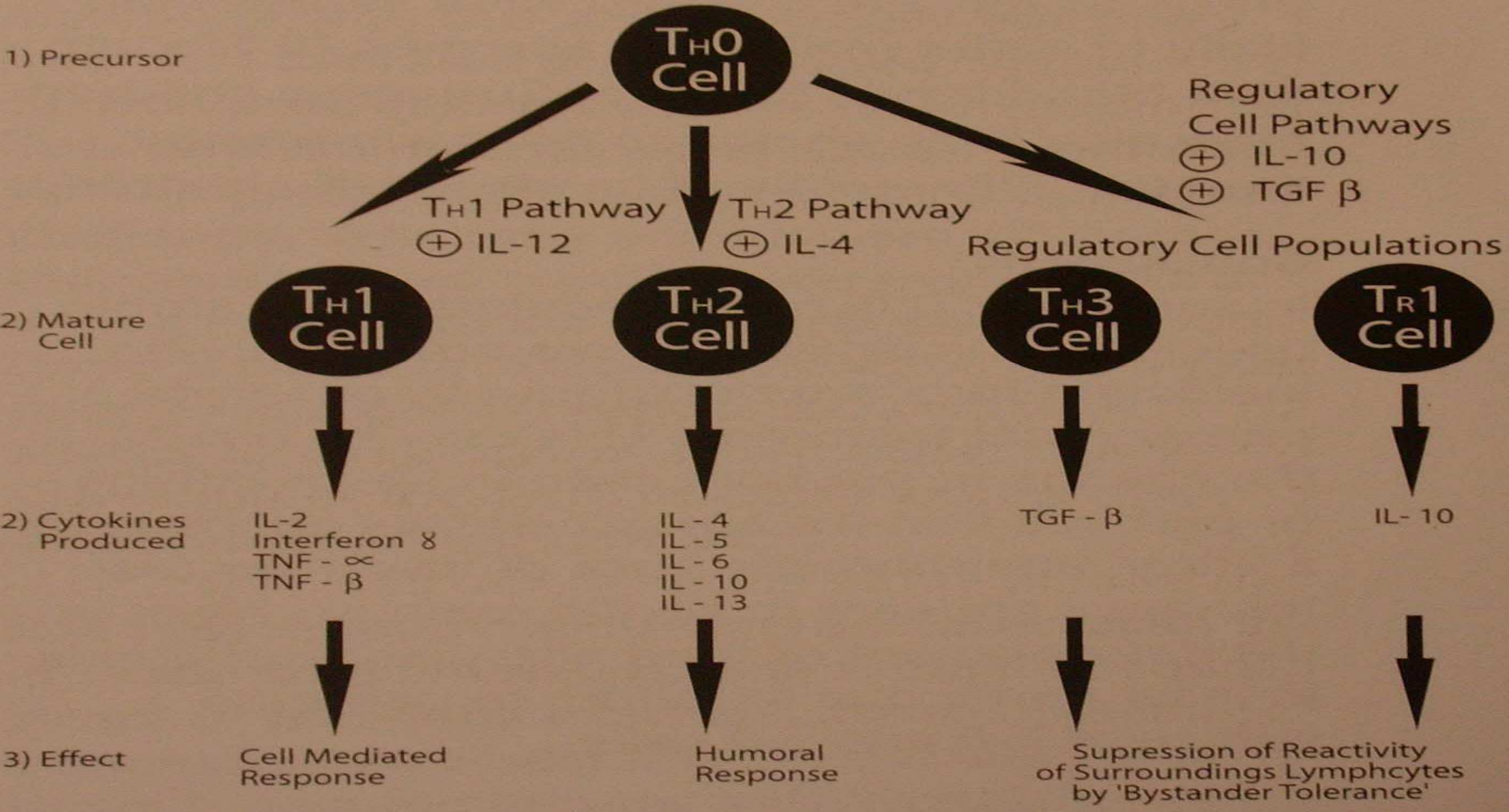
IL - 10

3) Effect

Cell Mediated Response

Humoral Response

Suppression of Reactivity of Surroundings Lymphocytes by 'Bystander Tolerance'





# PATOLOGIA Y TIPO DE LT

## Principal vía de activación

## Patologías

TH1



E. De Crohn

E. Celíaca

Enteropatía, proctocolitis alérgica

TH2



Colitis Ulcerosa

Anafilaxia, urticaria

TH Reg



Crohn's Like o EII de comienzo precoz

IPEX, APCED etc

# CAUSAS SEGUN EDADES

## Niños <6 meses

APLV

Inmunodeficiencias

Sd. Disregulatorios

EII, EAI etc



## Niños >

E. Celíaca

EII

APLV y otras alergias alimentarias

Inmunodeficiencias



# DESORDENES INMUNOLÓGICOS

Por deficiencia del sistema inmune

Inmunodeficiencias primarias, HIV

Por disregulación del sistema inmune

Crohn`s like, IPEX, EAI

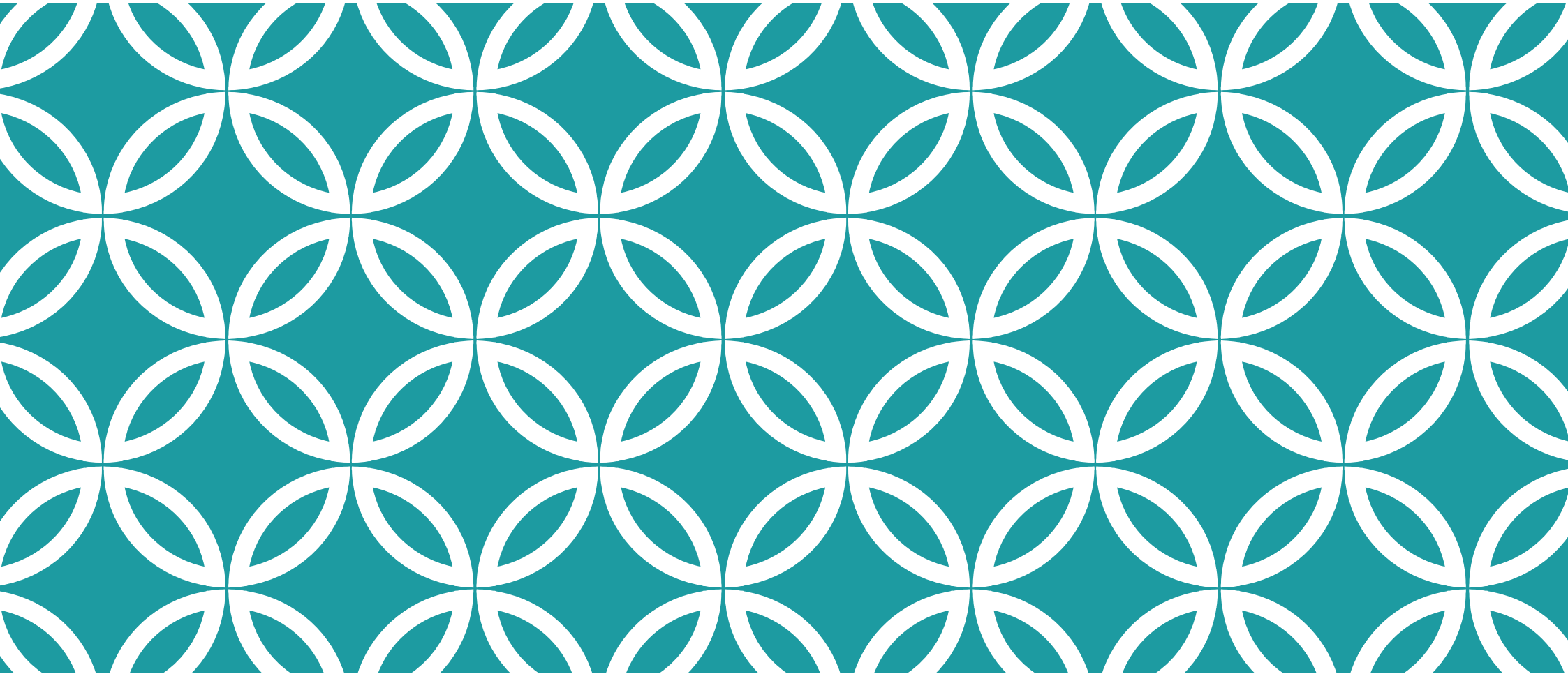
Por mecanismos inmunes específicos

E celíaca

# DEFECTOS INMUNITARIOS

Los defectos  
inmunológicos  
predisponen a:

Suceptibilidad a infecciones  
Enfermedades autoinmunes  
Malignidad



# GRUPOS POR EDAD

## < 6 MESES

Causas infrecuentes  
Defectos de absorción  
Enteropatías  
Inmunodeficiencias

# DIARRREA CRONICA

Se deben diferenciar 2 aspectos

1-diarrea crónica, con **vellosidades normales**: deben considerarse los trastornos congénitos del transporte de iones, malabsorción de carbohidratos, diarrea secretora por enterotoxinas bacterianas y tumores secretores de hormonas

2-diarrea crónica que presenta **vellosidades anormales es decir, una enteropatía**, se vincula en su mayoría con **procesos inmunológicos**, También pueden corresponder a enteropatías congénitas como **inclusión microvellositaria, en mechones etc**

**Por lo cual debe indicarse Videoendoscopia digestiva alta y Videocolonoscopía**

# 1- SIN ENTEROPATIA

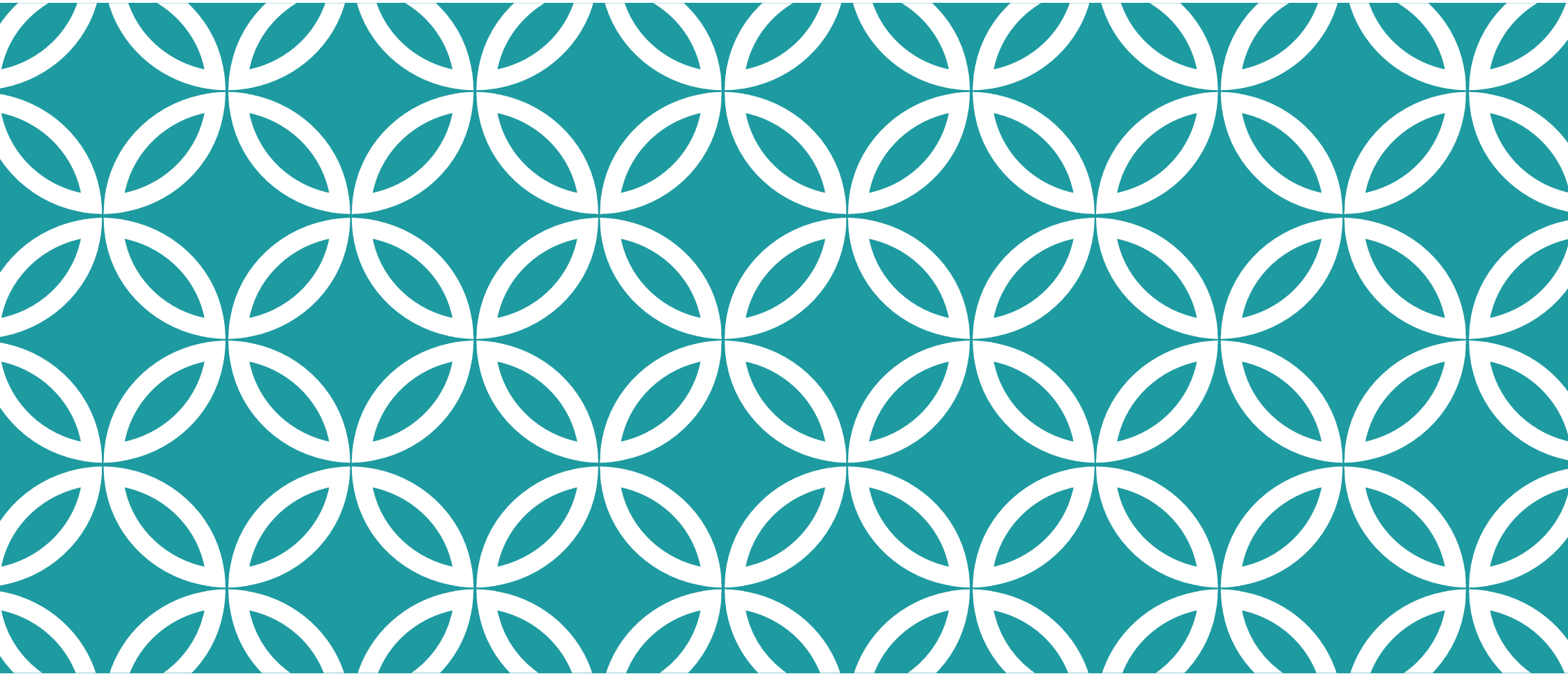
Déficit de absorción

De glucosa-galactosa

De sucrasa isomaltasa

De lactasa

Clorhidrorrea congénita



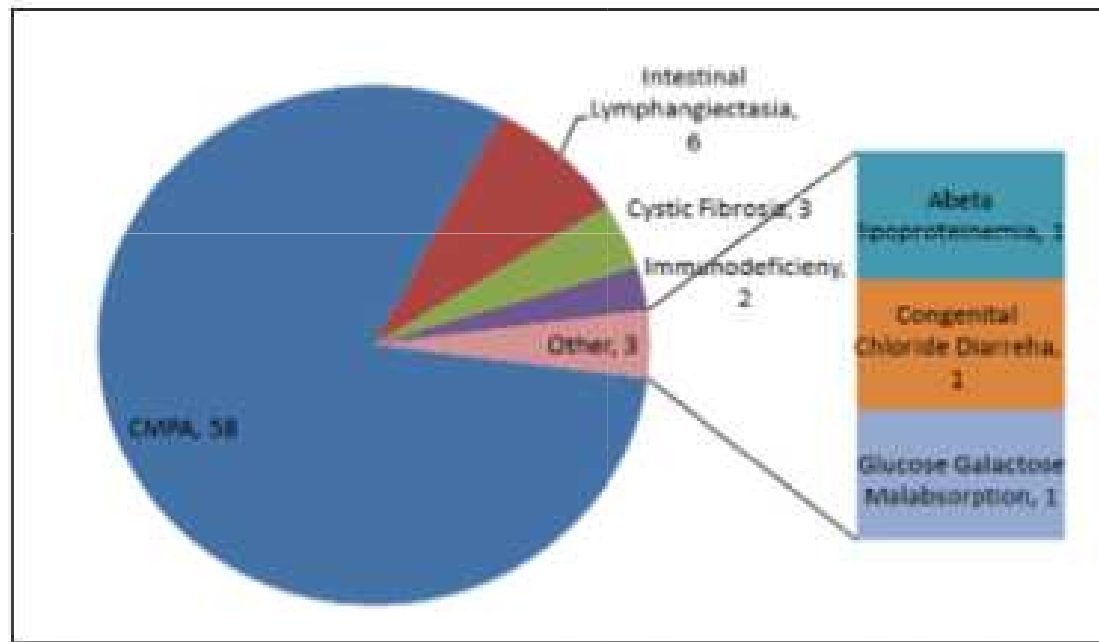
**APLV**

Causa mas frequent



# FRECUENCIA DE DIARRREAS <6 MESES

CHRONIC NON-INFECTIOUS DIARRHOEA IN INFANTS  
LESS THAN 6 MONTHS OF AGE: RARELY RECOGNIZED ENTITIES  
IQRA MUSHTAQ,  
2017



**Figure-1: Frequency of various non-infectious causes of chronic diarrhea less than 6 months of age**

# ESPECTRO DE ALERGIA ALIMENTARIA

(WASERMAN ALLERGY ASTHMA & CLINICAL IMMUNOLOGY 2011)

## IgE

- Alergia oral
- Urticaria/angioedema
- Anafilaxia

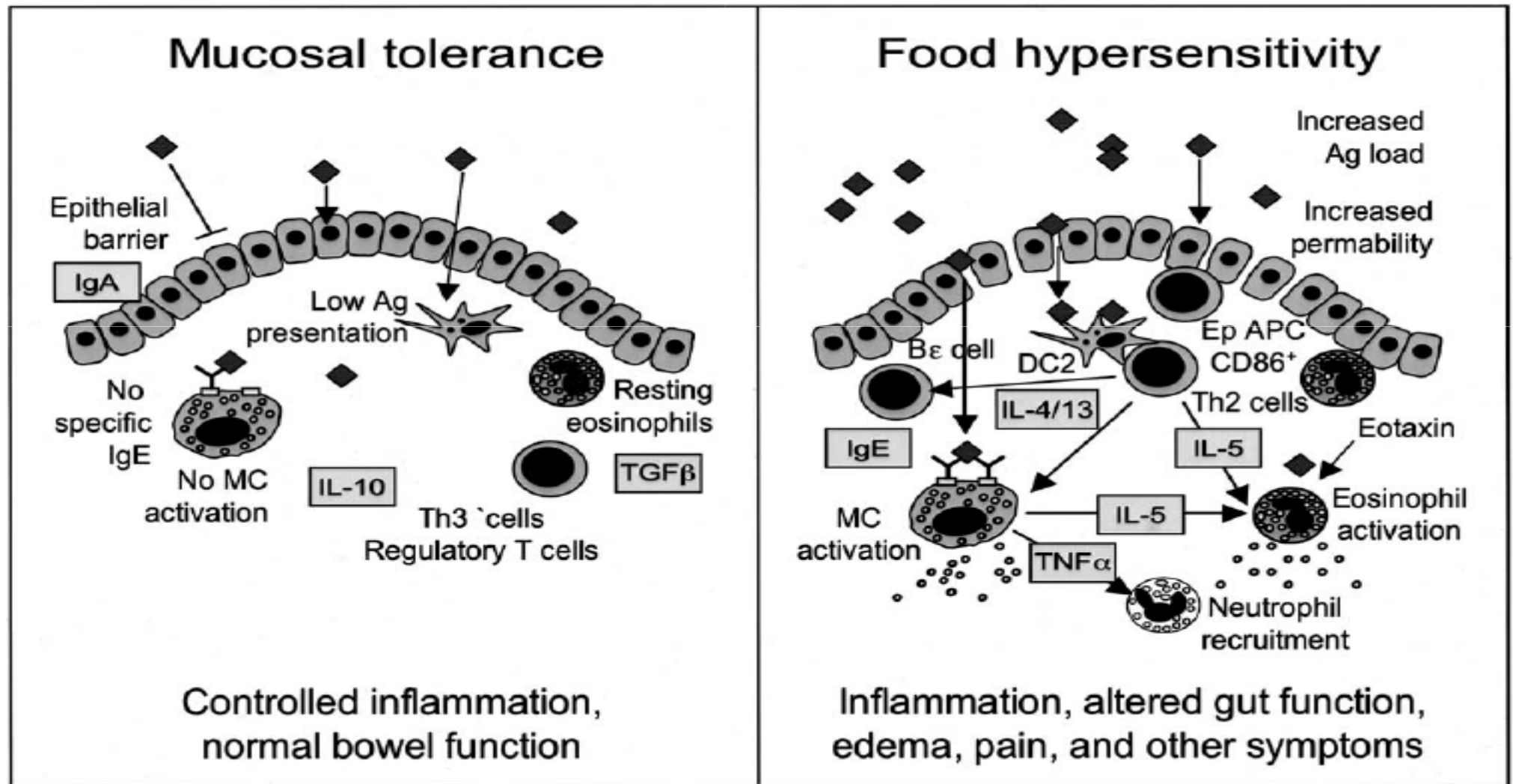
## Mixtas IgE/Células T

- Dermatitis Atópica
- Gastroenteritis eosinofílica

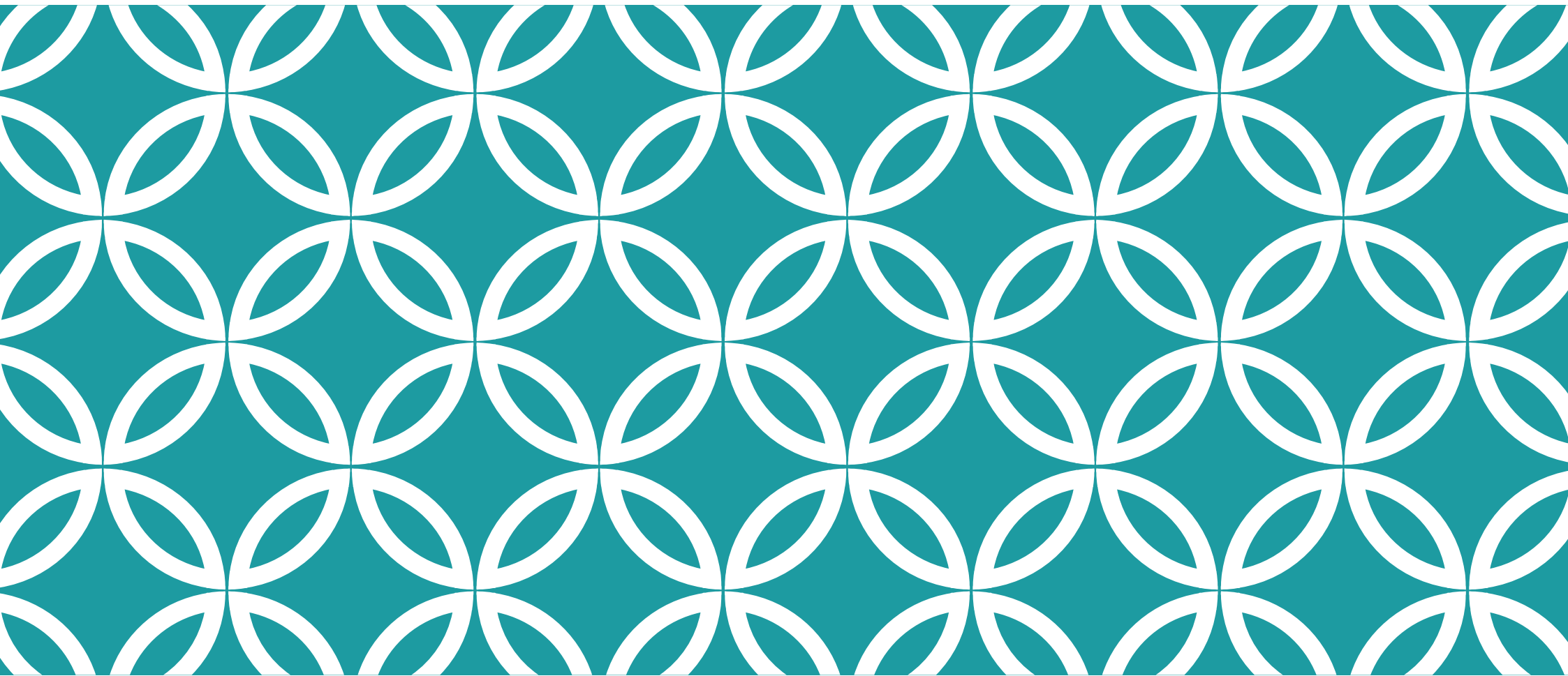
## Células T

- Enterocolitis
- Enteropatía
- Colitis

# Alergia alimentaria: Tolerancia e Hipersensibilidad



(GASTROENTEROLOGY, 2005)



# INMUNODEFICIENCIAS

Primarias

**SHRADHA AGARWAL** and  
**LLOYD MAYER**

Clin Gastroenterol Hepatol.  
2013

# TIPOS DE INMUNODEFICIENCIAS

Mas de 150 desórdenes hereditarios

**Humoral L B**

**Celular L T**

**Ambos T y B**

**Defectos inmunidad innatos**

Los desórdenes GI en 5 a 50%

A veces presentación inicial

**Infección**

**Inflamación**

**Autoinmunidad**

**Malignidad**

# INMUNODEFICIENCIAS L B

## Déficit de IgA <7 mg/dl

1/400 no definida genética

Muchos asintomáticos efecto compensador de IgG, IgM

Infecciones pulmonares, sinusitis, OMA

## HNL

Giardiasis, E celíaca

Adeno ca gástrico o colon

No requieren IgG EV

## Inmunodeficiencia común variable

Es ↓ 2Δ de 2 IgG, IgA, IgM, pobre rta vacunas

## Diarrea persistente

Atrofia vellositaria, similar a celíaca con acs. (-) y ausencia plasmocitos, Giardiasis, HNL

Ulceras mucosas, criptitis, granulomas, Crohn like

Autoinmunidad, atrofia gástrica, ca, hepatopatía

Sd. Linfoproliferativos

# INMUNDEFICIENCIAS T Y B

## Inmuno deficiencia combinada severa

Ausencia de T, NK y de B

<2.500 Linfocitos ↓ y globulinas

Profunda susceptibilidad a infecciones

Candidiasis, Colitis infecciosa, rotavirus, adenovirus, GVH

Biopsia: AT vellositaria, lámina propia hipocelular

Letal si no realiza TMO

## Wiskot Aldrich

WAS p, X linked

Triada: Infecciones, trombocitopenia y eccema

Sangrado digestivo, púrpura, epistaxis

Autoinmunidad

Colitis extensa, EII like

Tratamiento: TMO

# FUNCION FAGOCITICA

## ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA

1/250.000

Genéticamente heterogéneo, X link, otros recesivos

Déficit en matar microorganismos ingeridos

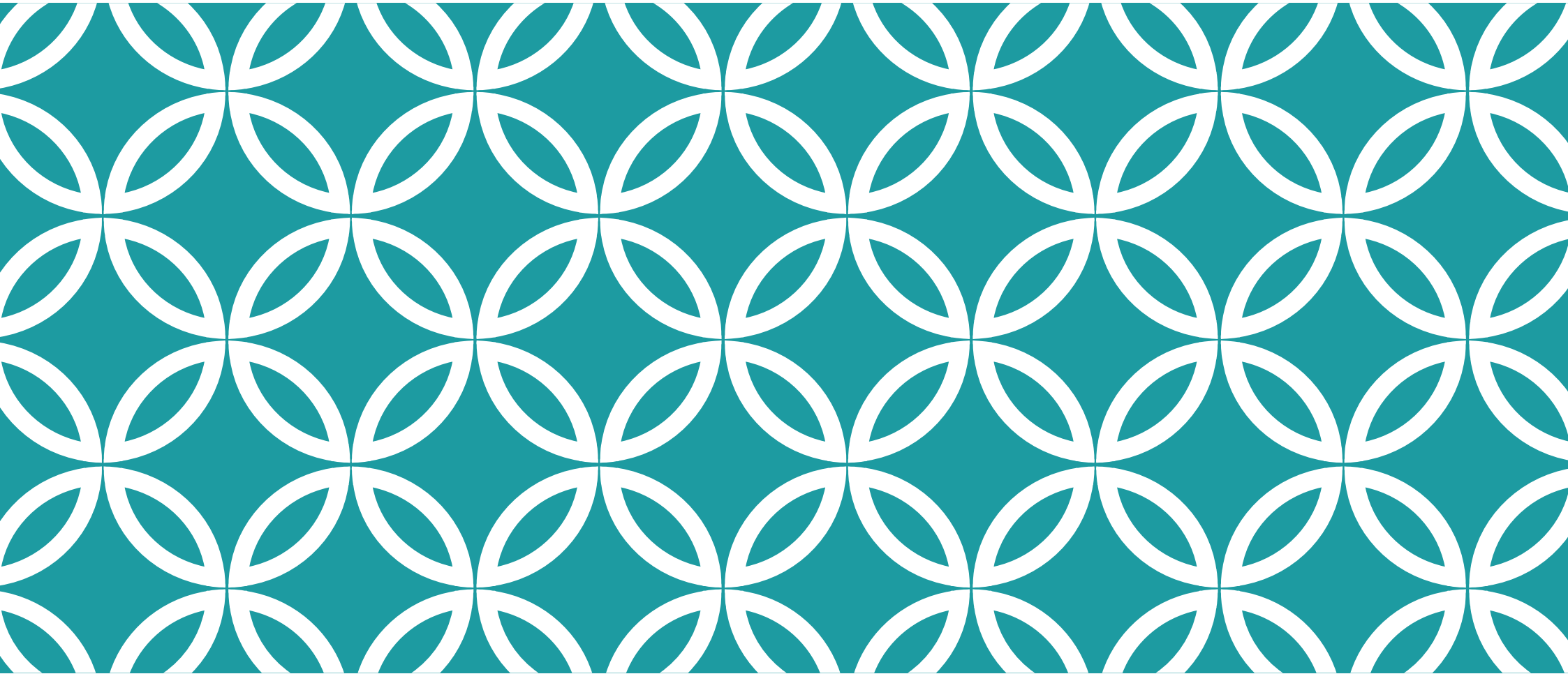
Infecciones recurrentes con Staphilococos, Burkodellia, Aspergillus etc

Piel, intestino, pulmones, hígado (abscesos hepáticos a Staphilococo aureus, Pseudomonas) ATB drenajes quirúrgicos

Colitis granulomatosa, no caseosa, Crohn like, corticoides

TMO





# DISREGULATORIOS



# ENFERMEDADES POR DISREGULACIÓN INMUNE

- Síndrome Linfoproliferativo ligado al sexo tipo 2 (XIAP)
- Linfocitosis Hemofagocítica Familiar tipo 5 (STXBP2)
- Síndrome de Hermansky Pudlak (APB13)
- Síndrome de Chediak Higashi (Lyst)
- **Inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X (IPEX)**
- **Deficiencias de IL10 y Receptor de IL10**

# IPEX

Mutación de FOXP3, monogénico, Xlink

Déficit de tolerancia por déficit de LT Reg, Autoinmunidad

Poliendocrinopatía, Enteropatía Autoinmune

DBT tipo I, Tiroiditis

Dermatitis eccematiforme, psoriasiforme

Anemia hemolítica, Trombocitopenia

Inmunoglobulinas normales, IgE

Diarrea acuosa, sangre, intatable similar a alergia pero no responde a AA

NPT, Corticoides, sirolimus, ciclosporina etc puente a TMO

# DEFICIENCIA DE IL10 – IL10R

Monogénico

IL10, limita la secreción de citoquinas proinflamatorias TNF, IL12

Severa colitis, abscesos perianales, fístulas

Foliculitis crónica, infecciones respiratorias

Corticoides, metotrexato, thalidomida, anti-TNF como puente a

TMO

# EII DE COMIENZO TEMPRANO

**Se relaciona con procesos disregulatorios**

Comienzo temprano

0-5 años

Comienzo muy temprano

0-2 años

En toda EII de comienzo temprano →  
especialmente monogénicas

sospechar inmunodeficiencias,

# INMUNODEFICIENCIAS

## EVALUACION INICIAL

La GI puede ser la 1 manifestación de inmunodeficiencia

Hemograma conteo de linfocitos < 2000, Plaquetas, CD4, CD8

Dosaje de albúmina y globulinas

HIV

Descartar enteropatía perdedora de proteínas

IgA, IgG, IgM, IgE según edad 

Derivación a INMUNOLOGÍA

# ENTEROPATÍA AUTOINMUNE

Diarrea intratable en menores de 6 ms

Autoinmune asociadas, pulmonar, tiroidea, artritis, renal, hematológica, hepática etc

**Anticuerpos anti-enterocitos**, comunes pero no específicos

Inmunodeficiencia variable

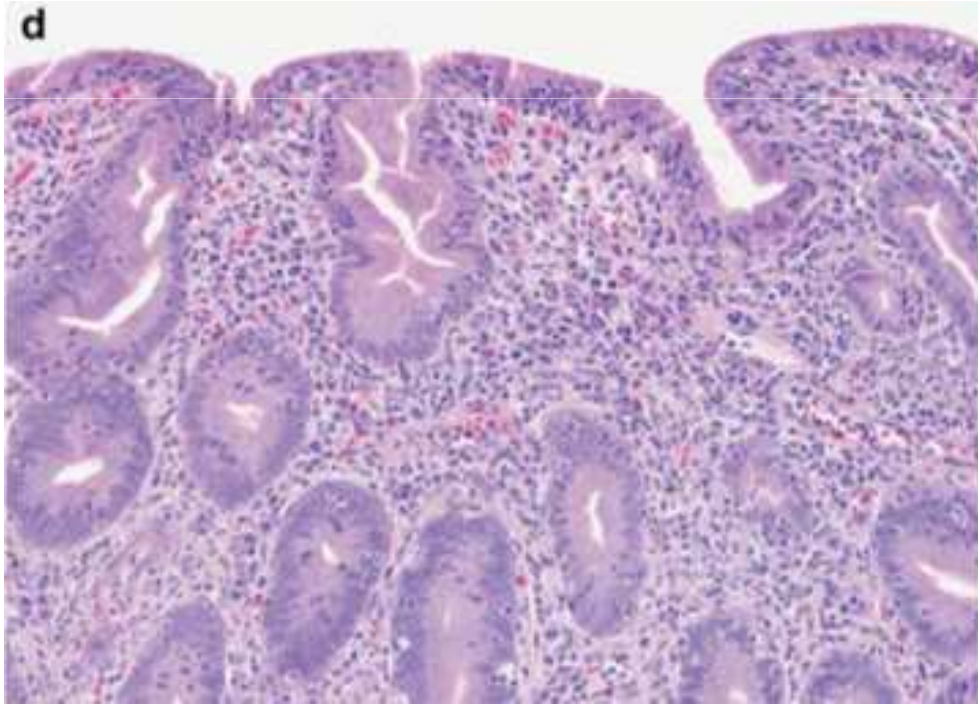
VEDA y VCC: Atrofia vellositaria, hiperplasia críptica indistinguible de E Celíaca

**Apoptosis crípticas, en duodeno, estómago, colon**

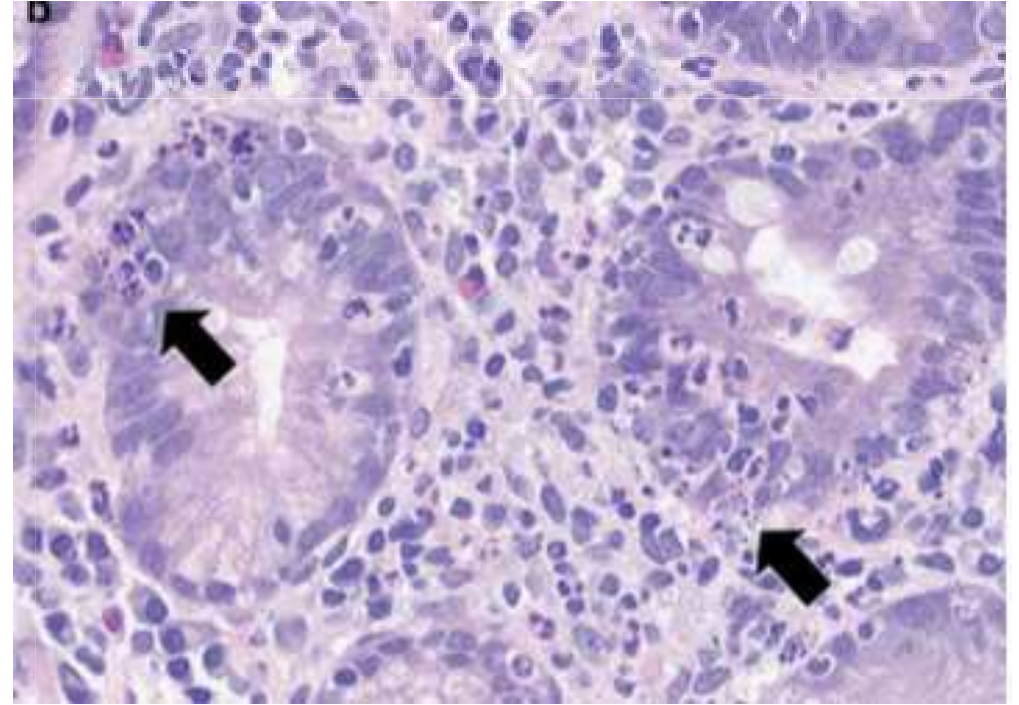
Terapias inmunosupresoras con variables respuestas

# HISTOPATOLOGÍA EAI

Atrofia vellositaria, hiperlasia  
críptica



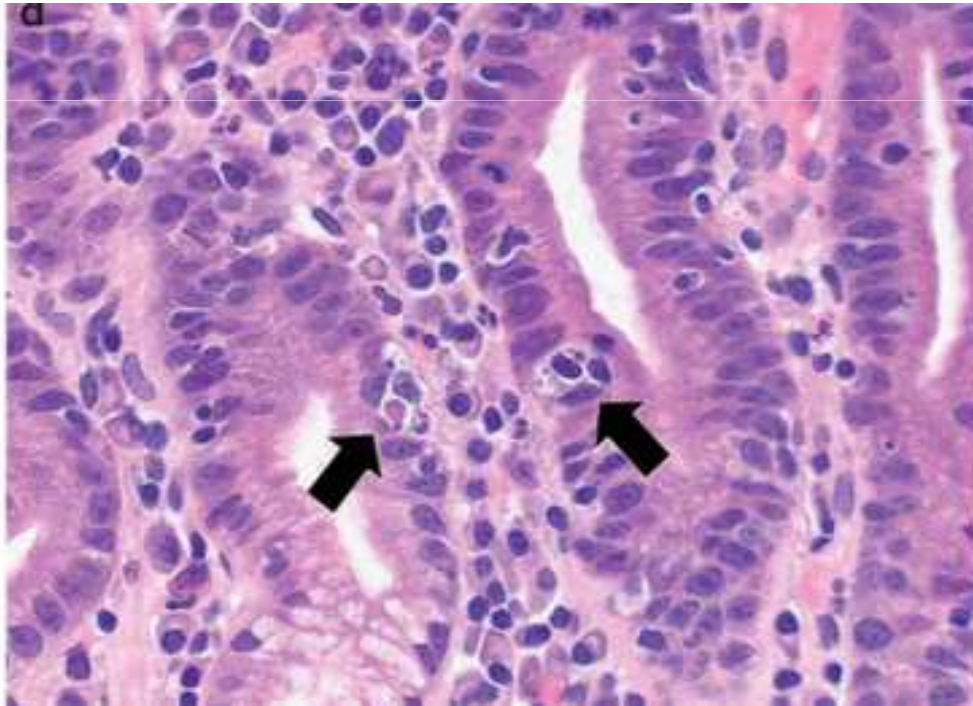
Abscesos crípticos, LIES muy  
aumentados





# HISTOPATOLOGÍA EAI

Cuerpos apoptóticos, falta de goblet cells

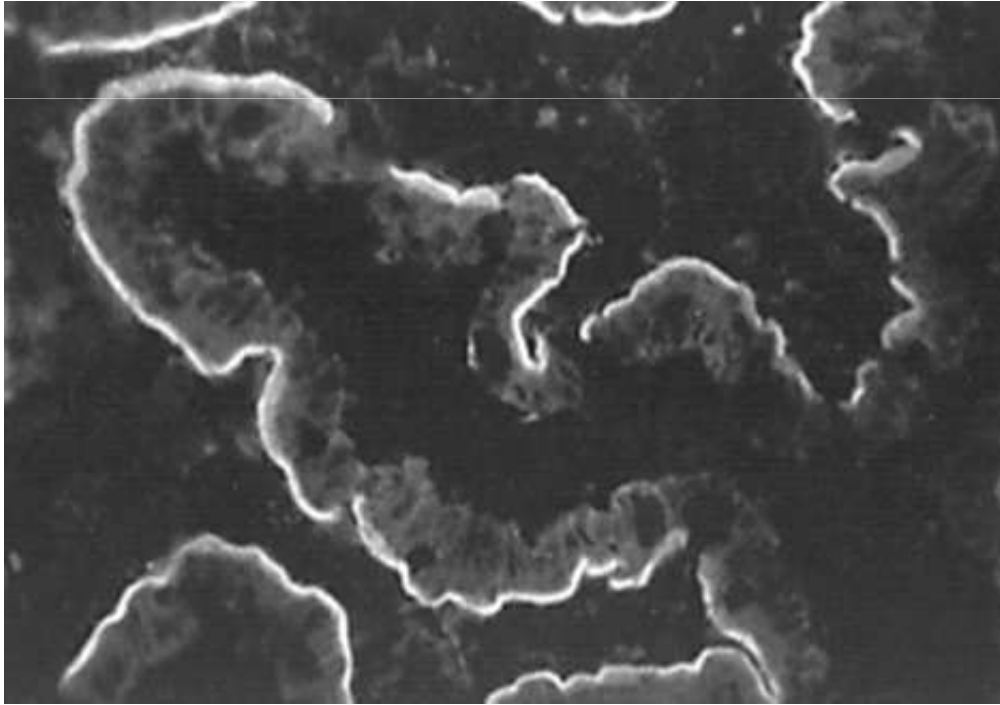


Clínica: Desnutrición, diarrea crónica



# ACS. ANTIENTEROCITOS

IFI

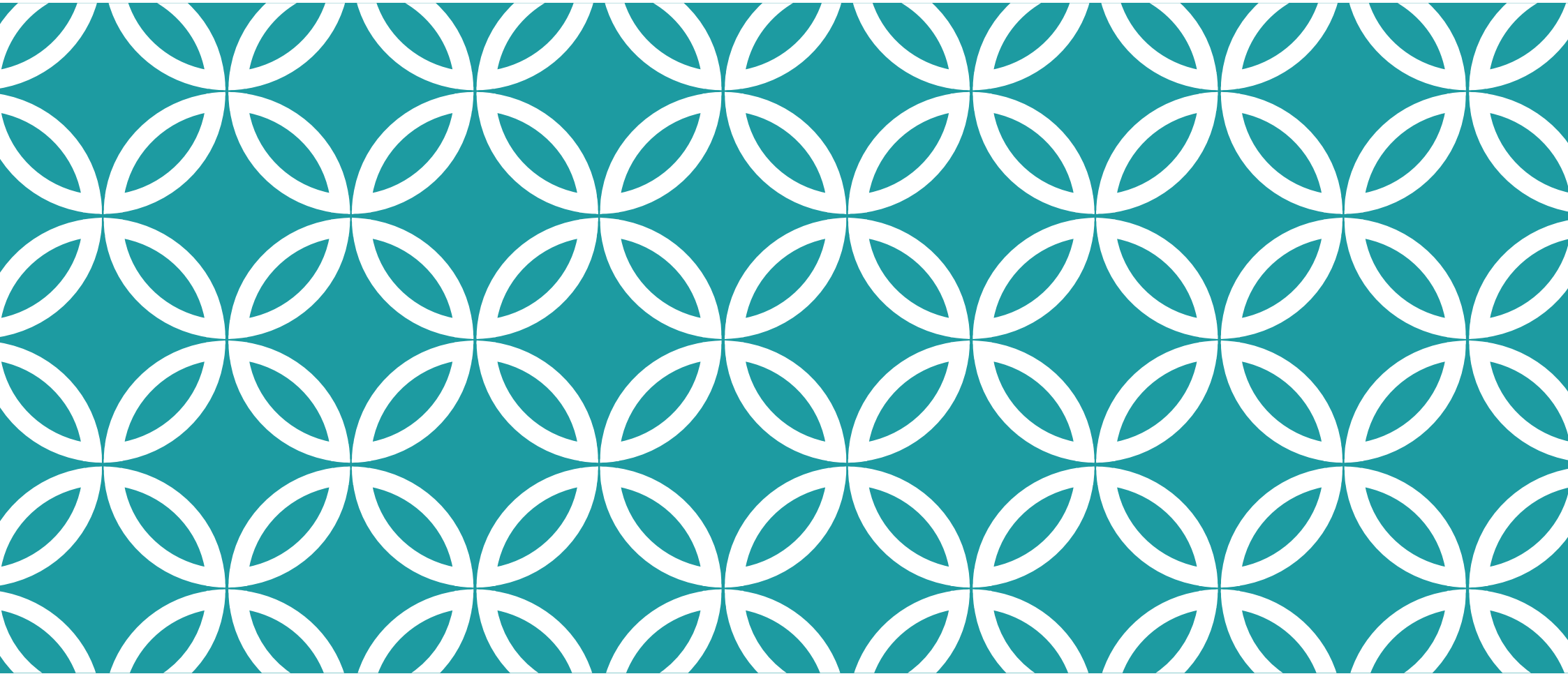


Anticuerpos Antienterocitos

técnicas de IFI

Su presencia es variable

Acs. anti globet cells



**NIÑOS > 6 MESES** |

# DIARRREA CRÓNICA NIÑOS DE 6-36 MESES

*Diarrea crónica inespecífica*

*Giardiasis. Strongiloides*

*Enfermedad celíaca*

*Síndrome postgastroenteritis*

*APLV*

*F.Q.*

*Tumores secretores*



# DIARRREA CRÓNICA ESCOLAR- ADOLESCENTES

*Enfermedad celíaca*

*Giardiasis*

*Deficiencia adquirida de lactasa*

*Colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn*

*Constipación-encopresis (Pseudodiarrea)*

*H.I.V*

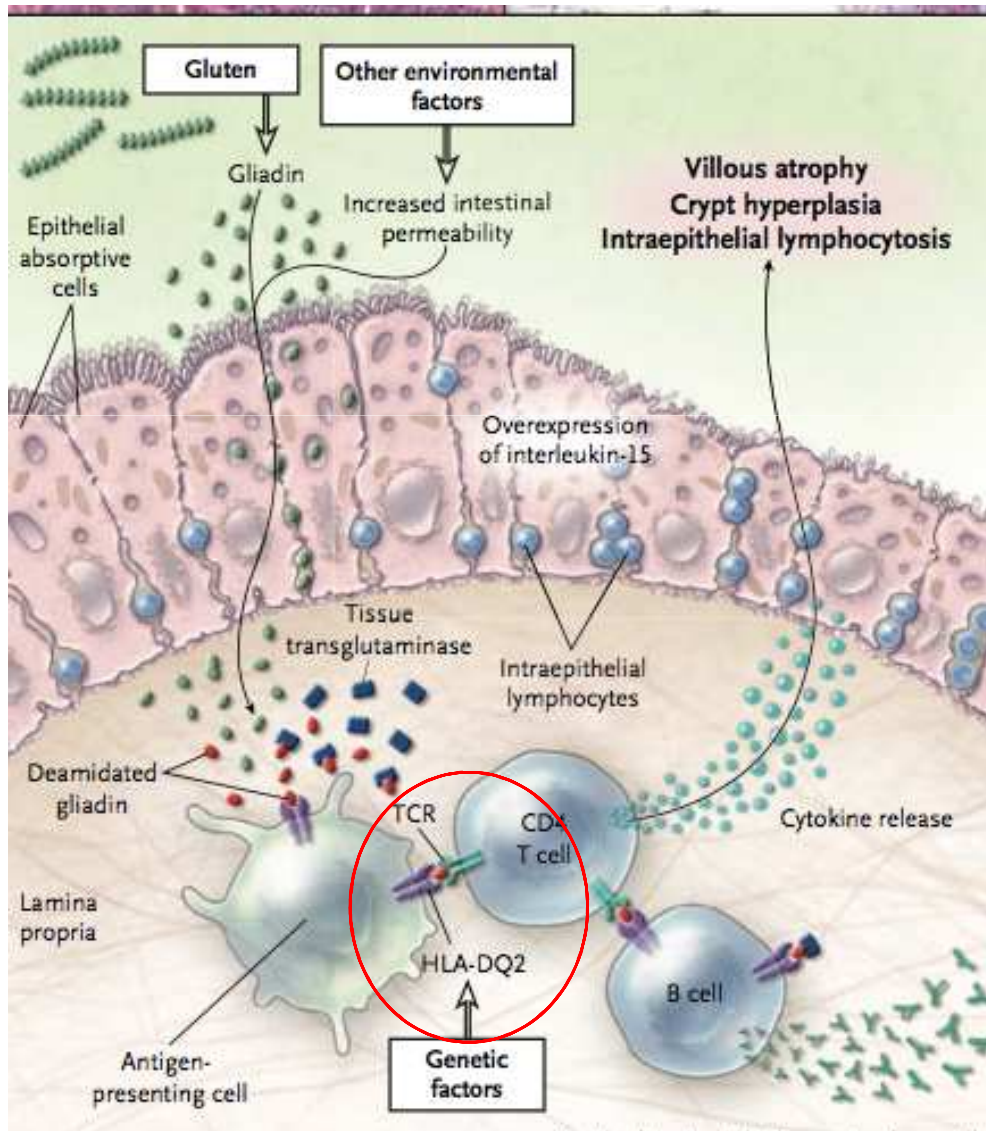


# DEFINICION E. CELIACA

Es una enfermedad crónica, inmunomediada, sistémica, precipitada por la ingestión de proteínas tóxicas del trigo, avena, cebada y centeno, comúnmente llamadas gluten, que afectan al intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos.

- Caracterizada por manifestaciones clínicas variables
- Anticuerpos específicos
- HLA DQ2-DQ8
- Enteropatía

# ENFERMEDAD CELIACA



Green P. NEJM 2007;357:1731-43

Inmunidad Innata

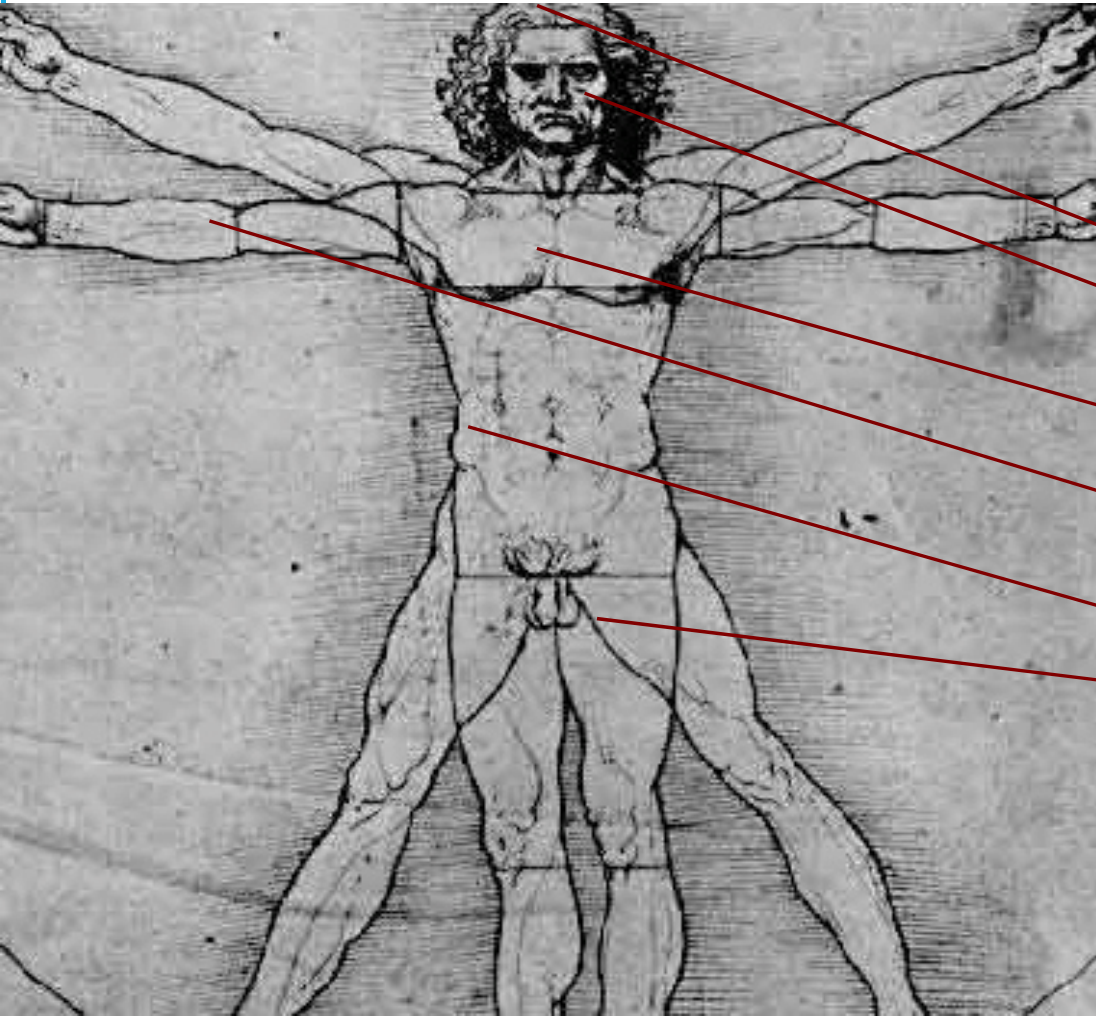
Inmunidad adaptativa.

Suceptibilidad genética

HLADQ2

HLADQ8

# MANIFESTACIONES EXTRADIGESTIVAS



SNC

Boca

Piel

Sangre

Hígado

Órganos sexuales

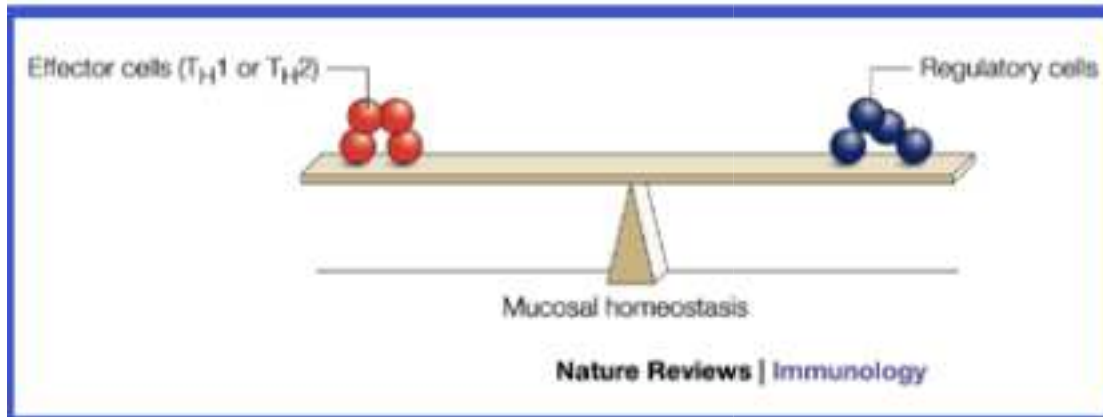
La EC no es solo una enteropatía,  
multisistémica



# ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Definición: proceso inflamatorio intestinal, crónico, de curso fluctuante y etiología multifactorial

Fisiopatogenia: Respuesta inflamatoria alterada en individuos genéticamente susceptibles



# PATOGENIA

**Antecedentes familiares 20%**

**Genética** HLADR2 en CU

NOD2/ CARD15 caspasa forma ileal de Crohn, Cromosoma 16

Homocigosidad para CARD15 estenosante, quirúrgicos

La presencia da una baja expresión de defensina molécula antibacteriana de la célula de Paneth

**Tratamiento TNF inflamación** 

**Target para el tratamiento**

**Alteraciones en la microbiota, en tipo y diversidad DISBIOSIS dieta occidental?**

**IBD, nacimiento por cesárea y no lactancia materna**

**Deficiencia de Inmunodeficiencia ?**

**Respuesta inflamatoria a la flora propia, comensal.**

# DIETA OCCIDENTAL

Dieta alta en grasas saturadas, azúcares refinados, baja en fibras.

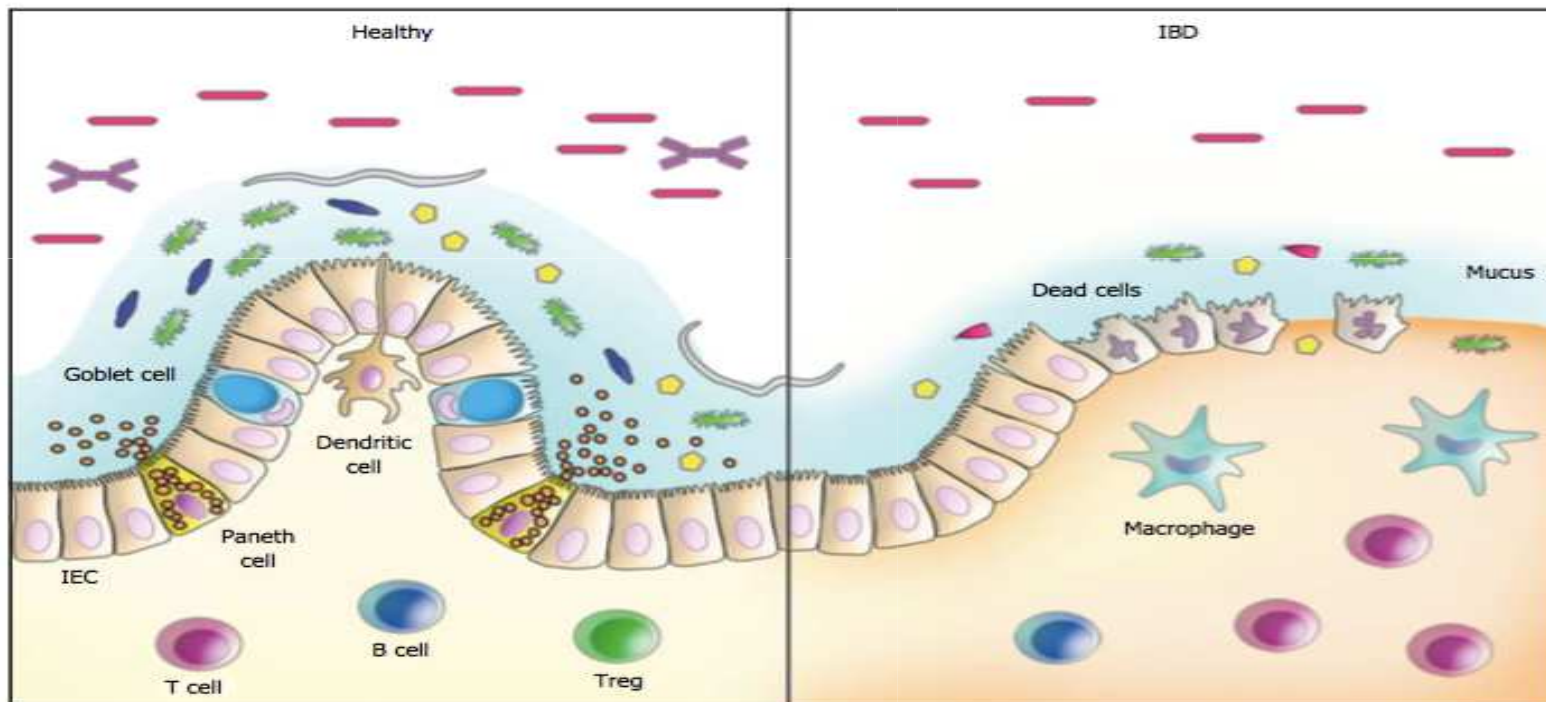
Muchos aditivos, como **maltodextrin (MDX)**, emulsificantes, espesantes, como carboxymethyl cellulosa, carrageenan, y goma xantica



Alteración microbioma, **disbiosis, aumento de permeabilidad**

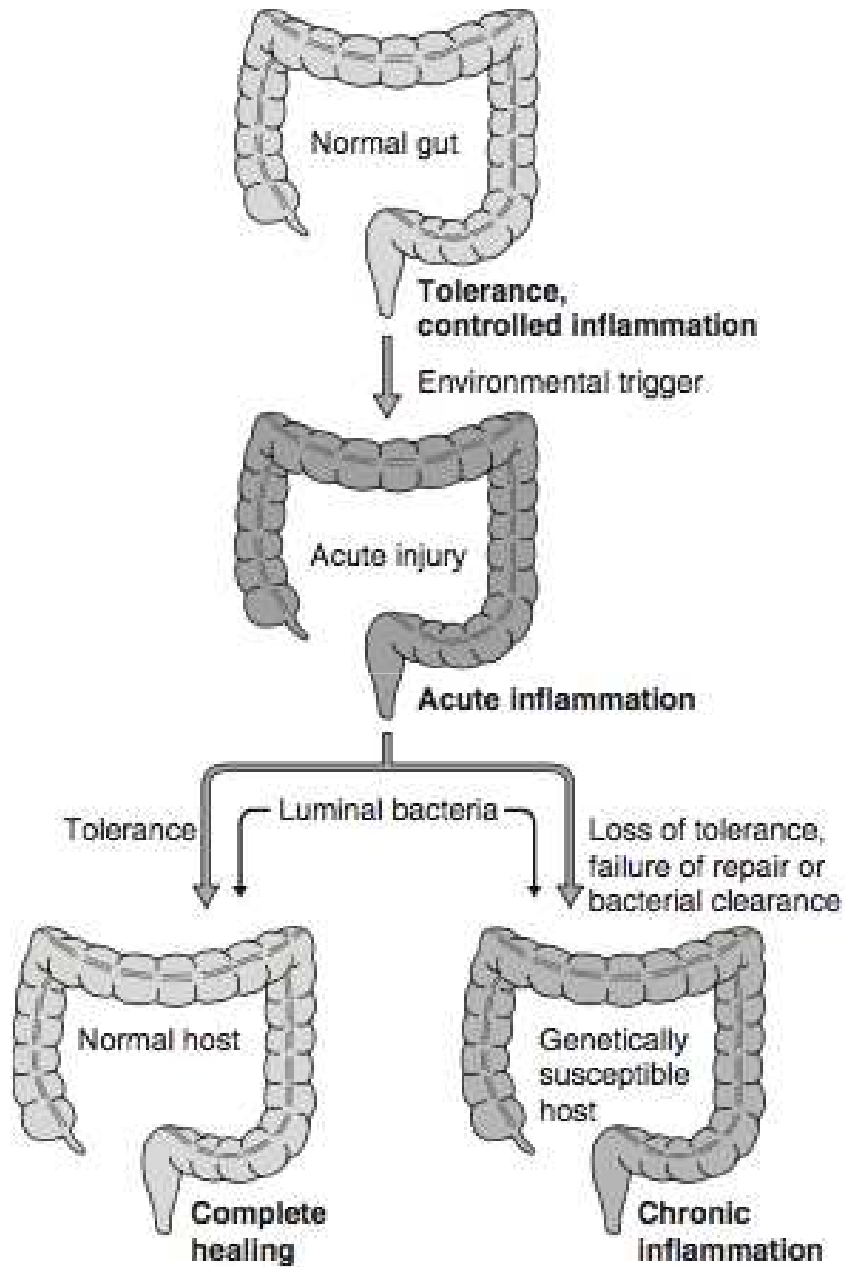
# DISBIOSIS

Rapozo DCM *et al.* Diet, microbiota and IBD



**Figure 1 Schematic model of host-microbiota interactions in the intestine.** The interaction between the resident (autochthonous) microbiota and the mucosal immune system is highly complex and, in normal conditions, results in a tolerogenic response. In genetically predisposed individuals, a dysbiotic microbiota, fuelled by environmental factors, particularly dietary constituents, induces pathogenic immune recognition and responses, further compromising the epithelial barrier and defence mechanisms, leading to chronic inflammation, as observed in inflammatory bowel disease.

# ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



Diversidad y riqueza de microbiota

Es esencial para homeostasis intestinal

DISBIOSIS



Firmicutes



Enterobacterias, ECEA,

Influencia de la dieta occidental

Suceptibilidad genética

# TRASPLANTE DE MATERIA FECAL

El trasplante de MF es un novel tratamiento en EI.

Estudios preliminares demuestran tasas de remisión superiores, en pacientes que recibieron TMF de donantes no relacionados, dado por enemas que en grupo placebo

No está standarizado el procesamiento de TMF, ni el modo de infusión por SNG o enemas

# RESUMEN

Pensar en trastornos inmunológicos frente a un cuadro de diarrea crónica en <6 meses

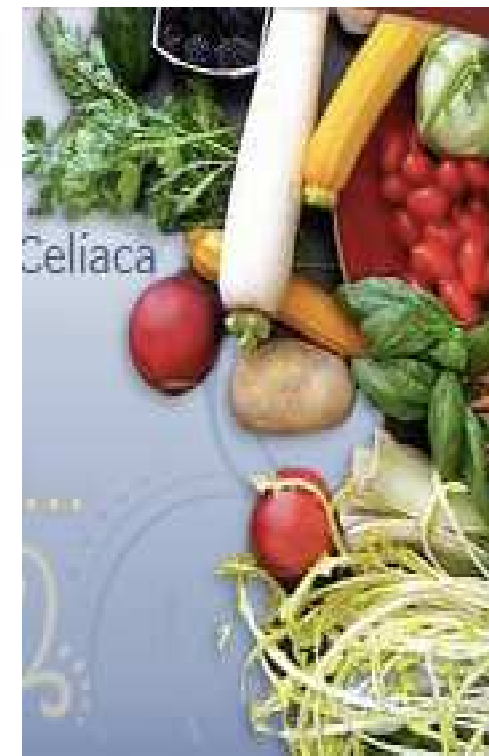
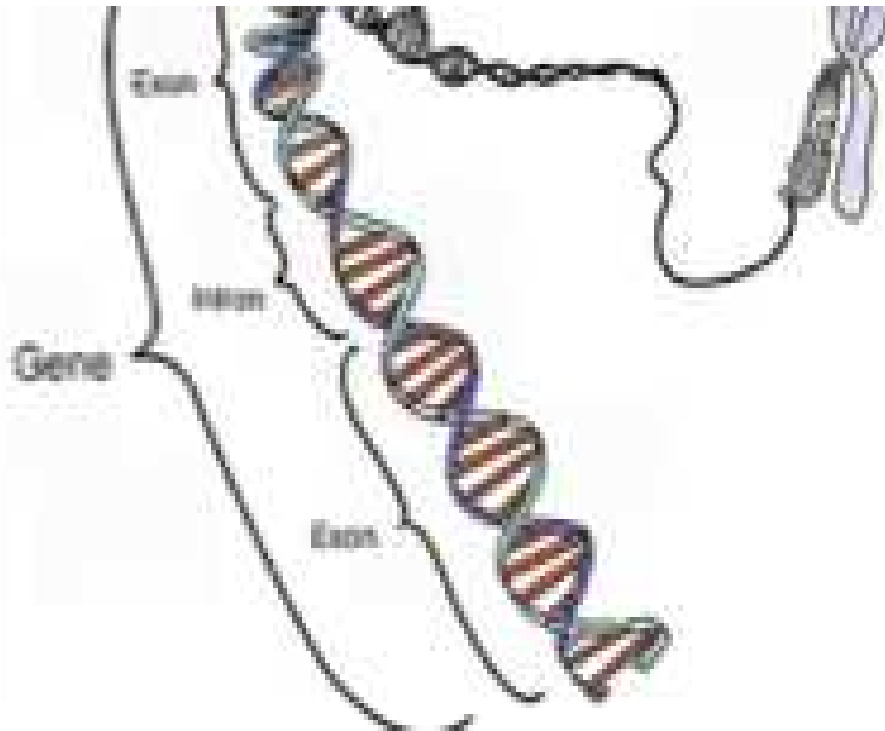
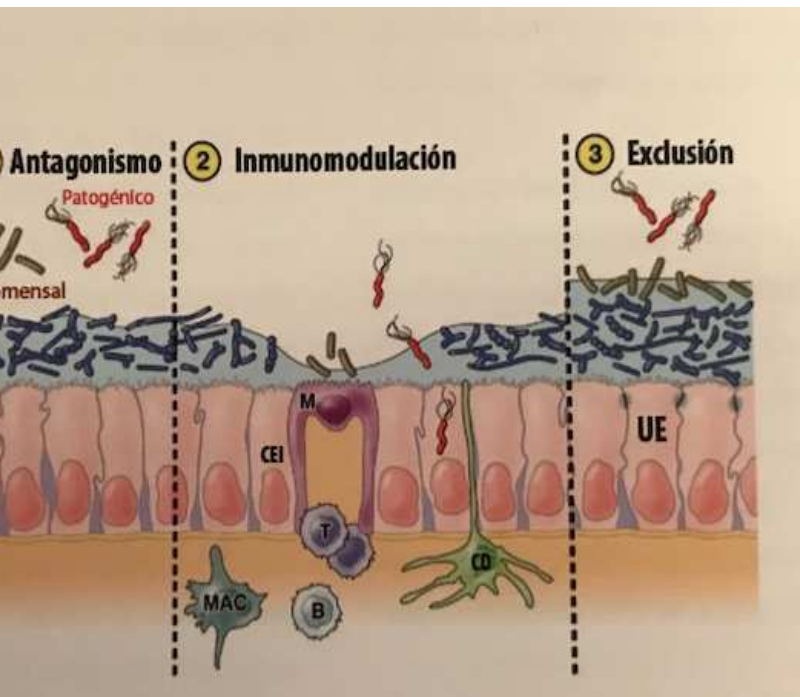
En especial descartados cuadros de malabsorción de carbohidratos o transporte de iones

**Recordar la utilidad de realizar Endoscopías alta y baja en este grupo etáreo**

Los cuadros compatibles con EII en niños menores de 5 años deben ser evaluados por Inmunología

Pensar en trastornos de la inmunidad en pacientes que presenten otras infecciones o autoinmunidad, además de diarrea crónica

La diarrea crónica puede ser la primer manifestación de inmunodeficiencia



Principales factores

MUCHAS GRACIAS!!!