

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

DIARRREA 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

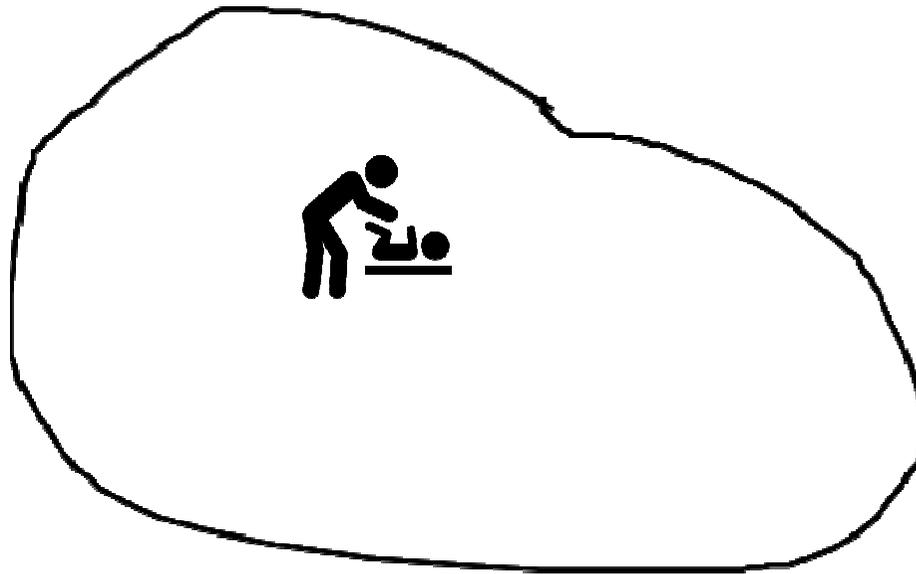
Por su mecanismo

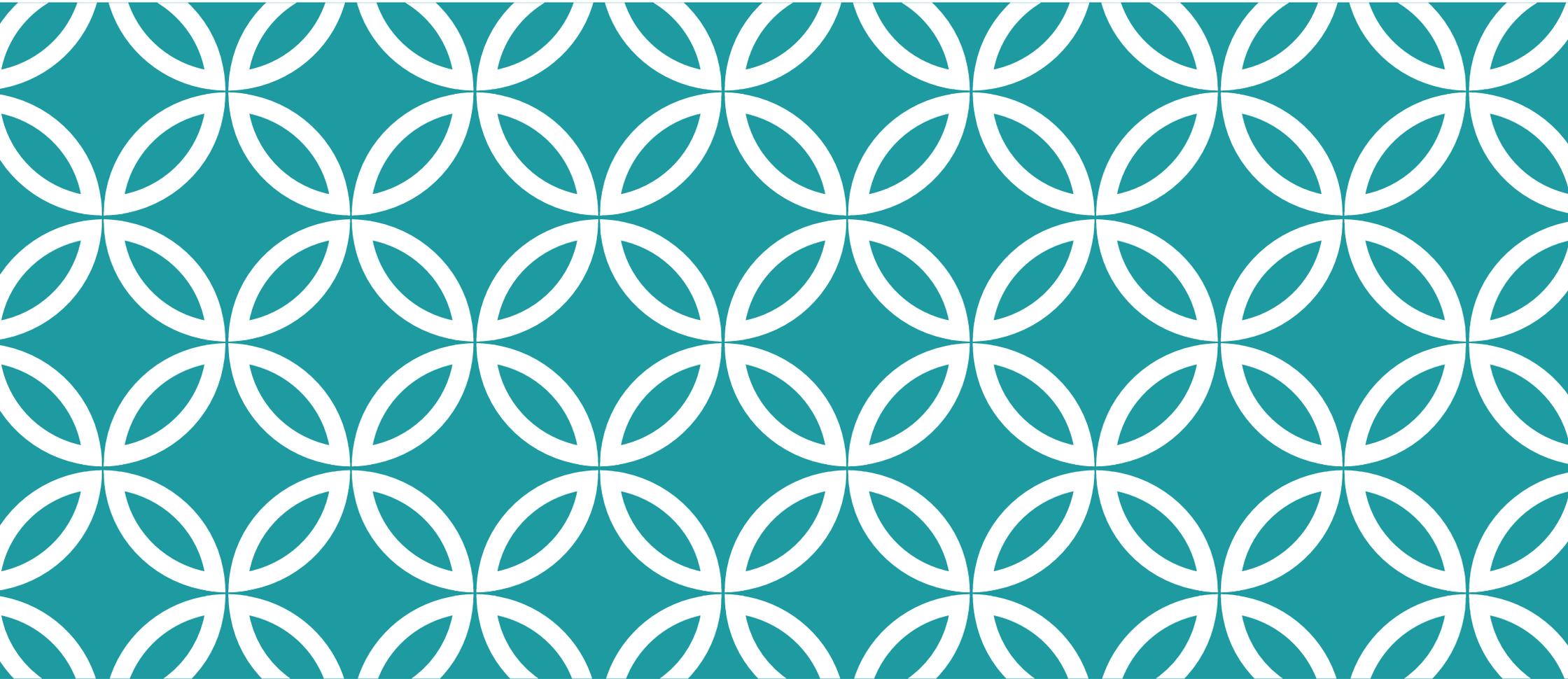
Esteatorrea

Secretora

Osmótica

Inflamatoria





SISTEMA INMUNE

Descripción

SISTEMA INMUNE

Inmunidad Innata

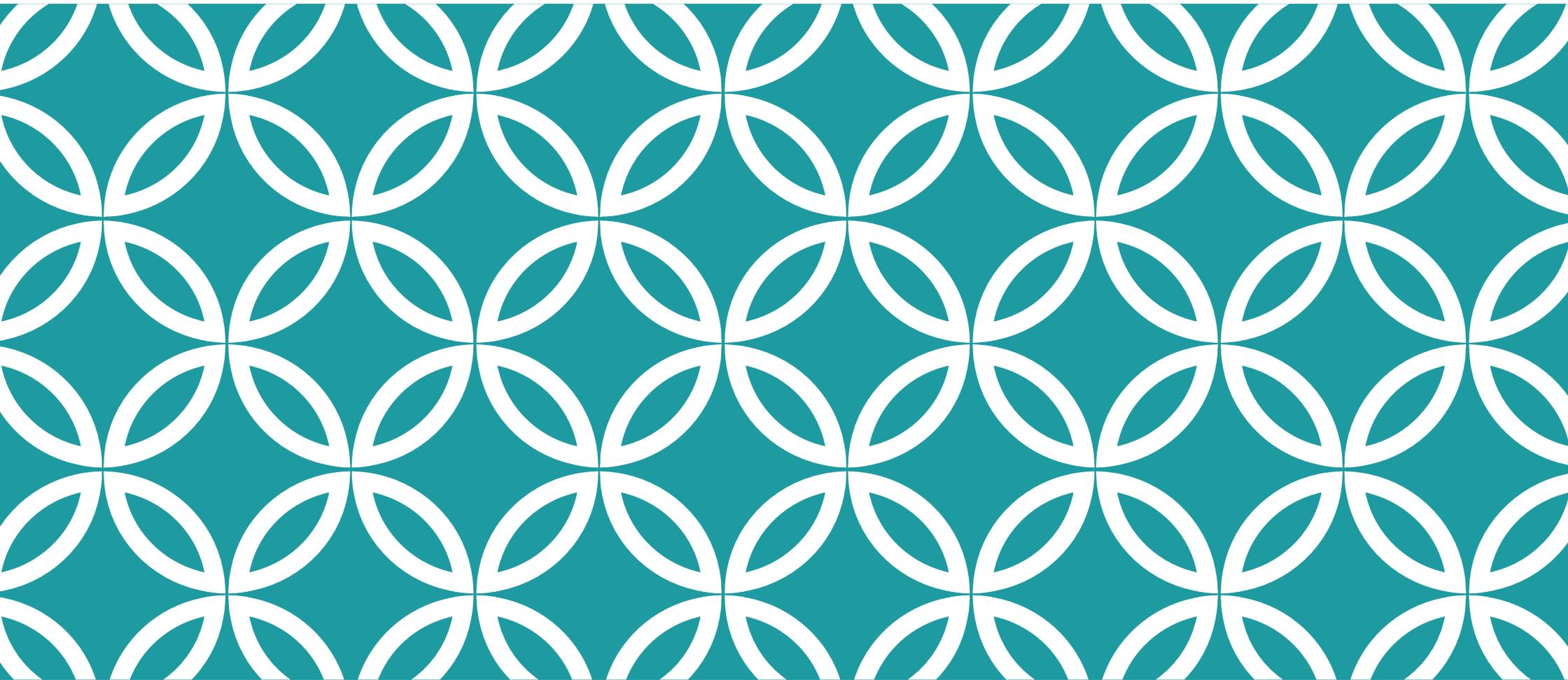
- Primera línea defensiva contra organismos invasores

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

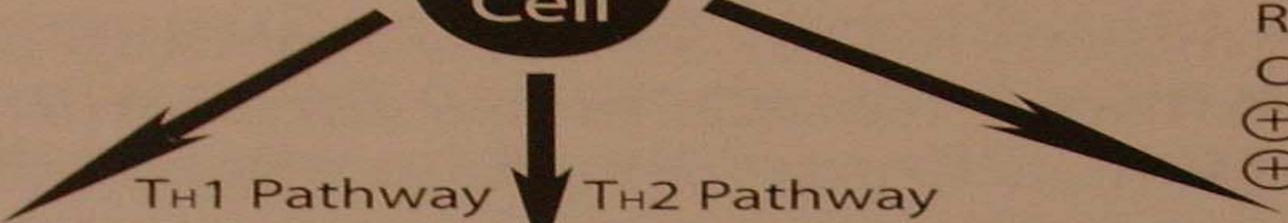


SISTEMA ADAPTATIVO

Diferenciación de L^T
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

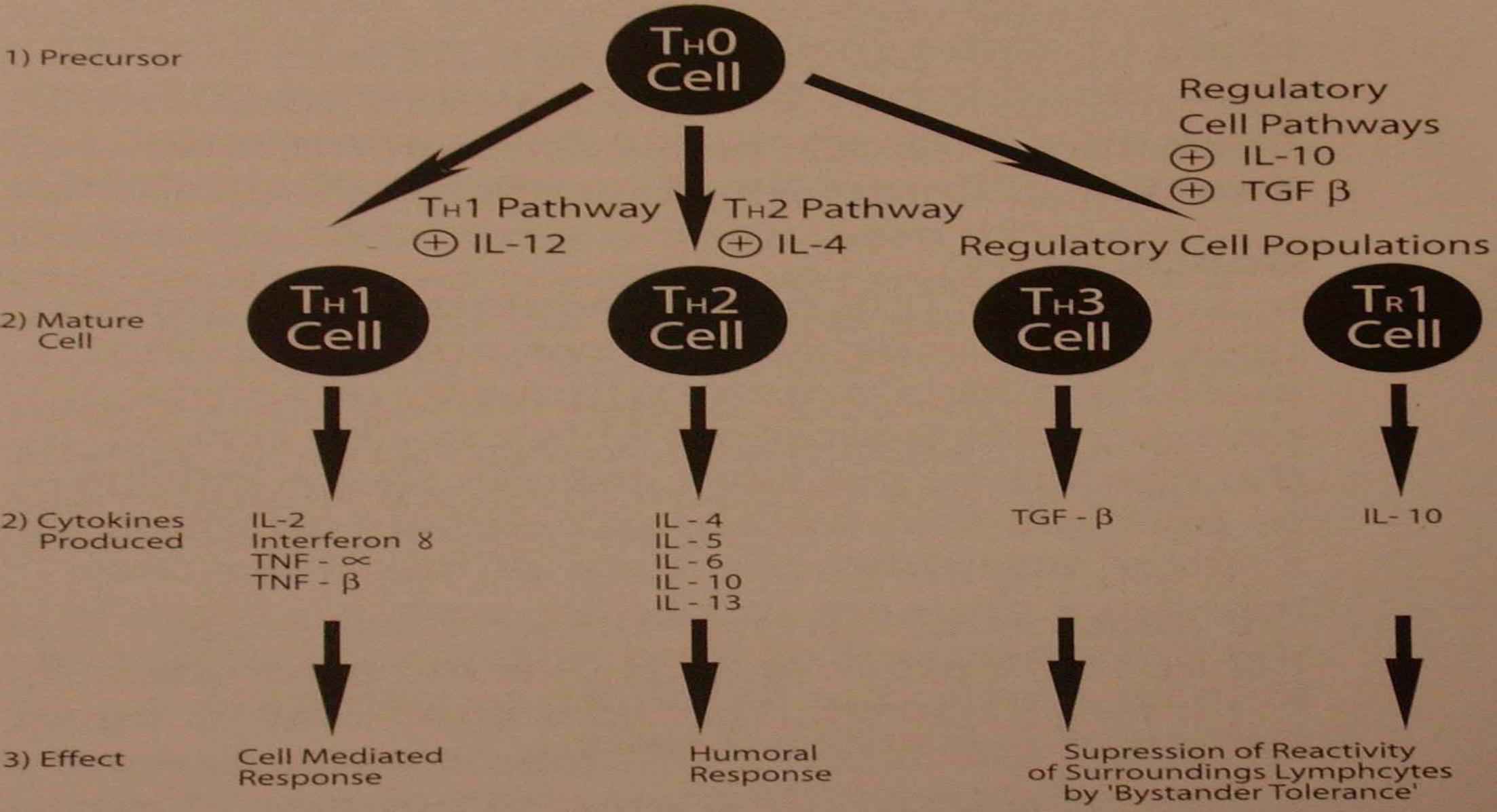
IL - 10

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

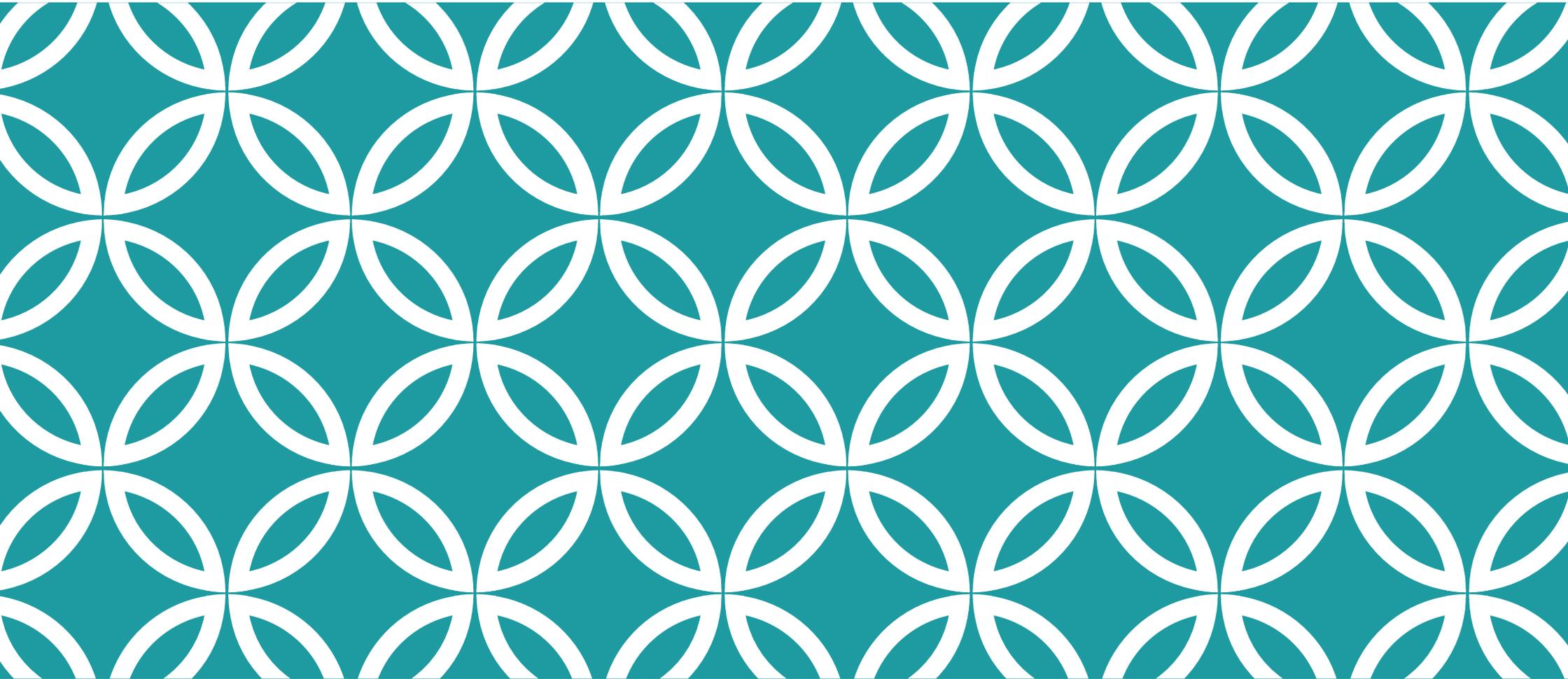
Por mecanismos inmunes específicos

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

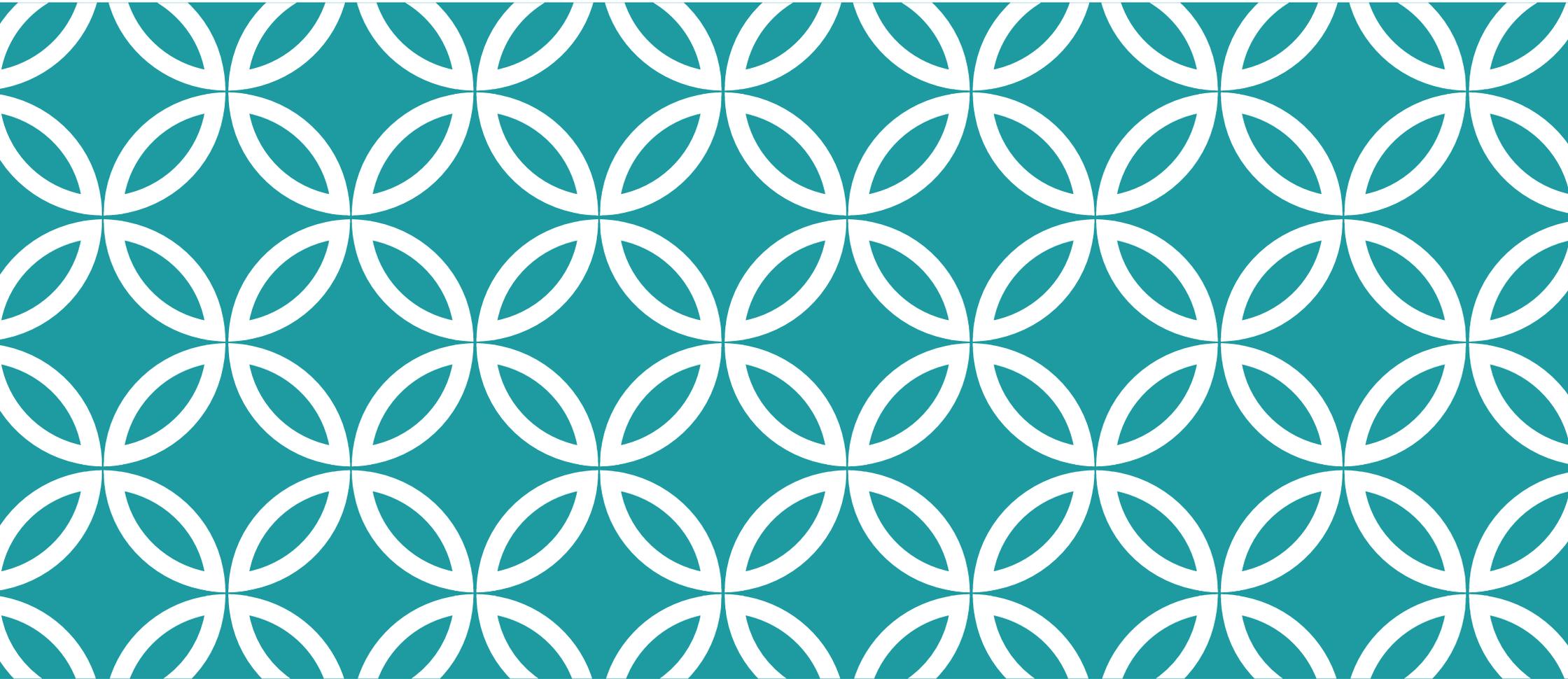
Déficit de absorción

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

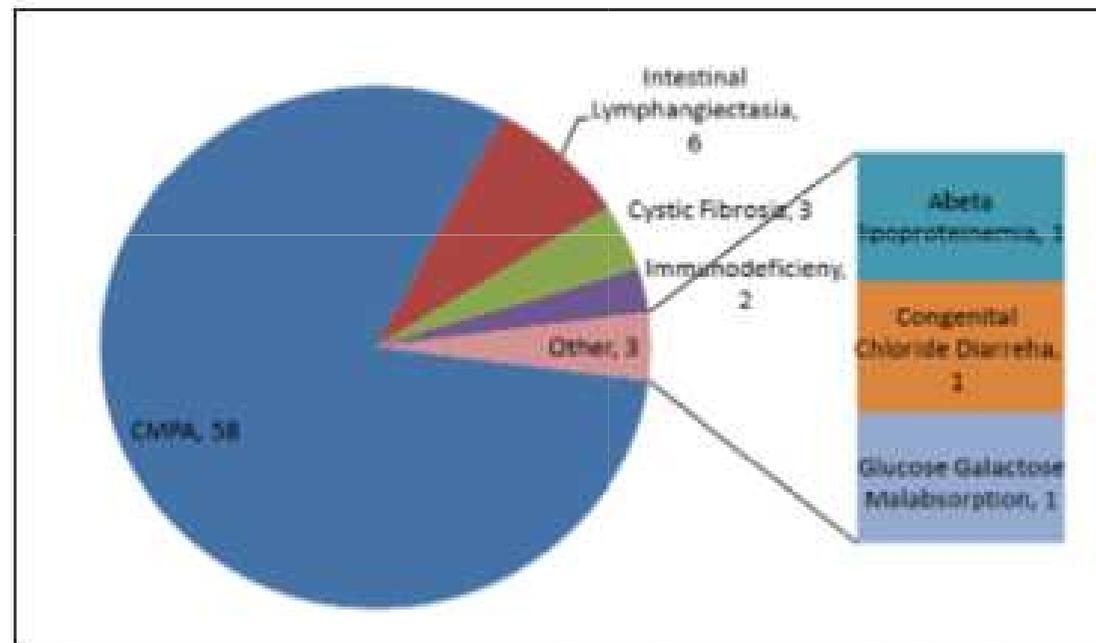


Figure-1: Frequency of various non-infectious causes of chronic diarrhea less than 6 months of age

ESPECTRO DE ALERGIA ALIMENTARIA

(WASERMAN ALLERGY ASTHMA & CLINICAL IMMUNOLOGY 2011)

IgE

- Alergia oral
- Urticaria/angioedema
- Anafilaxia

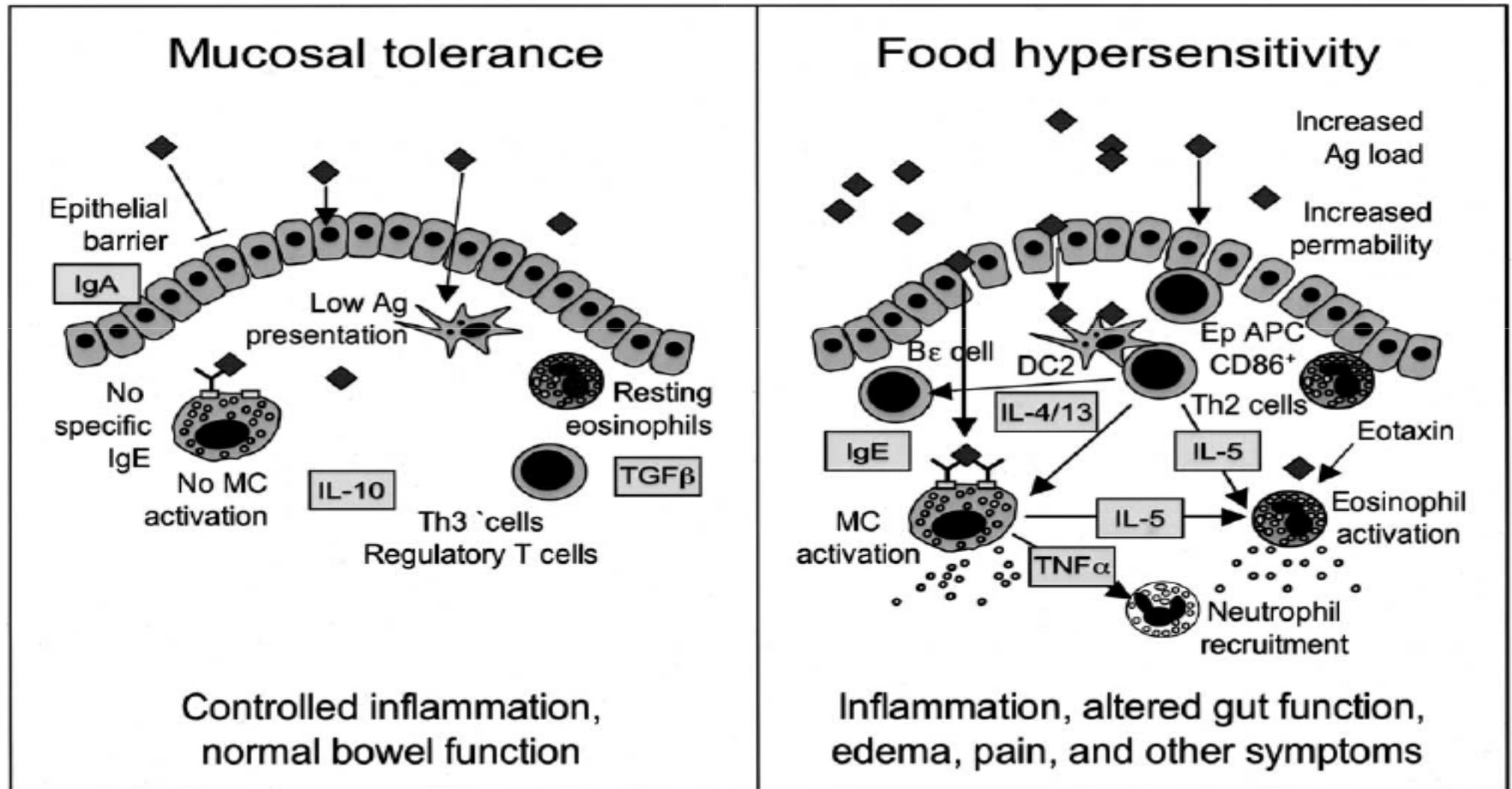
Mixtas IgE/Células T

- Dermatitis Atópica
- Gastroenteritis eosinofílica

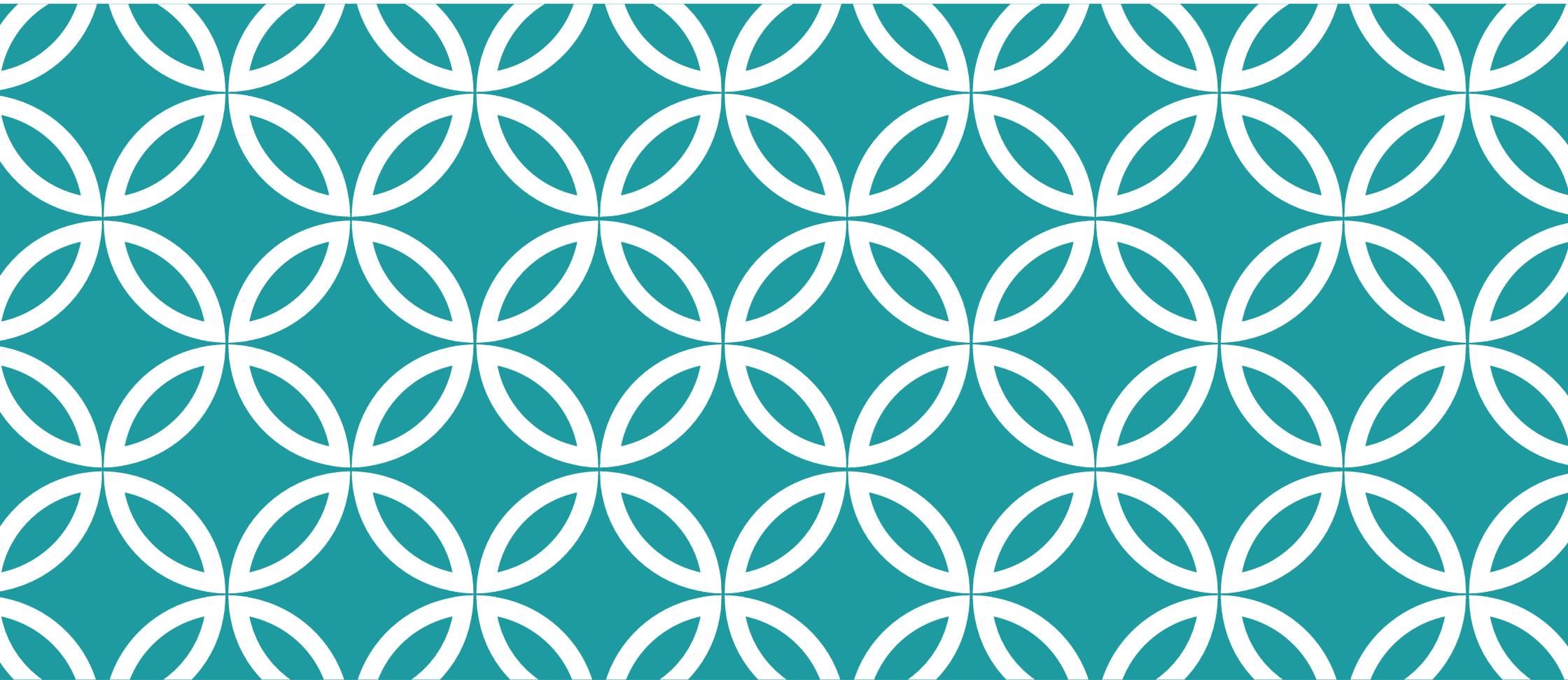
Células T

- 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

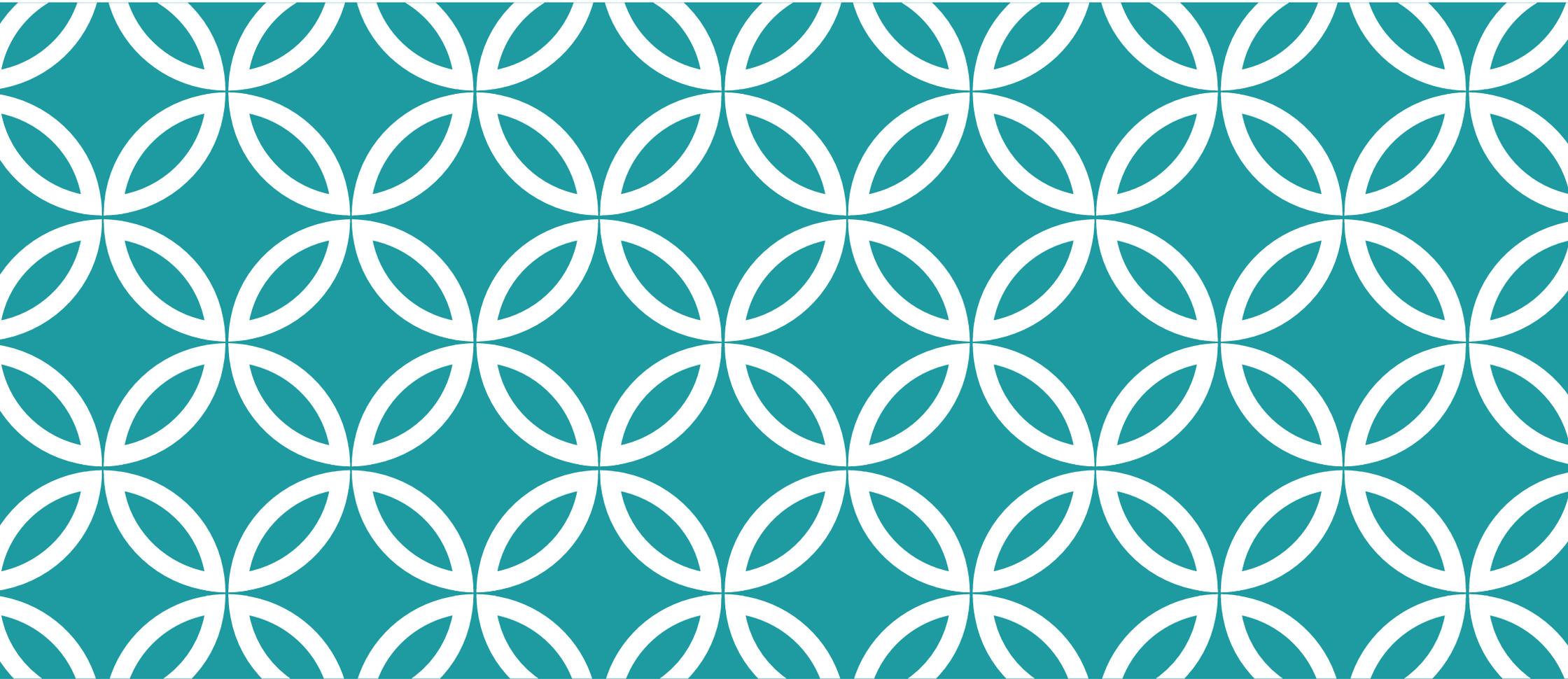
Déficit en matar microorganismos ingeridos

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

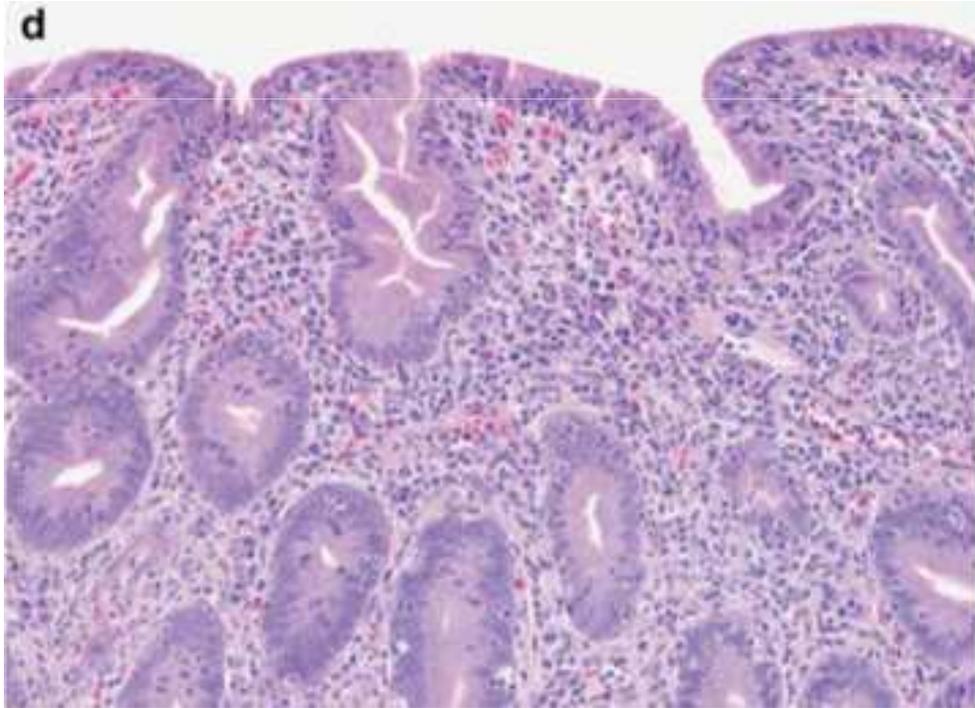
VEDA y VCC: Atrofia vellositaria, hiperplasia críptica indistinguible de E Celíaca

Apoptosis crípticas, en duodeno, estómago, colon

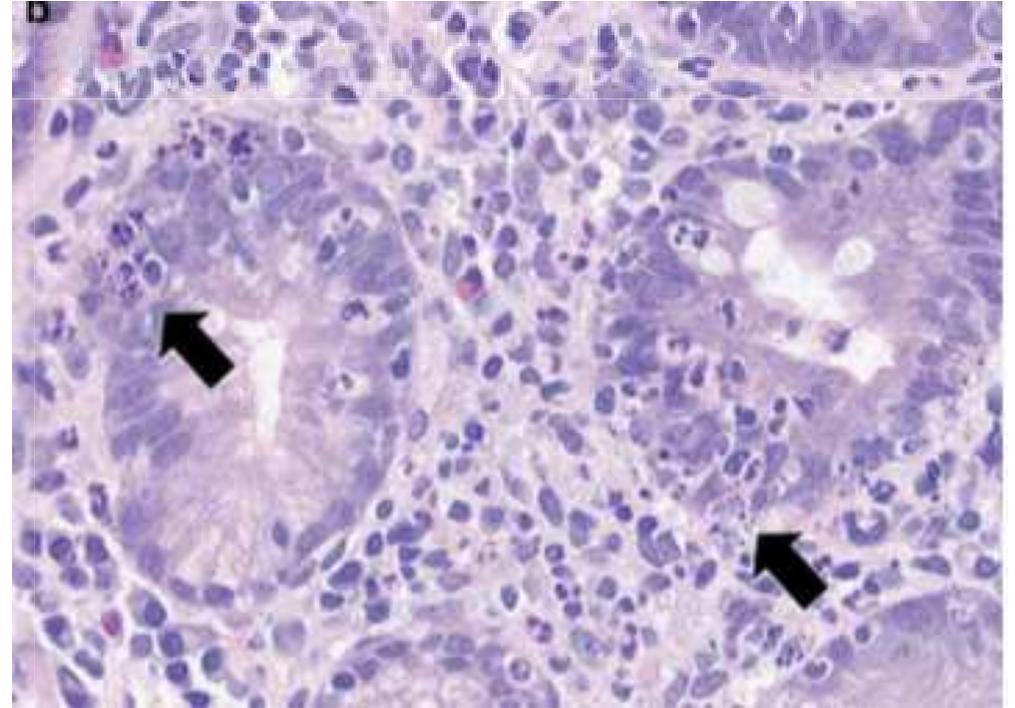
Terapias inmunosupresoras con variables respuestas

HISTOPATOLOGÍA EAI

Atrofia vellositaria, hiperlasia
críptica

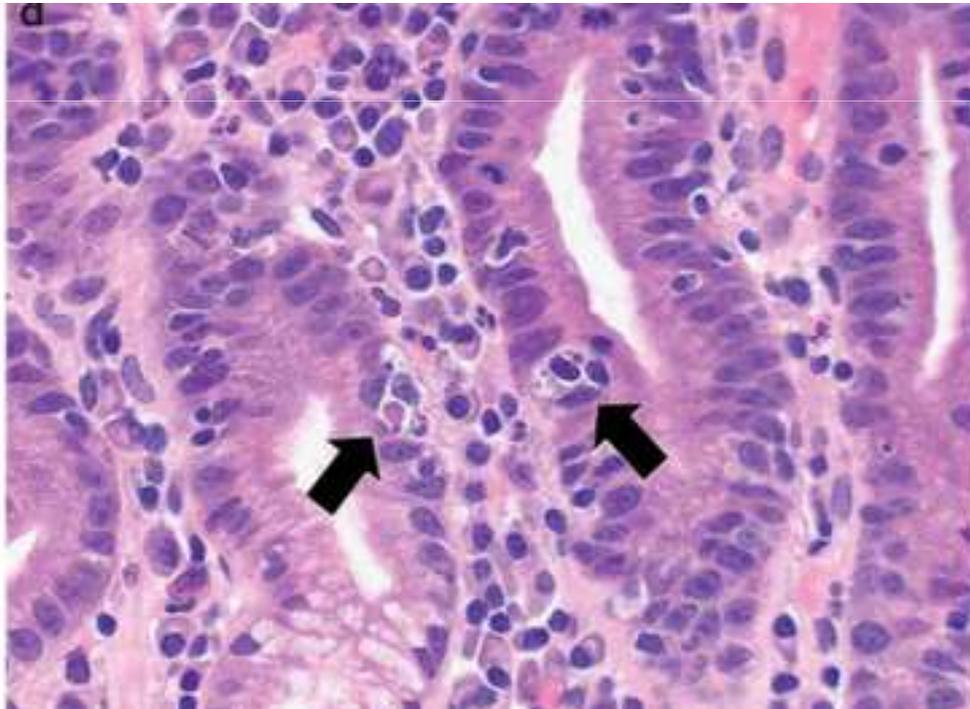


Abscesos crípticos, LIES muy
aumentados



HISTOPATOLOGÍA EAI

Cuerpos apoptóticos, falta de goblet cells

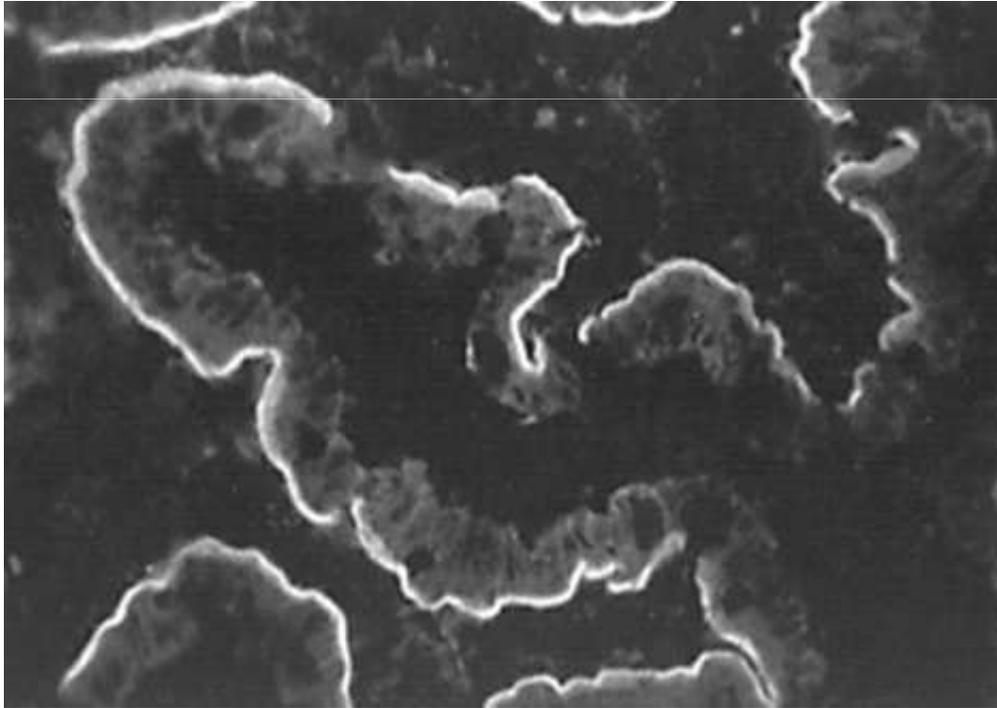


Clínica: Desnutrición, diarrea crónica



ACS. ANTIENTEROCITOS

IFI

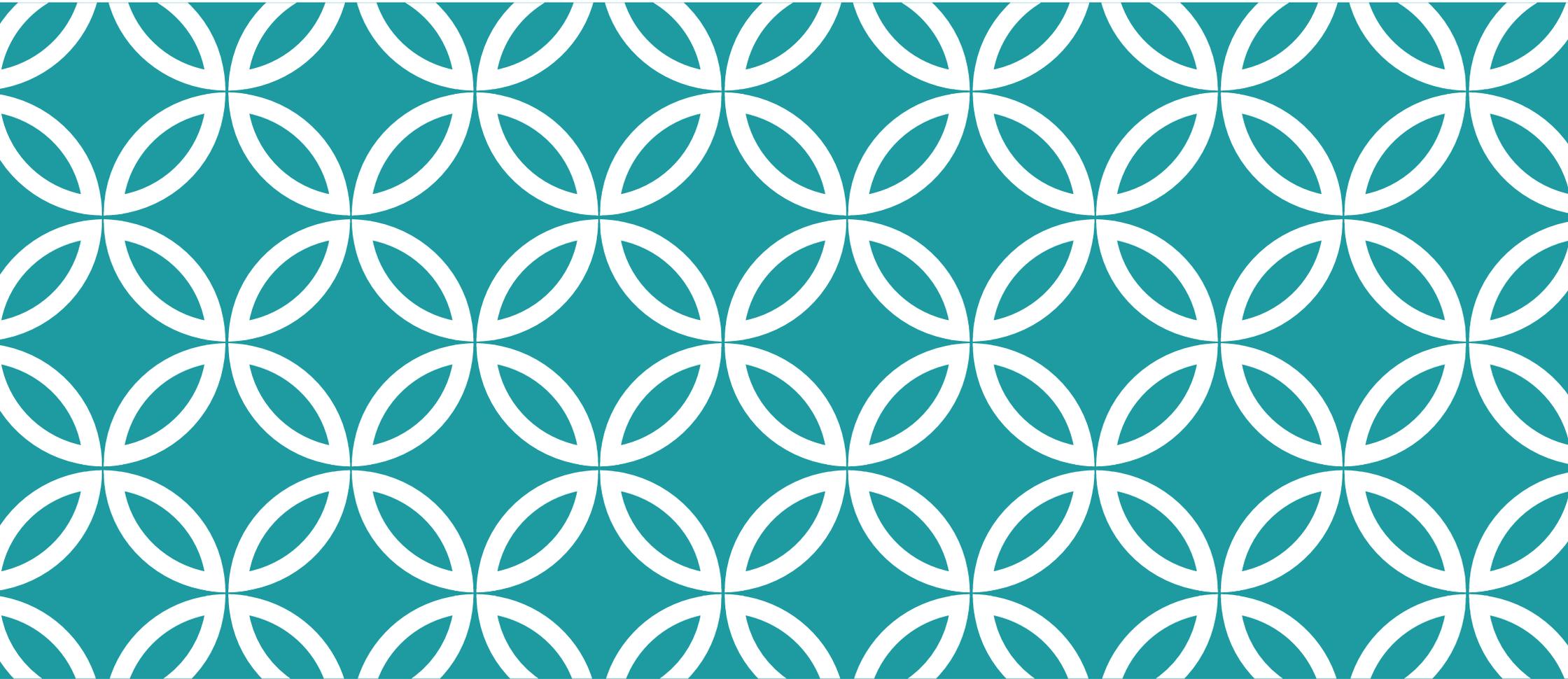


Anticuerpos Antienterocitos

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



DIARREA CRÓNICA ESCOLAR- ADOLESCENTES

Enfermedad celíaca

Giardiasis

Deficiencia adquirida de lactasa

Colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn

Constipación-encopresis (Pseudodiarrea)

H.I.V

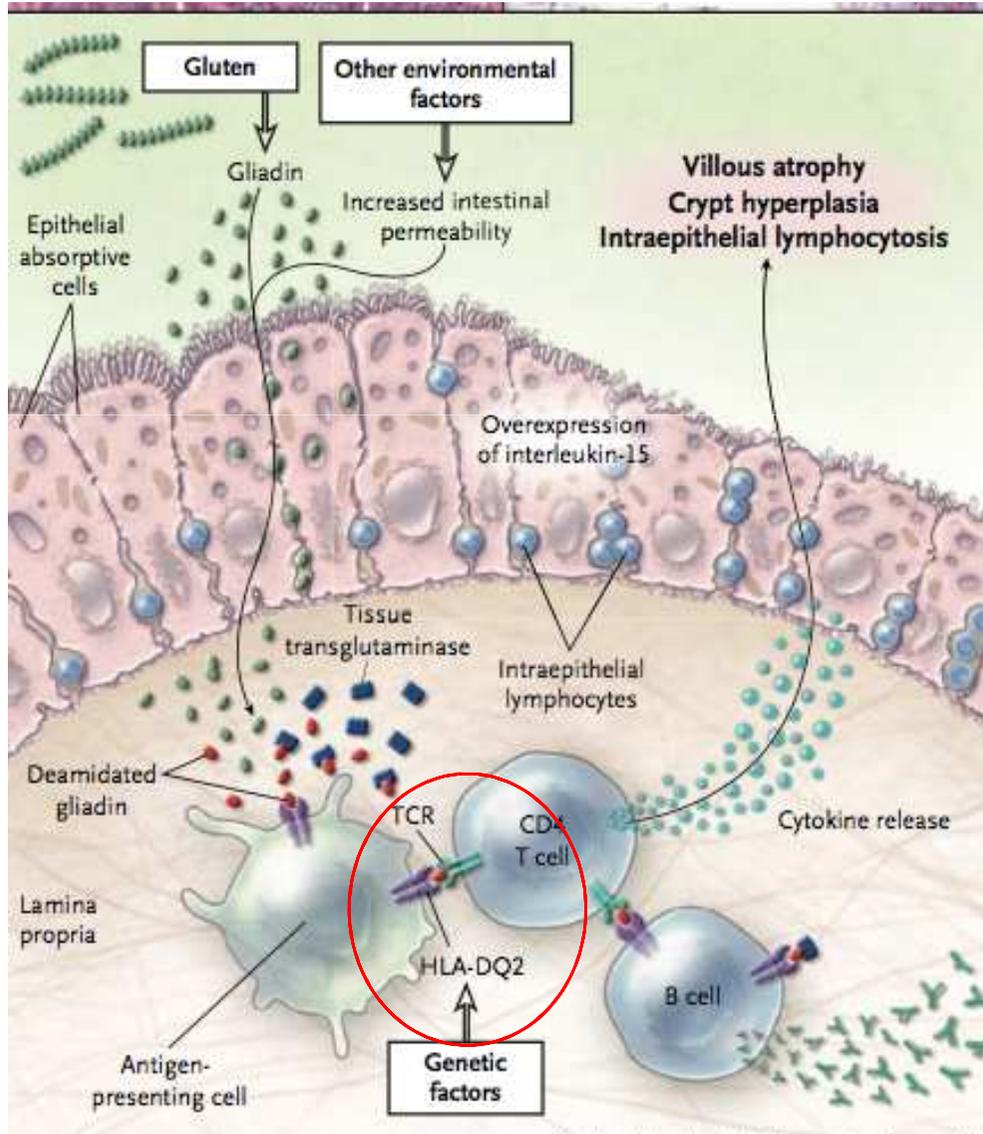


DEFINICION E. CELIACA

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

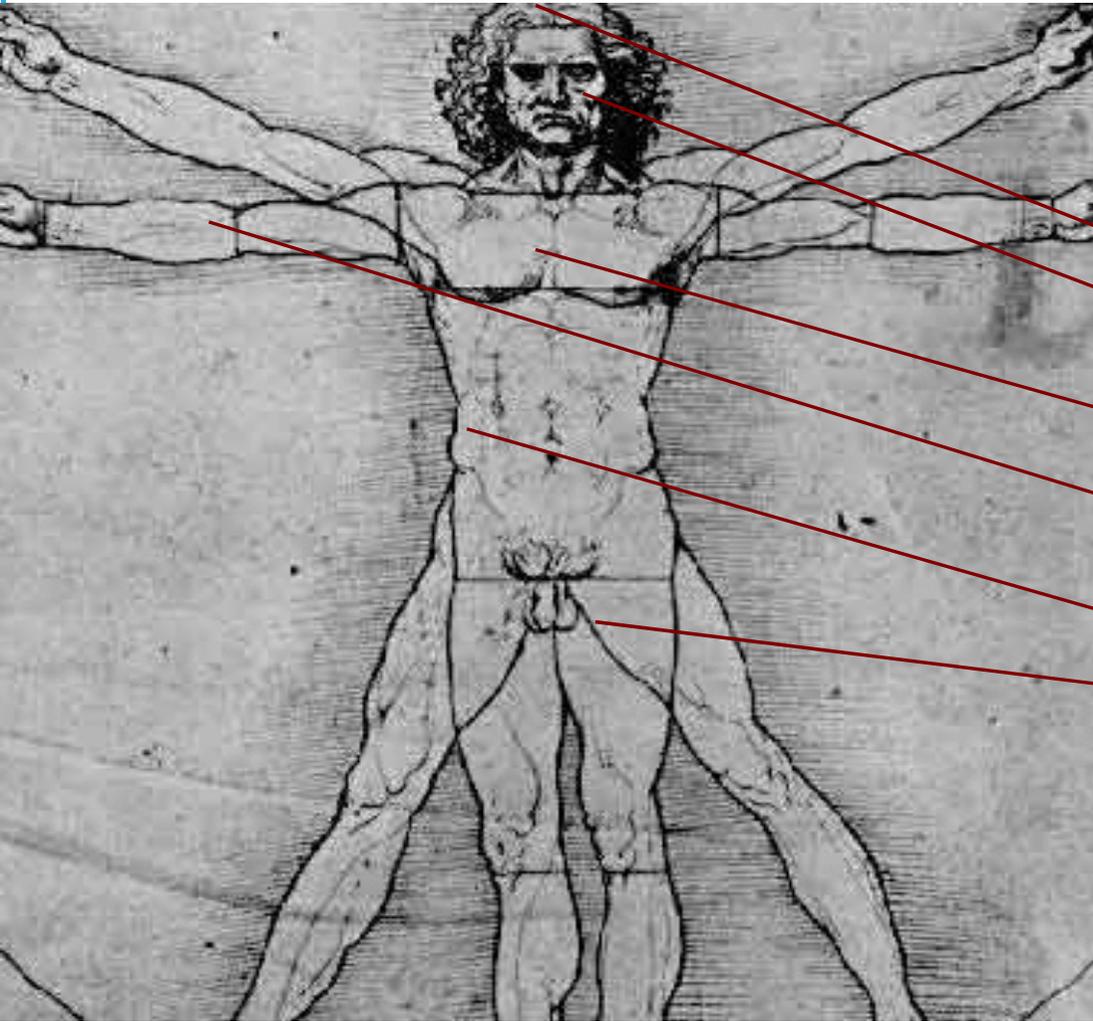
Inmunidad adaptativa.

Suceptibilidad genética

HLADQ2

HLADQ8

MANIFESTACIONES EXTRADIGESTIVAS



SNC

Boca

Piel

Sangre

Hígado

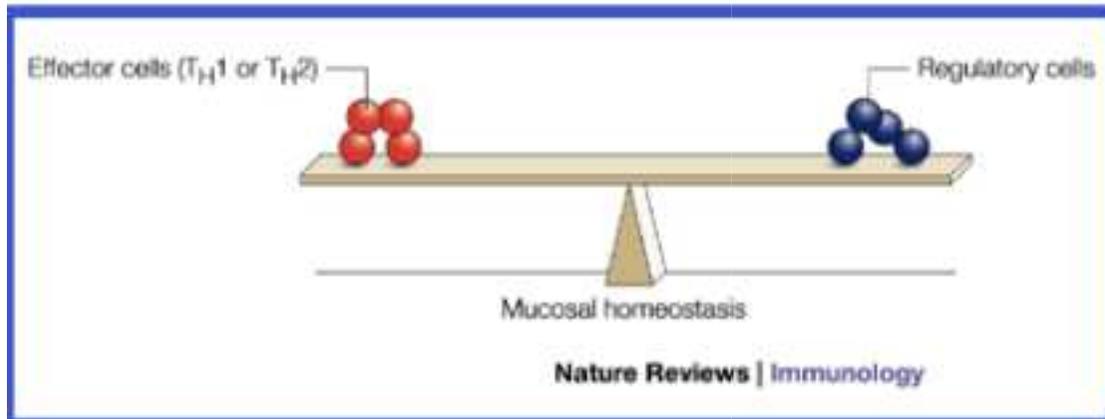
Órganos sexuales

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

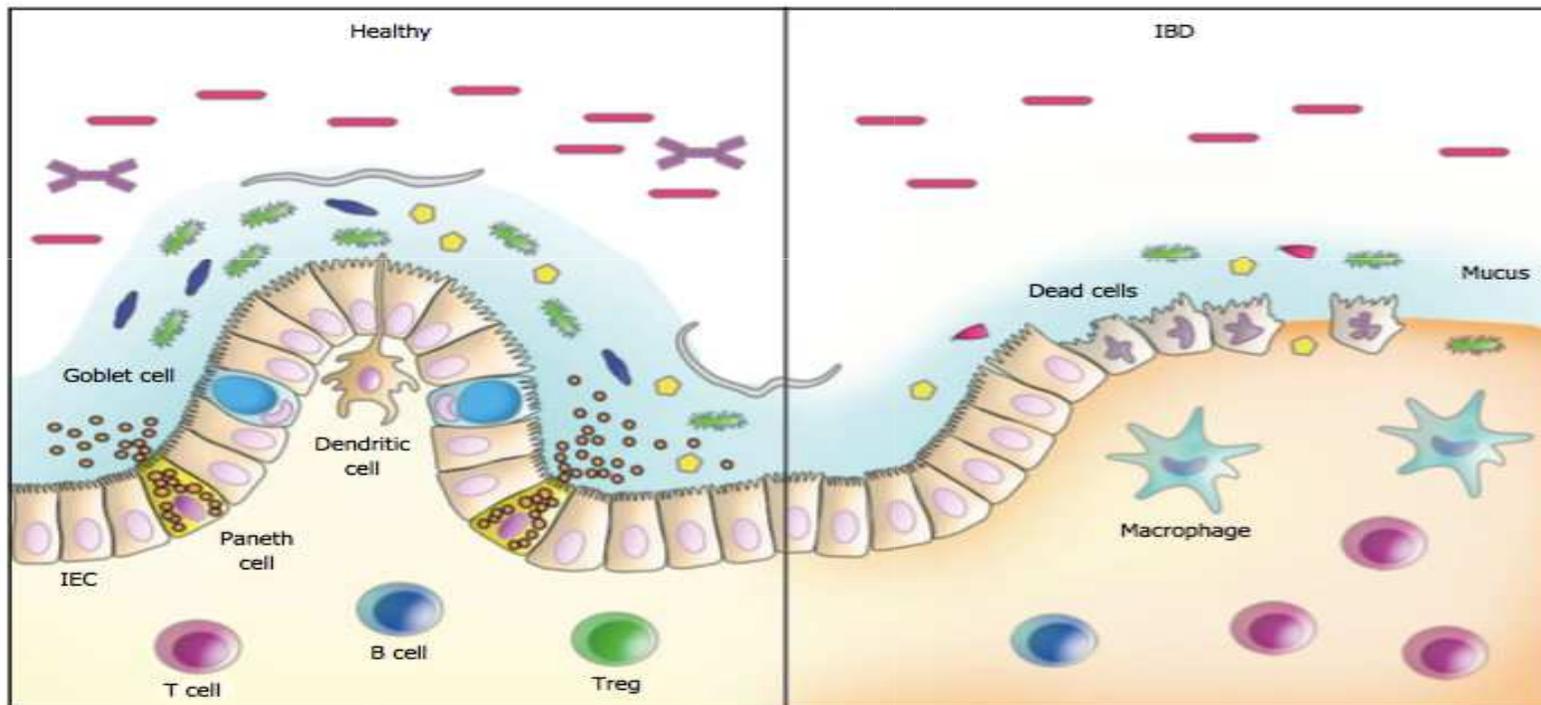
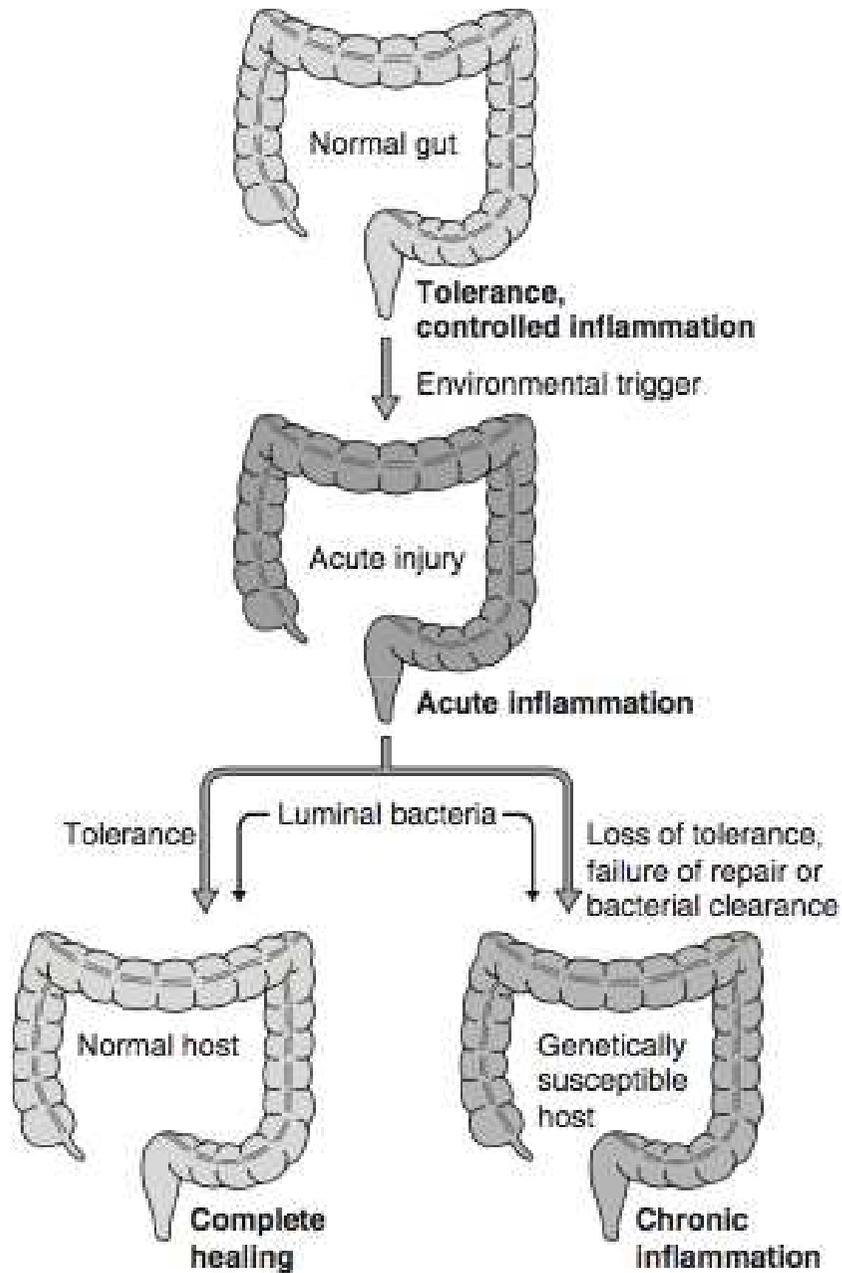


Figure 1 Schematic model of host-microbiota interactions in the intestine. The interaction between the resident (autochthonous) microbiota and the mucosal immune system is highly complex and, in normal conditions, results in a tolerogenic response. In genetically predisposed individuals, a dysbiotic 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

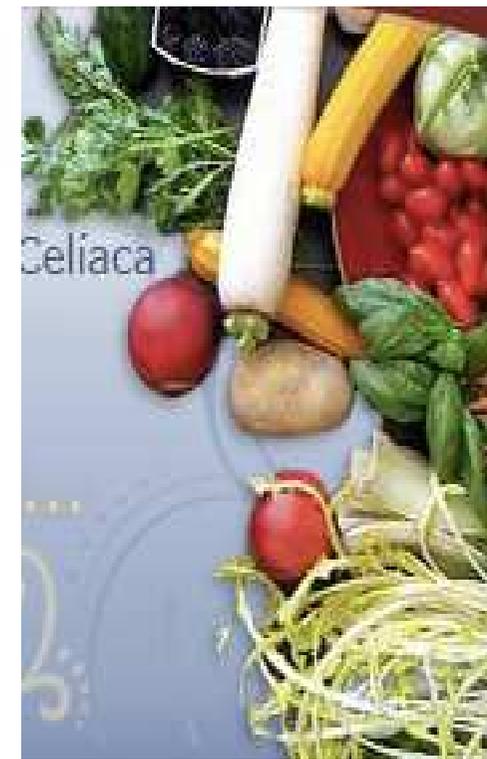
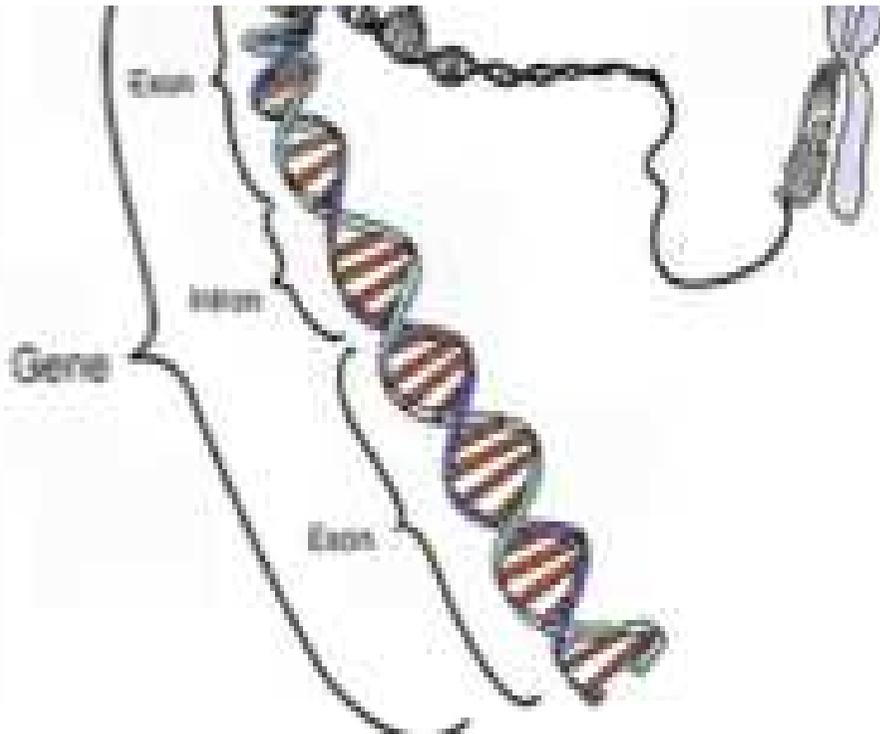
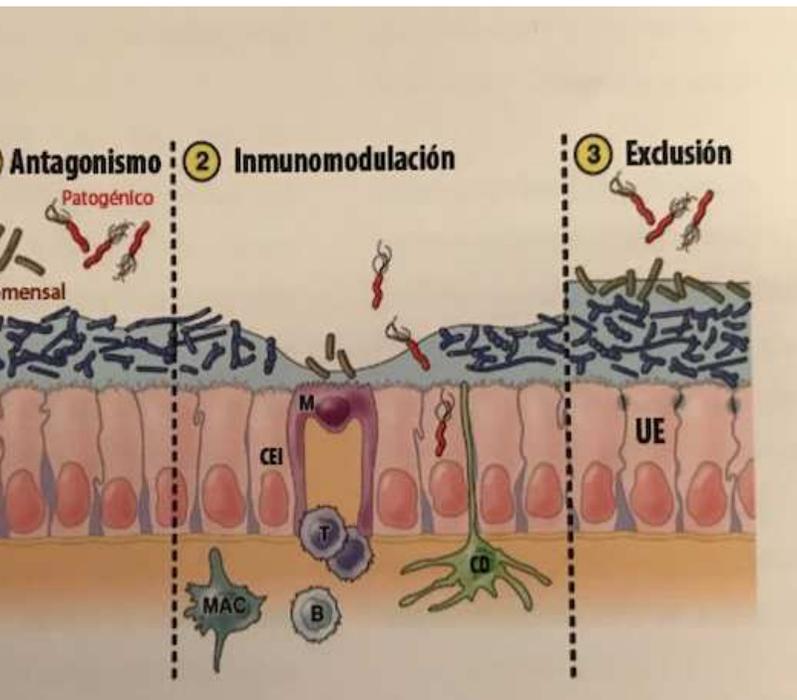
En especial descartados cuadros de malabsorción de carbohidratos o transporte de iones

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!!!