

**38° CONGRESO ARGENTINO
de PEDIATRÍA**



La Niñez de Hoy
DESAFÍO, OPORTUNIDAD Y ESPERANZA

***Infecciones recurrentes
Deficiencias de Anticuerpos***



Dra. Elma Nuevas
Inmunóloga Pediátrica
Hospital Pediátrico Alexander Fleming- OSEP-
Mendoza

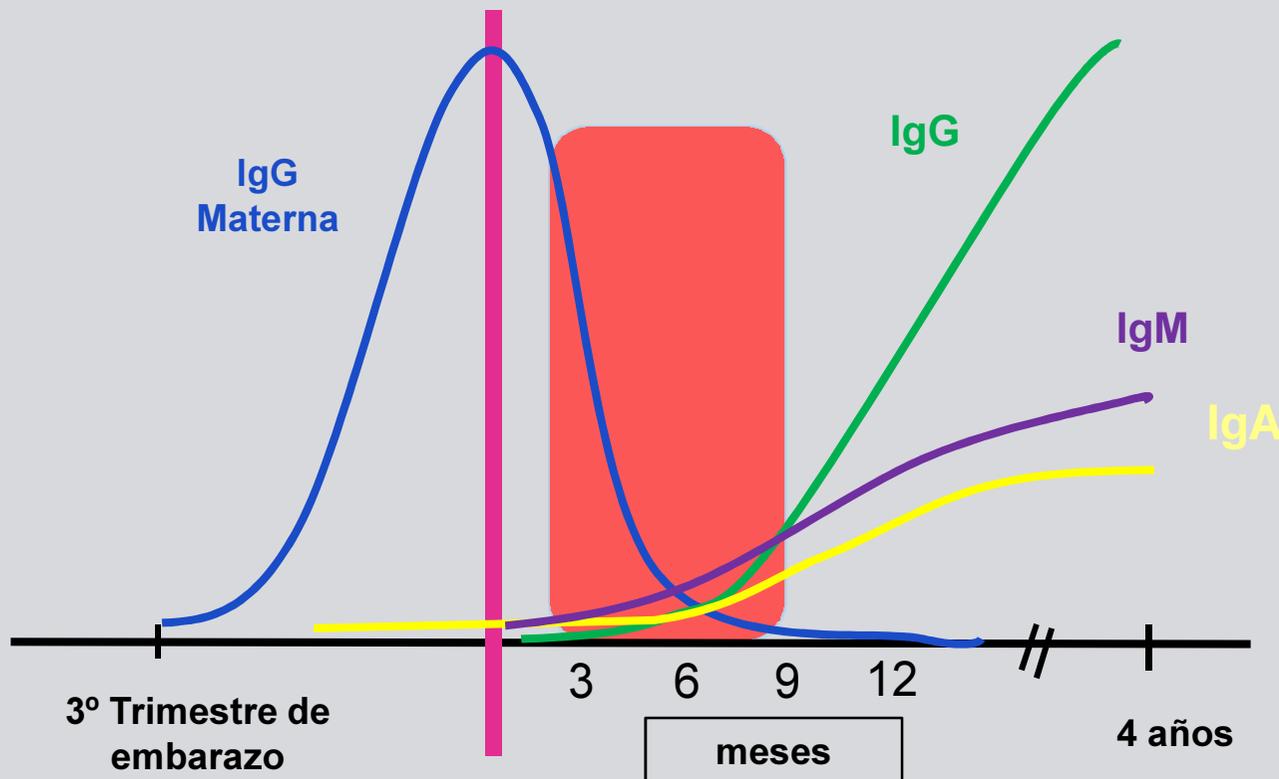


- **Condiciones Inmunológicas del niño sano**
- **Infecciones recurrentes en pediatría y sus causas**
- **¿Cómo se presenta una inmunodeficiencia por deficiencia de Anticuerpos?**



Inmadurez Relativa del sistema inmunitario Humoral

- Deficiencia en la formación de anticuerpos en el feto
- IgG materna comienza a decaer entre el 3º y 4º mes
- IgM aumenta rápidamente post nacimiento
- IgA aumenta más lentamente



Neutrófilos

Complemento

Linfocitos T -B

Infecciones Recurrentes en pediatría.... y el niño sano...

Infecciones de VAS / año

0 – 2 años:	6–8 infecciones
3- 4 años:	5 infecciones anuales
5 – 9 años:	4 infecciones anuales
10 – 14 años:	3 infecciones anuales

Causa viral

Autolimitadas

**Sin impacto en el
crecimiento y desarrollo**

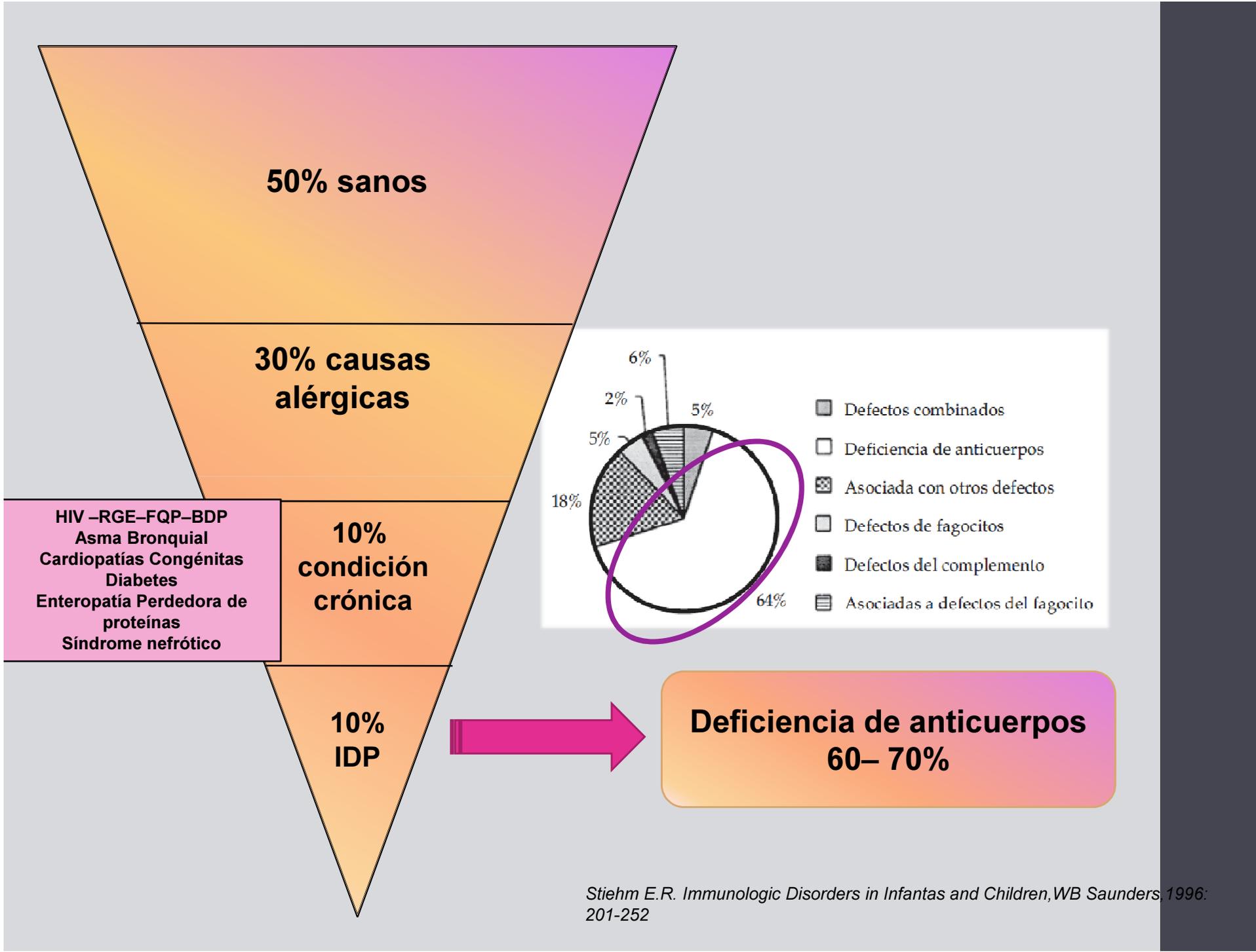
**Periodos entre infecciones
sanos**

**Sin repercusión en otros
órganos y sistemas**



Factores Predisponentes
de
Infecciones Recurrentes





Stiehm E.R. *Immunologic Disorders in Infants and Children*, WB Saunders, 1996: 201-252

Deficiencias de Anticuerpos (IUIS 2015)

Table 3 Predominantly antibody deficiencies

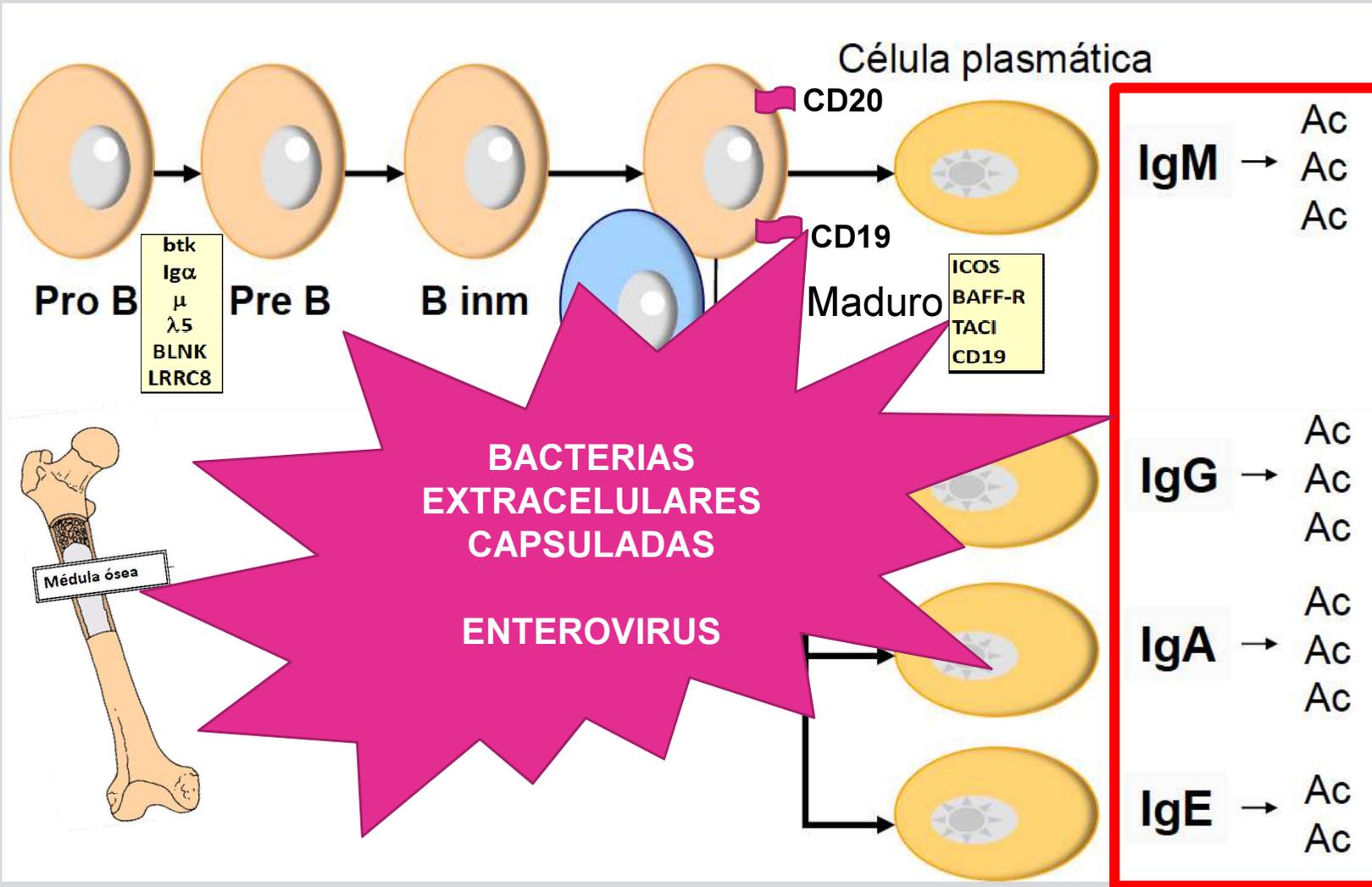
Disease	Genetic defect/Presumed pathogenesis Gene OMIM
1. Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells	
BTK deficiency	Mutations in <i>BTK</i> , a cytoplasmic tyrosine kinase activated by crosslinking of the BCR 300300
μ heavy chain deficiency	Mutations in μ heavy chain (<i>IGHM</i>); essential component of the pre-BCR 147020
$\lambda 5$ deficiency	Mutations in $\lambda 5$ (<i>JGLT1</i>); part of the surrogate light chain in the pre-BCR 146770
Ig α deficiency	Mutations in α heavy chain and BCR 147245
Ig β deficiency	Mutations in β heavy chain and BCR 147245
BLNK deficiency	Mutations in <i>BLNK</i> ; binds to BCR 147245
PI3KR1 deficiency	Mutations in <i>PI3KR1</i> ; signal transducer 147245
E47 transcription factor deficiency	Mutations in <i>E47</i> ; required for B cell development 147141
Thymoma with immunodeficiency	Unknown
Disease	Genetic defect
2. Severe reduction in at least 2 serum immunoglobulin isotypes	
Common variable immunodeficiency disorders	Unknown
CD19 deficiency	Mutations in <i>CD19</i> ; amplifies BCR signal 112210
CD81 deficiency	Mutations in <i>CD81</i> ; transmembrane protein that amplifies signal through BCR 186845
CD20 deficiency	Mutations in <i>CD20</i> ; a B cell surface receptor involved in B cell development and plasma cell differentiation 112210
CD21 deficiency	Mutations in <i>CD21</i> ; also known as complement receptor 2 and forms part of the CD19 complex 120650
TAC1 deficiency	Mutations in <i>TNFRSF13B</i> (TAC1), a TNF receptor family member found on B cells and is a receptor for BAFF and APRIL 604907
BAFF receptor deficiency	Mutations in <i>TNFRSF13C</i> (BAFF-R); a TNF receptor family member found on B cells and is a receptor for BAFF 606269
TWEAK deficiency	Mutations in a cytokine <i>TWEAK</i> (<i>TNFSF12</i>); TNF-related weak inducer of apoptosis 602695
NFKB2 deficiency	Mutations in <i>NFKB2</i> , an essential component of the noncanonical NF- κ B pathway 601336
MOGS deficiency	Mutation in mannosyl-oligosaccharide glucosidase 601336

Table 3 (continued)

<i>TRNT1</i> deficiency	Mutation in <i>TRNT1</i> a template-independent RNA polymerase required for the maturation of cytosolic and mitochondrial transfer RNAs (tRNAs) 612907	AR
TTC37 deficiency	Mutation in <i>TTC37</i> gene 614589	AR
3. Severe reduction in serum IgG and IgA with normal/elevated IgM and normal numbers of B cells		
AID deficiency	Mutations in <i>AICDA</i> gene 614589	AR
IgG1 deficiency	Mutations in <i>IGHG1</i> gene 614589	AR
IgG2 deficiency	Mutations in <i>IGHG2</i> gene 614589	AR
IgG3 deficiency	Mutations in <i>IGHG3</i> gene 614589	AR
IgG4 deficiency	Mutations in <i>IGHG4</i> gene 614589	AR
IgA1 deficiency	Mutations in <i>IGHA1</i> gene 614589	AR
IgA2 deficiency	Mutations in <i>IGHA2</i> gene 614589	AR
IgM deficiency	Mutations in <i>IGHM</i> gene 614589	AR
IgD deficiency	Mutations in <i>IGHD</i> gene 614589	AR
IgE deficiency	Mutations in <i>IGHE</i> gene 614589	AR
IgG subclass deficiency	Mutations in <i>IGHG1</i> , <i>IGHG2</i> , <i>IGHG3</i> , or <i>IGHG4</i> genes 614589	AR
IgA subclass deficiency	Mutations in <i>IGHA1</i> or <i>IGHA2</i> genes 614589	AR
IgM subclass deficiency	Mutations in <i>IGHM</i> gene 614589	AR
IgD subclass deficiency	Mutations in <i>IGHD</i> gene 614589	AR
IgE subclass deficiency	Mutations in <i>IGHE</i> gene 614589	AR
IgG heavy chain mutations and deletions	Mutation or chromosomal deletion at 14q32	AR
IGKC deficiency	Mutations in Kappa constant gene	AR
Isolated IgG subclass deficiency	Unknown	Variable
IgA with IgG subclass deficiency	Unknown	Variable
Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells	Unknown	Variable

Deficiencia Selectiva de IgA
Agamaglobulinemias
Síndrome de Hiper IgM
Inmunodeficiencia Común Variable

DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS



Recurrencia de Infecciones de VAS- VAI

CONJUNTIVITIS OTITIS SINUSITIS NEUMONIA

Gérmenes

S Pneumoniae
H Influenzae
S Aureus
Mycoplasma Pneumoniae
Pseudomonas

Otras Infecciones

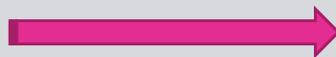
Artritis Séptica
Meningitis Bacterianas
Meningitis por Enterovirus
Sepsis

Otras Manifestaciones:

- Diarreas crónicas
- Autoinmunidad: Artritis, PTI, AHA , Vasculitis, Alopecia, hepatitis, Vitiligo
- Neoplasias: Linfomas, Leucemias

Y si no hay recurrencia?

Evolución



Tórpida o prolongada

Tipo de germen



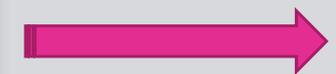
poco común o cubierto con
plan de inmunizaciones

Compromiso sistémico



Sepsis/ abscesos

**Respuesta a
tratamiento**



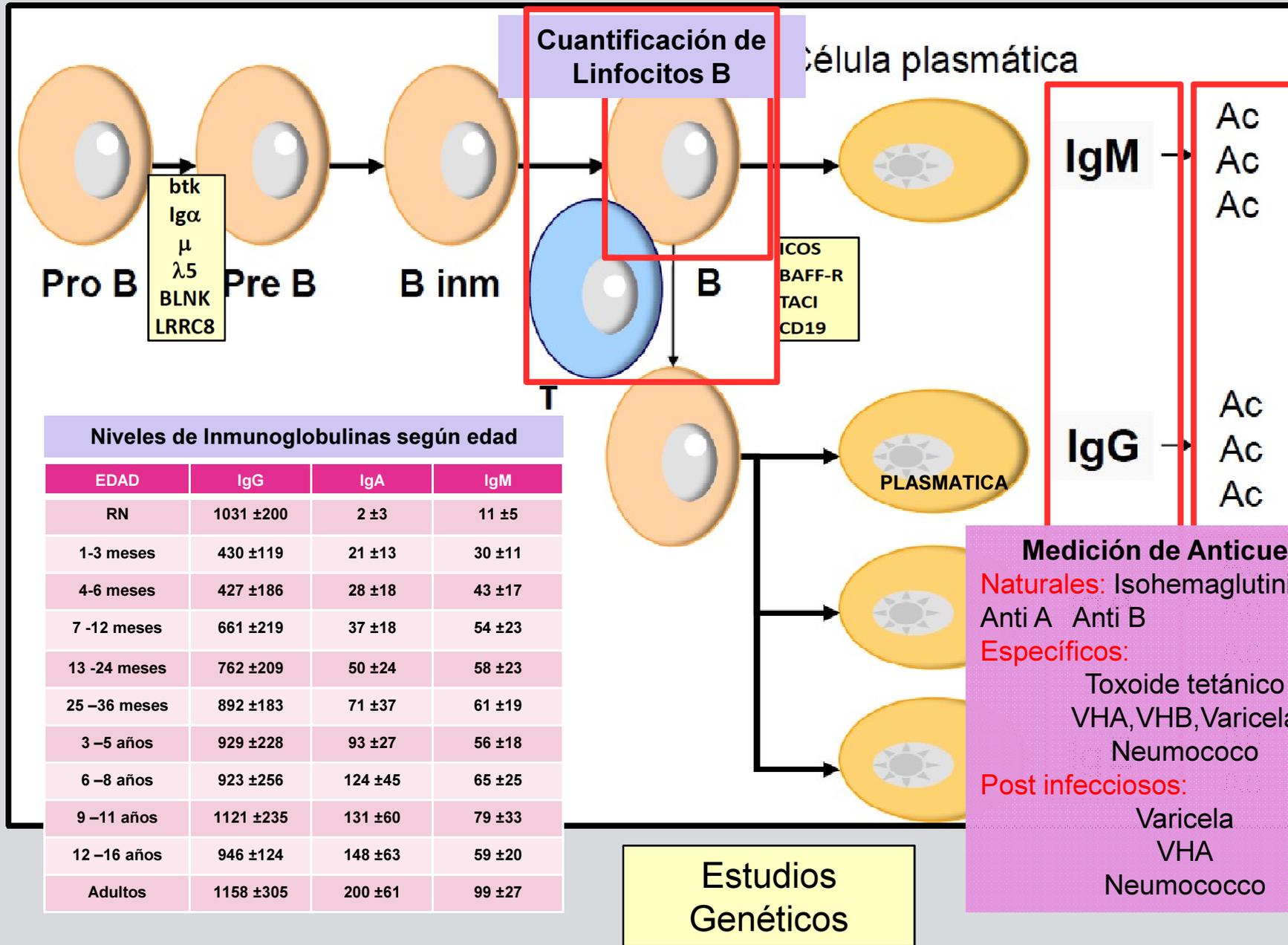
Sin respuesta al
tratamiento habitual

Secuelas



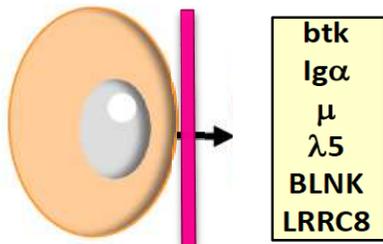
Bronquiectasias
Parálisis

Estudio de las Inmunodeficiencias de Anticuerpos



Niveles de Inmunoglobulinas según edad

EDAD	IgG	IgA	IgM
RN	1031 ±200	2 ±3	11 ±5
1-3 meses	430 ±119	21 ±13	30 ±11
4-6 meses	427 ±186	28 ±18	43 ±17
7-12 meses	661 ±219	37 ±18	54 ±23
13-24 meses	762 ±209	50 ±24	58 ±23
25-36 meses	892 ±183	71 ±37	61 ±19
3-5 años	929 ±228	93 ±27	56 ±18
6-8 años	923 ±256	124 ±45	65 ±25
9-11 años	1121 ±235	131 ±60	79 ±33
12-16 años	946 ±124	148 ±63	59 ±20
Adultos	1158 ±305	200 ±61	99 ±27



Pro B

AGAMAGLOBULINEMIAS

- **Ligadas al sexo**

Varones menor de 5 años

Otitis, sinusitis, bronquitis, neumonías

IgG, IgA e IgM por debajo de 2DS para la edad

Linfocitos B <2%

Antecedente por rama materna de familiar varón con diagnóstico o sospecha de XLA

- **Autosómicas Recesivas**

3 años

RNT/APEG

6 meses: OMA supurada izq. Bronquiolitis

12 meses: OMA supurada der

15 meses: Neumonía basal derecha.

Tratamiento EV

Neutropenia secundaria a infección

BOR en estudio. Rinitis

Ex.físico:

Pálido . Talla p25 (p50) peso p3 (p50)

Ausencia de tejido adenoideo ni amígdalas

Lab: anemia microcítica hipocrómica.

Test sudor: Normal alb: 3,1 g/dl γ : **0,05**

Tío por rama materna fallecido
con antecedentes de neumonías
recurrentes

Evaluación Inmunológica:

IgG: 230 mg/dl Linf B (CD19) :0,5%

IgA: 0 mg/dl

IgM: 15 mg/dl

Título de isohemaglutininas : ausente

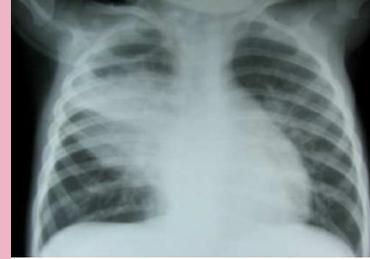
IgG varicela post vaccinal: ausente

**Agamaglobulinemia lig x o enf. De
Bruton**

Julieta

5 años

RNT / APEG



9 m: BOR

18 m: OMA supurada
bilateral

2 años: OMA Derecha

3 años : Internación
por Neumonía. ATB
EV prologado

4 años: artritis de
rodilla derecha

Ex físico: tos persistente p3- (Talla-Peso)

Rales bilaterales

Derivada por reumatología por descenso de fracción
gamma en proteinograma por electroforesis



Evaluación Inmunológica

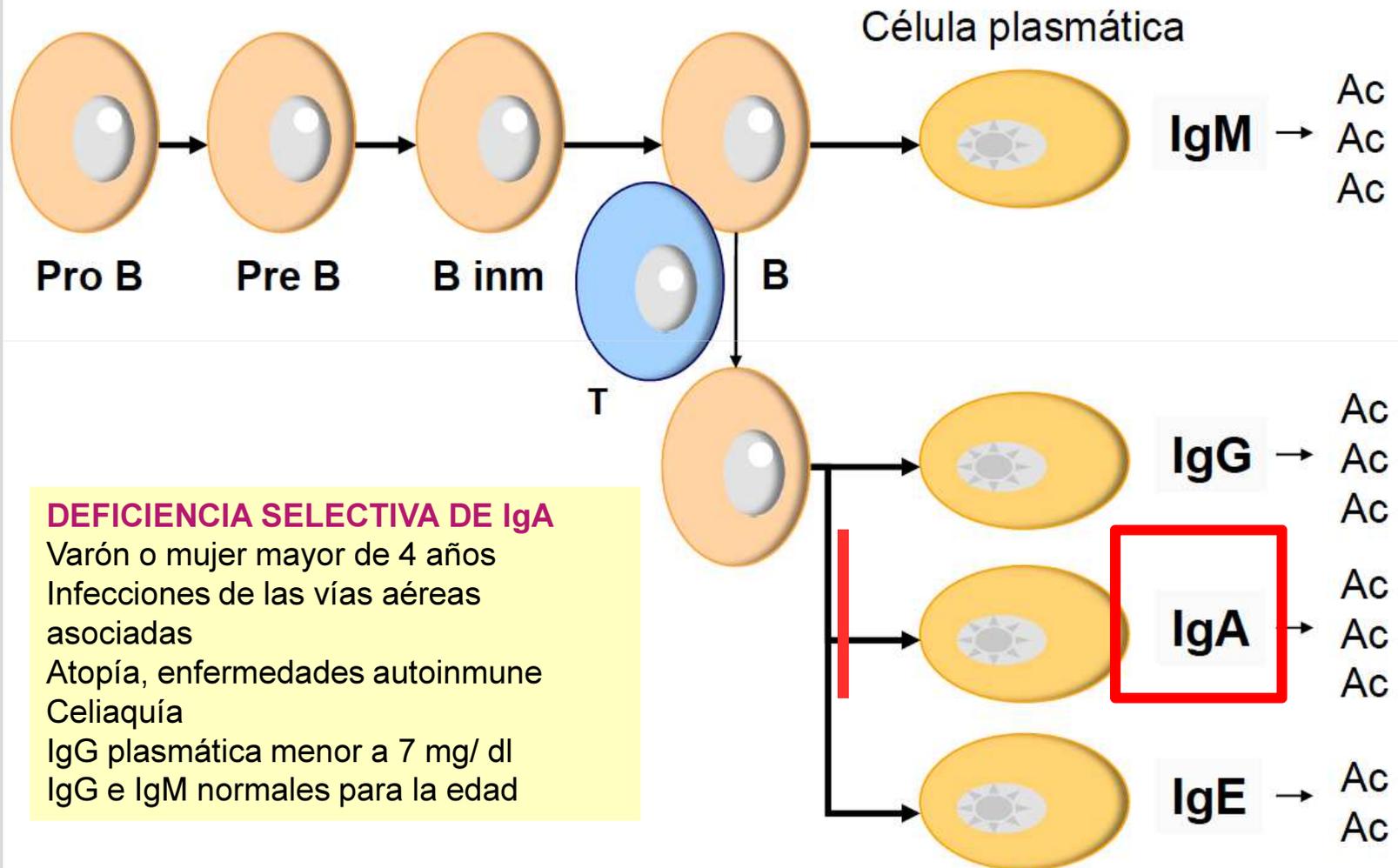
IgG < 200 mg/dl (VN: 929±228)

IgA: no dosable (VN:93±27) Linfocitos B (CD19): 1%

IgM < 5mg/dl (VN:56 +18)

Anticuerpos antitoxoide tetánico y antineumococco :
disminuidos para la edad

**Agamaglobulinemia Autosómica
Recesiva**



DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA
 Varón o mujer mayor de 4 años
 Infecciones de las vías aéreas asociadas
 Atopía, enfermedades autoinmune
 Celiaquía
 IgG plasmática menor a 7 mg/ dl
 IgG e IgM normales para la edad

Emilse

6 años

S/ antec perinatológicos relevantes

2 años: Rinitis atópica estacional

3 años : Diabetes Mellitus tipo I-
Insulinoterapia

4 años: Diarrea intermitente –
estancamiento ponderal- PMF y
coprocultivo: neg

Abuela celíaca

Ex. Físico: adelgazada- distensión
abdominal. Pálida

Laboratorio: Anemia microcítica
Hipocrómica.

Alb: 2.9 g/dl

tTG IgA negativo IgG:Positivo
AGA II IgA:neg IgG: Positivo
IgA: < 7 mg/dl

Evaluación Inmunológica

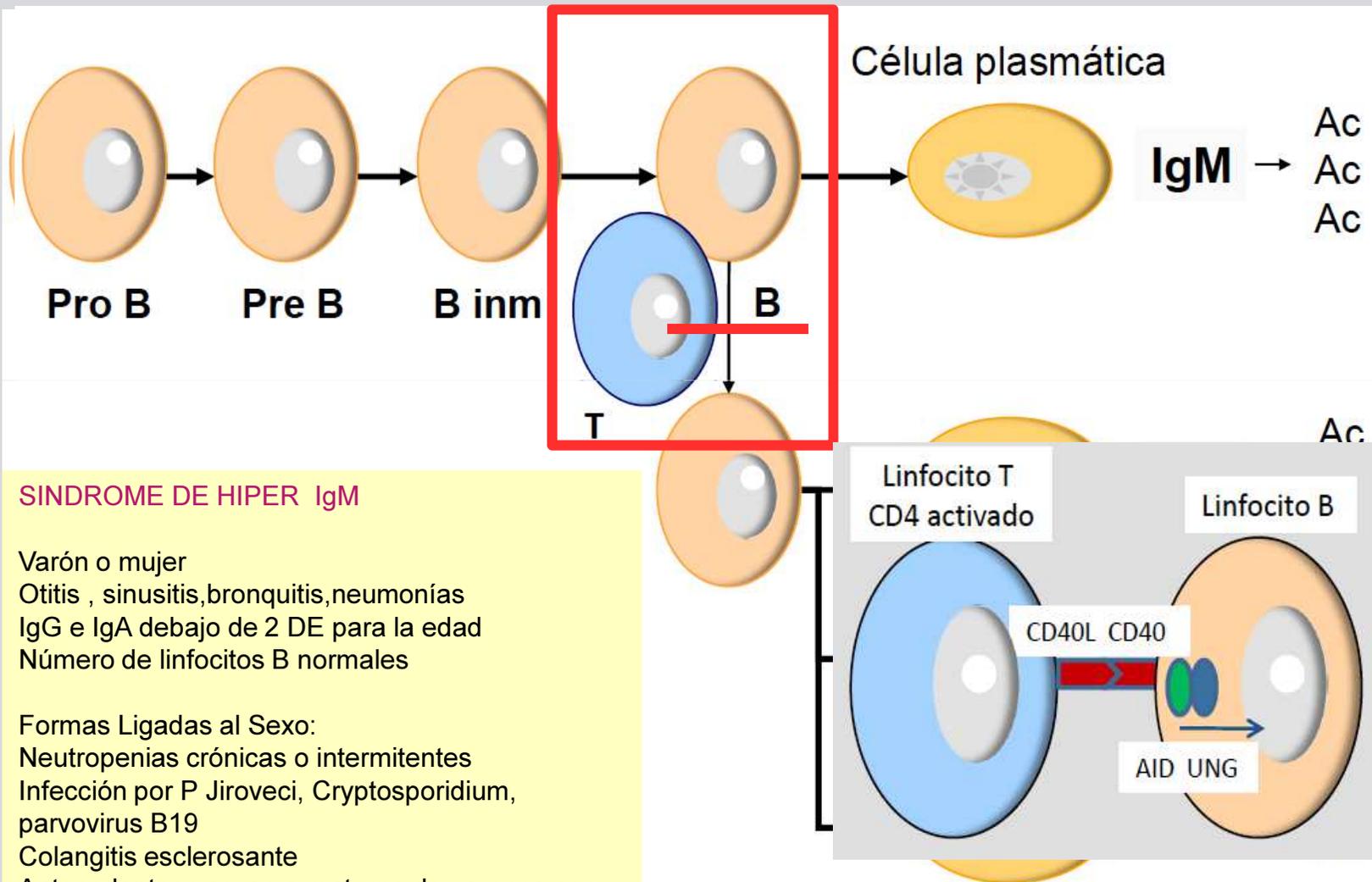
Ig G 740 mg/dl

IgA:7mg/ dl

IgM:56 mg/dl

IgE: 100UI/ml

DEFICIENCIA SELECTIVA DE IGA



SINDROME DE HIPER IgM

Varón o mujer

Otitis , sinusitis, bronquitis, neumonías

IgG e IgA debajo de 2 DE para la edad

Número de linfocitos B normales

Formas Ligadas al Sexo:

Neutropenias crónicas o intermitentes

Infección por P Jiroveci, Cryptosporidium, parvovirus B19

Colangitis esclerosante

Antecedentes por rama materna de varones con infecciones o diagnóstico del síndrome

Nicolás

18 meses

RNT /APEG

Vacunas completas sin complicaciones

2 Hermanos mayores sanos

5 ddv: Sepsis por Klebsiella sp

1 mes : Meningitis por Enterovirus No polio.

Neutropenia periférica (Factor estimulante de granulocitos)

Crecimiento y desarrollo acorde a edad. Sin secuela neurológica

IgG:88 mg/dl (VN:119–549)

IgA : No dosable

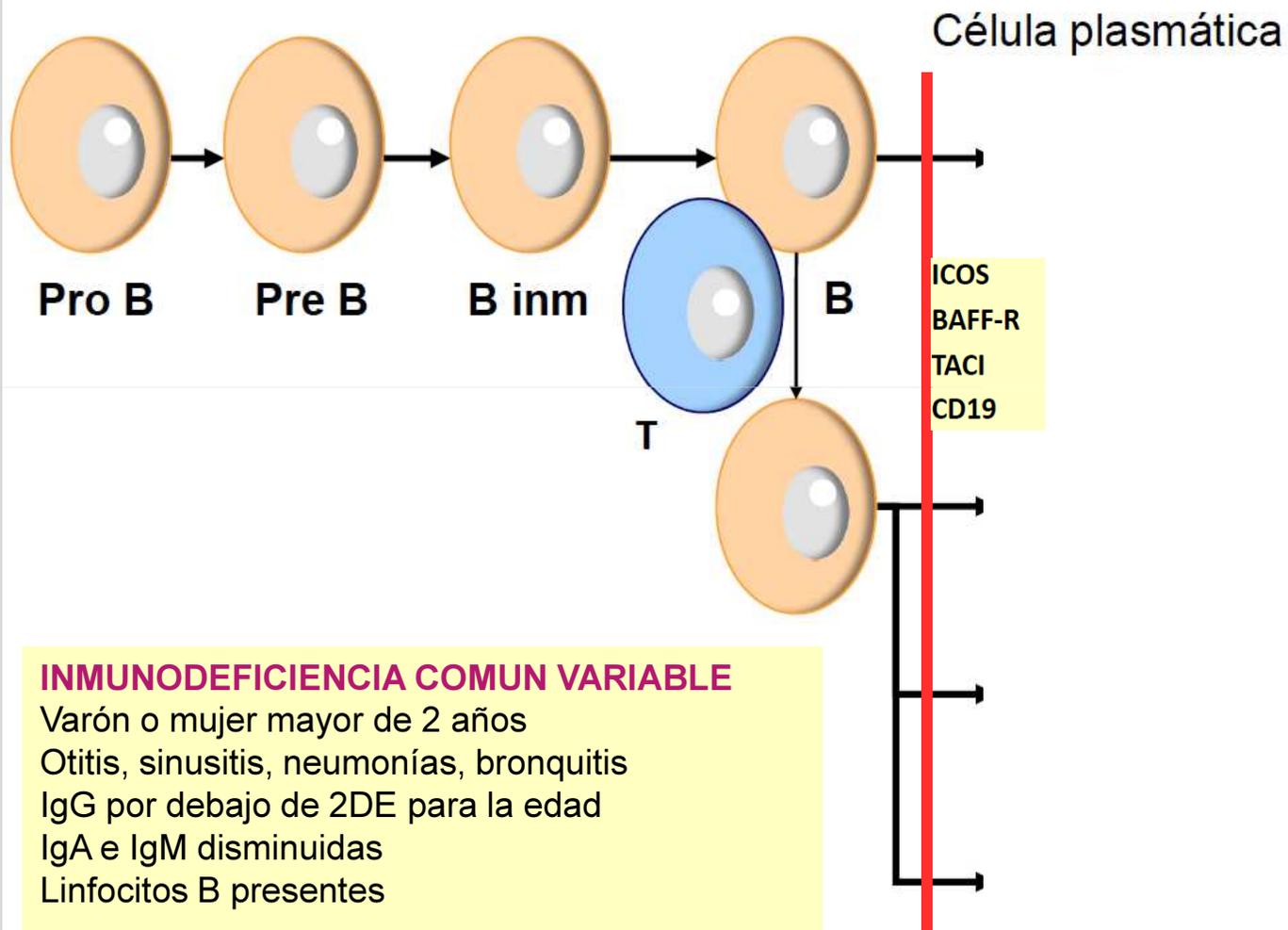
IgM: 60 mg/dl (19–46)

Linfocitos B: 14%

CD40 L: Disminuido

Inicia secuenciación molecular

SINDROME DE HIPER IGM



INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE

Varón o mujer mayor de 2 años
 Otitis, sinusitis, neumonías, bronquitis
 IgG por debajo de 2DE para la edad
 IgA e IgM disminuidas
 Linfocitos B presentes

Maximiliano
14 años

Sin antecedentes perinatológicos de relevancia
Sin antecedentes de IDP en la familia
No consanguinidad
Vacunación completa / bien tolerada

Antecedentes Patológicos

Epilepsia

Sinusitis Crónica

Desde los 6 años 2 – 3 Neumonías /año

TAC tórax AR: Bronquectasias Bilaterales

Exámen físico: Hipocratismo digital
Peso p3 Talla 25



IgG: 228 mg/dl
IgA: no dosable
IgM: 12 mg/dl

Isohemaglutininas: Ausentes
IgG Varicela: ausente
CD19: 14%

Nicolàs

17 años

4 años PTI refractaria a tratamiento (uso de biológicos para su control)

15 años : Sinusitis maxilar de tórpida respuesta a tratamiento antibiótico

Derivado por hipogamaglobulinemia por médico de cabecera

Exámen Físico:
Esplenomegalia
Sin impacto en el crecimiento

IgG: 190 mg/dl
IgA: no dosable
IgM: 13 mg/dl

A antitoxoide tetánico: disminuido
Anticuerpos antinueumococco post vaccinal: disminuido
CD19: 10%

INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE

TRATAMIENTO

Suplementación con Gamaglobulina

- Endovenosa
- Subcutánea

Antibióticos profilácticos

Esquema de vacunación modificado

Controles (Neumonología, ORL, gastroenterología, etc)



Para recordar.....



Infecciones recurrentes :

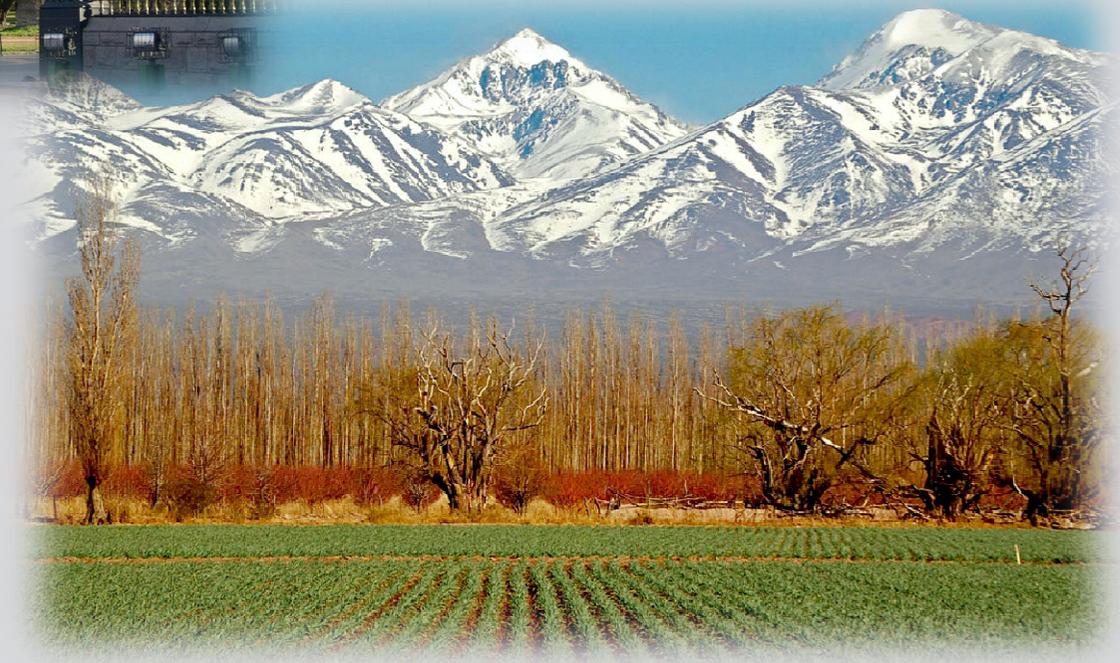
- Impacto en crecimiento y desarrollo / Autoinmunidad asociada
- OMA
 - supurada persistente a pesar de colocación de diábolos
 - aumento de frecuencia en > 2 años
 - con evolución a mastoiditis
- Neumonías : 2 o más en un año
3 o más en toda la vida

- Falta de respuesta terapéutica al tratamiento habitual (EV-resolución quirúrgica)
- Evolución atípica – Complicaciones inesperadas (sepsis-abcedación)
- Persistencia o duración prolongada
- Antecedentes familiares de inmunodeficiencia
- Secuelas: Bronquiectasias (tos persistente/ imágenes radiológicas persistentes)

**D
O
S
A
J
E

D
E

IgG
IgA
IgM**



Muchas gracias