

Comunicaciones breves

Estudios inmunológicos en niños con un episodio de infección bacteriana sistémica grave

Immunological studies in children with a first episode of severe systemic bacterial infection

Dres. Néstor Pérez*, Pablo Goldaracena**, Federico Pérez** y Lorena Regairaz*

RESUMEN

Las infecciones son una de las causas más frecuentes de consulta ambulatoria y de hospitalización en niños. En ocasiones, debido a la gravedad o la reiteración de episodios, se plantea en la práctica diaria la conveniencia de realizar estudios para verificar la inmunocompetencia de estos pacientes.

Cuando estos episodios que amenazan la vida se reiteran, la indicación de estudios sobre la inmunidad es universalmente aceptada. En el primer episodio, sin embargo, la necesidad de efectuarlos puede resultar polémica. Al respecto, el punto de vista prevalente aconseja estudios especializados en niños que hayan presentado al menos dos de estos episodios, decisión que conlleva un riesgo cierto de subdiagnóstico y puede dar lugar a un ulterior episodio de infección potencialmente mortal y eventualmente prevenible.

Se presentan tres pacientes afectados de distintas inmunodeficiencias caracterizadas por exhibir, a veces como primera manifestación, infecciones bacterianas sistémicas. Se plantean los estudios iniciales a solicitar, para descartar defectos inmunológicos subyacentes en este tipo de pacientes, y se discute la eventual conveniencia de realizarlos luego del primer episodio de infección bacteriana sistémica.

Palabras clave: infecciones bacterianas sistémicas, inmunodeficiencia, asplenia.

SUMMARY

Infection is one of the most frequent causes of disease in children. Pediatricians are frequently faced to ambulatory or hospitalised children with infection. Sometimes, the severity or frequency of the episodes raises concern about the convenience of performing immunological studies. When these life threatening, bacterial systemic infections are repeated, immunological studies are mandatory. Two or more such episodes are required by most authors to alert the physician to possible immunodeficiency. However, in immunodeficiencies, a second potentially severe and even fatal episode of infection may be the consequence of that policy.

We show here three cases of primary immunodeficiencies presenting with systemic severe bacterial infections, and we discuss the immunological tests to be initially performed and the convenience of doing so after a first episode of systemic bacterial infection.

Key words: systemic bacterial infections, immunodeficiencies, asplenia.

INTRODUCCIÓN

En nuestra actividad como pediatras, asistimos esporádicamente a niños que han padecido o padecen un episodio de infección bacteriana sistémica amenazante para sus vidas.

Las infecciones bacterianas sistémicas pueden ocurrir en huéspedes inmunocompetentes, pero muchas veces dudamos acerca de la necesidad de indicar estudios inmunológicos en este tipo de pacientes, en particular cuando se trata de un primer episodio en niños previamente sanos. El punto de vista prevalente al respecto, aconseja estudios especializados en niños que hayan presentado al menos dos de estos episodios.¹⁻⁴ En consecuencia, luego de un primer episodio, los pacientes muchas veces no son estudiados para descartar inmunodeficiencias primarias. Esta postura parece justificada por la baja frecuencia con que puede demostrarse un déficit inmunitario congénito, pero conlleva un riesgo cierto de subdiagnóstico y puede dar lugar a un segundo episodio de infección potencialmente mortal y eventualmente prevenible.

Presentamos tres historias clínicas sobre casos ilustrativos de infecciones bacterianas sistémicas asociadas a defectos inmunológicos primarios clásicos y discutimos la posibilidad y la eventual conveniencia de estudiar a los niños luego de un primer episodio de este tipo.

Historia Clínica N° 1

Paciente varón de 15 meses de vida, eutrófico, que se interna por un cuadro febril de 48 h de evolución, medicado con amoxicilina tras diagnóstico de neumonía. Presenta como antecedentes una bronquiolitis al año de vida y dos episodios de otitis supurada resueltos en forma satisfactoria con amoxicilina oral a los 9 y 14 meses de vida. Sin antecedentes familiares de importancia. La radiografía de tórax muestra opacidad del seno costodiafragmático izquierdo interpretada como neumonía. Al examen físico de ingreso presenta rales finos en base izquierda, con el resto del examen

* Inmunología.

** Clínica médica.

Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata. Argentina.

Correspondencia:

Dr. Néstor Pérez

disaper@netverk.com.ar

normal. Se medica con cefotaxime IV. En los días siguientes a la internación muestra dos lesiones en tórax y una en pierna, calientes y eritematosas, que se interpretan como embolias sépticas. El hemograma es normal. Los hemocultivos son negativos. Por la gravedad y lo inusual del cuadro se solicita un CH50% normal y un dosaje de inmunoglobulinas que muestra agammaglobulinemia A, G y M con linfocitos B ausentes y linfocitos T normales.

Confirmado el diagnóstico de agammaglobulinemia, evoluciona satisfactoriamente con antibióticos y tratamiento supletorio permanente con gammaglobulina endovenosa.

Historia Clínica N° 2

Niña de 11 años sin antecedentes familiares relevantes. A los 8 años de edad presentó una meningococemia con meningoencefalitis. Requirió varias expansiones con solución fisiológica, inotrópicos y antibióticos. Mejoró en 48 h. Hemograma normal. Hemocultivos positivos a meningococo B. Evolucionó favorablemente, sin secuelas.

A los 11 años de edad, presenta una sepsis por neumococo, con meningoencefalitis. Debido a la depresión del sensorio requiere cuidados intensivos con asistencia respiratoria mecánica; inotrópicos y antibióticos. Hemograma normal. Por la reiteración de infecciones graves se indican estudios inmunológicos. Inmunoglobulinas, C3 y C4 normales. Bazo normal a la ecografía abdominal. Cuerpos de Howell-Jolly ausentes. Serología VIH (-). TAC de cráneo sin anomalías congénitas ni fracturas. CH100 (en placa de inmunodifusión radial) 35 U (VN>70). Vía alterna del complemento normal. C2 <1,7 mg/l (VN 14-29 mg/l). Respuesta antisero-tipos de neumococo: normales. Ambos padres y su hermano tienen C2 en valores entre 6 y 8 mg/l.

A tres años de seguimiento está asintomática con profilaxis con amoxicilina 500 mg/día por su déficit de C2 que se mantiene ausente en repetidas determinaciones.

Historia Clínica N° 3

Niña sin antecedentes perinatales ni familiares de importancia, que a los 9 meses de vida fue internada por presentar una sepsis por neumococo, con meningoencefalitis; recibió 14 días de medicación antibiótica y egresa con fenobarbital como medicación anticonvulsivante. Al año de vida es reinternada por shock séptico, con neumonía, meningitis purulenta y hemocultivos positivos a *Haemophilus influenzae* tipo B. Cumple el tratamiento y se estudia debido a la reiteración de infecciones graves.

Hemograma normal. Serología para VIH negativa. Poblaciones linfocitarias, dosaje de inmunoglobulinas, C3, C4 y CH50 normales. Ecografía esplénica: ausencia de bazo. El estudio hematológico dirigido muestra la presencia de cuerpos de Howell-Jolly.

Se indicó profilaxis con amoxicilina y vacunación contra *Haemophilus*, neumococo y meningococo con diagnóstico de asplenia congénita. Presentó secuelas neurológicas, requirió una escuela especial. No repitió infecciones graves durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

Como pediatras, o en el consultorio de "inmunología clínica" solemos enfrentarnos a tres tipos de consultas, a veces bien diferenciadas, que pueden eventualmente evocar una inmunodeficiencia.

1. El paciente con infecciones recurrentes, donde lo único que llama la atención es la reiteración de infecciones por otra parte comunes, autolimitadas o fáciles de controlar.
2. El paciente que presentó o presenta un primer episodio de infección bacteriana sistémica "que amenaza la vida".
3. El niño sano que tiene un hermano fallecido por una infección grave.

El niño menor de 4 años con infecciones recurrentes, es con mucho, el que con mayor frecuencia se presenta en la consulta. Los pediatras conocemos que en términos poblacionales las infecciones reiteradas están más asociadas al grado de exposición de cada niño (guardería, jardín etc.), que a la presencia de inmunodeficiencia. La necesidad de su estudio y los análisis a realizar según el tipo de infecciones presentadas han sido objeto de excelentes revisiones^{4,5} y escapan al objetivo del presente trabajo.

La decisión a tomar aparece más complicada en las otras dos situaciones, que a nuestro juicio deben analizarse de la misma manera. Cuando nuestro paciente presenta o ha presentado una infección bacteriana sistémica, o aun cuando es un hermano quien ha fallecido como consecuencia de una infección sospechada o documentada (y a quien no podremos estudiar), la decisión a tomar nos parece más discutible.

El primer reflejo debe ser constatar cuidadosamente la existencia de casos similares en hermanos u otros miembros de la familia, lo que constituye una indicación de estudio dado el habitual carácter familiar de los déficit inmunitarios, como la asplenia.^{6,7} En ausencia de casos familiares, la pregunta es ¿debemos esperar un segundo episodio

de infección que amenaza la vida para estudiar a nuestros pacientes? ¿Qué estudios deberíamos eventualmente indicar?

Los libros de texto de Pediatría y algunos libros especializados, la fundación Jeffrey Modell y la Cruz Roja de EE.UU. e incluso filiales de la SAP, aconsejan el estudio especializado de los niños previamente sanos, que hayan presentado al menos dos de estos episodios.¹⁻⁴

Considerando que la frecuencia de la meningitis/sepsis podría situarse entre 1/1.000 y 1/10.000 nacidos vivos,¹ proponer el estudio de quienes hayan presentado un episodio de sepsis, meningitis u otra infección bacteriana sistémica, implica una selección importante de individuos a estudiar eventualmente. Por otra parte, la frecuencia de inmunodeficiencia primaria en pacientes hospitalizados se ha calculado en 3/1.000.⁴ Para la elección de los estudios a proponer debemos considerar que la infección bacteriana sistémica, además de presentarse en huéspedes considerados inmunológicamente normales con las herramientas actuales de evaluación, es una forma de presentación frecuente en los defectos de la opsonización (anticuerpos y complemento) y en las asplenias.^{6,7}

En nuestro primer paciente el episodio de probable septicemia había sido precedido por infecciones de las vías aéreas superiores, con buena respuesta al tratamiento antibiótico y por otra parte muy frecuentes en los niños pequeños. La ausencia de ganglios palpables y amígdalas visibles en el examen físico, de haberse constatado, debería haber reforzado la sospecha de un déficit humoral profundo. Los episodios de infección previa son habituales en los déficit de inmunoglobulinas, que sólo ocasionalmente debutan con infección sistémica, pero no necesariamente ocurre lo mismo en los niños con asplenia o defectos del complemento. En estos casos (como en los pacientes 2 y 3), la infección grave es con frecuencia una forma de presentación.⁸

La incidencia de los déficit humorales profundos es de aproximadamente 1/50.000 personas, una suma de las respectivas incidencias de la agammaglobulinemia y las hipogammaglobulinemias graves. La incidencia de los déficit completos en un factor del complemento es (como mínimo) de 1/10.000 personas, la frecuencia estimada del déficit en C2, pero sólo la mitad tendrían aumento de la susceptibilidad a las infecciones y, por causas desconocidas, algunos de estos individuos pueden manifestarse exclusivamente por autoinmunidad o ser asintomáticos.⁹ La incidencia de la asplenia congénita aislada (es decir sin otro elemento de

sospecha) es desconocida; Waldmann, en una de las series más grandes de asplenia presentadas (59 pacientes), encuentra 7 casos de asplenia aislada (5 en la misma familia) y 52 asociadas a cardiopatía congénita (síndrome de Ivemark; incidencia estimada: 1/10.000-1/20.000 nacidos vivos; 1-3% de todas las cardiopatías congénitas).^{6-8,10}

Diversos autores han publicado series de pacientes afectados de infecciones bacterianas sistémicas graves con pesquisas realizadas en particular para descartar defectos del complemento. Hoare y cols.¹¹ hallaron un déficit en C2 al estudiar 297 niños con infección meningocócica. Spath, en 75 casos de meningitis bacteriana, no detectó defectos persistentes del complemento, aunque no estudió los 4 pacientes fallecidos.¹² No conocemos estudios que hayan pesquisado en forma prospectiva y simultánea la presencia de asplenia y defectos en la opsonización.

Existen otros trastornos inmunológicos (señalados parcialmente por Picard et al.⁸) como defectos de la inmunidad celular, de la vía de la manosa-binding lectina y la vía alterna del complemento susceptibles de manifestarse con infecciones bacterianas sistémicas. En la práctica, su rareza y la imposibilidad de realizar pruebas diagnósticas, salvo en muy contados laboratorios, los hacen poco susceptibles a la detección en una evaluación inicial.

Para tratar de situar este razonamiento en la práctica cotidiana, intentamos establecer con qué frecuencia este tipo de pacientes es asistido en el contexto de la internación hospitalaria. Relevamos la cantidad de pacientes hospitalizados por septicemia o meningitis en dos años en nuestro hospital.

Sobre 16.012 y 14.672 hospitalizaciones, en los años 2003 y 2004, hubo 86 y 76 meningitis, y 26 y 15 septicemias, respectivamente (Dra. S. Griffo, sala de epidemiología, comunicación personal).

Una ecografía abdominal y un dosaje de inmunoglobulinas podrían realizarse con facilidad y confiabilidad en la mayoría de los lugares de internación de la provincia. Para los estudios del complemento el problema sería de otro tipo ya que la disponibilidad de la prueba más adecuada (la estimación de la actividad hemolítica del complemento, que descarta la ausencia de cada uno de los componentes comunes a las tres vías, y de los iniciales de la vía clásica) se reduce a muy pocos hospitales. La mayoría de los centros sólo acceden fácilmente al dosaje de C3 y C4, de mucha menor utilidad como prueba de pesquisa, ya que la infección bacteriana sistémica particularmente meningocócica es la manifestación por excelencia de los defectos de los componentes tardíos (C5 a C9), de

la cadena del complemento (comunes a las tres vías de activación).^{13,14} Los costos de derivar el paciente para su estudio serían a considerar, y parece menos factible salvo en situaciones especiales [(por ejemplo: infecciones meningocócicas o neumocócicas recurrentes, familiares, o por serotipos infrecuentes o la coexistencia de una enfermedad autoinmunitaria (glomerulonefritis, lupus)].^{9,15} Dado el consumo de factores a temperatura ambiente, la eventual derivación de una muestra de sangre (en lugar del paciente) debería hacerse congelada o en frío, lo que resulta aun más dificultoso y disminuye la confiabilidad de los resultados.

En un segundo plano se situaría, a nuestro criterio, el costo/beneficio derivado de la exploración de estos pacientes, que muy superficialmente se podría intentar estimar. El costo de una ecografía abdominal, un dosaje de inmunoglobulinas y la determinación de la actividad hemolítica del complemento, pueden calcularse (por los reembolsos que otorgan las obras sociales) en unos 130 pesos por paciente (170 para las obras sociales del ANSSAL y 100 para IOMA). Si se considera que el costo de una internación por una meningitis no complicada (tomando en cuenta sólo los gastos directos de 7 días de hospitalización y ceftriaxona, es de alrededor de 2.000 pesos en sala común, cifras que se multiplican por un factor de 2 o más en sala de cuidados intensivos), en un cálculo muy rudimentario del costo/beneficio deberíamos poder prevenir un caso de infección grave o mortal por cada 30-100 pacientes estudiados.

Los costos sociales e individuales que una sociedad paga para la prevención de decesos evitables están sujetos a un sinnúmero de variables que hacen imposible su estimación; por otra parte, calcular el costo agregado por la aparición de un niño con una discapacidad permanente es muy dificultoso. Sin embargo, al analizar nuestro rol como pediatras, el estudio con pruebas de pesquisa de los pacientes con infección bacteriana sistémica que amenaza la vida, y aun el de los hermanos de pacientes fallecidos en un contexto de estas caracte-

terísticas, nos parece adecuado a la hora de practicar una medicina eminentemente preventiva como la que aspiramos en el momento actual. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin R. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. En: Feigin R and Cherry J, Eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 3ª ed. Filadelfia: Saunders; 1992. Págs. 401-428.
2. Conley M, Stiehm E. Immunodeficiency disorders: general considerations. En: Stiehm E, Eds. *Immunologic disorders in infants and children*. 4ª ed. Filadelfia: Saunders; 1993. Págs. 201-252.
3. Hostoffer R. Disorders of host defence. En: Patrick C. *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children*. Filadelfia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. Pág. 5.
4. Stiehm E, Ochs H, Wilkenstein J. Immunodeficiency disorders: general considerations. En: Stiehm E Eds. *Immunologic disorders in infants and children*. 5ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2004. Págs. 289-354.
5. Siegrist CA. Infections récidivantes de l'enfant: quel dépistage immunitaire? *Arch Pediatr* 2001; 8:205-10.
6. Waldman J, Rosenthal A, Smith A, Shurin S, Nadas A. Sepsis and congenital asplenia. *J Pediatr* 1977; 50:555-59.
7. Halbertsma F, Neeleman C, Weemaes C, Van Deuren M. The absent and vanishing spleen: congenital asplenia and hyposplenism-two case reports. *Acta Paediatrica* 2005; 94:369-83.
8. Picard C, Puel A, Bustamante J, et al. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:451-53.
9. Sullivan K, Winkelstein J. Deficiencies of the complement system. En: Stiehm E. Eds. *Immunologic disorders in infants and children*. 5ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2004. Págs. 652-684.
10. Cesco I, Hajdú J, Tóth T, et al. Ivemark syndrome with asplenia in siblings. *J Pediatr* 1977; 130:822-4.
11. Hoare S, El-Shazali O, Clark J, Cant A. Investigation for complement deficiency following meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2002; 86:215-17.
12. Ernst T, Spath E, Aebi C, et al. Screening for complement deficiency in bacterial meningitis. *Acta Paediatr* 1997; 86:1009-10.
13. Walport M. Complement. *N Engl J Med* 2001; 344:1058-66.
14. Platonov A, Beloborodov V, Pavlova L, et al. Vaccination of patients deficient in a late complement component with tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1995; 100:32-9.
15. Mayatepek E, Grauer M, Hänsch G, Sonntag H. Deafness, complement deficiencies and immunoglobulin status in patients with meningococcal disease due to uncommon serogroups. *Pediatric Infect Dis J* 1993; 12:808-10.