

Manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias

E. Pérez Ruiz, J. Pérez Frías, F.J. García Martín, R. Vázquez López, B. González Martínez*, A. Martínez Valverde

Resumen. *Objetivo:* Los pacientes con defectos en el sistema inmune, están predispuestos al desarrollo de infecciones pulmonares recurrentes o graves en aquellos lugares del sistema respiratorio donde el componente deficitario tiene, en condiciones normales, mayor concentración. El objetivo de nuestro estudio fue la revisión de las distintas formas de afectación pulmonar presentadas por pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias (IDP).

Pacientes y métodos: De enero de 1990 a mayo de 1996, se diagnosticaron en nuestro centro 44 niños menores de 14 años de edad afectados de IDP.

Resultados: Los defectos predominantes de anticuerpos, fueron el grupo más prevalente -23/44(52,2%)- seguidos de las IDP asociadas a otras enfermedades -10/44(22,7%)- y los defectos de función fagocítica -5/44(11,3%)-. Presentaron patología respiratoria destacada 27 de 44 pacientes (61,3%), precisando seguimiento en la unidad de neumología infantil, con las siguientes formas de afectación: hiperreactividad bronquial en 17/27; 11/27 tuvieron neumonías recurrentes; neumonías por agentes oportunistas o de especial severidad, causantes de insuficiencia respiratoria aguda presentaron 9/27; bronquiectasias en 7/27; 3/27 neumonías necrotizantes, existiendo igual proporción de neumonía intersticial linfóide (3/27). Los síntomas respiratorios precedieron al reconocimiento de una IDP en 19/27 pacientes (70,3%).

Conclusiones: La precoz y variable afectación respiratoria de las IDP, confieren al neumólogo infantil, una especial responsabilidad en su diagnóstico precoz, principal determinante de la evolución.

An Esp Pediatr 1998;48:238-244.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias; Patología respiratoria; Niños.

PULMONARY MANIFESTATIONS OF PEDIATRIC PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES

Abstract. *Objective:* Patients who lack major components of the immune system carry an increased risk for severe and recurrent pulmonary infections at those respiratory sites where the deficient component would, in the normal state, have its greatest concentration. We report different pulmonary manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiency disease (PID).

Patients and methods: We studied 44 children younger than 14 years old, who were diagnosed of PID in our pediatric department between January 1990 and May 1996.

Cátedra y Departamento de Pediatría. Secciones de Neumología Infantil e Infecciosos/Inmunodeficiencias. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Materno-Infantil (Carlos Haya) Málaga.

Correspondencia: Dr. Javier Pérez Frías. Departamento de Pediatría. Sección de Neumología Infantil. Hospital Materno-Infantil c/Arroyo de los Angeles nº5. 29011 Málaga.

Recibido: Abril 1997

Aceptado: Junio 1997

Results: Antibody deficiencies were the most frequent disorders (27/44; 61.3%) followed by PID associated with or secondary to other disorders (10/44; 22.7%) and defects of phagocyte function (5/44; 11.3%). Twenty-seven patients (61.3%) showed relevant pulmonary manifestations that required assistance in the division of pediatric pulmonology. Bronchial responsiveness was seen in 17/27, 11/27 had recurrent pneumonias with developmental of bronchiectasis in 7/27. Opportunistic or severe pneumonias leading to acute respiratory failure were diagnosed in 9/27. Necrotizing pneumonias leading to development of pneumatoceles, cavities or abscesses was seen in 3/27 with the same rate for lymphoid interstitial pneumonia. Respiratory symptoms were the first manifestations of PID in 19/27 (70.3%).

Conclusions: The findings of this study emphasize the responsibility of the pediatric pulmonologists in avoiding the delayed diagnosis of PID since the prognosis depends on the precocity of diagnosis.

Key words: Primary immunodeficiencies. Respiratory diseases. Children.

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP), constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por defectos en el complejo sistema defensivo inmunitario del organismo. Las infecciones recurrentes, graves o prolongadas ante agentes comunes y las provocadas por microorganismos inusuales, son con frecuencia la clave diagnóstica, siendo el aparato respiratorio, junto con la piel y el sistema digestivo, los que presentan mayor superficie de exposición ambiental y por tanto los más susceptibles⁽¹⁾.

Para su defensa, el sistema respiratorio dispone de un arsenal complejo y polivalente. La mayoría de los antígenos, son eliminados por las barreras mecánicas que representan en su conjunto, la turbulencia del flujo aéreo, las sucesivas ramificaciones del árbol bronquial, y el sistema de transporte mucociliar. Junto a las defensas mecánicas, se desarrolla simultáneamente una respuesta inmunológica, la cual en las vías aéreas, es de ámbito local, mientras que a nivel del parénquima pulmonar, procede de la inmunidad sistémica. En las vías aéreas, el tejido linfóide asociado a bronquios es el principal representante del componente celular y las inmunoglobulinas G y A secretora los componentes humorales más destacados, siendo la IgA la predominante en las vías aéreas superiores, pero con inversión progresiva del cociente, a favor de la IgG, desde la periferia hasta los espacios alveolares⁽²⁻⁴⁾. A nivel del parénquima pulmonar, el espacio alveolar es el mejor conocido gracias al desarrollo de

técnicas diagnósticas como el lavado broncoalveolar (LBA), donde los macrófagos constituyen el componente celular predominante (80-85%), seguidos de los linfocitos (10-15%), y la IgG, de características estructurales similares a la sérica, el humoral^(5,6).

Distintos microorganismos desencadenan diferentes respuestas inmunológicas por parte del huésped, lo que explica la especial susceptibilidad a diferentes agentes según el tipo de inmunodeficiencia. Así mismo, como consecuencia de las diferencias anatómicas en el arsenal defensivo del aparato respiratorio, las manifestaciones neumológicas serán más destacadas en las localizaciones donde el componente deficitario tenga mayor representación.

El objetivo de nuestro estudio fue la revisión y análisis de las distintas formas de afectación respiratoria que pueden acompañar al paciente pediátrico con inmunodeficiencia primaria.

Pacientes y metodología

Pacientes:

Hemos recogido el total de niños menores de 14 años diagnosticados de IDP, seguidos en el departamento de pediatría del hospital regional materno-infantil Carlos Haya, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de mayo de 1996, procediéndose a analizar aquéllos que presentaron manifestaciones respiratorias y que requirieron control en la sección de neumología infantil de nuestro centro.

La procedencia y condición de los pacientes remitidos a la unidad respiratoria es diversa; los pacientes que pueden ser evaluados con carácter ambulatorio son derivados a la consulta externa de la sección, procedentes de los correspondientes centros de salud de la provincia, de otras secciones de nuestro propio centro o bien de otros hospitales. Aquéllos cuya patología lo requiere son ingresados en las plantas de hospitalización general o UCIP.

Metodología

Pacientes extrahospitalarios:

Inicialmente se practicaron a todos los enfermos controlados en consulta los siguientes exámenes complementarios: hemograma completo con fórmula y recuento, niveles de inmunoglobulinas séricas AGME, radiografía (Rx) de tórax y pruebas de función respiratoria mediante espirometría forzada (neumotacógrafo Master Screen-Pneumo, Jaeger), a los pacientes en edad de colaboración (mayores de 6 años).

El estudio inicial se completó con pruebas de segundo nivel en aquellos casos en que la patología respiratoria presentada así lo requirió: Prick test, Mantoux, Rx de senos y cavum, tomografía axial computarizada de alta resolución (TAC-AR) de tórax y fibrobroncoscopia (Pentax FB-10X/FB-15X).

Una vez sospechada la posibilidad de IDP en base a la orientación clínica, se procedía a la ampliación del estudio inmunológico: la valoración de la inmunidad humoral se completaba con la determinación de subclases de IgG, grupo sanguíneo e isoaglutininas; y la inmunidad celular mediante estudio de sub-

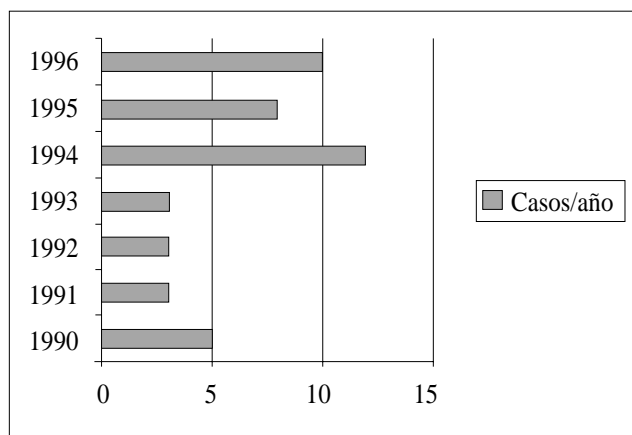


Figura 1. Cronología Diagnóstica. Distribución anual de los nuevos diagnósticos en nuestro centro.

poblaciones linfocitarias en sangre periférica y tests cutáneos de hipersensibilidad retardada (Multitest); un test de NBT (nitroazul de tetrazolio) y CH100 despistaban posibles trastornos de fagocitosis y complemento.

Pacientes hospitalizados:

Los pacientes ingresados fueron sometidos a una amplia batería de pruebas complementarias, para la detección de los microorganismos responsables de sus infecciones pulmonares, que incluyeron investigaciones bacteriológicas y serológicas selectivas en esputo o exudado faríngeo, sangre, líquido pleural, jugo gástrico y LBA con fibrobroncoscopia bajo sedación, según pauta ya publicada por nuestro grupo^(7,8) o a ciegas a través del tubo endotraqueal en los pacientes asistidos con ventilación mecánica.

El diagnóstico pormenorizado de las distintos tipos de IDP, con la ampliación de los análisis complementarios pertinentes, así como su seguimiento y tratamiento específico, se llevó a cabo por la unidad de infecciosos-inmunología.

Proceso estadístico:

Se ha procedido a la realización de estadística descriptiva de la población con especificación de las distintas variables estudiadas (edad, sexo, edad de inicio de síntomas, edad de inicio de semiología respiratoria, edad de diagnóstico) con medias y desviaciones típicas (DS) en el caso de variables continuas y porcentajes en cualitativas.

Se ha realizado una distribución por grupos entre las IDP humorales (Grupo I), combinadas (Grupo II) y fagocíticas (Grupo III) exponiendo las diferencias entre las mismas.

Resultados

Desde enero de 1990 hasta mayo de 1996, se han contabilizado en nuestro centro, un total de 44 pacientes afectados de IDP; la cronología diagnóstica se ofrece en la figura 1.

En la tabla I, se recogen los distintos tipos de IDP presentadas por nuestros enfermos, clasificados según las recomendaciones actuales de la OMS⁽⁹⁾. El grupo mayoritario correspon-

Tabla I Inmunodeficiencias primarias (según clasificación de la oms 1995). Número de pacientes/casos totales de una determinada IDP que presentaron patología respiratoria

<i>Combinadas</i>	<i>Total</i>	<i>Patología respiratoria/total</i>
IDCS	3	2/3
Disgenesia reticular	1	1/1
	4/44	3/4
Defectos predominantes de anticuerpos		
Agammaglobulinemia ligada al sexo (Bruton)	2	2/2
IDCV	6	5/6
Síndrome de Hiper IgM	1	1/1
Déficit de subclases de IgG	3	3/3
Déficit de IgA y de subclases de IgG	1	1/1
Déficit aislados de IgA	9	6/9
Hipogammaglobulinemia transitoria.	1	0/1
	23/44	18/23
Asociadas con defectos principales		
Síndrome de Wiskott-Aldrich (WA)	1	1/1
	1/44	1/1
Asociadas o secundarias a otras enfermedades		
Síndrome de Bloom	1	0/1
Displasia ectodérmica anhidrótica	1	0/1
Chediak-Higashi	1	0/1
Hiper IgE (síndrome de Job)	2	1/2
Candidiasis mucocutánea crónica (CMCC)	5	2/5
	10/24	3/10
Defectos de complemento		
	1	0/1
	1/44	0/1
Defectos de la función fagocítica		
Síndrome de Kostman	1	1/1
Neutropenia crónica benigna	2	0/2
Déficit de moléculas de adhesión	1	0/1
Síndrome de Schwachman	1	1/1
	5/44	2/5
TOTAL	44	27/44 (61,3%)

dió a los déficit predominantemente de anticuerpos (52,2%), seguido de las IDP asociadas o secundarias a otras enfermedades (22,7%) y los trastornos de fagocitosis (11,3%); a las ID combinadas correspondió un 9%, estando representadas por 1 solo caso las deficiencias de complemento y las asociadas con defectos principales. La distribución por sexos fue de 28 varones y 16 mujeres. Hubo un total de 5 fallecidos - 1 Chediak-Higashi, 1 déficit de moléculas de adhesión, 1 candidiasis mucocutánea crónica (CMCC) y 1 inmunodeficiencia combinada severa

Tabla II Manifestaciones respiratorias en pacientes con IDP

	<i>Patología respiratoria/total</i>	<i>%</i>
Hiperreactividad bronquial (HRB)	17/27	(62,9)
Neumonías recurrentes (NR)	11/27	(40,7)
Neumonías graves/opportunistas (NG/O)	9/27	(33,3)
Bronquiectasias (B)	7/27	(25,9)
Neumonía intersticial linfóide (NIL)	3/27	(11,1)
Neumatoceles/cavitación/absceso (N/C/A)	3/27	(11,1)

(IDCS) - lo que supuso un 11,3% de mortalidad, siendo la edad media actual de los 39 supervivientes de 7,11 años; (4,47 DS).

En la misma tabla se especifican los 27 pacientes que presentaron patología respiratoria destacada (61,3%) requiriendo su evaluación y seguimiento por la sección de neumología infantil. La edad media de los pacientes que presentaron patología respiratoria es de 7,92 años 4,16 DS (95,04 meses; 49,94 DS). Dentro de estos pacientes, y al estudiarlos retrospectivamente, se advierte que los síntomas respiratorios precedieron al diagnóstico de IDP en 19 enfermos (70,3%), mientras que los restantes 8 pacientes (29,7%), los presentaron una vez diagnosticada la inmunodeficiencia.

La edad media del inicio de la semiología general, para el total de las IDP, fue de 1,29 años (DS 1,9), la de síntomas respiratorios 1,36 (DS 1,9) y la de diagnóstico 4,3 (DS 4,1). Si lo especificamos por tipo de IDP los déficit de anticuerpos presentaron una edad media de inicio de síntomas de 1,80 años (DS 2,2), de sintomatología respiratoria 1,84 (DS 1,7) y de diagnóstico de 5,66 años (DS 4,4). Los defectos combinados, más precoces, de 0,26 años (DS 0,1); 0,5 (DS 0,3) y 1,6 (DS 1,8) respectivamente. Por último los defectos de fagocitosis de 0,22 (DS 0,04), 0,25 (DS 0,01) y 1,6 (DS 0,3) respectivamente para inicio de síntomas, patología respiratoria y diagnóstico.

En la tabla II quedan recogidas las formas principales de afectación respiratoria; así mismo, se han resumido en forma esquemática los distintos grupos de IDP (Tabla III), para facilitar el análisis detallado de estas manifestaciones según tipo de déficit predominante.

La hiperreactividad bronquial (HRB) - presente en 17 de 27 pacientes (62,9%) - fue motivo de remisión inicial a la consulta externa en 15 niños, presentándose posteriormente, una vez diagnosticado el tipo de IDP, en otros 2 (1 S. Job y 1 S. Kostman). Fue la única manifestación respiratoria en 9 pacientes, todos ellos con déficit predominante de anticuerpos, mientras que en el resto formó parte de un complejo sintomático respiratorio más amplio. Uno de los déficit aislados de IgA, se detectó en un paciente con fibrosis quística, el cual presentaba HRB dependiente de broncodilatadores y esteroides inhalados de base.

Las neumonías recurrentes estuvieron presentes en 11 pa-

Tabla III Distribucion por grupos de las manifestaciones respiratorias

	HRB	NG	NOP	NR	B	NIL	N/C/A
GRUPO I							
Bruton	2/2	-	-	-	-	-	-
IDCV	-	2/6	-	4/6	3/6	1/6	-
Hiper IgM	-	-	1/1	-	-	-	-
Déficit subclases IgG	3/3	-	-	1/3	1/3	-	-
Déf. IgA + subclases IgG	1/1	-	-	1/1	-	-	-
Déficit aislado IgA	6/9	-	-	1/9	-	-	-
GRUPO II							
IDCS	-	-	2/3	-	-	-	-
Disgenesia reticular	-	1/1	-	-	-	-	-
Wiscot-Aldrich	-	-	1/1	-	1/1	-	1/1
CMCC	2/5	-	1/5	2/5	2/5	1/5	-
GRUPO III							
S Kostman	1/1	-	-	1/1	-	-	1/5
S Schwachman	1/1	-	-	-	-	-	-
S Job	1/2	-	1/2	-	1/2	-	1/2

Grupo I: Déficit predominante de anticuerpos; Grupo II: Déficit combinados B y T; Grupo III: Déficit fagocitosis
HRB: Hiperreactividad bronquial. NR: Neumonía recurrente. NG/O: Neumonía graves/opportunista. B: Bronquiectasias. NIL: Neumonía intersticial linfoide. N/C/A: Neumatoceles/cavitación/absceso.

cientes (40,7%), 7 de ellos correspondían al grupo de deficiencias predominantes de anticuerpos y especialmente a los afectados por IDCV (4/6). La neumonías fueron de localización multifocal, y de predominio en las bases de ambos hemitórax. Siete pacientes requirieron ingreso por este motivo y respondieron adecuadamente al tratamiento intravenoso empírico.

Neumonías por agentes oportunistas o de especial gravedad (NG/OP), causantes de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica o mixta - con necesidad de ventilación asistida -, se diagnosticaron en 9 casos (33,3%). Los agentes etiológicos se especifican en la tabla IV. Hubo de recurrirse a una exploración fibrobronoscópica en 5 ocasiones, con rentabilidad exploratoria-diagnóstica en 4, recuperándose en el LBA, *Pneumocystis carinii* (PNC) en 2 casos y Citomegalovirus (CMV) en otro. En un paciente con IDCV, el hallazgo de un granuloma endobronquial con caseum, orientó la etiología hacia *Mycobacterium tuberculosis*, detectándose finalmente en jugo gástrico. La grave afectación de 2 pacientes obligó al inicio precoz de ventilación mecánica, diagnosticándose PNC a través de LBA no broncoscópico. El resto de los microorganismos fueron aislados en sangre (*Clostridium* sp) y líquido pleural (*S. aureus*). Una neumonía por varicela con especial severidad precisando ingreso en UCIP fue la primera manifestación clínica de una IDCV.

El diagnóstico de **bronquiectasias** -todas de tipo cilíndrico, se estableció en 7 de 27 pacientes (25,9%), mediante TAC de tórax de alta resolución; las zonas bronquiectásicas correspondieron con las zonas anatómicas pulmonares que sufrieron los procesos infecciosos recurrentes o persistentes, predominando en las bases pulmonares. Tuvieron especial predisposición a su de-

sarrollo, los pacientes con IDCV -3/6- y los 2 pacientes afectados de CMCC.

Tres pacientes (11,1%) presentaron en sus Rx de tórax, un patrón intersticial micronodular persistente en ambos hemitórax, compatible con **neumonía intersticial linfoide (NIL)**, diagnóstico que fue apoyado por la TAC de tórax de alta resolución en los 2 primeros casos, y por biopsia pulmonar en el tercero.

La presencia de **neumatoceles, desarrollo de cavitación o absceso pulmonar**, se presentó en igual proporción - 3/27(11,1%) - correspondiendo al paciente afecto de S. de Wiskott-Aldrich (WA) y a 2 pacientes con trastornos de fagocitosis, (S. de Kostman y S. de Job).

Con respecto a la evolución de los enfermos dentro del primer grupo (**deficiencias predominantes de anticuerpos**) continúan en seguimiento la totalidad de los pacientes; son los pacientes con déficit de subclases de IgG los que siguen precisando un seguimiento más estrecho por la unidad, debido a HRB de difícil control y bronquiectasias.

Al segundo grupo (**déficit combinado**) corresponde la edad de presentación de síntomas respiratorios más precoz (edad media de 6 meses) y la mayor mortalidad (3 pacientes). Dos pacientes fueron trasplantados de médula ósea estando en la actualidad libres de síntomas. Continúa en seguimiento una paciente afectada de CMCC, debido a HRB, bronquiectasias y neumopatía intersticial crónica sugestiva de NIL.

Los 3 pacientes del último grupo (**trastornos de fagocitosis**), han tenido evolución variable. EL S. de Schwachman, presenta HRB leve; el S. de Kostman, tras la instauración de G-CSF-rh, permanece estable sin nuevas recaídas infecciosas pulmonares,

Tabla IV Agentes etiológicos de abscesos, neumonías graves y oportunistas

Microorganismo aislado	Tipo de IDP	
PNC	4	2 IDCS, 1 Hiper IgM, 1 S. de Job.
<i>Clostridium</i> sp	1	1 Disgenesia reticular
<i>M. Tuberculosis</i>	1	1 IDCV
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1 WA
Varicela	1	1 IDCV
Citomegalovirus	1	1 CMCC
<i>Acinetobacter anit.</i>	1	1 S. de Job

encontrándose sus pruebas de función respiratoria dentro de la normalidad. El S. de Job, continúa presentando notable morbilidad respiratoria, habiendo presentado posteriormente al período de revisión de este artículo, infección por *Aspergillus* sp.

Discusión

Los progresos en biología molecular están aumentando nuestra capacidad diagnóstica y terapéutica frente al enfermo con IDP, patologías que parecían escasas en frecuencia y sombrías en su pronóstico. Así parece deducirse de la cronología diagnóstica de nuestra casuística, - la cual triplicó el número de casos registrados a partir de 1994, con una tendencia alcista claramente mantenida en los siguientes años- del índice de mortalidad (11,3%) y de la edad media de los supervivientes. Los pacientes de nuestra serie sufrieron un retraso diagnóstico, evaluado retrospectivamente, de más de 3 años desde el inicio de sus síntomas, si bien ese retraso dependía del tipo de inmunodeficiencia que padeciesen y lo fue, sobre todo a expensas de los déficit de anticuerpos; destacar que los síntomas respiratorios, cuando estuvieron presentes, precedieron al reconocimiento de IDP en un 70,3% de los casos; de aquí la especial responsabilidad de las unidades de neumología infantil en el diagnóstico precoz o de sospecha de estos enfermos, principal determinante de su evolución^(10,11). Actualmente, existe un interés creciente en estas patologías, lo que se ha traducido en la formación de unidades de seguimiento y en la realización de registros europeos (European Society Immunodeficiencies Diseases- ESID) y nacionales (Registro español de inmunodeficiencias primarias - REDIP-)⁽¹²⁾. Con este propósito, recogimos nuestros 44 pacientes, según la última clasificación de la OMS⁽⁹⁾.

Las principales manifestaciones clínicas, que como órgano diana en estos enfermos, pueden requerir la atención del neumólogo infantil, han quedado recogidas en la tabla II. La **HRB**, es una manifestación frecuente⁽¹³⁾, -62,9% en nuestra serie- por lo que estamos obligados a practicar un recuento de Igs, a la práctica totalidad de los pacientes que se remiten a la unidad⁽¹⁴⁾. Dos o más episodios de **neumonía** bien documentada, podrían ser fruto del azar, pero debe tenerse en cuenta, que las infecciones pulmonares, asociadas o no a infección en otras localizaciones, son con frecuencia la carta de presentación de las IDP, má-

xime cuando provocadas por agentes comunes, son inusualmente graves o prolongadas^(15,16); a este respecto, merece destacarse de nuestra serie, la neumonía grave por varicela sufrida por una IDCV, concretamente 5 años antes de su reconocimiento como tal, lo que ilustra la necesidad de pensar en estas patologías, sin olvidarnos del seguimiento de estos enfermos. El daño producido por las infecciones recurrentes, tanto en el pulmón, como en las vías aéreas, motiva una predisposición mecánica a nuevas infecciones, con extensión posterior a zonas adyacentes y desarrollo de **bronquiectasias** y finalmente, **enfermedad pulmonar obstructiva-restrictiva** con insuficiencia respiratoria a temprana edad^(17,18). En ocasiones, el diagnóstico de una IDP, se convertirá en una auténtica emergencia clínica, como sucede frente a la **infección por agentes oportunistas**, responsables de neumopatías intersticiales agudas, con desarrollo precoz de hipoxemia. Estas situaciones deben conducir a un estado de alarma, que ha de traducirse en la realización inmediata de un LBA⁽¹⁹⁾; de la precocidad del diagnóstico dependerá la supervivencia de estos niños, objetivo que puede traducirse en el exagerado uso de técnicas diagnósticas invasivas, o en el sobretreatmento de una infección respiratoria común, posición -según los autores- preferible a un infradiagnóstico con infratamiento; la alta rentabilidad diagnóstica del LBA frente a oportunistas⁽²⁰⁾, contrasta con las dificultades frente a los agentes comunes, exigiéndonos en nuestra serie, tratamiento empírico en la mayoría de las situaciones. La **NIL**, atribuida a una proliferación linfocitaria no maligna⁽¹⁷⁾ es un hallazgo altamente sugestivo de deficiencia inmune. Finalmente, la presencia de **neumonías cavitadas, desarrollo de neumatocelos o abscesos pulmonares** en un niño, hace necesario un despistaje inmunológico⁽²¹⁾.

La agrupación con fines prácticos de nuestros pacientes en los 3 grupos de la tabla III, supone la ventaja de poder anticiparse al tipo de problemas respiratorios que podrían presentarse, ya que cada grupo, suele presentar una serie de manifestaciones clínicas más prevalentes que otros^(17,22).

Los pacientes con **deficiencias predominantemente de anticuerpos**, comprenden un espectro de anomalías del linfocito B, que van desde la agammaglobulinemia de Bruton, hasta defectos en la producción de anticuerpos específicos; son el grupo más frecuente -71% del total de encuestas remitidas al REDIP⁽¹²⁾ y en nuestra serie un 52,2%. Es típico que estos enfermos retrasen el inicio de su sintomatología hasta los 3-6 meses de vida, coincidiendo con la disminución de anticuerpos maternos adquiridos por vía trasplacentaria, e incluso hasta la segunda década de la vida, como ocurre en la IDCV⁽²²⁾ y que presenten infecciones sinopulmonares recurrentes y bacteriemia por bacterias encapsuladas, como *H. Influenzae* y *S. Pneumoniae*, ya que la inmunidad humoral, es el principal mecanismo defensivo frente a antígenos bacterianos extracelulares^(23,24). En nuestra serie, las neumonías recurrentes o graves y bronquiectasias se correspondieron principalmente con este grupo y principalmente con los afectados por IDCV. Esta misma predisposición infecciosa en niños, se ha descrito para las

deficiencias de subclases de IgG2, asociadas o no a las de IgG4^(9,25), responsabilizándolas de bronquiectasias⁽²⁶⁾ y cuadros de HRB de difícil control o "asthma like"⁽²⁷⁾, tal y como sucedió en los enfermos de nuestra serie. A pesar de constituir la IDP más frecuente, sólo podemos aportar durante el tiempo del estudio 10 déficit de IgA, posiblemente por su carácter asintomático en más de la mitad de la población que la presenta; de todas formas, ya que parece reflejar una anomalía en la diferenciación terminal del linfocito B, una vez diagnosticada, no debería perderse el seguimiento del enfermo, puesto que podrían enmascarar inicialmente, formas más amplias de IDP puestas de manifiesto en etapas más tardías de la vida^(28,29). El diagnóstico de sospecha debe orientarse con la determinación de inmunoglobulinas totales y subclases, pudiendo complementarse con el estudio de la inmunidad natural (aglutininas frente al grupo sanguíneo) y la adquirida tras la vacunación frente a distintos agentes (hepatitis, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*)^(9,14).

Las **ID combinadas** caracterizadas por defectos en ambas líneas linfoides, son enfermedades de presentación precoz, por lo general en la lactancia, con alto índice de mortalidad y predisposición especial a la infección por microorganismos intracelulares oportunistas (virus, hongos)^(23,24). El diagnóstico precoz y los avances terapéuticos han hecho posible el aumento de la supervivencia y curación gracias a los trasplantes de médula ósea. Inicialmente, un recuento linfocitario con la determinación de sus distintas subpoblaciones, así como tests cutáneos de hipersensibilidad retardada, pueden ser útiles en el despistaje^(1,14).

Los enfermos con **trastornos de fagocitosis** se caracterizan por defectos en la función fagocítica de neutrófilos o monocitos⁽⁹⁾ con especial susceptibilidad a microorganismos productores de catalasa, capaces de inactivar el peróxido de oxígeno producido por las células fagocíticas y por tanto a agentes como *S. aureus*, gramnegativos y hongos^(13,24), los cuales serán responsables de neumonías necrotizantes con formación de neumatoceles, cavitaciones o abscesos^(21,30). Un recuento global de neutrófilos, la cuantificación de IgE y el test de NBT serán la primera orientación etiológica de estos trastornos⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

La especial susceptibilidad del sistema respiratorio como órgano diana en los pacientes con IDP, confieren a las unidades de neumología infantil, una importante responsabilidad en el diagnóstico precoz de estos niños, determinante principal de su evolución. La diversidad de sus manifestaciones respiratorias, hacen necesario no sólo un buen nivel de conocimientos, sino un alto nivel de sospecha, para evitar los retrasos diagnósticos.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Matilde Rodríguez Zarallo y Esperanza Ortega Ortega, por su colaboración y dedicación más allá de los límites del propio trabajo.

Bibliografía

- 1 Fasth A. How to diagnose the child with a primary immunodeficiency. A personal view with emphasis on combined defects. *Inmunología* 1996; **15**(S1):1-6.
- 2 Moss R. Pulmonary Defenses. In: Hilman BC eds. *Pediatric Respiratory Disease*. Philadelphia. WB Saunders. 1993. pp13-36.
- 3 Cobos N. Daño tisular y respuestas inmunológicas de las infecciones broncopulmonares agudas. *An Esp Pediatr* 1992; **36**(S48):214-217.
- 4 Blanco Quirós A, Burón Martínez E. Mecanismos inflamatorios en procesos pulmonares. *An Esp Pediatr* 1995; (S60):188-191.
- 5 Midulla F, Villani A, Merolla R, Bjermer L, Sandstrom T, Ronchetti R. Bronchoalveolar Lavage studies in children without parenchymal lung disease: cellular constituents and protein levels. *Pediatr Pulmonol* 1995; **20**:112-118.
- 6 Riedler J, Grigg J, Stone C, Tauro G, Robertson CF. Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **52**:163-168.
- 7 Pérez-Frías J, Pérez-Ruiz E, Durán I, Milano G, Martínez-Valverde A. Fibrobroncoscopia en el paciente pediátrico sin anestesia general. *An Esp Pediatr* 1992; **37**:42-46.
- 8 Pérez-Frías J, Pérez-Ruiz E, González Martínez B, Picazo B, Martínez-Valverde A. Fibrobroncoscopia infantil. Adaptación a los consensos de la American Thoracic Society. *Arch Bronconeumol* 1993; **29**:73-76.
- 9 WHO Scientific Group of Immunodeficiency. Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Exp Immunol* 1995; **99**(S1):1-24.
- 10 Pérez Frías J, Pérez Ruiz E, Santos R, González B, Martínez Valverde A. Profilaxis en inmunodeficiencias primarias. *An Esp Pediatr* 1996 (S77):19-26.
- 11 Shyr SD, Hill HR. Immunodeficiency in the 1990s. *Pediatr Infect Dis* 1991; **10**:595-611.
- 12 Matamoros Flori N, Mila Llambi J. Resultados del registro español de inmunodeficiencias primarias. Febrero 1993 - septiembre 1995. *Inmunología* 1996; **15**(S1):48-52.
- 13 Sotomayor JL, Douglas SD, Wilmott RW. Pulmonary manifestations of immune deficiency diseases. *Pediatr Pulmonol* 1989; **6**:275-292.
- 14 Sorensen RU, Moore C. Immunology in the Pediatrician's Office. *Ped Clin North Am* 1994; **41**:691-715.
- 15 Wald ER. Recurrent Pneumonia in children. *Ad Pediatr Infec Dis* 1993; **8**:183-203.
- 16 Jeffrey Modell Foundation WEB. The 10 Warning Signs of Primary Immune Deficiency. 1995.
- 17 Regelman MD, Filipovich AH. Lung Involvement in the Primary Immunodeficiency Syndromes. *Semin Respir Med* 1992; **13**:190-204.
- 18 Obregon R G, Lynch DA, Kaske T, Newell JD, Kirkpatrick CH. Radiologic findings of adult primary immunodeficiency disorders. Contribution of CT. *Chest* 1994; **106**:490-495.
- 19 Pérez CR, Wood RE. Update on Pediatric flexible bronchoscopy. *Pediatr Clin North Am* 1994; **41**:385-400.
- 20 DeBlic J, McKelvie P, LeBourgeois M et al. Value of bronchoalveolar lavage in the management of severe acute pneumoniae and interstitial pneumonitis in the immunocompromised child. *Thorax* 1987; **42**:759-765.
- 21 Brook I. Lung abscesses and pleural empyema in children. *Pediatr Infect Dis*. 1993; **8**:159-176.
- 22 Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood JP. The Primary Immunodeficiencies. *New Engl J Med* 1995; **333**:431-440.
- 23 Corell A, Madroño A, Arnaiz-Villena. Inmunidad contra bacterias, virus y parásitos. En: Arnaiz-Villena A, Regueiro JR, López Larrea C

- eds. Inmunología. Madrid. Complutense. 1995:45-59.
- 24 Gaur S, Kesarwala H, Gavai M, Gupta M, Whitey-Williams P, Frenkel LD. Clinical Immunology and Infectious Diseases. *Pediatr Clin North Am* 1994; **41**:745-782.
- 25 Fontan Casariego G, Jiménez García A. Deficiencia de subclases de IgG. *An Esp Pediatr* 1991; **35**:219-222.
- 26 De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**:650-655.
- 27 Bye MR. Respiratory disease in the immunocompromised child. En: Schidlow DV, Smith DS eds. A practical guide to pediatric respiratory disorders. Philadelphia. Hanley Belfus. 1994:219-222.
- 28 Strober W, Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy*. 1991; **66**:363-375.
- 29 Baca Cots M, Obando Santaella Y, Alonso Ortiz A et al. Valor de la fenotipación de los linfocitos en las deficiencias de IgA. *An Esp Pediatr* 1995; **42**:39-42.
- 30 Shamberger RC, Wohl ME, Pérez-Atayde A, Hendren H. Pneumatocele complicating hyperimmunoglobulin E Syndrome (Job's Syndrome). *Ann Thorac Surg* 1992; **54**:1206-1208.