

ARTICULO ORIGINAL

Evaluación de los niveles séricos de inmunoglobulinas en niños con neumonías a repetición**Evaluation of serum immunoglobulin levels in children with repetitive pneumonias*****Ferreira L, Martínez C, Picaguá E, Carpinelli MM, Rovira C, Giménez V**

Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción (UNA). Paraguay

RESUMEN

Las neumonías constituyen un motivo frecuente de consulta pediátrica y una de las principales causas de hospitalización. Una de las complicaciones clínicas del déficit de inmunoglobulinas es la neumonía. Los criterios de la Jeffrey Modell Foundation, sugieren como signos de alarma a dos neumonías en un periodo de un año. Evaluamos los niveles séricos de inmunoglobulinas en niños con neumonías a repetición. Fueron estudiados 43 niños que acudieron al Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, desde abril del 2000 a julio del 2007. Previo consentimiento de los padres, se recolectaron muestras de sangre y los datos del paciente en una ficha. Se realizó el dosaje de inmunoglobulinas por el método de inmunodifusión radial. La edad promedio de los pacientes fue 4.9 ± 3.9 años, 33% (14/43) fueron niñas y 67% (29/43) niños. De estos 43 niños se encontraron 9% (4/43) con niveles de IgA inferior a 5 mg/dl y 2% (1/43) con ausencia de IgA, 5% (2/43) con niveles de IgG inferior a 400 mg/dl y 7% (3/43) con niveles de IgM superior a 250 mg/dl. Se encontraron 2 pacientes con agammaglobulinemia, 3 con síndrome de hiper IgM, y uno con déficit de IgA. De acuerdo a los resultados encontrados, es importante la evaluación inmunológica de los pacientes con neumonías a repetición, con el propósito de descartar una inmunodeficiencia primaria, ya que de esa manera se podrá brindar un tratamiento adecuado y una mejor calidad de vida a estos pacientes.

Palabras claves: Inmunodeficiencias primarias, inmunoglobulinas, neumonías a repetición.

ABSTRACT

Pneumonias are a frequent reason of pediatric consultation and one of the main causes of hospitalization. One of the clinical complications of immunoglobulin deficit is pneumonia. The criteria of the Jeffrey Modell Foundation suggest two pneumonias in one year as alarm signs. The objectives of this work was to evaluate the immunoglobulin serum levels in children with repetitive pneumonias. Forty three children that attended the Immunology Department of the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud from April 2000 to July 2007 were studied. After obtaining the parental consent, blood samples and clinical data of each patient were collected. The immunoglobulin levels were determined by radial immunodiffusion. The mean age of the patients was 4.9 ± 3.9 years, 33% (14/43) were women and 67% (29/43) were men. Of the total population, 9% (4/43) presented IgA levels below 5 mg/dl and no IgA levels were determined in 2% (1/43). IgG levels below 400 mg/dl were found in 5% (2/43) and IgM levels above 250 mg/dl were found in 7% (3/43) of the patients. Two patients presented agammaglobulinemia, three presented hiper IgM syndrome and one IgA deficit. The

*Autor Correspondiente: **Dra. Lorena Ferreira**, Departamento de Inmunología
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Río de la Plata y Lagerenza. Asunción-Paraguay
Email: lorenaferreira@hotmail.com
Fecha de recepción: enero de 2009, fecha de aceptación: octubre de 2009

results show the importance of performing an immunologic evaluation of patients with repetitive pneumonias to rule out a primary immunodeficiency in order to provide an appropriate treatment and a better quality of life to these patients.

Keywords: Primary immunodeficiencies, immunoglobulin, repetitive pneumonias.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos debidos a inmunodeficiencias son un grupo de enfermedades diversas en las que el sistema inmunitario no funciona de forma adecuada, y en consecuencia las infecciones son más frecuentes, graves y duran más de lo habitual (1).

El 60 % del total de las inmunodeficiencias son defectos de la inmunidad humoral que además son las que dan origen a complicaciones fundamentalmente respiratorias, como la neumonía (2-3).

Las neumonías constituyen un motivo frecuente de consulta pediátrica y una de las principales causas de hospitalización. Una de las complicaciones clínicas del déficit de inmunoglobulinas es la neumonía. Las inmunodeficiencias humorales se inician después de los 6 meses, coincidiendo con el descenso de anticuerpos transferidos por la madre (4).

Las inmunodeficiencias, presentan sintomatología clínica respiratoria y por ello deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de un niño con problemas respiratorios (5,6). En estos pacientes el diagnóstico es por desgracia muchas veces tardío, presentando ya alteraciones pulmonares irreversibles (7,3).

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) en el niño deben incluirse en el diagnóstico diferencial cuando estos presentan neumonías y procesos respiratorios a repetición, neumonías de evolución tórpida y neumonías con gérmenes no habituales (8).

El Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias (LAGID) en el año 2007 presentó 3321 pacientes, entre los cuales la IDP más frecuente fue la deficiencia por anticuerpos con el 53.2%, el grupo de síndromes de IDP bien definidos con el 22.6 % y la inmunodeficiencia combinada de células B y T con el 9.5% (9).

En un estudio realizado en 173 pacientes con diversas infecciones a repetición, con edad comprendida entre 1 y 20 años atendidos en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, dependiente de la Universidad Nacional de Asunción, se encontró que de los 173 pacientes 25% presentaban neumonías recurrentes. Se midieron los niveles de inmunoglobulinas y en el 55% de los pacientes se encontraron niveles de IgA por debajo de 5 mg/dl, el 57% presentaron niveles de IgG por debajo de 400 mg/dl y 69% presentaron niveles de IgE por encima de 200 IU/ml (10).

Como las inmunodeficiencias son enfermedades hereditarias, al observar un niño con algún dato de alarma, la primera cuestión a preguntarse es si existe una historia familiar de inmunodeficiencias o si reúnen algunos de los criterios de la Jeffrey Modell Foundation, como ser: ocho o más infecciones óticas al año, dos o más sinusitis infecciosas graves en el año, dos o más meses tomando antibiótico con pocos resultados, dos o más neumonías en un año, no aumenta de peso ni crecimiento corporal, abscesos cutáneos recurrentes profundos o de órganos, aftas persistentes en la boca después de un año de edad, necesidad de antibióticos de cuarta generación para aliviar infecciones, dos o más infecciones profundas arraigadas (meningitis, osteomielitis, celulitis o sepsis. Particularmente, si hay varones afectados en la familia (la herencia más frecuente es recesiva ligada al sexo) debe pensarse en esta posibilidad diagnóstica. Si no existe historia familiar, teniendo en cuenta que las inmunodeficiencias primarias son poco frecuentes, debemos preguntarnos si la sintomatología puede ser secundaria a otras causas como: asma, rinitis alérgica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, malformación pulmonar, cuerpo extraño, etc. (3,11). La historia familiar, los antecedentes de inmunodeficiencia y la edad de inicio, orientan el tipo de inmunodeficiencia que se puede padecer. Si la clínica se ha iniciado antes de los seis

meses, puede tratarse de una inmunodeficiencia severa que afecta a la inmunidad humoral y celular (3,11).

A pesar de que se han descrito más de 100 defectos inmunitarios diferentes, la inmensa mayoría presentan déficit de inmunidad humoral, los cuales pueden ser confirmados con la historia clínica y las pruebas básicas de laboratorio (hemograma, inmunoglobulinas séricas, recuento de linfocitos T, complemento)(12).

El objetivo de este trabajo es evaluar los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM e IgE) en niños con neumonías a repetición que concurren al Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, desde abril del 2000 a julio del 2007, para descartar inmunodeficiencia primaria humoral que cursa con defectos en los niveles séricos de estas inmunoglobulinas.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: observacional, descriptivo, retrospectivo.

Pacientes: Fueron estudiados 43 niños con neumonías a repetición, de ambos sexos, con episodios de 2 neumonías al año, con solicitud médica de dosaje de inmunoglobulinas, provenientes tanto del área urbana como rural del Paraguay, que acudieron al Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones en la Salud, desde abril de 2000 a julio de 2007 y que reunían al menos un criterio de la clasificación de Jeffrey Modell Foundation (3).

Determinación de las inmunoglobulinas: Los niveles séricos de las inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, fueron determinadas por el método de inmunodifusión radial (DP-Biocientífica-Argentina), y el nivel sérico de la inmunoglobulina IgE por el método de quimioluminiscencia (Immulite-DPC-USA). Ambos métodos bajo control de calidad con valores de referencia que varían según la edad (13,14).

Análisis estadísticos: Los datos fueron almacenados en computadora en una base de datos en el programa Excel, aplicándose la estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se estudiaron 43 niños con edad promedio de 4.9 ± 3.9 años, 33% (14/43) pertenecieron al sexo femenino y 67% (29/43) al masculino.

En cuanto a los niveles séricos de las inmunoglobulinas, se observó: 4 casos (9%) con niveles séricos de IgA inferiores a 5 mg/dl y 1 caso (2%) con ausencia de IgA; 2 casos (5%) con niveles séricos de IgG inferiores a 400 mg/dl y 3 casos (7%) con niveles séricos de IgM superiores a 250 mg/dl, como se nota en la siguiente tabla.

Tabla 1. Niveles séricos de inmunoglobulinas en niños con neumonías a repetición. Dpto. de Inmunología. IICS-UNA (n=43)

Inmunoglobulinas	n/%	Edad	Sexo ^a
IgA inferiores a 5 mg/dl	4 (9)	4 meses a 6 años	1 F, 3 M
IgA ausencia	1 (2)	5 meses	F
IgG inferiores a 400 mg/dl	2 (5)	7 y 14 años	2 M
IgM superiores a 250 mg/dl	3 (7)	1 a 11 años	2 F, 1 M

^a F= femenino; M= masculino

DISCUSIÓN

La neumonía es una causa importante de morbi-mortalidad en la infancia, especialmente en niños menores de 5 años, estimándose una incidencia de casi igual a 10 por 100 niños por año en países en desarrollo (15-178). En Norteamérica, la incidencia anual de neumonía va de 30 a 45 casos cada 1000 niños menores de 5 años. En Latinoamérica no se disponen de datos estadísticos sobre incidencia de neumonías en niños, salvo en Chile que se registró una incidencia de 90,6 casos por 100.000 habitantes de 0 a 11 meses; 18,5 casos por 100.000 habitantes entre 12 y 23 meses, ocurriendo el 40% de los casos de neumonía en lactantes menores de 6 meses de edad (18). En Chile, la neumonía es la tercera causa específica de muerte (19).

En el grupo de niños que sufren de neumonías a repetición surge la pregunta de si existe alguna enfermedad de base que los predispone a estos episodios recurrentes de neumonía, como ser la IDP. Las manifestaciones clínicas de las IDP pueden ser muy variadas en función del defecto inmunológico, implican alguna alteración en la función de las células B que dan lugar a infecciones pulmonares, se sabe que el 60 % del total de las inmunodeficiencias son defectos de la inmunidad humoral (20).

En esta serie de 43 pacientes con neumonías a repetición hemos encontrado 2 pacientes con agammaglobulinemia, 3 pacientes con síndrome de hiper-IgM y un paciente con déficit de IgA.

En 2 de nuestros pacientes encontramos cifras de gammaglobulinas en los límites inferiores de la normalidad, hallazgos similares han sido descritos por Beard y col (21), que concluyen que ligeras alteraciones en las cifras de gammaglobulinemias pueden tener significado patológico. Las principales manifestaciones clínicas son las infecciones recurrentes, pero además de ellas los pacientes pueden presentar cuadros de artritis crónica o semejante a dermatomiositis.

El síndrome de hiper-IgM es poco frecuente (22), sin embargo en la población estudiada se encontraron 3 pacientes con dicho síndrome, con manifestaciones clínicas propias del mismo, presencia frecuente de infecciones recurrentes de las vías respiratorias como en la neumonía (23).

Entre las diversas IDP el déficit de IgA es la forma más frecuente de carencia de anticuerpos y es la enfermedad más común dentro de las IDP con asociaciones clínicas más frecuentes de infecciones recurrentes del tracto respiratorio (24). No obstante, los pacientes con ausencia total de IgA no constituyen una entidad muy frecuente encontrada en la práctica médica, lo cual coincide con nuestro estudio en donde hemos encontrado un solo paciente con ausencia de IgA.

Los resultados del estudio son similares a otros trabajos publicados (25-27), los cuales mencionan que la presencia de IDP es causa de neumonías a repetición.

En estos pacientes el diagnóstico es muchas veces tardío y presentan alteraciones pulmonares irreversibles, lo que se correlaciona positivamente con la tardanza del diagnóstico. La realización de un examen físico apropiado y las pruebas básicas de laboratorio pueden aportar la presencia o ausencia de una inmunodeficiencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:581- 91.
2. Berrington JE, Flood T. Unsuspected *Pneumocystis Carinii* Pneumonia at Presentation of Severe Primary Immunodeficiency. *Archives of Disease in Childhood* 2000;82:144-7.
3. Tangsinmankong N. The Immunologic Workup of the Child Suspected of Immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2001;87:362-70.
4. Sánchez I, Prado F, Kogan R, Pérez A, Cruz C, Martínez F, et al. Consenso Nacional Pediátrico en Neumonías Adquiridas en la Comunidad. *Rev Chil Enf Respir* 1999;15:107-12.
5. Zelasko M, Cameiro Sampaio M, Cornejo de Luigi M, García De Olarte D, Porrás Madrigal O. Primary immunodeficiency diseases in Latin America. First report from eight countries participating in the LAGID. *J Clin Immunol* 1998;18:161-6.

6. Berrington JE, Flood T, Abinun M, Galloway A, Cant AJ. Unsuspected *Pneumocystis Carinii* Pneumonia at Presentation of Severe Primary Immunodeficiency. *Arch Dis Child* 2000; 82: 144-7.
7. Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, Cardinale F, Chini L, Martire B, et al. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child* 2003; 88:1101-5.
8. Owayed AF, Campbell DM, Weng EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children *Arch Pediatric Adolesc Med* 2000; 54:190-4.
9. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro Sampaio M, Condino Neto A, Tavares Costa Carvalho B, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007; 27(1):101-8.
10. Picagua E, Martínez C, Cabello A, Rovira C. Importance of immunological studies in children with repeated infections [Póster]. En: *Immuno Rio 2007, 13th International Congress of Immunology*. Rio de Janeiro, Brasil 21 al 25 de Agosto de 2007:76.
11. Lambarri J, Garcia Martínez JM, Bilbao Aburto A. Inmunodeficiencias primarias. *An Pediatr* 2004; 60(1):19-23.
12. Ortega MC. Generalidades sobre inmunodeficiencias primarias. *Universitas Médica* 2005; 46(2): 48-52.
13. Mancini HS, Carbonara AO, Heremans JF. *Immunochemistry* 1995;2:235.
14. Palmer DF, Woods R. *Immunology Series n° 3*, Dept. Of Health Education and Welfare, Center for Disease Control, Atlanta, GA: Publication n° (HSM); 1972.
15. Lodha R, Puranik M, Natchu UCM, Kabra SK. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr* 2002; 91; 1170-3.
16. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346(6):429-37.
17. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 469-74.
18. Levine MM, Lagos R, Levine OS, Heitmann I, Enriquez N, Pinto ME et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago, Chile, a newly industrializing country. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 287-93.
19. SZOTJ. Mortalidad por enfermedades respiratorias en Chile durante 1999. *Rev Chil Enf Respir* 2003; 19: 8-14.
20. Buckley RH. Pulmonary Complications of Primary Immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 (Suppl 1): 225-33.
21. Beard LJ, Maxwell GM, Thong YH. Immunocompetence of children with frequent respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991; 56:101-5.
22. Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodeficiency Rev* 1992; 3:101-21.
23. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordigoni P et al. Clinical Spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131:47-54.
24. Pongraez K, Varga L, Safrany B, Baykai I. Clinical aspect of IgA deficiency. *Orv-Hetil* 1994;135: 2863-6.
25. Primary Immunodeficiency diseases. Report of and IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999;118 (Suppl 1): 1-28.
26. Panitch HB. Evaluation of recurrent pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):265-6.
27. Lee WI, Jainh TH, Hsieh MY, Kuo ML, Lin SJ. Distribution, infections, treatments and molecular analysis in a large cohort of patient with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in Taiwan. *J Clin Immunol* 2006;26(3):274-84.