



# PROTOCOLO EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

PERE SOLER PALACÍN I ANDREA MARTÍN NALDA

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Pediàtriques.

30 de març de 2009



- 1) ¿QUÉ SON LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)?**
- 2) CLASIFICACIÓN DE LAS IDP**
- 3) REGISTRO EUROPEO DE IDP**
- 3) SOSPECHA DE UNA IDP**
- 4) DIAGNÓSTICO DE LAS IDP**
- 5) PRUEBAS DE LABORATORIO Y VALORES DE REFERENCIA**
- 6) 3 PARADIGMAS DE IDP: SCID, IDCV Y EGC**
- 7) TRATAMIENTO DE LAS IDP**



**¿QUÉ SON LAS IDP?**



## ¿QUÉ SON LAS IDP?

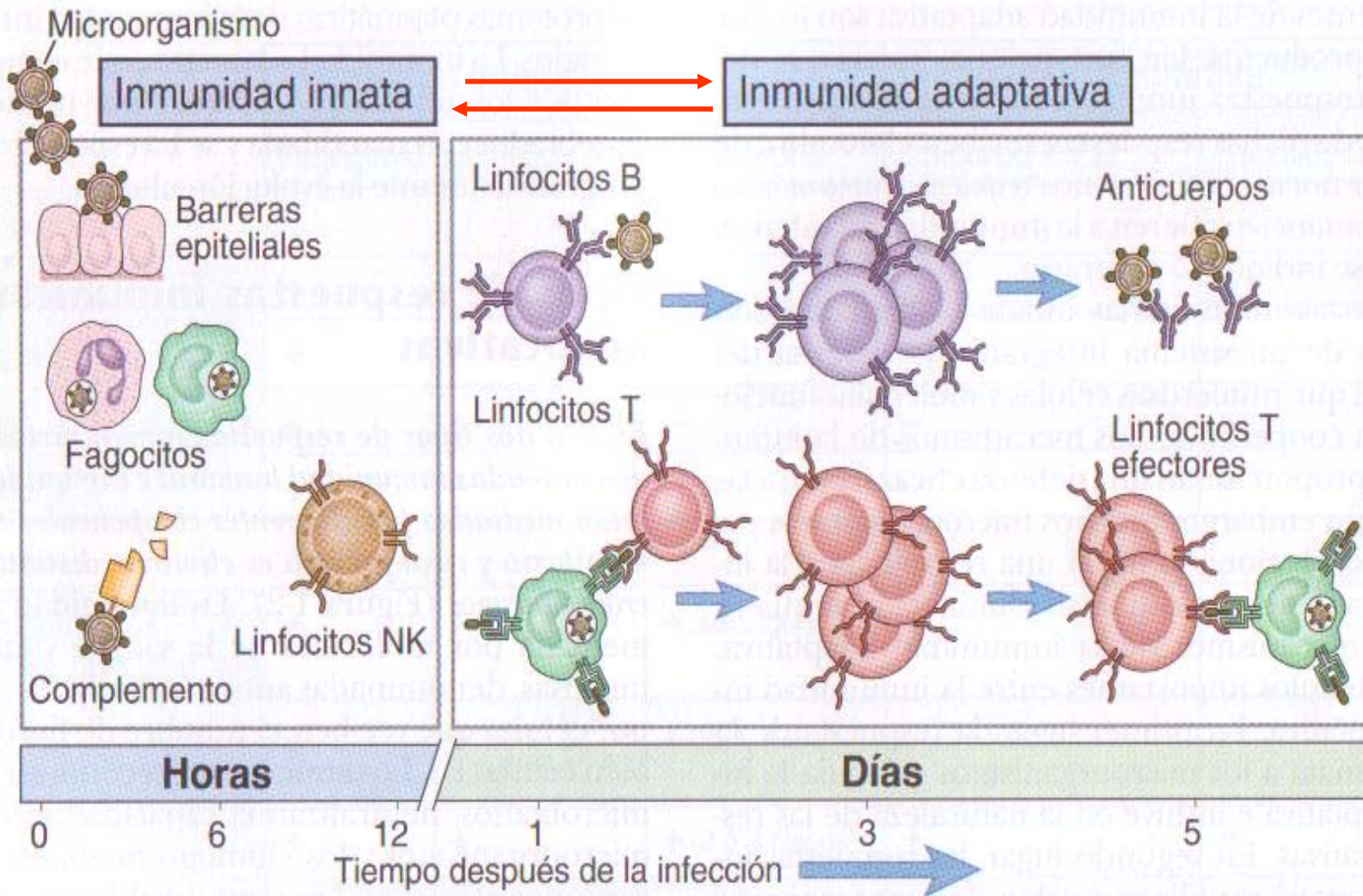
Grupo de enfermedades de causa genética



Defecto **cualitativo o cuantitativo** del Sistema Inmunitario



Alteración de sus funciones  
(sobre todo la defensa contra las agresiones externas)



# ¿QUÉ SON LAS IDP?



- Patogenia → Mutaciones en genes que codifican ciertos componentes del Sistema Inmune
- A menudo hereditarias (AR > X linked)
- Actualmente > 120 defectos genéticos asociados a IDP
- 1 : 2000 RN vivos
- Defectos humorales > 50% de las IDP
- Clínica: **INFECCIONES**
  - Autoinmunidad
  - Alergia
  - Neoplasias



- ✓ **Conocimientos básicos para hacer un diagnóstico y tratamiento precoz.**
- ✓ **Alto índice de sospecha clínica.**
- ✓ **Conocer datos exploratorios / resultados de laboratorio sugestivos (y adaptados a la edad del paciente).**



# CLASIFICACIÓN DE LAS IDP





## CLASIFICACIÓN DE LAS IDP

**195 IDP**

- **IDP DE TIPO HUMORAL (Anticuerpos)**
- **IDP DE TIPO CELULAR Y COMBINADAS (DÉFICIT CÉLS T)**
- **ALTERACIÓN EN EL NÚMERO Y FUNCIÓN DE LOS FAGOCITOS**
- **DÉFICIT DE COMPLEMENTO**
- **DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA**
- **ALTERACIONES AUTOINFLAMATORIAS**
- **ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y INMUNODISREGULACIÓN**
- **OTRAS IDP BIEN DEFINIDAS**

February 19, 2009, 5:46 PM

Logged in: Dr. Pere Soler Palacin, Member | [Log Out](#) | [Profile](#)

- [Home](#)
- [Contact ESID Webmaster](#)

### ESID Society

- [ESID Board & Constitution](#)
- [The President's Corner](#)
- [News, Documents, Reports](#)
- [ESID Biennial Meetings](#)
- [Scientific Meetings](#)
- [Documenting Centers](#)
- [Other Databases & Links](#)

### ESID Working Parties

- [Bone Marrow Transplantation & Gene Therapy](#)
- [Clinical](#)
- [Education](#)
- [Genetics](#)
- > [Registry](#)**
- [ESID Juniors](#)
- [PID Care in Development](#)

### ESID Members

- [ESID Members & Membership](#)
- [ESID Newsletter](#)
- [ESID Forum](#)
- [Publications in PID](#)
- [Protocols](#)

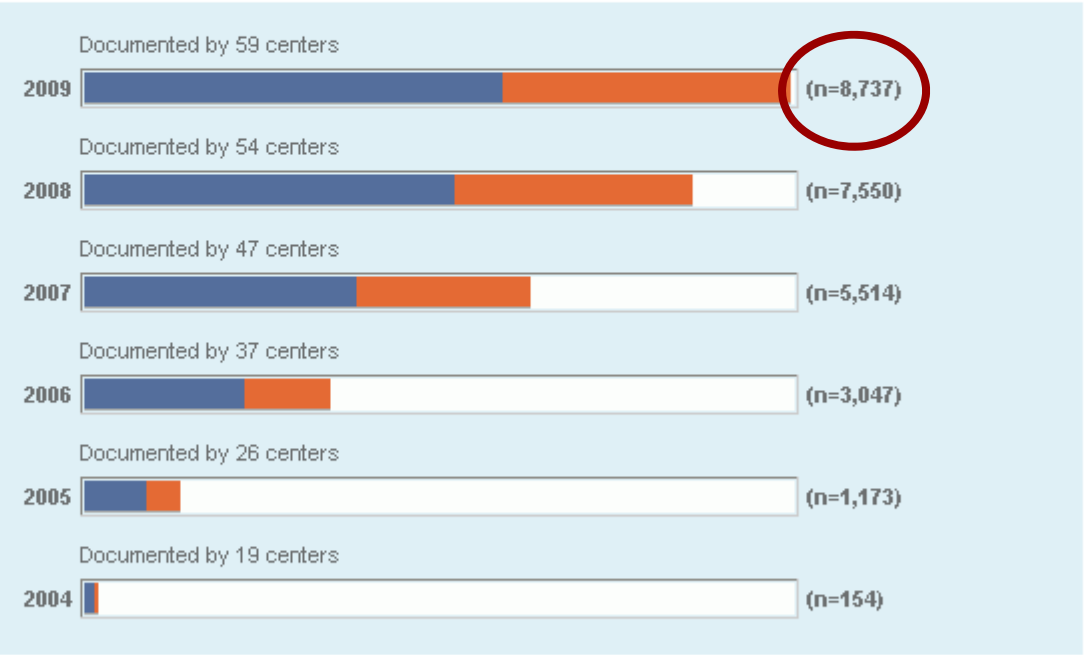
## > Registry

[Back to 'Registry' index](#)

- Number of patients**
- [Diagnosis](#)
- [Documenting Centers](#)
- [Additional statistics](#)

### >> Total number of patients (January 30th, 2009)

Registered in the ESID database by [ESID documenting centers](#).



#### Distribution between the sexes:

- Male
- Female
- Unknown

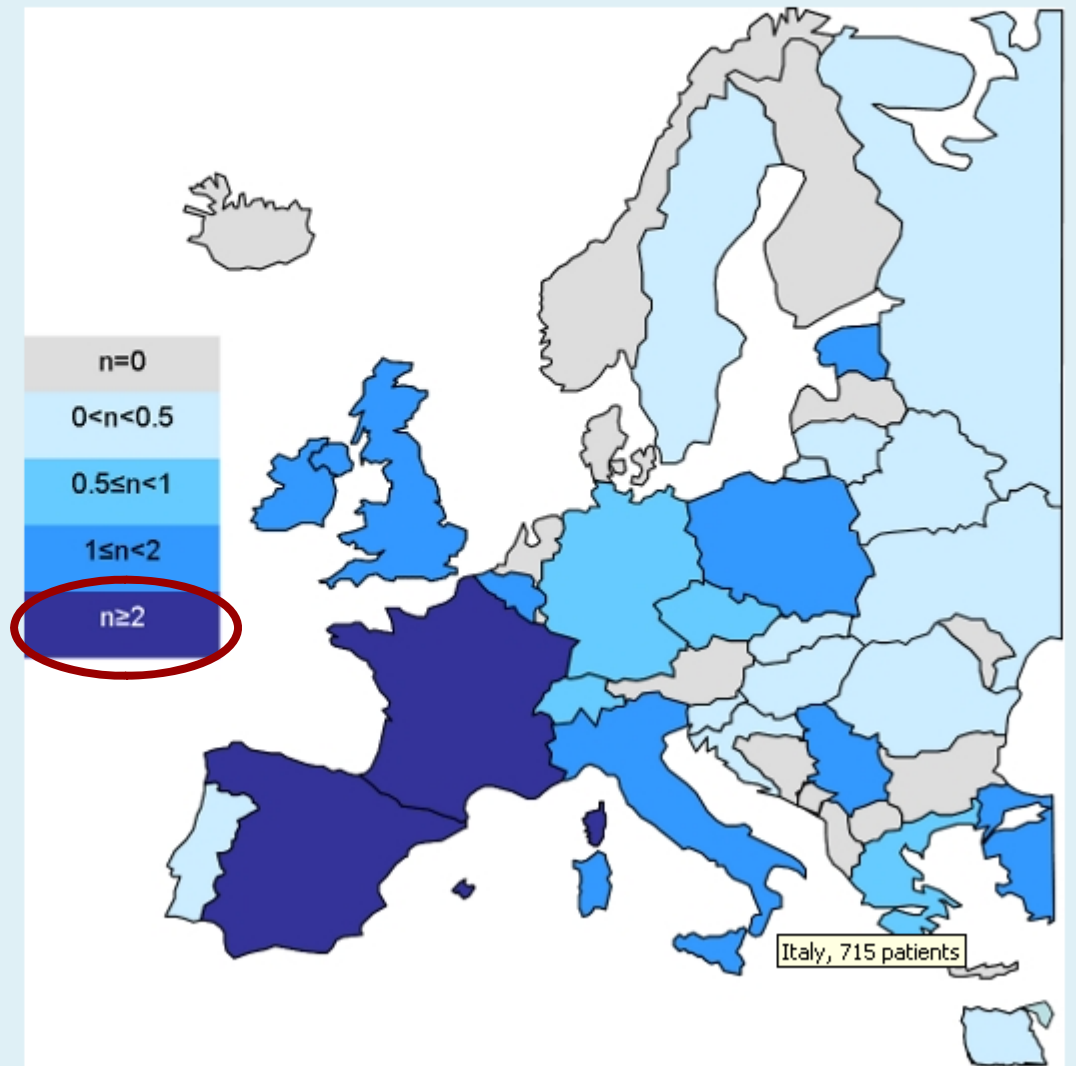
#### Registration progress by countries

Registered patients (n) per 100.000 inhabitants

- [ESID Forum](#)
- [Publications in PID](#)
- [Protocols](#)
- [Jobs in PID](#)
- [Funding](#)

### Registration progress by countries

Registered patients (n) per 100,000 inhabitants  
(Move mouse over map for more details)



- ESID Society**
- ESID Board & Constitution
- The President's Corner
- News, Documents, Reports
- ESID Biennial Meetings
- Scientific Meetings
- Documenting Centers
- Other Databases & Links

- ESID Working Parties**
- Bone Marrow Transplantation & Gene Therapy
- Clinical
- Education
- Genetics
- > **Registry**
- ESID Juniors
- PID Care in Development

- ESID Members**
- ESID Members & Membership
- ESID Newsletter
- ESID Forum
- Publications in PID
- Protocols
- Jobs in PID
- Funding

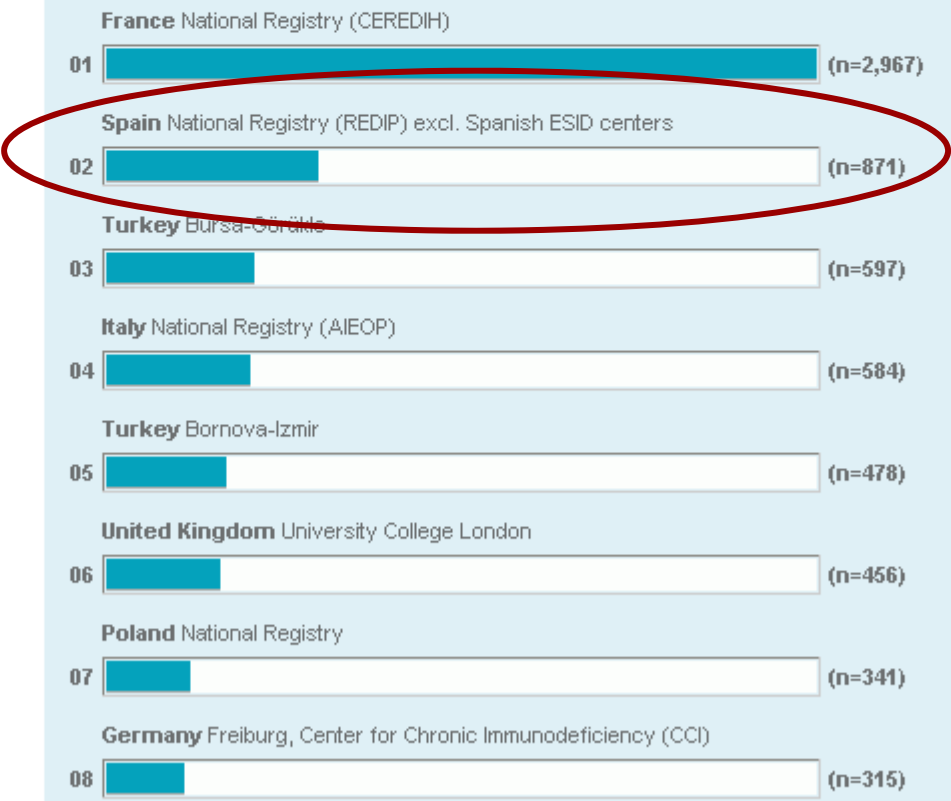
**Number of patients** | **Diagnosis** | **Documenting Centers** | **Additional statistics**

Selected year:

### >> Number of patients per documenting center

Ranking of all documenting centers regarding their absolute number of patients.

2009



- [ESID Biennial Meetings](#)
- [Scientific Meetings](#)
- [Documenting Centers](#)
- [Other Databases & Links](#)

**ESID Working Parties**

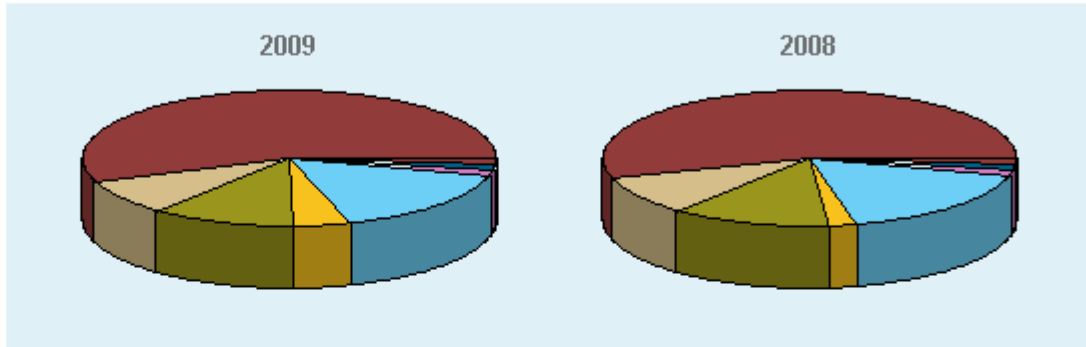
- [Bone Marrow Transplantation & Gene Therapy](#)
- [Clinical](#)
- [Education](#)
- [Genetics](#)
- > Registry**
- [ESID Juniors](#)
- [PID Care in Development](#)

**ESID Members**

- [ESID Members & Membership](#)
- [ESID Newsletter](#)
- [ESID Forum](#)
- [Publications in PID](#)
- [Protocols](#)
- [Jobs in PID](#)
- [Funding](#)

» Major Immunodeficiency Groups

ESID members can view the distribution on the single diseases by logging in with their website user name and password.



Diagnosis:	2009:	2008:
Predominantly Antibody Disorders	55.55% (n=4,853)	54.81% (n=4,138)
Predominantly T-Cell Deficiencies	8.29% (n=724)	9.13% (n=689)
Phagocytic Disorders	11.41% (n=997)	12.62% (n=953)
Complement Deficiencies	4.62% (n=404)	2.09% (n=158)
Other well defined PIDs	16.14% (n=1,410)	17.38% (n=1,312)
Autoimmune & immunedysregulation syndromes	1.33% (n=116)	1.40% (n=106)
Autoinflammatory syndromes	1.14% (n=100)	1.01% (n=76)
<input type="checkbox"/> Unclassified PIDs	1.52% (n=133)	1.56% (n=118)
<b>Total number of patients:</b>	<b>100.00%</b> (n=8,737)	<b>100.00%</b> (n=7,550)

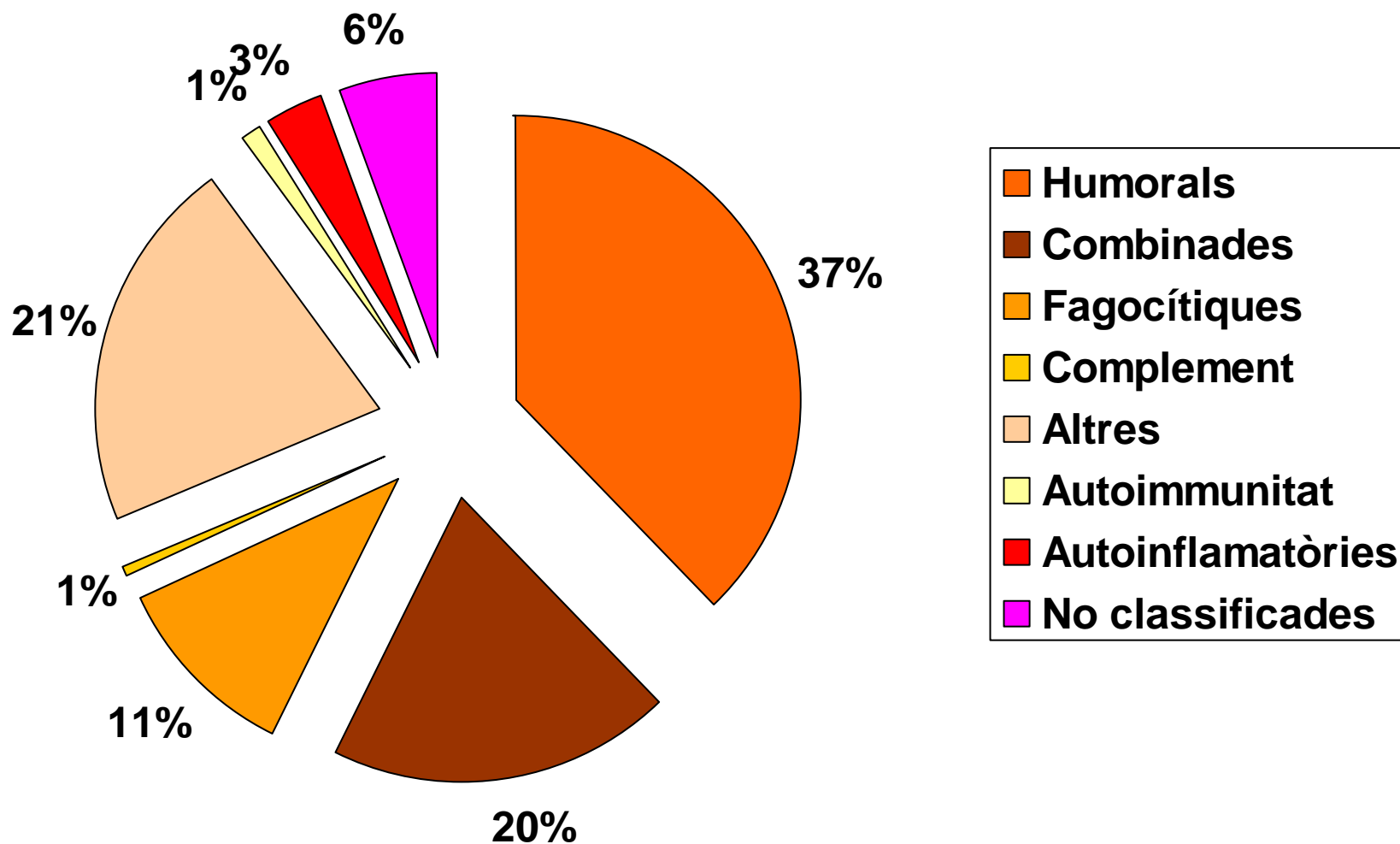
TOP ▲

» Classification of Immunodeficiency Diseases

Diagnosis:	2009:	2008:
------------	-------	-------

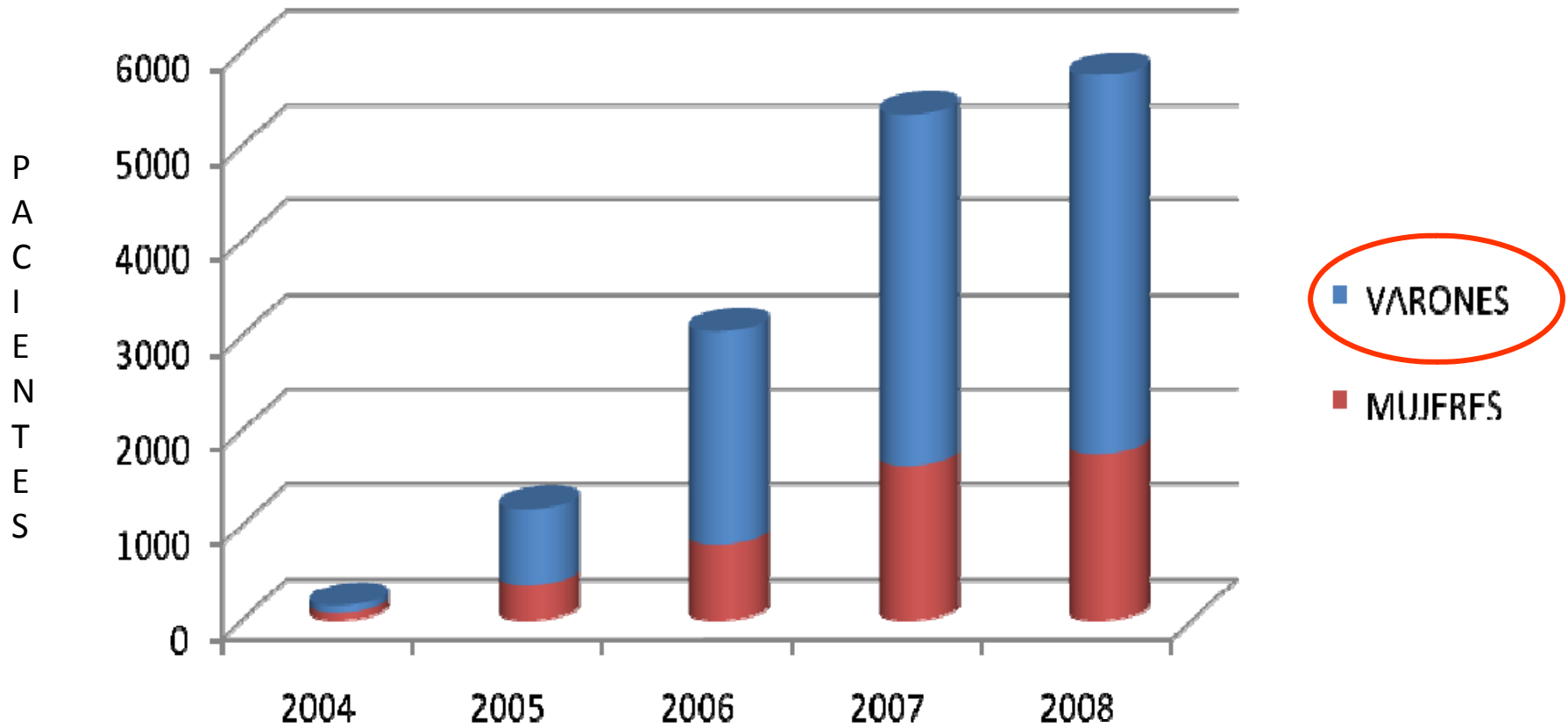


## DISTRIBUCIÓ PER GRUPOS HUVH





# REGISTRO EUROPEO DE IDP

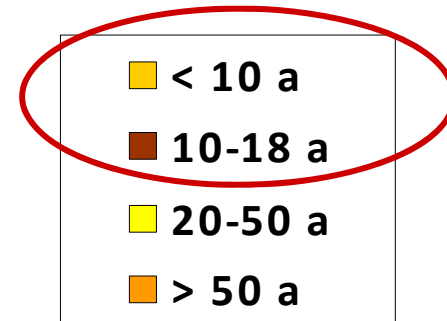
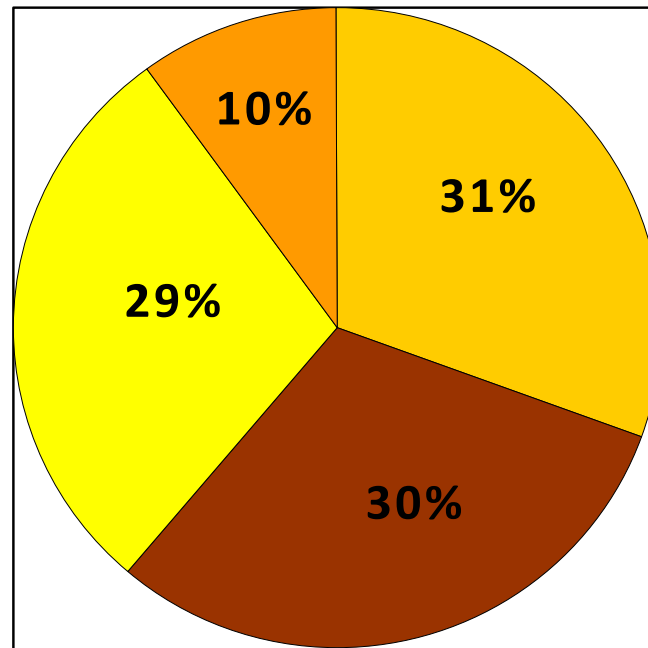


Distribución por sexos



# REGISTRO EUROPEO DE IDP

## Distribución por edad





# Pacientes IDP Hosp. Vall d'Hebron (1975-2008)

Immunodeficiencia común variable	25
Déficit Ig G2	3
Déficit Ig A	46
Enf Bruton	4
Hiper Ig M	2
Wiskott-Aldrich	4
Sd Di George	24
Enfermedad Granulomatosa Crónica	10
Neutropenia congénita severa	2
Neutropenia cíclica	1
SCID	35
IPEX	1
Déficit receptor IL 12 Beta 1	3
HIDS	3
FMF	1
ALPS	1
Hipoganmaglobulinemia transitoria	1
Hipogammaglobulinemia no filiada	7
Deficit C2	1
XLP	1
Otros	3
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>





# **SOSPECHA DE IDP**

## **Signos de alarma**



## SOSPECHA DE IDP: Signos de alarma (1)

<b>1</b>	<b><math>\geq 8</math> OMA en un año</b>
<b>2</b>	<b><math>\geq 2</math> neumonías (confirmadas radiológicamente) en un año</b>
<b>3</b>	<b><math>\geq 2</math> sinusitis en un año</b>
<b>4</b>	<b><math>\geq 2</math> infecciones tejidos profundos en un año o de localización no habitual</b>
<b>5</b>	<b>Infecciones recurrentes cutáneas profundas o abscesos viscerales</b>
<b>6</b>	<b>Necesidad frecuente de usar antibioterapia endovenosa para curar infecciones</b>
<b>7</b>	<b>Infecciones por organismos no habituales u oportunistas</b>
<b>8</b>	<b>Historia familiar de inmunodeficiencias o infecciones recurrentes</b>

## SOSPECHA DE IDP: Signos de alarma (2)

<b>9</b>	<b>Retraso ponderoestatural</b>
<b>10</b>	<b>2 o más meningitis o infecciones graves</b>
<b>11</b>	<b>Fenómenos autoinmunes frecuentes</b>
<b>12</b>	<b>Muguet o candidiasis cutánea en paciente mayor de un año</b>
<b>13</b>	<b>Rasgos dismórficos asociados a infecciones frecuentes</b>
<b>14</b>	<b>Infecciones postvacunales en vacunas a virus vivos</b>
<b>15</b>	<b>Retraso en la caída del cordón umbilical (&gt; 4 semanas de vida)</b>
<b>16</b>	<b>Ig E &gt; 2000 UI/L sin otra causa aparente (sobre todo con afectación cutánea e infecciones de repetición)</b>
<b>17</b>	<b>Aftas orales recurrentes</b>
<b>18</b>	<b>Fiebre con sospecha de periodicidad</b>
<b>19</b>	<b>Bronquiectasias sin causa aparente</b>



# DIAGNÓSTICO DE LAS IDP



# DIAGNÓSTICO DE LAS IDP

**HISTORIA FAMILIAR**

**EXPLORACIÓN FÍSICA**

**EDAD COMIENZO INFECCIÓN**

**PRUEBAS DE LABORATORIO**



# DIAGNÓSTICO DE LAS IDP

## HISTORIA FAMILIAR

- **Consanguinidad**
- **Varones fallecidos en primera infancia**





# DIAGNÓSTICO DE LAS IDP

## EXPLORACIÓN FÍSICA

<b>Eczema , petequias</b>	<b>Wiskott-Aldrich</b>
<b>Telangiectasias (conjuntiva, pabellón auricular)</b>	<b>Ataxia-telangiectaxia</b>
<b>Fenotipo peculiar (implantación baja pabellones auriculares, úvula bífida) y cardiopatía congénita</b>	<b>Sd Di George</b>
<b>Gingivitis, enfermedad periodontal</b>	<b>Alt. de la fagocitosis</b>
<b>Microcefalia, “bird face” , frente pequeña retrognatia, filtrum largo.</b>	<b>Sd Nijmegen</b>
<b>Eccema desde el nacimiento (Palmas, plantas)</b>	<b>Sd Omenn</b>
<b>Albinismo, nistagmus, fotofobia</b>	<b>Sd Chediak-Higashi</b>
<b>Abscesos cutáneos, retraso caída dientes</b>	<b>Sd Hiper Ig E</b>



Síndrome Omenn



Ataxia Telangiectasia



Síndrome de Di George





Síndrome Hiper Ig E





Sd Chediak-Higashi



microcefalia, "bird face" , frente  
pequeña, micrognatia/retrognatia,  
filtrum largo

**Nijmegen breakage  
syndrome**





# DIAGNÓSTICO DE LAS IDP

## EDAD COMIENZO INFECCIÓN

- Casi desde el nacimiento o en los primeros meses: IDP celular y combinada grave.
- A los 5-6 meses: IDP humorales (cuando dejan las Igs maternas de estar presentes).
- > 4 años: Dx déficit de Ig A
- Cualquier edad: Inmunodeficiencia común variable





# **PRUEBAS DE LABORATORIO Y VALORES DE REFERENCIA**



# PRUEBAS DE LABORATORIO

## FUNCIÓN FAGOCITARIA

### INMUNIDAD HUMORAL (Linf B)

1. Niveles Igs
2. Respuesta vacunal (> 2 a)
3. Inmunofenotipo (número Linf B)
4. Respuesta vacunal específica tras vacunación (Hib/23v pneumococo)
5. Producción *in vitro* de Igs en respuesta a mitógenos
6. AMO: evaluar maduración Linf B

1. Número neutrófilos
2. Función oxidativa (citometría de flujo)
3. Expresión CD18
4. Morfología neutrófilos

## COMPLEMENTO

### INMUNIDAD CELULAR

1. Inmunofenotipo (número Linf T y céls NK)
2. Respuesta proliferativa molecular de linfocitos... (Southern, Northern y Western blot)
3. Hipersensibilidad celular retardada
4. Estudio (FISH) deleción 22q11 y 10q11
5. Citotoxicidad NK
6. Estudio enzimático (ADA, PNP)

### ESTUDIOS MAS AVANZADOS

1. CH50 ( actividad total)  
2. Cuantificación de los componentes por separado



## VALORES DE REFERENCIA

Niña 10 meses: **Sana**

### Immunoglobulines

Pla-Immunoglobulina G

354

mg/dL

196.0 - 1045.0

Pla-Immunoglobulina A

83

mg/dL

8.1 - 90.0

Pla-Immunoglobulina M

\*

146

mg/dL

40.0 - 140.0

Niño 10 años: **IDCV**

### Immunoglobulines

Srm-Immunoglobulina G

\*

439

mg/dL

700.0 - 1600.0

Srm-Immunoglobulina A

73

mg/dL

45.0 - 230.0

Srm-Immunoglobulina M

\*

33

mg/dL

40.0 - 230.0



## VALORES DE REFERENCIA

	<b>Ig G (mg/dL)</b>	<b>Ig A (mg/dL)</b>	<b>Ig M (mg/dL)</b>
<b>RN (término)</b>	<b>610 - 1.540</b>	<b>1 - 4</b>	<b>6 - 30</b>
<b>3 MESES</b>	<b>170 - 560</b>	<b>5 - 50</b>	<b>30 - 100</b>
<b>6 MESES</b>	<b>200 - 670</b>	<b>8 - 70</b>	<b>30 - 100</b>
<b>1 AÑO</b>	<b>330 - 1.160</b>	<b>10 - 100</b>	<b>40 - 170</b>
<b>2-6 AÑOS</b>	<b>400 - 1.100</b>	<b>10 - 160</b>	<b>50 - 180</b>
<b>7-12 AÑOS</b>	<b>600 - 1.230</b>	<b>30 - 200</b>	<b>50 - 200</b>
<b>ADULTOS</b>	<b>700 - 1600</b>	<b>70 - 400</b>	<b>40 - 230</b>



# VALORES DE REFERENCIA

	RN término	1-2m	2-5m	5-9m	9-15m	15-24m	2-5a	5-10a	10-16	Adultos
<b>LINFCITOS TOTALES</b>	4.100 (2.200-6.900)	6.700 (4000-11.300)	5.900 (3.900-8.600)	6000 (4000-9000)	5.500 (3.100-8.700)	5600 (3.400-8.900)	3.300 (2.300— 5.600)	2.800 (1.600-4.300)	2.200 (1.300-3000)	1.800 (1.100-2.500)
<b>LINFCITOS T (CD3<sup>+</sup>)</b>	2.500 (1.100-4.200)	4.600 (2.800-6.500)	3.600 (2.400-5.600)	3.800 (2.700-6.100)	3.400 (1.800-5.900)	3.500 (2.200-5.500)	2.300 (1.400-3.600)	1.900 (1.100-2.800)	1.500 (1.000-2.000)	1.200 (700-1.900)
<b>LINFCITOS T(CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>)</b>	1.800 (800-2.900)	3.500 (2.100-4.900)	2.500 (1.600-4.200)	2.800 (1.700-4.100)	2.300 (1.300-4.100)	2.200 (1.100-3.600)	1.300 (700-2000)	1000 (500-1.800)	800 (500-1.300)	700 (400-1.300)
<b>LINFCITOS T(CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)</b>	800 (300-1800)	1000 (500-1.600)	1000 (700-1.500)	1.100 (700-1.800)	1.100 (500-1.600)	1.200 (500-1.800)	800 (500-1.400)	800 (400-1.200)	400 (300-800)	400 (200-700)
<b>LINFCITOS B(CD19<sup>+</sup>)</b>	500 (200-1000)	1000 (300-1700)	1.300 (800-2.600)	1.300 (800-2.200)	1.400 (700-2.400)	1.300 (900-2.500)	800 (400-1.500)	500 (300-700)	300 (200-500)	200 (100-400)
<b>CÉLULAS NK (CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>CD16)</b>	800 (200-1800)	500 (300-800)	300 (200-900)	300 (200-800)	400 (200-900)	400 (100-1.100)	400 (100-700)	300 (100-600)	300 (100-700)	300 (100-400)



## **3 TIPOS DE IDP**

**IDCG, IDCVC Y EGC**



# CLASIFICACIÓN DE LAS IDP

**IDCV**

➤ IDP DE TIPO HUMORAL (anticuerpos)

➤ IDP DE TIPO **IDCG** (CIT CÉLS T)

➤ IDP COMBINADAS

**EGC**

➤ ALTERACIÓN EN EL NÚMERO Y FUNCIÓN DE LOS FAGOCITOS

➤ DÉFICIT DE COMPLEMENTO

➤ DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA

➤ ALTERACIONES AUTOINFLAMATORIAS

➤ OTRAS IDP BIEN DEFINIDAS



# **IMMUNODEFICIÈNCIA COMBINADA GRAVE (IDCG o SCID)**





# IDCG

- ✘ Grave Fatal antes del año de vida
- ✘ Combinada Alteración T y B
- ✘ Incidencia 1:30 - 50000 NN vivos



# IDCG. EF al diagnóstico

- Lactante de < 3m desnutrido, caquéctico
- Candidiasis oral y/o del pañal.
- Infección viral GI, infección pulmonar (PJ)
- **Ausencia de amígdalas, ganglios o timo.**
- Rash, Linfadenopatias, hepatosplenomegàlia



**Materno-fetal GvHD** oculto (en el 50%)

Paso transplacentario de LT maternos

SCID T-B- o T-B+.

Clínicamente como GvHD.

A veces eosinofília y  $\uparrow$  Ig E

**Identificación de LT maternos:**

Quimerismo XX / XY.

Linfocitotoxicidad. Tipaje HLA.

Tipaje molecular. Microsatèlites.







# IDCG

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Linfopenia

Linfopenia T (CD4, CD8)

↓ Func linfoproliferativa (PHA)

↓ Igs (atención a 'cifras límite', IgG maternas).

## CLASIFICACIÓN

**T- B- NK -**

Dèficit de ADA.  
Disgenèsia reticular

**T- B - NK +**

Dèficit de RAG 1, RAG 2  
Síndrome de Omenn.  
SCID Navajo.

**T+ B +**

Dèficit de IL-2.  
Dèficit de ZAP-70

**T - B + NK -**

SCID ligada a X  
Dèficit de JAK3.  
Dèficit de PNP.

**T - B+ NK +**

Dèficit de IL-7R alfa.  
Dèficit de CD3 gamma.



# Recordar...

Linfopenia y mala respuesta a PHA en menor de  
3-6 meses:

**SIEMPRE PENSAR EN IDC G!**

**EMERGENCIA PEDIÁTRICA!**



# TRATAMIENTO

- **TPH** (exitoso en 80 - 90% de casos)
- Protocolos específicos IDCG.
- Mayor supervivencia si  $< 6$  s de vida.



**IMMUNODEFICIENCIA COMÚN  
VARIABLE (IDCV)  
y otras  
hipogammaglobulinemias...**



# Hipogammaglobulinemia

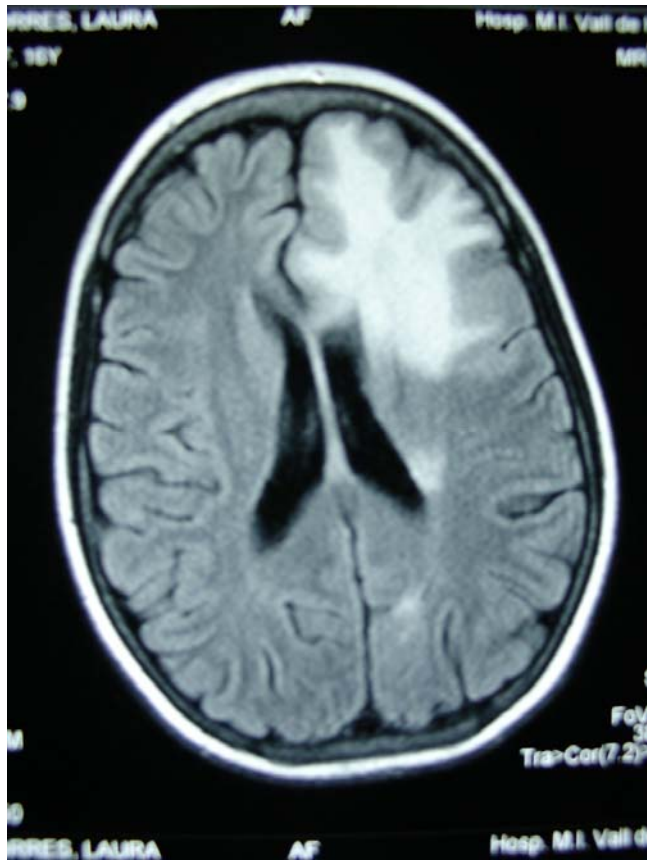
Espectro de síndromes con deficiencia de Ac:

Síndromes mayores:

- ✦ **IDCV**
- ✦ Agammaglobulinemia ligada a X (Bruton)
- ✦ Dèficit selectivo de IgA
- ✦ Dèficit de subclasses de IgG
- ✦ Dèficit específic de producció de anticuerpos



# Immunodeficiencia común variable



# Enfermedad de Bruton





# Estudio de la hipogammaglobulinemia

- Evaluar la respuesta a vacunas y subclases de Ig G (si >2 años de edad) .
- Descartar causas secundarias de **hipogammaglobulinemia**.

<p><b>Secundario a fármacos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antipalúdicos</li> <li>Captopril</li> <li>Carbamazepina</li> <li>Glucocorticoides</li> <li>Fenclofenaco</li> <li>Sales de oro</li> <li>Penicilamina</li> <li>Fenitoina</li> <li>Sulfasalazina</li> </ul>	<p><b>Alteraciones Genéticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ataxia Telangiectasia</li> <li>Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID) formas autosómicas y ligadas a X</li> <li>Inmunodeficiencia Hiper Ig M</li> <li>Déficit de Transcobalamina II e hipogammaglobulinemia</li> <li>Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X</li> <li>Enfermedad linfoproliferativa ligada X (asociada a VEB)</li> <li>Algunas enfermedades metabólicas</li> <li>Anomalías cromosómicas: delección 18q-, monosomía 22, trisomía 8 y 21</li> </ul>
<p><b>Enfermedades Infecciosas</b></p> <p>HIV, Infecciones congénitas: rubéola, CMV, <i>Toxoplasma gondii</i>, VEB</p>	<p><b>Procesos neoplásicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucemia linfocítica crónica</li> <li>Inmunodeficiencia con Timoma</li> <li>Linfoma no Hodgkin</li> <li>Linfoma de células B</li> </ul>
<p><b>Enfermedades sistémicas</b></p> <p>Hipercatabolismo aumentado (distrofia miotónica tipo 1 y 2), pérdida excesiva de inmunoglobulinas (Síndrome nefrótico, quemaduras, diarrea, linfangiectasias)</p>	<p><b>Fibrosis quística</b></p>



# ¿Qué es la IDCV?

- Síndrome de déficit de anticuerpos
- Primera descripción en una mujer en 1953.
- Clínica heterogénea
- Epidemiología:

1 / 25.000 Raza caucàsica.

1 / 100.000 Japoneses.

Hombres = Mujeres



# IDCV (ESID 2004)

## Probable

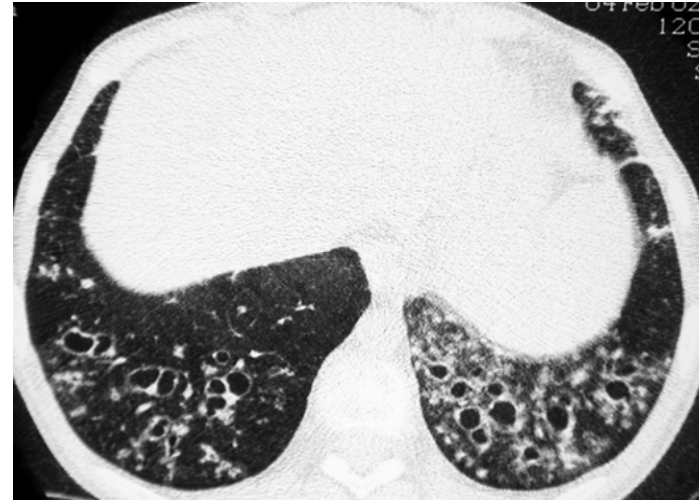
Male or female patient who has a marked **decrease** (at least 2 SD below the mean for age) in **two out of three** of the major isotypes (IgM, IgG and IgA) and fulfills **all** of the following criteria:

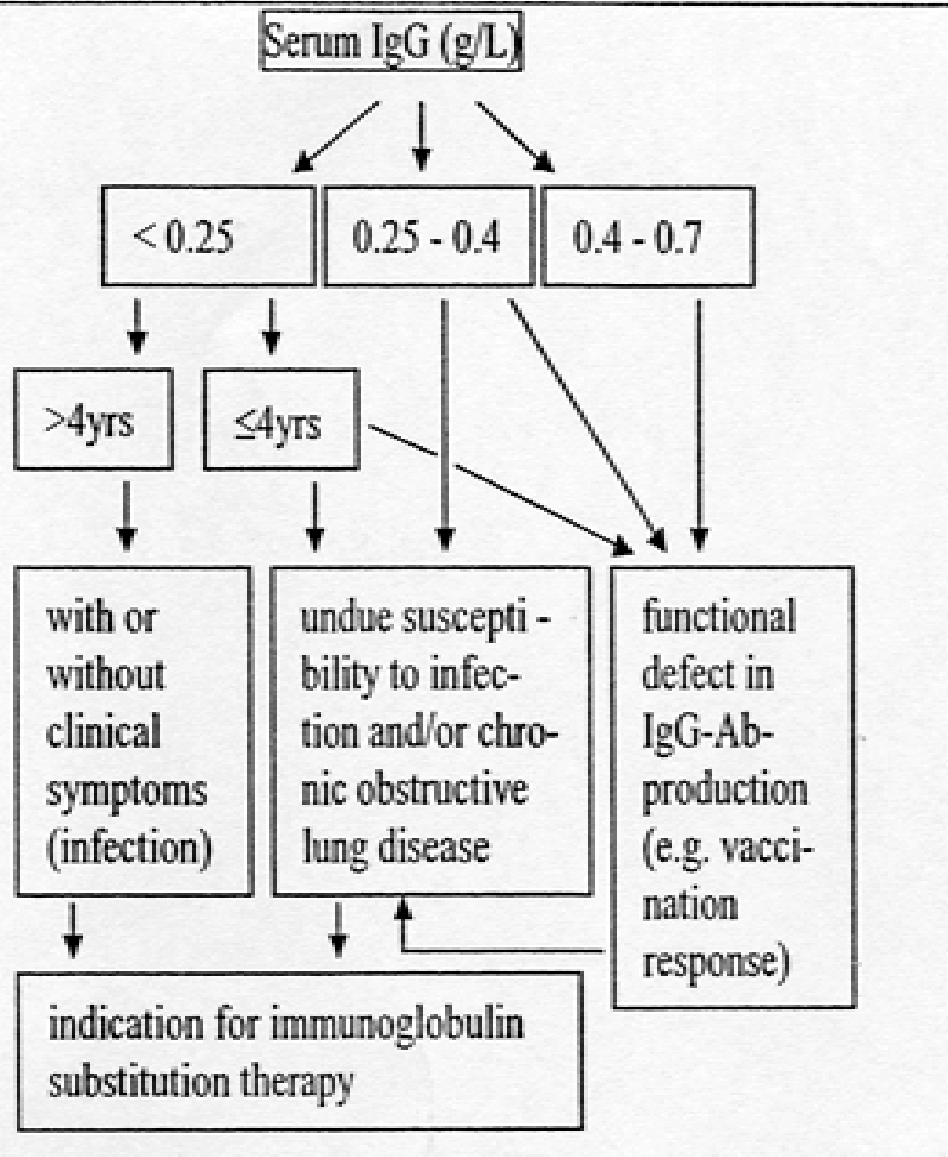
- 1) Onset of immunodeficiency at **greater than 2 years** of age
- 2) Absent isohemagglutinins and/or **poor response to vaccines**
- 3) Defined **causes of hypogammaglobulinemia** have been **excluded**

# Indicaciones de tratamiento en IDCV

Basado en :

- Clínica.
- Cifras de IgG.
- Respuesta vacunal.
- Presència de bronquiectasias (TC) o malabsorció important (biopsia).





**Figure:** Indication for immunoglobulin substitution therapy relative to the severity of the hypogammaglobulinemia (i.e. decreased IgG) in patients with primary antibody deficiency





# Tratamiento IDCV

- Gammaglobulina endovenosa (400 mg/Kg) cada 21-28 días.
- Mantener IgG > 600-800 mg/dl.
- Antibioticoterapia precoz.
- No utilidad de las vacunas.
- Gammaglobulina subcutánea !!!





# Tratamiento con GGSC en Pacientes Pediátricos IDCV en nuestro centro.





# GGSC

- ✘ La Gammaglobulina inespecífica intravenosa (GGIV) constituye el tratamiento estándar para las IDP de tipo humoral
- ✘ La **terapia por vía subcutánea (GGSC)** supone una eficacia similar y posibilidad de autoadministración en domicilio.
- ✘ Esta terapia **no había sido utilizada hasta la actualidad en nuestro país** (amplia experiencia en países vecinos)



# Resultados

- ✘ 18 pacientes entre 2 y 26 años afectados de IDCV, AGLX y déficit de producción de Ac's que recibían tratamiento periódico con GGIV.
- ✘ Se han mantenido cifras correctas de IgG plasmática sin complicaciones infecciosas durante este periodo
- ✘ Los efectos secundarios **locales** han sido frecuentes pero leves y autolimitados. Ausencia de reacciones adversas sistémicas.
- ✘ Valoración muy favorable por parte de los pacientes.



# siones

Alternativa válida para pacientes  
o:

ida

hospital

- Reducción de costes sanitarios

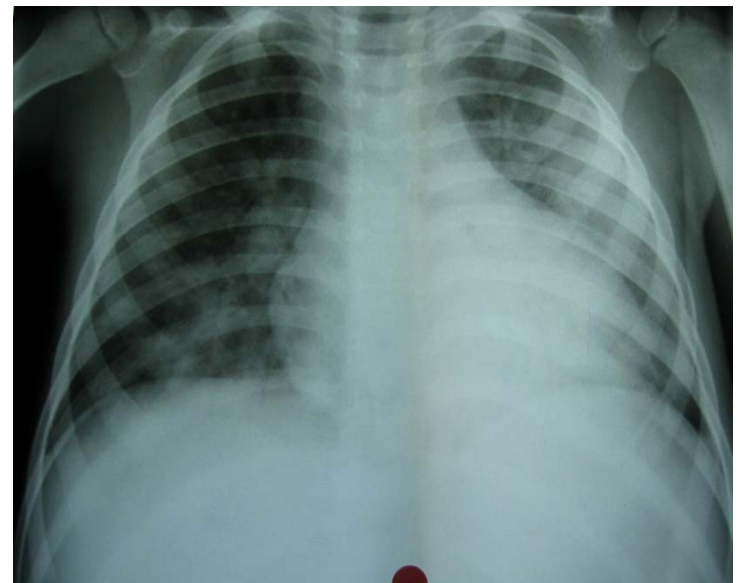
✘ Los valores de IgG plasmática  
a la administración por vía IV.

✘ Los efectos secundarios **locales**  
autolimitados.





**ENFERMEDAD  
GRANULOMATOSA  
CRÓNICA  
(EGC)**





# EGC

- Alteración de la capacidad oxidativa de granulocitos (complejo NADPH oxidasa)
- **Incapacidad para eliminar ciertos gérmenes**
- 60-70% ligado a X (gen CYBB)
- Pueden afectarse mujeres (formas AR)
- Incidencia 1: 200.000



# EGC. Clínica

- Adenitis bacteriana grave, abscesos (hepático...) u osteomielitis.
- Obstrucción urinaria o intestinal (**granulomas!!**)
- Poca predisposición infección virus y desarrollo de neoplasias

**Catalasa positivo** (*Staphylococci*)  
y **hongos** (*Aspergillus sp*)





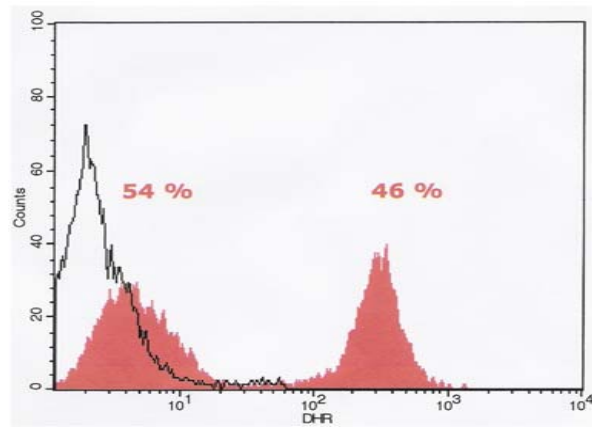
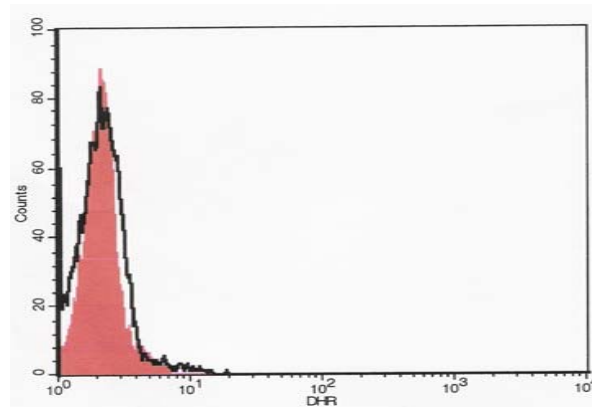
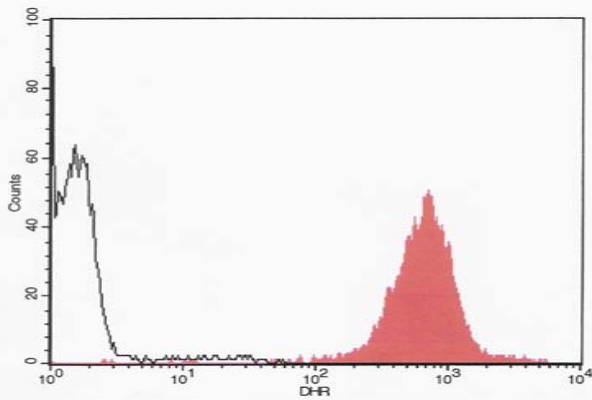
- DX: TEST OXIDACIÓN (Citometría de flujo)
  
- **TPH** (indicaciones concretas)
  
- PX: **Cotrimoxazol**  
**Itraconazol**
  
- IFN gamma (individualizado)

## Estudio de la capacidad oxidativa mediante CMF y DHR :

1 - Estudio control normal

2 - Ausencia de capacidad oxidativa.  
DIAGNOSTICO EGC.

3 - Dos poblaciones de neutrófilos con distinta capacidad oxidativa :  
PORTADORAS DE LA FORMA LX





En todo paciente con adenopatías  
abscesificadas que drenan  
espontáneamente, hay que pensar  
en ...**EGC**



# TRATAMIENTO DE LAS IDP



## TRATAMIENTO DE LAS IDP

- ✓ **Gammaglobulina**
- ✓ **Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)**
- ✓ **Terapia génica**



## ✓ Gammaglobulina

- **INDICACIONES:** Inmunodeficiencia humoral grave y casos seleccionados de deficiencias parciales
- **VIAS DE ADMINISTRACIÓN:** IV, SC
- **MODO ACCIÓN:** neutralización de virus, modulación y potenciación de la respuesta inmune, potenciación de la fagocitosis.
- **EFFECTOS ADVERSOS (5-15%):** Cefalea, nauseas, vómitos



# “ IVIG infusion is not exactly like filling a car tank with petrol ”

## ADVERSE REACTIONS WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS

Mild	Moderate	Severe
Headache	Headache	Aseptic meningitis
Backache	Rashes	Acute renal failure
Nausea	Neutropenia	Cerebral infarction
Vomiting	Arthritis	Myocardial infarction
Diarrhea	Phlebitis	Hyperviscosity
Chills	Serum sickness	Thrombosis
Fever	Alopecia	Vasculitis
Shaking	Eczema	Hemolytic anemia
Flushing	Erythema multiforma	Disseminated intravascular coagulation
Hypertension	Leukopenia	Anaphylaxis reaction
Hypotension	Anaphylactoid reactions	
Tightness in the chest	Infusion site necrosis	
Shortness of breath		



# TRATAMIENTO DE LAS IDP

**Table I**

## **Immunodeficiencies that can be treated with SCIg or IVIg**

---

### **Antibody deficiencies**

X-linked agammaglobulinemia

Common variable immunodeficiency

Hyper-IgM syndrome

Functional antibody deficiencies

IgG subclass deficiencies with or without IgA deficiency  
(selected cases)

### **Combined deficiencies**

Severe combined immunodeficiency

Wiskott-Aldrich syndrome

Ataxia-telangiectasia

X-linked lymphoproliferative syndrome

---





### ✓ Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

- **OBJETIVO:** Restaurar en número y función las células hematopoiéticas, las células del sistema macrófago – monocito.
- **INDICACIONES :** IDP celular (Linf T) combinada o aislada  
Defectos en la fagocitosis
- **TIPO DE TRASPLANTE:** DNE vs MSD
- **FUENTE “STEM CELLS”:** Médula ósea  
Cordón umbilical  
Sangre periférica



# TRATAMIENTO DE LAS IDP

**Table II**

## **Indications of SCT IN PID**

---

**Severe Combined Immunodeficiency (SCID):** X-linked due to a defect in the cytokine receptor common gamma chain, AR due to a mutation in RAG1/2, JAK 3, ADA, IL7Ralfa,...

Other **Combined Immunodeficiencies (CID):** Omenn's Syndrome, ADA and PNP deficiency, HLA deficiency type II, Hyper-IgM due to defects in the CD40 Ligand or in the CD40

**Complex immunodeficiencies:** Wiskott-Aldrich Syndrome, Di George Syndrome

**Phagocyte disorders:**

Kostmann agranulocytosis, severe congenital neutropenia

Chronic granulomatous disease, Leukocyte Adhesion

Deficiency type I

X-linked lymphoproliferative syndrome, familial haemophagocytic

lymphohistiocytosis

Chediak-Higashi Syndrome, Griscelli Syndrome

IFN-gamma Receptor Deficiency type I

---



## ✓ Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

### ■ PRONÓSTICO:

- 1) Momento del TPH: precoz !!  
( < 3 meses en SCID y < 5 años en Wiskott-Aldrich)
- 2) Compatibilidad donante – receptor
- 3) Infecciones activas antes del TPH

- *El trasplante de Timo no es exactamente un TPH pero puede indicarse en algunos casos de Síndrome Di George completo*



## ✓ Terapia génica

“Cambio de un gen defectuoso o adición de un gen normal para corregir déficits funcionales en ciertas células”

- **PROCEDIMIENTO:** Uso de vectores (retrovirus, adenovirus...) para introducir el gen sano en la célula defectuosa
- **PROBLEMAS:** Posible activación de “proto-oncogenes” y desarrollo de Leucemia
- **¿PORQUE LAS IDP GRAVES SON CANDIDATAS A TERAPIA GÉNICA?:** Porque son causadas por defectos moleculares , debido a defectos genéticos (monogénicos), lo que origina un déficit funcional de las “stem cells”



Pneumólogo

Oncólogo

**Pediatra primaria**

Intensivista

Neonatólogo

**Immunólogo pediátrico  
Hospital de referencia**

Neurólogo

Infectólogo

Gastroenterólogo

Hematólogo

**Laboratorio  
Inmunología**

Alergólogo

Dermatólogo

ORL/Oftalmo

Genetista

Reumatólogo

Endocrinólogo

# ¿Y si el niño tiene bajas las defensas?

## Doce señales de sospecha de una Inmunodeficiencia Primaria

### Infecciones de Repetición



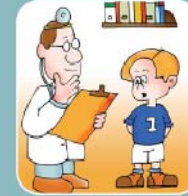
Más de 2 neumonías en un año (confirmada por radiografía)



Más de 2 sinusitis en un año



Más de 8 otitis medias en un año



2 o más meningitis o infecciones graves

### Enfermedades poco comunes



Infección por hongos en la boca después del primer año de vida



Infecciones por gérmenes que normalmente no producen enfermedades



Caida del cordón umbilical después de las 4 semanas de vida



Abscesos repetidos en la piel o en órganos internos

### Otros problemas



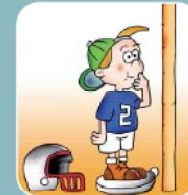
Necesidad tratamiento con antibióticos intravenosos para curar infecciones frecuentemente



Historia familiar de defectos inmunológicos



Complicaciones por vacunas con virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela)



Bajo peso y estatura a pesar de una alimentación adecuada

### IMPORTANTE

- Debemos pensar en las Inmunodeficiencia Primaria
- Un diagnóstico y tratamiento precoces son básicos para evitar complicaciones
- Encontrará más información en [www.aedip.com](http://www.aedip.com)