



Manejo del niño con infecciones cutáneas recurrentes: ¿cuándo sospechar una inmunodeficiencia?

ANDREA MARTÍN NALDA

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas Hosp. Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

ÍNDICE

- 1. PRIMERA VISITA
- 2. PATOLOGIAS (NO IDP) QUE PREDISPONEN A INFECCIONES CUTÁNEAS RECURRENTES
- 3. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS ASOCIADAS CON INFECCIONES DE REPETICIÓN
- 4. CONCLUSIONES





- FRECUENTE

+ FRECUENTE

Inmunodeficiencia primaria (IDP)

Otras causas:

Portador *S.aureus*, patología cutánea crónica EII...

PRIMERA VISITA

HISTORIA FAMILIAR

Una historia positiva puede sugerir ciertas IDP (XL/AR).

EDAD COMIENZO INFECCIONES

El inicio en la edad pediátrica puede sugerir un defecto fagocítico

PATOLOGÍA ASOCIADA

Considerar el estado de colonización por *S.aureus*, DA, DM, EII...

TIPO DE MICROORGANISMO

Micobacteria atípica: alteración vía INF gamma-IL12 <u>S.aureus</u>: EGC,HIES

OTRAS MANIFESTACIONES

Abscesos profundos: EGC Ausencia formación pus: LAD

PATOLOGIA A DESCARTAR EN LAS INFECCIONES CUTÁNEAS RECURRENTES (antes de considerar una IDP)

1. Colonización por Staphylococcus aureus



- 2. Diabetes mellitus (DM)
- 3. Hidradenitis supurativa
- 4. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

S.L.Johnston. Clinical immunology review series. An approach to the patient with recurrent superficial abscesses. Clinical and Experimental Immunology 2008,152.397-405

Colonización por Staphylococcus aureus

- 30-50% de los adultos. Sitios de colonización + frec: nariz, axilas, vagina, faringe
- Mayor tasa colonización : DM, hemodialisis, pacientes sometidos a cirugía...
- Infección cuando se altera la barrera cutánea: DA, trauma, picadura insecto...
- DX: frotis nasal, axilar y pliegues inguinales al paciente y toda su familia
- TTO: Pauta de descolonización (5 días) en el caso de **portadores** y de manera empírica en casos recurrentes.

Si a pesar de este tratamiento persiste la clínica y estamos ante un paciente portador, valorar la administración de **cotrimoxazol vía oral de manera profiláctica**

Tratamiento de portadores cutáneos de S.aureus

Régimen de descolonización (realizar durante 5 días):

- 1. Aplicar pomada de **Mupirocina** (**Plasimine®/Bactroban nasal®**) en ambas fosas nasales <u>cada 8 horas.</u> Después de cada aplicación, lavar las manos y desinfectarlas con Hibiscrub®.
- 2. Enjuagues con colutorio de Clorhexidina 0,1% (Lacer®, Oraldine con clorhexidina®,...) después de cada comida (3 veces al día).
- 3. Lavado diario de piel y cabello con **jabón antiséptico** (Germisdin® , Bacterisan®...).
- 4. Desinfección diaria de objetos personales y baño con limpiador que contenga solución alcohólica antimicrobiana
- 5. Cambiar y lavar diariamente (T^a mínima 60°C) toda la ropa, toallas y ropa de cama

Colonización por S. aureus meticilin resistente (SARM)

- Se realiza la misma pauta de descolonización
- En el caso de abscesos cutáneos por SARM, el mejor tratamiento sería clindamicina o cotrimoxazol (teniendo en cuenta que éste último no cubre bien el *Streptococcus pyogenes*) y desbridamiento quirúrgico si procede

Diabetes mellitus (DM)

- Poco frecuente en niños
- Causa de Inmunodeficiencia secundaria ¹: alteración función PMN (hiperglucemia), microangiopatia, neuropatía, hipogammaglobulinemia por sd nefrótico...
- Mayor incidencia de ciertas infecciones: bacteriemia por *Streptococcus* tipo B, tuberculosis y candidiasis mucocutánea
- TTO: control óptimo de la glucemia, extremar medidas de higiene...

¹ World Health Organization (WHO). Immunodeficiency: report of a WHO scientific group. Technical report series 630. Geneva: World Health organization, 1978.

Hidradenitis supurativa

- Inflamación-infección de glándulas apocrinas (axila, perineo...)
- Más frecuente en mujeres: 2:1 o 5:1
- Sobreinfección por *S.aureus* y *SPCN*
- TTO: drenaje quirúrgico exéresis completa, antibióticos, antisépticos tópicos, esteroides intralesionales, isotretionina...



EII (Enfermedad de Crohn)

- Manifestaciones cutáneas hasta en el 20% de los pacientes siendo lo mas frecuente el eritema nodoso y pioderma gangrenoso.
- Complicaciones: fístulas enterocutáneas → ABSCESOS CUTÁNEOS

¡IMPORTANTE UNA HISTORIA CLÍNICA COMPLETA!







Queilitis granulomatosa

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS ASOCIADAS CON INFECCIONES CUTÁNEAS RECURRENTES

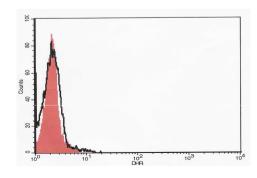
- 1. Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC)
- 2. Déficit de adhesión leucocitaria (LAD)
- 3. Enfermedad Mendeliana con susceptibilidad a infecciones por micobacterias
- 4. Neutropenia Congénita Grave
- 5. Síndrome de Hiper Ig E
- 6. Síndrome de Wiskott-Aldrich
- 7. Neutropenia cíclica
- 8. Déficit específico de granulocitos
- 9. Déficit de mieloperoxidasa

S.L.Johnston. Clinical immunology review series. An approach to the patient with recurrent superficial abscesses. Clinical and Experimental Immunology 2008,152.397-405

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

- 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

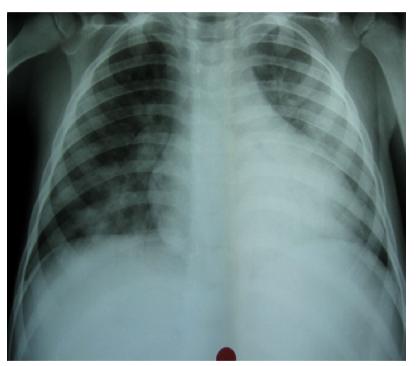
- Staphylococcus aureus
 Burkholderia
 (Pseudomonas) cepacia
 Serratia marcescens
 Nocardia spp
 Salmonella spp
 Aspergillus
 Candida
- Adenitis bacteriana grave, absceso perirrectal, absceso hepático, osteomielitis...
- Diagnóstico: test oxidación (citometría de flujo y DHR)



Ausencia de capacidad oxidativa. **DIAGNOSTICO EGC.**

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA





Cicatrices de linfadenopatías abscesificadas y neumonía de evolución tórpida en paciente con EGC.

Nuestra casuística (UPIIP 1999-2009)

Pacientes	Clínica al diagnóstico	Microorganismo aislado
1	Adenopatías abscesificadas	Staphylococcus. aureus
2	Adenopatías abscesificadas	S. aureus
3	Absceso cutáneo	Serratia liquefaciens
4	Adenopatías abscesificadas	Serratia marcescens
5	Neumonía	Rhodococcus equi
6	Neumonía	No
7	Aspergiloma cerebral	Aspergillus nidulans
8	Aspergilosis broncopulmonar	Aspergillus fumigatus
9	Aspergilosis broncopulmonar	Aspergillus fumigatus
10	Enteropatía inflamatoria Crohn-like	No
11	Gastroenteritis aguda grave	No
12	Aftas orales	No
13	Bacteriemia recurrente	Salmonella spp

EGC. TRATAMIENTO-PROFILAXIS

Trimetoprim/sulfametoxazol

- Activa frente a bacterias Gram- (Serratia y Burkholderia spp) y Staphylococcus
- Disminución demostrada de infecciones bacterianas graves y hospitalización.
- Minima afectación de la flora bacteriana intestinal

Itraconazol

- Actividad frente a *Aspergillus* spp
- Muy efectivo para prevenir infecciones superficiales y profundas por hongos

<u>Interferon - gamma (IFNγ)</u>

Controversia en su utilización

TPH/ Terapia génica

• Tratamiento curativo. Indicaciones concretas (en investigación).

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

Sospecharla en aquellos pacientes con infecciones recurrentes superficiales causadas por ciertos microorganismos (anteriormente comentados) y sobre todo si hay antecedente de infección de tejidos profundos, fúngica o formación de granulomas.

DÉFICIT DE ADHESIÓN LEUCOCITARIA (LAD)

- Enfermedades AR
- Déficit neutrofílico para migrar hacia los sitios de infección/inflamación.
- Diferentes tipos: LAD-1 (mas frecuente), LAD -2 y LAD-3
- Tratamiento exitoso con TPH
- Terapia génica en estudio

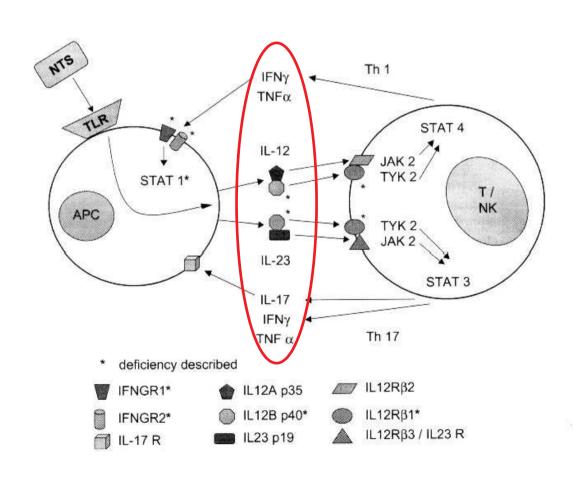
Onfalitis en paciente con déficit tipo LAD -1



DÉFICIT DE ADHESIÓN LEUCOCITARIA (LAD)

Tipo	Defecto molecular	Clínica
LAD-1	Déficit cadena común de las beta 2 integrinas (CD18)	Infecciones recurrentes cutáneas (S.aureus, bacilos gram negativos) déficit en la formación de pus y dificultad para la cicatrización; retraso en la caída del cordón, onfalitis, periodontitis recurrente
LAD-2	Ausencia de glicanos fucosilados en la pared celular: déficit de la proteina Sialyl lewis X	Infecciones recurrentes, retraso mental, fenotipo peculiar, Bombay blood fenotipo.
LAD-3	Alteración en la activación de integrinas en respuesta a citoquinas	Infecciones recurrentes, predisposición al sangrado

ENFERMEDAD MENDELIANA CON SUSCEPTIBILIDAD A INFECCIONES POR MICOBACTERIAS



ENFERMEDAD MENDELIANA CON SUSCEPTIBILIDAD A INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

- Susceptibilidad aumentada a infecciones diseminadas por micobacterias y Salmonella
- Mutación (recesiva) en cuatro genes que codifican: IFN-γR1,IFN-γR2,IL-12
 p40 ,IL-12Rβ1
- Fenotipo diferente según el defecto específico
- En el contexto de abscesos cutáneos recurrentes, esta entidad debe de tenerse en cuenta sobre todo en el caso de adenitis y fistulización cutánea después de la vacuna de la BCG o la fistulización de una linfadenopatia

ENFERMEDAD MENDELIANA CON SUSCEPTIBILIDAD A INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

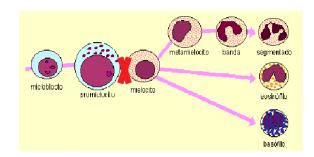


BCGitis



NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE

• Fallo medular primario: no maduración del promielocito a mielocito



- **Tipo de infección (primeros meses-años de vida):** celulitis, absceso perirrectal, peritonitis, estomatitis, meningitis, **ectima**
- **Gérmenes** : *S. aureus* y distintas especies de Burkholderia
- **Mutaciones**: gen ELA 2, factor crecimiento 11 y receptor del factor estimulante de colonias
- Evolución: posibilidad de transformación a mielodisplasia y leucemia mieloide aguda
- **Tratamiento:** G-CSF y en casos refractarios: TPH

NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE



SÍNDROME DE HIPER Ig E (HIES)

- Incidencia: Poco frecuente (primera descripción 1966)
- Clínica: Infecciones oportunistas y bacterianas. Eczema. Neumonia-Pneumatocele. Anomalias óseas y del tejido conectivo.
- Patogenia: Alteraciones en la transcripción de señales y kinasas celulares
- **Diagnóstico:** Clinica + **SCORE compatibles** y alteraciones inmunológicas (IgG, M e Ig A normales junto con una **IgE muy elevada**).
- Estudio genético: STAT3 (AD), TYK2 (AR)
- Tratamiento: Intensivo de los procesos infecciosos y de las complicaciones.
 GG ev para protección contra infecciones. Profilaxis con cotrimoxazol.
 No está indicado el TPH

SÍNDROME DE HIPER Ig E (HIES)

STAT3-Score:	Patient	DOB:	Scoring date:	Gender:
. ,				

	1	Points					
	Clinical findings	0	2	4	5	6	8
1.	Pneumonias (X-ray proven, total #)	none	1	2	-	3	>3
2.	Newborn rash	absent	-	present	-	***	-
3.	Scoliosis, max curve	<10°	10-14°	15-20°	7#	wi	>20°
4.	Pathologic fractures	none	-	1-2	-	44	>2
5.	Characteristic face	absent	mild	pa	present	in the second	-
6.	Gothic palate	absent	present	MR.	-	•	-

		Points	×	Scale	Scaled Points
1.	Pneumonias			0.222	
2.	Newborn rash			0.167	
3.	Scoliosis			0.042	
4.	Pathologic fractures			0.333	
5.	Characteristic face			0.333	
6.	Gothic palate			0.167	
	Total (Sum 1-6) Scaled Points		The second second second		

This score sheet is intended to help predict whether a patient already known to have serum IgE above 1000 IU/r mutation in STAT3. A total number of scaled points greater than 2.776 predicts a STAT3 mutation

SÍNDROME DE HIPER Ig E (HIES)



Lesiones cutáneas en paciente con HIES

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

- Incidencia: no se conoce la incidencia real. Poco frecuente. Ligado a X
- Clínica: petequias, hemorragias, eccema, infecciones de repetición, autoinmunidad...
- Patogenia: defectos en moléculas necesarias para la correcta función del citoesqueleto
- Diagnóstico: plaquetopenia con plaquetas pequeñas y no funcionantes y alteraciones inmunológicas (IgM baja; Ig G e Ig A normales) con mala respuesta a vacunas.
- Estudio genético: mutación gen WASP
- **Tratamiento:** si existe un donante familiar compatible debe realizarse el **TPH**. GG ev si hay infecciones bacterianas graves y en las formas con importante plaquetopenia.

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH



Lesiones eccematosas características de W-A.



Otras causas de infecciones cutáneas recurrentes menos frecuentes...

	Neutropenia ciclica	Déficit específico de granulocitos	Déficit de mieloperoxidasa
Herencia	AD		AR (17q23)
Etiologia	Alteración periódica en la maduración de células hematopoiéticas	Defecto quimiotáctico y microbicida independiente de la cadena oxidativa	Déficit de la enzima MPO en neutrófilos importante para la reacción oxidativa
Periodicidad	Si	No	No
Clínica	Neutropenia (3-6 d) cada 21d con posible afectación cutáneo- mucosa(estomatitis,celu- litis)	Infecciones cutáneas y respiratorias (S.aureus, Pseudomonas aeruginosa). Déficit en la formación de pus	Asintomaticos (95%). Si aparece clinica: Candidiasis recurrente
Diagnóstico	Constatar la neutropenia en los "brotes". AMO: stop en la maduración de neutrofilos. Mutación ELA2	Anomalia en los segmentos de granulocitos y déficit de transcobalamina y lactoferrina en suero. Confirmación con mutación gen CEBPE	Déficit enzimático detectado con solución benzidina +peróxido hidrógeno
Tratamiento	Px antibiótica/G-CSF en periodos de neutropenia	Profilaxis antibiótica	Profilaxis antifúngica

CONCLUSIONES

- La causa mas frecuente de infecciones cutáneas recurrentes, no es una IDP sino factores locales (Dermatitis atópica, portador de *S.aureus...*)
- Es importante una historia clínica completa para identificar otras manifestaciones sistémicas que nos orienten hacia un diagnóstico

MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN