

Inmunodeficiència comú variable en el paciente pediàtric

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Unitat de Pneumologia i Al·lèrgologia Pediàtriques
Unitat de Gastroenterologia, Hepatologia i Suport Nutricional Pediàtriques
Servei de Radiologia Pediàtrica
Servei de Farmàcia
Servei d'Immunologia
Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques
Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia



TÍTOL DOCUMENT	Inmunodeficiencia común variable en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Marzo 2019	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	2 de 10

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTOR/ES:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Martín	Nalda	Andrea	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Riviere		Jacques	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Segarra	Canton	Oscar	Facultatiu especialista	Unitat de Gastroenterologia, Hepatologia i Suport Nutricional pediàtriques
Moreno	Galdo	Antonio	Cap d'Unitat	Unitat de Pneumologia i Al·lèrgologia Pediàtriques
Coma	Muñoz	Anna	Facultativa especialista	Servei de Radiologia pediàtrica
Fernández	Polo	Aurora	Facultativa especialista	Servei de Farmàcia
Hernández	Gonzalez	Manuel	Cap de Servei	Servei d'Immunologia
Dapena	Díaz	Jose Luis	Facultatiu especialista	Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques
Campins	Martín	Magda	Cap de Servei	Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia
Fàbregas	Bofill	Anna	Psicòloga	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria



TÍTOL DOCUMENT	Inmunodeficiencia común variable en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Marzo 2019	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	3 de 10

BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

Este protocolo recoge de manera práctica las indicaciones para un correcto diagnóstico, tratamiento, seguimiento y medidas preventivas a tomar en el paciente en edad pediátrica afecto de una inmunodeficiencia común variable.

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Periodicidad prevista de revisión: cada 3 años o en caso de que aparezcan novedades que obliguen a su revisión y modificación.

1. JUSTIFICACIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades muy diversas, complejas y que en la mayoría de las ocasiones afectan a diferentes órganos y sistemas. Es muy importante un correcto diagnóstico así como un adecuado tratamiento y seguimiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

De todas las IDP, aquellas con un defecto en la producción de anticuerpos constituyen el grupo más numeroso y es en este grupo en el que se encuentra la inmunodeficiencia común variable (IDCV), la IDP sintomática más frecuente, de la cual se hablará en el presente protocolo.

No todas las IDP disponen de un tratamiento curativo (ej: trasplante de progenitores hematopoyéticos, terapia génica) y se consideran enfermedades crónicas (como es el caso de la IDCV) requiriendo controles médicos y exploraciones complementarias frecuentes para detectar y resolver las complicaciones que puedan aparecer para disminuir así la morbimortalidad.



TÍTOL DOCUMENT	Inmunodeficiencia común variable en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Marzo 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	4 de 10

2. OBJETIVO

Protocolización de las pruebas diagnósticas, profilaxis, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos con una IDCV. La [infografía](#) correspondiente a IDCV ofrece información de la enfermedad a paciente y familiares.

3. AMBITO DE ACTUACIÓN

Pacientes pediátricos (< 18 años) afectados de una IDCV controlados en nuestro centro.

Posteriormente, los pacientes serán transferidos a la Unidad de Inmunología de adultos según el correspondiente protocolo ([ver aquí](#)).

4. ACTIVIDADES, CONTENIDO DEL PROTOCOLO

4.1. DIAGNÓSTICO DE LA IDCV

Se basa en los criterios diagnósticos de la *European Society for Immunodeficiencies (ESID)* ([enlace](#)) y las pruebas determinantes para su diagnóstico son las concentraciones de inmunoglobulinas, la evaluación de la producción de anticuerpos y los linfocitos B de memoria.

Estos son los criterios diagnósticos utilizados en el registro de la ESID:

AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- Infecciones de repetición.
- Manifestaciones autoinmunes.
- Enfermedad granulomatosa.
- Linfoproliferación policlonal.
- Un miembro de la familia afecto de un defecto de anticuerpos.

Y ADEMÁS: disminución por debajo de 2DE de IgG e IgA (con o sin disminución de Ig M).

Y ADEMÁS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- Mala respuesta a vacunas (y/o ausencia de isohemaglutininas).
- Disminución de linfocitos B de memoria (< 70% de los valores normales por edad).

Y ADEMÁS: exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia.

Y ADEMÁS: el diagnóstico se establece a partir de los 4 años de edad.

Y ADEMÁS: no evidencia de defecto celular T en al menos 2 de los siguientes criterios:

- Disminución de CD4+ (cél/microlitro): 2-6 años <300, 6-12 años <250, >12 años <200.
- % células T naive: 2-6 años < 25%, 6-16 años < 20%, >16y <10%.
- Función linfoproliferativa ausente.



TÍTOL DOCUMENT	Inmunodeficiencia común variable en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Marzo 2019	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	5 de 10

Actualmente se describe un espectro muy amplio de enfermedades “IDCV like” por lo que en todos los casos pediátricos y posiblemente en los casos en pacientes adultos con un fenotipo más grave que el “infections-only” estarían indicados estudios de secuenciación genómica para identificar causas monogénicas de estas entidades (aproximadamente el 20% de los casos) y que pueden requerir un tratamiento específico.

Es muy importancia la diferenciación de la IDCV y los cuadros de hipogammaglobulinemia no especificada cuya significación clínica está actualmente en estudio.

4.2. TRATAMIENTO DE LA IDCV

El tratamiento principal es la sustitución con gammaglobulina intravenosa o subcutánea de manera periódica para alcanzar concentraciones plasmáticas valle de Ig G > 800mg/dL (e incluso mayores si hay bronquiectasias) pero individualizando según el paciente y el tipo de infecciones que presente.

La profilaxis antibiótica (ej: trimetoprim-sulfametoxazol...) puede tener su indicación en ciertos pacientes que siguen presentando infecciones a pesar del tratamiento sustitutivo con gammaglobulina y hay diferentes trabajos que la apoyan.

Según las complicaciones que se desarrollen durante el seguimiento (bronquiectasias, neumonitis intersticial linfoide, citopenias autoinmunes, linfoproliferación benigna...) se deben asociar diferentes tratamientos dirigidos específicamente a estas manifestaciones. La terapia inmunosupresora está indicada en muchos de estos pacientes y su uso se realizará vigilando la posibilidad de infecciones asociadas. Determinados pacientes con entidades monogénicas y fenotipo IDCV-like se pueden beneficiar de tratamientos dirigidos: abatacept en LRBA/CTLA-4, sirolimus e inhibidores de PIK3delta en APDS...Del mismo modo, se valorará el uso combinado de azatioprina y rituximab en los pacientes con IDCV y enfermedad intersticial pulmonar granulomatosa-linfocítica (GLILD).

El tratamiento curativo con un trasplante de progenitores hematopoyéticos puede tener su indicación en aquellos casos más graves y en los que predomina la inmunodesregulación pero se trata de un procedimiento del que se requiere más experiencia.



TÍTOL DOCUMENT	Inmunodeficiencia común variable en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Marzo 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	6 de 10

4.3. SEGUIMIENTO DE LA IDCV

Es una inmunodeficiencia que puede afectar a muchos órganos y sistemas y por lo tanto asociar múltiples manifestaciones clínicas: infecciosas, autoinmunes, linfoproliferativas, neoplasias, por lo que requiere control por múltiples especialistas así como soporte psicológico por tratarse de una enfermedad crónica y potencialmente grave.

En la **tabla 1** se propone un esquema de las visitas y pruebas a realizar en el seguimiento de los pacientes que se encuentran “asintomáticos” y sin graves complicaciones.

Tabla 1. Seguimiento del paciente pediátrico “asintomático” con una IDCV (*)

RESPIRATORIO	Control clínico Cada 6 meses	Espirometría (> 4 años) Cada 6 meses	Pletismografía con DLCO (> 8 años) Anual	TC torácica Cada 5 años si asintomático/ cada 2 años o antes si TC previa patológica
HEMATOLOGICO	Hemograma Cada 6 meses	Vitamina B12, ácido fólico y metabolismo del hierro Anual	Ecografía abdominal Cada 2 años	
INMUNOLÓGICO	Control clínico^(**) + peso y talla^(***) Cada 3-6 meses	Concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas Cada 6 meses si valores de IgG valle > 800 mg/dL		



TÍTOL DOCUMENT	Inmunodeficiencia común variable en el paciente pediátrico		DATA DOCUMENT	Marzo 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1
				PÀGINES	7 de 10

GASTROINTESTINAL	Control clínico y analítico (transaminasas bilirrubina, GGT, FFAA, PCR y VSG) Cada 6-12 meses	Ecografía abdominal Cada 2 años	Estudio de <i>Helicobacter pylori</i>, parásitos y calprotectina en heces Anual	Endoscopia/ Colonoscopia Cuando haya síntomas y precozmente en caso de valores de calprotectina vit B12 y <i>H.pylori</i> alterados
------------------	---	---	---	---

(*) Las pruebas se adaptarán ante la aparición de una sintomatología concreta, agilizándose la realización de las mismas cuando sea necesario y con el objetivo claro de demostrar la causa exacta de la misma.

(**) Se realizarán visitas periódicas de seguimiento y apoyo psicológico coincidiendo con los controles médicos.

(**) Se remitirá al paciente a endocrinología pediátrica si:

- Si se detecta estancamiento de peso y talla o percentiles muy disminuidos.

- A todos los pacientes "asintomáticos" a los 9 años en el caso de las niñas y a los 10 años en el caso de los niños para evaluar retraso puberal.

4.4. VACUNACIÓN EN LOS PACIENTES CON IDCV (se recomienda administrarlas coincidiendo con el valle de inmunoglobulinas y antes de la siguiente infusión)

Vacunas recomendadas	Vacunas contraindicadas	Comentarios
Neumocócica (pauta secuencial: 13v + 23v) Meningocócica ACWY conjugada Meningocócica B Gripe Hib	VPO Tifoidea oral BCG Fiebre amarilla Gripe atenuada Rotavirus TV VVZ	Se administrará el resto de vacunas inactivadas según calendario vacunal vigente (efectividad vacunal incierta si sólo depende de respuesta humoral, por lo tanto vacunas de polisacáridos capsulares no conjugadas no resultarían efectivas)



TÍTOL DOCUMENT	Inmunodeficiencia común variable en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Marzo 2019	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	8 de 10

5. PROTOCOLOS RELACIONADOS

-Protocolo de transición del paciente pediátrico con una IDP desde pediatría a la unidad de adultos ([disponible aquí](#))

-Vacunación en IDP ([disponible aquí](#))



TÍTOL DOCUMENT	Inmunodeficiencia común variable en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Marzo 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V1	PÀGINES	9 de 10

6. BIBLIOGRAFIA

1. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9:561-74.
2. Mellekjær L, Hammarström L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol.* 2002;130:495-500.
3. Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9:959-77.
4. Ballow M. Managing comorbid complications in patients with common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(6 Suppl):S6-9.
5. Dhalla F, da Silva SP, Lucas M, Travis S, Chapel H. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol.* 2011;165:1-7.
6. de Valles-Ibáñez G, Esteve-Solé A, Piquer M, González-Navarro EA, Hernández-Rodríguez J, Laayouni H et al. Evaluating the Genetics of Common Variable Immunodeficiency: Monogenetic Model and Beyond. *Front Immunol.* 2018;9:636.
7. Soler-Palacín P, de Gracia J, González-Granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-Ramón S, Group LI. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respir Res.* 2018;19:219.
8. Jolles S, Chapel H, Litzman J. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clin Exp Immunol.* 2017;188:333-341.



TÍTOL DOCUMENT	Inmunodeficiencia común variable en el paciente pediátrico			DATA DOCUMENT		Marzo 2019	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSIÓ	V1	PÀGINES	10 de 10

9. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R et al; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:988-97.e6.

10. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al..Prevention of infections during primary immunodeficiency. Clin Infect Dis. 2014;59:1462-70.

11. Agencia de Salut Pública de Catalunya. Manual de vacunacions de Catalunya. (1^a ed). Barcelona, maig 2018