

ARTÍCULO ORIGINAL

Manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias

Cantisano, C.; Díaz, H.; Balbaryski, J.; Quiroz, H.; Gaddi, E.

División Inmunología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40, CABA, Argentina.

Contacto: Cantisano, C. ccantisa@intramed.net

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias constituyen un grupo de más de 300 enfermedades originadas por alteraciones genéticas que comprometen el desarrollo y función del sistema inmune. Las manifestaciones cutáneas son comunes en estas patologías y afectan el 35 - 70 % de los pacientes. La finalidad de este artículo es presentar la casuística de niños con inmunodeficiencias y manifestaciones cutáneas estudiados en la División Inmunología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde en los últimos 10 años. Para ello, se realizó un estudio retrospectivo de historias clínicas de 179 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria. La revisión de las historias clínicas registró 19 inmunodeficiencias diferentes con frecuencia variable. En la totalidad de la población evaluada se comprobaron manifestaciones cutáneas en 25 niños (14 %). El síndrome de hiper-inmunoglobulina E (IgE) con 7 pacientes, la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA), la inmunodeficiencia combinada y la ataxia-telangiectasia, con 3 cada una, presentaron el mayor número de interurrencias dermatológicas. El 36 % de los pacientes presentaron manifestaciones cutáneas de origen infeccioso, 48 % alérgico y 16 % autoinmune. Niveles séricos de IgE incrementados y disminución de los de IgA fueron las alteraciones humorales más frecuentes. Dentro de las alteraciones cuantitativas de la inmunidad celular, la disminución porcentual de linfocitos T junto con el incremento de los B fueron las prevalentes. En el 84 % de los niños el intervalo etario (mediana-rango) de aparición de la primera manifestación dermatológica fue 5 meses (1 - 108), significativamente menor ($p < 0,05$) al del intervalo diagnóstico de la inmunodeficiencia, 33 meses (3 - 168). A partir de todo lo descripto, puede afirmarse que las inmunodeficiencias primarias se acompañan de manifestaciones dermatológicas con distinta frecuencia y características clínicas. La correcta valoración de las mismas, junto con la evaluación inmunológica, contribuye al diagnóstico temprano de la inmunodeficiencia.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias, manifestación cutánea, pediatría, inmunoglobulinas, inmunidad celular.

Abstract

Primary immunodeficiencies comprise a group of over 300 genetic defects which lead to aberrant development and functioning of different components of the immune system. Skin manifestations in these pathologies are common, affecting 35 - 70 % of patients with primary immunodeficiency diagnosis.

To present the casuistic of children with diagnosis of primary immunodeficiencies and cutaneous manifestations studied in the División Inmunología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Argentina, during the last 10 years. A retrospective cohort study comprising 179 medical records of patients with primary immunodeficiency diagnosis was conducted. Nineteen primary immunodeficiencies with different frequency were observed, and 25 out of 179 children (14 %) presented cutaneous involvement. Seven patients with hyper IgE syndrome, three with selective immunoglobulin A deficiency, three with combined immunodeficiency and three with ataxia telangiectasia presented the highest incidence of dermatological interurrences. Infectious etiology of cutaneous symptoms was observed in 36 % of patients, allergic etiology in 48% and autoimmune etiology in 16 %. Increased IgE and decreased IgA immunoglobulins serum levels were observed. Decreased percentual levels of T lymphocytes and increased percentual levels of B lymphocytes were also recorded. The median age of the first dermatological manifestation in 84 % of the children studied was 5 months (range 1- 108), an age significantly lower ($p < 0.05$) than the median age of primary immunodeficiency diagnosis, 33 months (range 3 - 168). Conclusion: Cutaneous involvement with different frequency and clinical characteristics are observed in primary immunodeficiencies. Recognition of skin manifestations together with immunological evaluation should lead to early suspicion and diagnosis.

Key words: Primary immunodeficiencies, cutaneous manifestations, paediatric, immunoglobulins, cellular immunity.

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de más de 300 enfermedades originadas por alteraciones genéticas que comprometen el desarrollo y función de los componentes del sistema inmune. En todos estos cuadros se observa una mayor susceptibilidad a infecciones y al desarrollo de procesos inflamatorios, autoinmunes y neoplásicos¹⁻⁴. La edad de aparición es variable, pudiendo sospecharse IDP en período neonatal, lactancia, primera y segunda infancia, adolescencia, jóvenes y adultos. La identificación de varios genes responsables de estas patologías ha cambiado la perspectiva de evaluación de las mismas. Sin embargo, el espectro de hallazgos clínicos y de laboratorio asociados con la deficiencia de un gen específico es variable y no todos los pacientes con mutaciones en el mismo gen presentan hallazgos similares⁵⁻⁸. Las manifestaciones cutáneas son comunes en estas patologías y afectan entre el 35 y 70 % de los pacientes con una IDP diagnosticada. Las infecciones a nivel de piel caracterizan a varias de estas entidades, pero también son frecuentes las manifestaciones no infecciosas como lesiones eccematoideas, eritrodermias, granulomas cutáneos, displasias de piel, uñas, cabello, etc., y cuadros autoinmunes. El conocimiento de los hallazgos cutáneos en IDP puede ayudar tanto a médicos clínicos como a dermatólogos en la detección temprana de estas enfermedades⁹⁻¹¹.

Las diferencias entre los distintos tipos de manifestaciones cutáneas, la edad de aparición, y la evolución de las mismas conducen a que entre el inicio de la sintomatología dermatológica y el diagnóstico de la inmunodeficiencia pueda transcurrir un tiempo variable. Este intervalo contribuye al incremento de la morbi-mortalidad observada en este tipo de afecciones.

En función de estas premisas, se presenta la casuística de niños con diagnóstico de IDP y manifestaciones cutáneas estudiados en la División de Inmunología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde en los últimos 10 años.

Materiales y métodos

Materiales

Se realizó una revisión sistemática de las historias clínicas de 179 pacientes con diagnóstico posible, probable o definitivo de IDP seguidos en la División Inmunología.

Métodos

Se consignaron las distintas inmunodeficiencias, el número y tipo de las diferentes manifestaciones cutáneas y la etiología de las mismas. Se registraron además los datos de diferentes determinaciones inmunológicas al momento del diagnóstico de la IDP. Se realizaron estudios de inmunidad humoral mediante nefelometría (Image, Beckman-Coulter), y de inmunofenotipificación linfocitaria mediante citometría de flujo (FacsCalibur, Becton Dickinson). La evaluación funcional del metabolismo oxidativo de los fagocitos se realizó mediante la prueba citoquímica del "nitro blue tetrazolio" (NBT¹²).

Análisis de datos

En la población estudiada se determinó la frecuencia de las distintas IDP y se estableció el porcentaje de las que presentaron manifestaciones cutáneas. En este grupo de pacientes se determinaron los porcentajes de estudios humorales y celulares por dentro y fuera de los intervalos de referencia y se los comparó con el resto de los pacientes con IDP y sin compromiso dermatológico. Para establecer la diferencia estadística entre ambos grupos se utilizó el test de comparación de dos proporciones. A su vez, en el grupo de pacientes que presentó manifestaciones cutáneas, se establecieron las diferencias entre los intervalos de tiempo (meses), entre la aparición de la primera sintomatología dermatológica detectada por el inmunólogo tratante y el diagnóstico de la inmunodeficiencia, realizado por el mismo. En la representación gráfica de este último punto se utilizaron diagramas de cajas, los cuales muestran los percentilos 25 y 75, las medianas y los percentilos 10 y 90 de la distribución. Se utilizó el test de Kruskal-Wallis con la corrección de Dunn para establecer la diferencia entre los intervalos de tiempo.

Consideraciones éticas

Se obtuvieron los consentimientos y / o asentimientos informados de todos los pacientes. Tales documentos se registraron a partir del momento en el cual el niño fue evaluado por primera vez en la División Inmunología. El estudio se realizó garantizando los principios éticos de la investigación en salud.

Resultados

En el análisis retrospectivo de 179 historias clínicas correspondientes a niños con diagnóstico de IDP se registraron 19 entidades diferentes con una frecuencia variable. (Tabla I).

Se observaron manifestaciones cutáneas en 25 de los 179 pacientes (14 %), 17 varones y 8 mujeres. Estas manifestaciones sólo se constataron en 11 de los 19 tipos de IDP diagnosticadas.

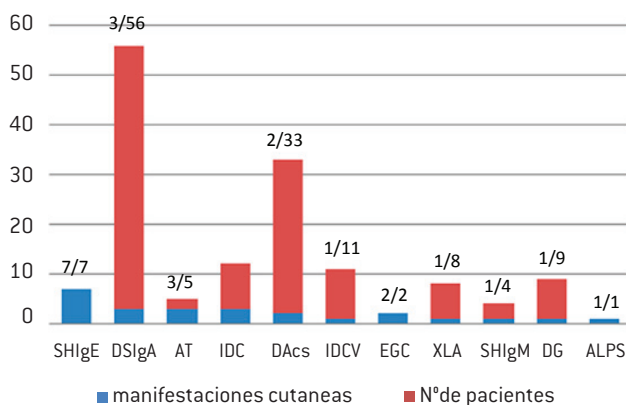
El síndrome de hiper-inmunoglobulina E (SHlgE) en 7 pacientes, la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (DSIgA), la inmunodeficiencia combinada (IDC) y la ataxia-telangiectasia (AT.), con 3 cada una, fueron las IDP que presentaron el mayor número de pacientes con interurrencias dermatológicas. Sin embargo, la incidencia de tales manifestaciones fue diferente según el tipo de inmunodeficiencia, registrándose la presencia de las mismas en la totalidad de pacientes con SHlgE (7/7) y enfermedad granulomatosa crónica (EGC) (2/2). (Figura 1).

En cuanto a la etiología de las manifestaciones dermatológicas en 9 de los 25 pacientes (36 %) ésta fue de origen infeccioso, en 12 alérgica (48 %) y en 4, (16 %), de etiología autoinmune. En las lesiones cutáneas de tipo infeccioso que tuvieron indicación de punción no se obtuvo rescate bacteriológico, y en las restantes no se realizaron biopsias.

Tabla I. Frecuencia de los distintos tipos de inmunodeficiencias primarias en la población estudiada.

Inmunodeficiencia	Abreviatura	Frecuencia(%)
Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A	DSIgA	32
Deficiencia selectiva de anticuerpos	DSAcS	18
Hipo γ transitoria	Hipo γ trans.	7
Inmunodeficiencia combinada	IDC	7
Inmunodeficiencia común variable	IDCV	6
Deficiencia selectiva de subclases	DSSubc.	5
Síndrome de Di George	DG	5
A γ ligada al X	XLA	4
Síndrome de hiper inmunoglobulina E	SHIgE	4
Ataxia-telangiectasia	AT	3
Inmunodeficiencia combinada severa	SCID	2
Síndrome de hiper inmunoglobulina M	SHIgM	2
Asplenia	Aspl.	1
A γ autosómica recesiva	A γ AR	1
Enfermedad granulomatosa crónica	EGC	1
Angioedema hereditario	AH	0,5
Síndrome linfoproliferativo ligado al X	XLP	0,5
Síndrome de Nijmegen	SNijm.	0,5
Síndrome linfoproliferativo autoinmune	ALPS	0,5

Figura 1. Número de pacientes con manifestaciones cutáneas en distintos tipos de inmunodeficiencia primaria (IDP).



► Las manifestaciones cutáneas se observaron en 25 de los 179 pacientes, y sólo se constataron en 11 de los 19 tipos de IDP diagnosticadas. SHIgE: síndrome de hiper-inmunoglobulina E, DSIgA: deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, AT: ataxia-telangiectasia, IDC: inmunodeficiencia combinada, DSAcs: deficiencia selectiva de anticuerpos, IDCV: inmunodeficiencia común variable, EGC: enfermedad granulomatosa crónica, XLA: A ligada al X, SHIgM: síndrome de hiper-inmunoglobulina M, DG: síndrome de Di George, ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune.

Los diferentes tipos de hallazgos cutáneos correspondientes a las etiologías mencionadas se observan en la Tabla II.

También se evaluaron en los 25 niños con manifestaciones cutáneas los estudios de inmunidad humoral y celular a través de los niveles séricos de las inmunoglobulinas (Igs) A, M, G y E y las poblaciones de linfocitos (L) T, B y “Natural Killer” (NK), respectivamente, al momento del diagnóstico de la IDP. En 16 pacientes (64 %) se observaron alteraciones en los niveles séricos de las inmunoglobulinas. El incremento de IgE y el descenso de IgA por fuera de los intervalos de referencia, fueron las modificaciones más frecuentes. Alteraciones cuantitativas de las poblaciones linfocitarias T, B y NK se registraron en 15 niños (60 %), siendo la disminución porcentual de LT, el incremento de LB, y la inversión del cociente entre linfocitos colaboradores y citotóxicos, LTCD4 / LTCD8, con respecto a los intervalos de referencia, las modificaciones prevalentes.

Con fines comparativos una evaluación similar de estudios humorales y celulares también se realizó en los restantes 154 pacientes con IDP que no presentaron manifestaciones dermatológicas. No se obtuvieron diferencias significativas en los porcentajes de valores dentro y fuera de los intervalos de referencia entre ambos grupos. Así mismo, 105 pacientes (59 %), independientemente del compromiso dermatológico, presentaron alteraciones en los

niveles de inmunoglobulinas séricas y 69 (38 %), valores porcentuales alterados en alguna de las poblaciones linfocitarias estudiadas [Tabla III]. La función fagocítica, evaluada por medio de la prueba del NBT, presentó alteraciones en sólo dos pacientes sobre un total de 179 niños evaluados. Ambos pacientes fueron diagnosticados con EGC.

En el 84 % de los niños ($n = 21$) el intervalo etario (mediana - rango) de aparición de la primera manifestación cutánea fue 5 meses [1 - 108], fue significativamente menor ($p = 0,003$) al del intervalo diagnóstico de la IDP, 33 meses [3 - 168]. En el 16% restante, el intervalo diagnóstico de la IDP, 47 meses [12-80], precedió en forma no significativa al de aparición de las manifestaciones dermatológicas, 78 meses [15 - 84] (Figura 2).

Discusión

Las IDP comprenden un grupo de enfermedades poco frecuentes y de severidad variable que afectan principalmente a los niños. En estas patologías se observan distintos tipos de hallazgos dermatológicos, y el tipo y evolución de los mismos pueden ser la base para el diagnóstico ulterior de la IDP¹³. En el grupo de pacientes evaluados la incidencia de manifestaciones cutáneas fue de 14 %, dicho porcentaje resultó inferior a lo descrito en bibliografía¹¹. Tal diferencia podría estar relacionada al registro exclusivo, consensuado entre los inmunólogos actuantes, de patologías dermatológicas típicas bien definidas y con un comportamiento insidioso, capaces de ser detectadas en la evaluación clínica - inmunológica habitual. Otro motivo, que también contribuiría a la diferencia obtenida, es no haber tenido en cuenta las lesiones cutáneas previas a las referidas, de tipo inespecífico y sin manifestación o consecuencia objetivable de las mismas al momento de la consulta inmunológica.

Dentro de los 25 pacientes con distintos tipos de IDP y con compromiso cutáneo, cuatro entidades, SHlgE, DSlgA, IDC y AT presentaron casi las dos terceras partes de las interurrencias dermatológicas. Contrariamente a lo reportado en la bibliografía y probablemente debido al tipo de IDP predominante, en este grupo de pacientes, los hallazgos dermatológicos con base alérgica o autoinmune como dermatitis, eczemas y vasculitis, fueron más frecuentes que los de origen infeccioso^{10,11}.

Si bien, los resultados de la evaluación inmunológica no presentaron diferencias significativas entre pacientes con y sin compromiso cutáneo, casi el 60 % de la población estudiada presentó alteraciones humorales. Este dato también se relaciona con la mayor proporción de IDP con trastornos en la producción de anticuerpos, como la DSlgA y el SHlgE. No resulta extraño que esta última patología haya comprendido alrededor del 30 % de los casos de IDP con manifestaciones cutáneas evidentes. En este síndrome, con una incidencia muy baja, ($< 10^{-6}$), la presencia de dermatitis y eccemas, sumados a procesos infecciosos cutáneos como forunculosis, abscesos y celulitis fueron los hallazgos constantes.

El SHlgE se caracteriza por presentar anomalías multisistémicas, músculo esqueléticas, inmunológicas, dentarias y cráneo-faciales, además del notorio compromiso cutáneo. Muchas formas autosómicas dominantes de este síndrome se deben a mutaciones del gen transductor de señales STAT3, mientras que las recesivas a mutaciones en los genes DOCK8 o TYK2^{14,15}. Con referencia a la deficiencia de DOCK8, el único paciente con esta patología seguido en esta División - primer caso con esta mutación diagnosticado en el país - presentó dermatitis atópica severa con lesiones de molusco contagioso^{16,17}. Por el contrario, sólo tres pacientes con DSlgA - la forma más frecuente de IDP - presentaron compromiso cutáneo traducido en dermatitis, urticaria y púrpura trombocitopénica idiopática. Es de destacar, que en esta patología la bibliografía reporta además de un compromiso inmunológico variable, el incremento de diferentes enfermedades de tipo autoinmune¹⁸. El mayor deterioro en la respuesta inmune humoral y celular en los casos de IDC sería responsable de las manifestaciones cutáneas de etiología infecciosa, tanto bacteriana como viral, asociadas a celulitis, impétigo e infección por Herpes zoster. En los tres pacientes con AT, desorden autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen ATM, necesario para la reparación del ADN¹⁹, la presencia de telangiectasias conjuntivales y vas-

Figura 2. Diagramas de cajas correspondientes a los intervalos de tiempo en meses, entre la aparición de la primera manifestación cutánea (PMC) y el diagnóstico de la inmunodeficiencia primaria (IDP). Las cajas representan valores entre los percentilos 25 y 75 y las medianas; y las barras indican los percentilos 10 y 90 de la distribución. Se utilizó el test de Kruskal - Wallis con la corrección de Dunn para establecer la diferencia entre los intervalos de tiempo.

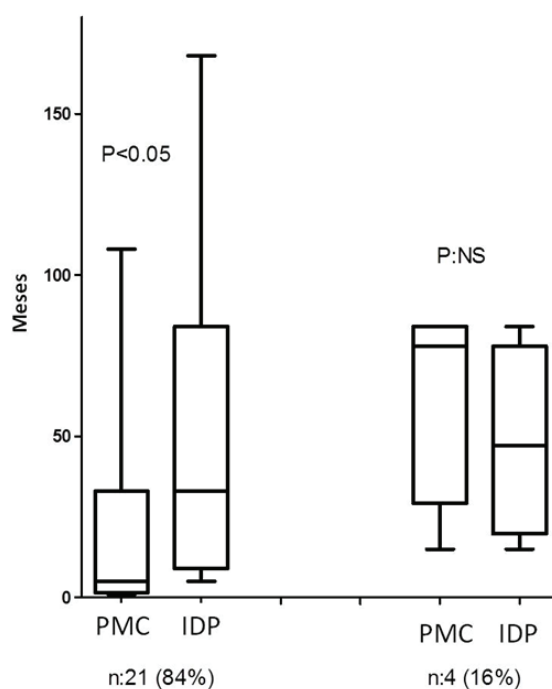


Tabla II. Etiología y tipos de las diferentes manifestaciones cutáneas en 25 niños con inmunodeficiencias primarias (IDP).

		Etiología	
		No infecciosa	
Infecciosa (n:9)		Alérgica (n:12)	Autoinmune (n:4)
		Forúnculos	(3)
Celulitis	(2)		
Herpes simplex	(1)	Dermatitis	(7)
Ulceras	(1)	Erupción eccematoide	(4)
Abscesos	(1)	Urticaria	(1)
Impétigo	(1)		Vasculitis (4)

culitis fueron los hallazgos dermatológicos más relevantes.

Son de destacar las evidentes manifestaciones cutáneas en los dos únicos pacientes con EGC presentes en nuestra casuística. Esta enfermedad resultante de mutaciones en alguno de los componentes del complejo de la NADPH oxidasa, enzima clave para una adecuada respuesta funcional, resulta de la incapacidad de los fagocitos para destruir los microbios ingeridos²⁰. Los pacientes, además de los granulomas, presentaron adenitis supurada y vasculitis.

En las IDP evaluadas, las manifestaciones cutáneas de tipo no infeccioso, alérgico y autoinmune, relacionadas probablemente con alteraciones en el mecanismo de regulación inmunológica, fueron más frecuentes que las de origen infeccioso. Estas últimas están directamente asociadas a alteraciones en la producción de anticuerpos o bien en el número y/o actividad de las células participantes en la respuesta inmune. Las manifestaciones registradas presentaron una clínica bien definida, y no necesitaron estudios complementarios para su diagnóstico.

Es notorio destacar el significativo retraso en el diagnóstico de la IDP en pacientes con manifestaciones cutáneas

tempranas. Posiblemente la causa más común asociada a este hallazgo sea el bajo índice de sospecha de una IDP subyacente, puesto que, pacientes con un sistema inmune normal también pueden presentar manifestaciones cutáneas similares a las encontradas en IDP.

El diagnóstico temprano de estas patologías es importante por varias razones. Una de ellas es la modificación en el índice de sospecha y la reducción del tiempo con el que se arriba a un diagnóstico precoz, esto permitiría instaurar un tratamiento adecuado que, en muchos casos, puede reducir la morbilidad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y, en algunos casos, obtener su curación. Por otra parte, las manifestaciones cutáneas en IDP son con frecuencia tempranas y anunciadoras del desorden inmunológico de base. Por este motivo, advertir esta asociación posibilitaría el cumplimiento de las premisas anteriormente comentadas.

En pacientes con sospecha de IDP varios conceptos se pueden deducir al evaluar la presencia de los hallazgos cutáneos. La susceptibilidad infecciosa, la presencia de atopía y la evidencia de daño inmune o de una respuesta inflamatoria exacerbada se relacionan con el tipo y evolución de la

Tabla III. Comportamiento de los niveles séricos de inmunoglobulinas y de las poblaciones linfocitarias con respecto a los intervalos de referencia, en 179 niños con inmunodeficiencias primarias, con (n = 25) y sin (N = 154) manifestaciones cutáneas, al momento del diagnóstico de la IDP.

	Niveles de inmunoglobulinas		Poblaciones linfocitarias	
	Con manifestación cutánea	Sin manifestación cutánea	Con manifestación cutánea	Sin manifestación cutánea
Dentro del intervalo de referencia	36 % (n = 9) *	42 % (n = 65) *	40 % (n = 10) •	65 % (n = 100) •
Fuera del intervalo de referencia	64 % (n = 16) **	58 % (n = 89) **	60 % (n = 15) ••	35 % (n = 54) ••
Alteraciones más frecuentes	↑ IgE ↓ IgA	No lig ↑ IgE ↓ IgA	↓ % LT ↑ % LB ↓ CD4 / CD8 ↑ % NK	No lig ↓ % LT No lig ↑ % LB No lig ↓ CD4 / CD8 No lig ↑ % NK

► N: normal, lig ↓: ligeramente disminuido, ↓: disminuido, lig ↑: ligeramente aumentado, ↑: aumentado, Ig: inmunoglobulinas, LT: linfocitos T, LB: linfocitos B, NK: natural killer. *, **, •, ••: diferencias no significativas entre sí.