

11236

6

2ojem



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Dirección de Enseñanza e Investigación

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS O CONGENITAS

TESIS

Que presenta

DRA. LAURA ELENA CANALES PUENTE

para obtener el grado de

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA

Asesor:

Dr. Miguel Angel Betancourt Suárez

INER

México, D. F. Noviembre de 1998

INER



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
SUBDIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

268593



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INVESTIGADOR PRINCIPAL :

DRA.LAURA ELENA CANALES PUENTE.

INVESTIGADOR RESPONSABLE :

DR. MIGUEL ANGEL BETANCOURT SUAREZ

DEDICATORIA

Gracias *SEÑOR* por estar a mi lado.

A mis *PADRES*, por su apoyo incondicional
y orientación, a lo largo de mi vida. Mil gracias.

A mi *ESPOSO*, por su cariño,
comprensión y apoyo incondicional.
Te Amo

A *TI*, que aunque todavía no te conozco
ya eres parte importante en mi vida.
Te Quiero

A mis *HERMANOS* con el más sincero
agradecimiento y cariño.

AGRADECIMIENTOS :

AL DR. MIGUEL ANGEL BETANCOURT S.

Por su dedicación y apoyo incondicional
en el desarrollo del presente estudio
mil gracias.

AL DR. ANTONIO SODA MERHY.

Con respeto y admiración
Mi más sincero agradecimiento
por aceptarme y formarme como
especialista en otorrinolaringología.

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------|-----------|
| RESUMEN..... | 1 |
| INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 10 |
| RESULTADOS..... | 11 |
| DISCUSIÓN..... | 19 |
| CONCLUSIONES..... | 25 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 26 |
| DIAGRAMAS..... | 29 |

RESUMEN:

Las inmunodeficiencias primarias tienen una incidencia de 1 en 10.000. Si no son diagnosticadas a tiempo tienen una morbilidad y mortalidad significativa.

La sinusitis crónica refractaria y la otitis media recurrente son características comunes de algunas inmunodeficiencias primarias. El propósito de este estudio es orientar al otorrinolaringólogo para realizar de una manera oportuna el diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria.

En este estudio se revisarán los expedientes médicos de los pacientes con diagnóstico de alguna inmunodeficiencia primarias tomando en cuenta su evolución clínica y los métodos terapéuticos empleados tanto médicos como quirúrgicos, y se discutirá en base a la revisión de casos y bibliográfica los siguientes puntos: ¿En que pacientes debe realizarse una evaluación inmunológica?, ¿Que tipo de estudios deben realizarse?, ¿Cuándo está indicado realizar un procedimiento quirúrgico en este tipo de pacientes? y si ¿Pueden ser las manifestaciones otorrinolaringológicas las únicas manifestaciones de alguna de las inmunodeficiencias primarias?.

Abstract:

Primary immunodeficiency has an incidence of 1 in 10,000 and may have significant morbidity and mortality if not diagnosed and treated early. Chronic refractory sinusitis is a common feature in patients with primary immunodeficiencies. The purpose of this paper is provide to the otolaryngologist, the criteria to be able to do a correct and early diagnosis in case of primary immunodeficiency

This is an retrospective review, files from patients with diagnosis of primary immunodeficiency were analyzed, considering their clinic evolution and both clinic and surgery therapies used. Including a bibliographic research, we discussed about the following questions: When should we practice an immunologic evaluation?, What kind of studies should be practiced?, When is the surgery therapy indicated? and finally Are the otolaryngologic symptoms the unique way to identify primary immunodeficiencies?

INTRODUCCION

Las enfermedades por inmunodeficiencia son el resultado de la ausencia o alteración en la función normal de uno o más elementos del sistema inmune; éstas pueden ser:

1. Específicas: donde se incluyen anormalidades de las células T y B.
2. No específicas: si existen alteraciones del complemento o fagocitosis.

También se clasifican en :

1. Primarias o congénitas: cuando se deben a defectos intrínsecos del sistema inmune.
2. Secundarias o adquiridas: cuando resultan de factores extrínsecos como drogas, radiación, desnutrición o infecciones (1).

Los pacientes con defecto en las inmunoglobulinas, proteínas del complemento o en la fagocitosis son muy susceptibles a infecciones recurrentes con bacterias encapsuladas, tales como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, etc. Estas son llamadas infecciones piógenas debido que estas bacterias dan origen a la formación de pus.

Los trastornos por inmunodeficiencia de anticuerpos comprende un espectro de enfermedades caracterizadas por disminución de los valores de las inmunoglobulinas que varían desde ausencia completa de todas las clases hasta deficiencia selectiva de una sola clase o subclase.

Las Inmunodeficiencias primarias son :

1. Inmunodeficiencia común variable
2. Deficiencia selectiva de subclases de IgG
3. Deficiencia de Inmunoglobulina A
4. Hipogammaglobulinemia ligada al X
5. Inmunodeficiencia con aumento de IgM
6. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (2), ver Figura 1.

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE (ICV):

Es una enfermedad en la cual los pacientes tienen una disminución significativa de los niveles de dos o más clases de inmunoglobulinas (usualmente IgG e IgA) en sangre y son incapaces de sintetizar anticuerpos para los antígenos. Los niveles de IgG son generalmente menores de 200mg/dl; IgA e IgM también son bajas.

La inmunodeficiencia común variable es una de las más frecuentes inmunodeficiencias primarias específicas: la incidencia ha sido estimada en 1:10,000 a 1:50,000. Afecta a hombres y mujeres por igual, la edad de presentación puede ocurrir a cualquier edad, pero en muchos pacientes se presenta en la segunda y tercera décadas de la vida (3).

La inmunodeficiencia común variable no es hereditaria, pero es comúnmente asociada con haplotipos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MCH) HLA-B8 y HLA-DR3 (1).

Estos pacientes tienen infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio tales como sinusitis crónica o recurrente, otitis media recurrente, bronquitis, y neumonía. Los factores etiologicos más comunes son bacterias encapsuladas tales como *Streptococcus pneumoniae* y *Hemophilus influenzae*. Estas infecciones son el resultado directo de la deficiencia en la producción de anticuerpos.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con ICV pueden desarrollar una o mas enfermedades autoinmunes. La anemia hemolítica autoinmune (combe positivo) y la púrpura trombocitopenica son dos de las enfermedades autoinmunes vistas con mayor frecuencia.

La anemia perniciosa ocurre en el 10% de los pacientes con ICV. Aunque la edad promedio para la anemia perniciosa en los pacientes sin inmunodeficiencia es en la sexta década de la vida, sin embargo los pacientes con ICV usualmente desarrollan anemia perniciosa entre los 20 a 40 años de edad.

Es poco común la alta incidencia de enfermedades linfoproliferativas y gastrointestinales en la ICV. El linfoma es alrededor de 300 veces más frecuente en mujeres que en los hombres afectados. El tracto gastrointestinal es comúnmente afectado en ésta enfermedad, presentando hiperplasia nodular linfoide. Así como enfermedad celiaca, malabsorción con perdida de peso, diarrea y hallazgos asociados con hipoalbuminemia y déficit de vitaminas (4).

Para el tratamiento de la ICV se requiere de gammaglobulina y administración continúa de antibióticos. Se aplica gammaglobulina intravenosa de 100 a 200 mg/Kg una vez al mes. Durante la enfermedad aguda, se puede dar gammaglobulina cada semana o diario. Se deberá hacer seguimiento de los pacientes a intervalos regulares con exploración neumológica y otorrinolaringologica completa, placas de tórax y pruebas de función pulmonar para determinar lo adecuado de la terapéutica (5).

DEFICIENCIA DE IgA

La deficiencia aislada de IgA es por mucho la inmunodeficiencia más común. La prevalencia de esta enfermedad en la comunidad basados en mediciones en Norte América y Europa tiene un rango del 0.05% al 2.8%, con una media de aproximadamente 1:400 en la población adulta. Los Afroamericanos y Asiáticos tienen una frecuencia mucho menor en esta condición que los blancos (2-5).

Estudios de los genes de la región constante de la cadena pesada (situados en el cromosoma 14) han revelado que no hay deleción estructural en individuos con deficiencia selectiva de IgA. Recientemente una susceptibilidad común en el gen localizado en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MCH) en la región III en el cromosoma 6 ha sido implicado tanto en la deficiencia de IgA como en la Inmunodeficiencia Común Variable, lo cual sugiere que estos desórdenes están relacionados. La causa selectiva de deficiencia de IgA quizá sea en el bloque terminal de diferenciación de célula B en célula plasmática capaz de secretar IgA. Muchos pacientes (probablemente por lo menos de dos tercios) no tienen un incremento en las infecciones, presumiblemente debido a efectos protectores de IgG e IgM. Los pacientes con síntomas usualmente tienen infecciones recurrentes del tracto respiratorio incluyendo sinusitis y otitis media recurrente, infecciones gastrointestinales, enfermedades autoinmunes, alergias y desórdenes genéticos(6-7). Aproximadamente en un 20% la deficiencia de IgA se asocia con deficiencia selectiva de subclases de IgG (IgG2 o IgG2 e IgG4), siendo más susceptibles a infecciones del tracto respiratorio que aquellos que no tienen esta asociación.

La inmunodeficiencia de IgA es usualmente definida como concentraciones menores de 5 mg/dl en la deficiencia severa y más de 5mg/dl pero menor a 2 desviaciones estándar en el promedio normal para la edad en la deficiencia parcial. Los pacientes con deficiencia severa de IgA tienen deficiencia de IgA secretora así como de IgA sérica; sin embargo los pacientes con deficiencia parcial, la IgA secretora esta siempre presente y las concentraciones en suero de IgA frecuentemente se restauran a los niveles normales dentro de los 4 años del diagnóstico y en menos de la mitad de los pacientes a los 14 años de edad (2-5-6). En los niños los niveles de IgA aumentan lentamente y el diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA no puede realizarse de una manera confiable antes de los 2 años de edad (8).

La terapia con IgA no es posible en pacientes con deficiencia selectiva de IgA debido a que la vida media de la IgA es corta (alrededor de 7 días), la administración de IgA no es transportada por la superficie mucosa, y la presencia de autoanticuerpos anti-IgA en el 30 al 40% de los pacientes con deficiencia de IgA quizás cause reacciones de anafilaxia cuando los componentes que contienen IgA son transfundidos. Pacientes con deficiencia de IgA asociada a deficiencia selectiva de IgG, incluyendo algunos pacientes con anticuerpos anti-IgA, pueden tolerar el tratamiento con administración de globulina inmune particularmente la preparación con bajos niveles de IgA (2-5-6).

INMUNODEFICIENCIA CON AUMENTO DE IgM(SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA CON HIPER-IGM)

El Síndrome de Hiper-IgM es definido por la Organización Mundial de la Salud como un grupo de inmunodeficiencias con manifestaciones clínicas y fenotípicas similares. Los rasgos distintivos incluyen: 1) Una respuesta intacta primaria y secundaria de anticuerpos IgM, 2) Concentraciones sericas de IgM las cuales exceden los 200 mg/dl con niveles bajos de IgG y bajos o ausentes de IgA e IgE, 3) Número incrementado o normal de linfocitos B totales en la membrana de IgM (mIgM) y mIgD pero ausencia de células con mIgG o mIgA, 4) y acompañado frecuentemente de Neutropenia. Esta enfermedad es más común en hombres que en mujeres, lo cual refleja una transmisión ligada al X en muchos casos. Se ha reportado una herencia autosómica dominante y recesiva. Esta enfermedad puede ser adquirida y quizás pueda estar asociada con otras condiciones, muy probablemente rubéola congénita (2).

La mayoría de los hombres con Síndrome de Hiper-IgM tienen mutación del gen del cromosoma X, el cual codifica para la proteína 39KDa llamada CD40 ligando (CD40L). Esta proteína es expresada en células T activadas CD4+ y en una pequeña minoría en los linfocitos T CD8+. Las mutaciones interfieren con la uniones de esta membrana proteína a CD40 en las células B. La ligadura de las células B CD40 por CD40L es el evento crítico en la interacción afin entre células B y T. La señal de transductora es importante coestimulador en la proliferación y hace a las células B competentes para experimentar un isótopo cambiando y diferenciando la terminación del anticuerpo monitoreado en el plasma celular bajo la influencia de los linfocitos. El gen esta localizado en el brazo largo del cromosoma X en la posición q26 (2-3-9).

Los pacientes cursan con infecciones piógenas recurrentes incluyendo otitis media, sinusitis, neumonía, meningitis y septicemia. La diarrea crónica ocurre cerca de la mitad de los pacientes y usualmente esta asociada con retardo en el crecimiento. La mitad de los pacientes presentan neutropenia, la cual es comúnmente intermitente (como resultado de deficiencia de la inmunidad celular, autoinmunidad o infección). La hiperplasia linfoide es un contribuidor importante de la morbilidad del Síndrome de Hiper-IgM. La adenopatía es frecuentemente asimétrica, sugiriendo que es provocada por la infección. Los nódulos llegan a hacer extremadamente grandes, y la esplenomegalia masiva es común. La hiperplasia nodular linfoide del intestino es frecuente y quizás se acompañe por malabsorción y enteropatía por pérdida de proteínas. Algunos pacientes presentan anemia hemolítica o anemia aplásica (2-5-10).

La disponibilidad de inmunoglobulina intravenosa ha mejorado en forma importante los resultados en el tratamiento del Síndrome de Hiper-IgM.

El mantener concentraciones mínimas de IgG (5mg/ml), lo cual se logra con la infusión mensual de 400mg/Kg de inmunoglobulina intravenosa, frecuentemente da como resultado reducciones dramáticas de concentraciones de IgM, ausencia de infecciones bacterianas, reanudación del crecimiento, y una resolución gradual de la esplenomegalia y de la hiperplasia linfoide. La neutropenia persiste pero es clínicamente silente.

Una falla en la respuesta al tratamiento, indica un pobre pronóstico. Los pacientes con diarrea crónica, hiperplasia nodular linfoide, y enteropatía con pérdida de proteínas frecuentemente caen en este grupo. En estos pacientes es imposible mantener niveles razonables de IgG en suero con las dosis convencionales de inmunoglobulina intravenosa. La administración de inmunoglobulina intravenosa diaria o cada tercer día en casa puede dar mejores niveles de IgG en suero que la misma cantidad administrada con menos frecuencia (2-3-6).

DEFICIENCIA SELECTIVA DE SUBCLASES DE IgG

Los anticuerpos IgG existen en cuatro variantes isotípicas identificadas por diferencias antigénicas de la porción Fc de las molécula de inmunoglobulina. Estas se denominan IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y comprenden aproximadamente el 60-70%, 20%, 10%, y menos del 5% de los valores totales de inmunoglobulina sérica, respectivamente.

El origen de la deficiencia de las subclases de IgG es desconocida. Se dice que una delección homocigota de la porción constante de la cadena pesada de la inmunoglobulina esta asociada con la ausencia total de IgG2, IgG3, e IgG4 o por fallas en la diferenciación terminal de las células B (2).

Muchos pacientes con deficiencia de IgG1 presentan deficiencia de otras subclases de IgG. Algunos presentan ICV, con deficiencia de IgA e IgM.

La deficiencia aislada de IgG1 es rara, y cuando se presenta hay infecciones más piógenas mas severas, síntomas tipo sprue intestinal, desordenes linfoproliferativos y fenómenos autoinmunes (11).

La deficiencia selectiva más común de las subclases de IgG en niños menores de 16 años es la deficiencia IgG2 siendo más frecuentes en hombres que en mujeres. La deficiencia de IgG2 o IgG2-IgG4 frecuentemente ocurre en asociación con deficiencia de IgA tal como en la Ataxia-telangectasia. Varios pacientes con deficiencia de IgG2 son incapaces de sintetizar anticuerpos cuando son inmunizados con polisacáridos como *Hemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, el pacientes responden normalmente a antígenos proteicos como el toxoide tetánico o diftérico. Los pacientes con deficiencia de IgG2 presentan infecciones recurrentes, usualmente sinusitis, otitis, o infecciones pulmonares.

La deficiencia de IgG3 es la mas común en adultos pero puede ocurrir también en niños. La IgG3 es la subclase predominante en la respuesta primaria para varios agentes vírales, y la deficiencia sintomática esta asociada frecuentemente con infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior. Las bronquiectasias y enfermedad obstructiva del tracto respiratorio superior son complicaciones observadas con gran frecuencia en la deficiencia de IgG3. La respuesta contra *Moraxella catarrhalis* y el componente M del *Streptococcus pyogenes* reside en la subclase IgG3. Por consiguiente, las infecciones con este organismo quizás se acompañen de deficiencias de IgG3 (12).

La deficiencia de IgG4 es controversial, aproximadamente el 15% de la población tiene insuficiencia de IgG4 la cual ha sido detectada por ensayos de inmunodifusion radial; Por lo tanto su significado por ahora es incierto. Por lo que la deficiencia de IgG4 debe ser considerada en el contexto de deficiencia de IgG2 e IgA, con las cuales ha sido asociada (3-8-12).

Se hace el diagnóstico de deficiencia de una o más clases de IgG, por el dato de valores significativamente bajos de una o más de las subclases de IgG, comparadas con aquellos controles de la misma edad.

La mayoría de los pacientes con deficiencia selectiva de subclases de IgG presentan infecciones bacterianas recurrentes y crónicas al igual que infecciones vírales del tracto respiratorio superior e inferior. Por lo que el manejo inicial es el uso profiláctico de antibióticos, con el cual se reporta una mejoría en aproximadamente 3/4 de los pacientes con un déficit leve a moderado en aproximadamente 2/3 de los pacientes, los cuales presentan un déficit mas marcado. La amoxicilina y el trimetoprim -sulfametoxazol son los antibióticos más frecuentemente prescritos para la profilaxis, y 2/3 y la mitad de la dosis terapéutica respectivamente. Una fracción de los pacientes tratados con antibióticos continúan con síntomas y requieren una intervención adicional. En estos casos se requiere el uso de gammagobulina intravenosa a dosis de 400mg/Kg de peso seguida de una dosis de mantenimiento de 200mg/Kg mensualmente (5-12).

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL X

Es también conocida como agammaglobulinemia de Bruton.

Esta enfermedad es un desorden caracterizado por una deficiencia marcada o ausencia completa de las cinco clases de inmunoglobulinas.

En 1993 dos grupos independientemente reportaron la clonación exitosa del gen responsable de la hipogammaglobulinemia ligada al X, el cual se identificó en la porción media del brazo largo del cromosoma X (Xq21.3-q22). Este gen codifica a la tirosinasa la cual se expresa solo en las células B. La patogénesis de la hipogammaglobulinemia ligada al X quizá este relacionada con la ausencia de la producción de este gen, el cual es necesario para la expansión de las células B en el punto crítico de su maduración, dando como resultado una producción inadecuada de células B maduras. Los pacientes afectados no presentan células B en su sangre o tejido linfóide; consecuentemente sus nódulos linfáticos son muy pequeños y sus amígdalas están ausentes (13).

Los lactantes varones con este trastorno, casi siempre se hacen sintomáticos después del decaimiento natural de la inmunoglobulina materna, adquirida a través de la placenta, a los seis a nueve meses de edad. De ahí en adelante estos pacientes experimentan infecciones bacterianas sistémicas severas por organismos piógenos virulentos tales como *S.pneumoniae* y *H.influenzae*.

La edad media para el diagnóstico en un estudio retrospectivo de 96 casos de agammaglobulinemia ligada al X fue de 2.5 años en casos familiares y 3.5 años en casos no familiares (14). El crecimiento de los pacientes es normal hasta que las infecciones crónicas ocurren. Las infecciones más comunes incluyen neumonía, sinusitis crónica, otitis media recurrente, meningitis, y septicemia. Las infecciones piógenas de la piel pueden ocurrir. Los síntomas gastrointestinales pueden ocurrir en asociación con infecciones con *G.lambli*a o infecciones por *enterovirus*, pero infecciones crónicas pueden ser causadas por hongos o patógenos oportunistas tales como *P.carinni* pero son raras.

El tratamiento de estos pacientes es con el remplazo de inmunoglobulinas por medio de dosis de gammaglobulina intravenosa mensualmente lo cual elimina la susceptibilidad a infecciones severas. Los pacientes que reciben cantidades adecuadas ocasionalmente sufren sinusitis recurrentes.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

Los niños son inicialmente protegidos por los anticuerpos maternos. La IgG materna es catabolizada, con una vida media de 30 días. A los 3 meses de edad, los niños normales comienzan a sintetizar anticuerpos, sin embargo la síntesis de anticuerpos para bacterias polisacáridas capsulares comienza hasta el segundo año de vida. En algunos niños, la síntesis normal de IgG se retarda hasta los 36 meses y, hasta entonces muchos niños son susceptibles de infecciones piógenas.

Los niveles de IgG e IgA son bajos, mientras que los niveles de IgM son normales. Los pacientes con hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia pueden hacer anticuerpos contra difteria y tetanos y tienen un número normal de células B y T. Su hipogammaglobulinemia usualmente se resuelve espontáneamente alrededor de los 2 años de edad, aunque algunos pacientes con hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia podrían tener niveles bajos de IgA hasta los 5 a 6 años de edad (5-8).

DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO

El complemento es una parte integral del sistema inmunitario del cuerpo.

A este sistema se le conocen más de 25 proteínas, las cuales circulan en el plasma en forma inactiva. Estas proteínas pueden activarse por dos vías independientes, denominadas vía clásica y vía alterna. Ambas culminan en una vía terminal común que se denomina la vía de ataque a la membrana.

El sistema del complemento actúa al menos de 3 maneras principales. En primer lugar, el revestimiento de partículas, como bacterias y complejos inmunes, por ciertos componentes del complemento, facilita su ingestión por células fagocíticas (función opsonica del complemento). En segundo lugar varios productos de desintegración de proteínas del complemento para los cuales existen receptores específicos en diversas células inflamatorias, como granulocitos, linfocitos y otras células. La fijación de estos productos derivados del complemento a tales receptores produce actividades biológicas como la quimiotaxia y activación de tipo humoral de funciones celulares (función inflamatoria del complemento). En tercer lugar, las proteínas que actúan finalmente en la cascada del complemento forma el complejo macromolécula de ataque a la membrana, que provoca la muerte de la célula blanco. Esta actividad mortal puede estar dirigida contra virus, bacterias, hongos, parásitos, células infectadas por virus y células tumorales (función citotóxica del complemento) (5).

Las deficiencias de los componentes del complemento son relativamente raras comprendiendo solo 2% de todas las inmunodeficiencias. Se dividen en congénitas y adquiridas, ambas se comportan de forma autosómica recesiva.

Las deficiencias adquiridas de varios componentes se asocian con complejos inmunes circulantes, como ocurre en el Lupus Eritematoso Generalizado. Esta enfermedad se caracteriza por valores bajos de C1q, C1r, C1s, C4, C2 y C3 en las primeras etapas con recuperación hacia valores normales a medida que la actividad de la enfermedad disminuye.

La deficiencia de C3 traerá como consecuencia defectos de la resistencia del huésped y aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas recurrentes lo que nos recordarían una agammaglobulinemia. Dado que estos pacientes producen una respuesta de anticuerpos específicos, se atribuye su susceptibilidad a la falta de amplificación de la función del complemento de la vía clásica, mediada por C3b y a la falta de aumento de la fagocitosis por inmunoadherencia mediada por C3b. Estos pacientes se presentaran infecciones bacterianas recurrentes tales como: neumonía, otitis media y sinusitis recurrente y septicemia (15).

Los pacientes con deficiencia de uno de los primeros componentes de la vía clásica suelen presentar síntomas asociados con enfermedad del tejido conectivo. Pacientes con deficiencia de los componentes terminales del complemento (C6, C7, C8) tienen aumentada la susceptibilidad para infecciones por Neisseria, Gonococo y meningococo.

En éste estudio se revisaron los expedientes médicos de pacientes en quienes se llegó al diagnóstico de alguna las inmunodeficiencias primarias conocidas mediante el estudio de sus manifestaciones otorrinolaringológicas las cuales se detallan y se describen los métodos terapéuticos médicos-quirúrgicos empleados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, el cual incluirá a aquellos pacientes que tengan como diagnóstico alguna de las inmunodeficiencias primarias conocidas. Se revisaran sus expedientes tomando en cuenta la evolución de sus manifestaciones otorrinolaringológicas y el tratamiento médico quirúrgico realizado.

Las deficiencias adquiridas de varios componentes se asocian con complejos inmunes circulantes, como ocurre en el Lupus Eritematoso Generalizado. Esta enfermedad se caracteriza por valores bajos de C1q, C1r, C1s, C4, C2 y C3 en las primeras etapas con recuperación hacia valores normales a medida que la actividad de la enfermedad disminuye.

La deficiencia de C3 traerá como consecuencia defectos de la resistencia del huésped y aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas recurrentes lo que nos recordarían una agammaglobulinemia. Dado que estos pacientes producen una respuesta de anticuerpos específicos, se atribuye su susceptibilidad a la falta de amplificación de la función del complemento de la vía clásica, mediada por C3b y a la falta de aumento de la fagocitosis por inmunoadherencia mediada por C3b. Estos pacientes se presentarán infecciones bacterianas recurrentes tales como: neumonía, otitis media y sinusitis recurrente y septicemia (15).

Los pacientes con deficiencia de uno de los primeros componentes de la vía clásica suelen presentar síntomas asociados con enfermedad del tejido conectivo. Pacientes con deficiencia de los componentes terminales del complemento (C6, C7, C8) tienen aumentada la susceptibilidad para infecciones por Neisseria, Gonococo y meningococo.

En éste estudio se revisaron los expedientes médicos de pacientes en quienes se llegó al diagnóstico de alguna de las inmunodeficiencias primarias conocidas mediante el estudio de sus manifestaciones otorrinolaringológicas las cuales se detallan y se describen los métodos terapéuticos médicos-quirúrgicos empleados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, el cual incluirá a aquellos pacientes que tengan como diagnóstico alguna de las inmunodeficiencias primarias conocidas. Se revisarán sus expedientes tomando en cuenta la evolución de sus manifestaciones otorrinolaringológicas y el tratamiento médico quirúrgico realizado.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 7 pacientes los cuales contaban con el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria diagnosticada en base a su sintomatología otorrinolaringológica..

A continuación se analizara detalladamente la evolución de la enfermedad, el diagnóstico y tratamiento de cada uno de ellos.

CASO 1:

Paciente masculino de 11 años de edad, el cual fue referido por el pediatra por infecciones recurrentes de la vía aérea superior de difícil control. Al interrogatorio directo e indirecto cuenta con antecedentes familiares de consanguinidad por parte de sus padres. Presenta un padecimiento actual de 8 años de evolución caracterizado por rinorrea mucopurulenta constante y tos productiva, habiendo recibido durante todo éste tiempo múltiples tratamientos médicos con descongestivos tópicos y sistémicos, mucolíticos, antihistamínicos, antibióticoterapia con penicilinas naturales y semisintéticas (amoxicilina y ampicilina), penicilinas potenciadas, cefalosporinas, trimetoprim y sulfametoxazol, claritromicina y quinolonas, por periodos de 10 a 14 días como máximo. Después de cada tratamiento la respuesta clínica fue parcial, sin resolución total de su sintomatología y presentando nuevamente síntomas marcados a los pocos días de haber suspendido el medicamento. Por otro lado refiere desde hace 4 años hipoacusia izquierda. A la exploración física se observa como datos de importancia otorrea mucopurulenta en oído del lado izquierdo, presencia de rinorrea mucopurulenta en ambas fosas nasales proveniente de ambos meatos medios y superiores de la pared lateral nasal con estos datos se realizan los diagnósticos de otitis media crónica perforada supurada izquierda y rinosinusitis crónica. Antes de iniciar tratamiento se solicitan pruebas cutáneas las cuales son negativas y se realiza cultivo de la secreción en donde se aisló *Streptococo pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* ambos desarrollando numerosas colonias; se inicia entonces tratamiento con amoxicilina con ácido clavulánico durante 4 semanas y prednisona 1 mg/Kg día dosis reductiva a 4 semanas, descongestivo tópico y mucolítico, se solicita Tomografía Computada de nariz y senos paranasales al término del tratamiento para valorar respuesta al mismo. Al mes acude a consulta refiriendo tanto el paciente como la madre mejoría de un 70 a 80%, a la exploración física se observa oído izquierdo con datos de otitis media crónica izquierda perforada no supurada, en ambas fosas nasales se observa rinorrea mucopurulenta proveniente de ambos meatos medios y superiores pero en menor cantidad que anteriormente; la Tomografía Computada se observa opacificaciones etmoidales y maxilares (estadificación de Friedman II). Se solicita BH con diferencial, Exudado nasal, determinación de inmunoglobulinas. Reportando lo siguiente:

BIOMETRIA HEMATICA

HB:14.1, Hto:42, Eritro:4,710,000, VSG: (1hr)10, Mono 7%, Linfo:31%, Eos:1%
Basof: 0%, Neutros: 61%, Mielocitos:0%, Metamielocitos:0%, En banda:0%
Plaquetas normales.

EXUDADO NASAL:

Células epiteliales 2% der y 5% izq; Eosinofilos 0%der y 2% izq; Linfos 0% der y 0% izq; Neutrofilos 98% der y 93% izq.

DETERMINACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS:

IgG: 671mg/dl (770-1510), IgM : 109mg/dl (70-150), IgA : 388 mg/dl (108-325) e
IgE : 13.2mg/dl (1-224), C3: 90(55-120), C4 : 17(20-50).

Subclases de IgG:

IgG1: 501mg/dl (385-1125), IgG2: 137 (100-310), IgG3: 67mg/dl (-125) e
IgG4: 8mg/dl (-150).

Con estos resultados se envía al paciente al inmunologo realizando el diagnostico de **INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE** iniciándole tratamiento con infusión de inmunoglobulinas humanas cada mes y tratamiento antibiótico coadyuvante con lo que a mejorado notablemente su sintomatología.

CASO 2:

Paciente femenina de 36 años de edad la cual acude a evaluación otorrinolaringológica por presentar desde hace 15 años cuadros recurrentes de rinosinustis aguda con intervalos de 3 a 4 meses, caracterizados por rinorrea anterior y posterior mucopurulenta, tos algia facial y cefalea frontal, recibe múltiples tratamientos con antibióticos, descongestivos tópicos y sistemicos, al terminar el tratamiento se siente bien y queda libre de sintomatología nasosinusal entre las recurrencias. En ésta ocasión se presenta con un cuadro nasosinusal agudo con todas las manifestaciones clásicas de una rinosinustis aguda, a la exploración física se observa rinorrea mucopurulenta espesa bilateral en ambos meatos medios. Se solicitan estudios de laboratorio (Biometria hemática con diferencial, pruebas cutáneas y determinación de inmunoglobulinas) antes de recibir tratamiento médico con quinolonas por 3 semanas, descongestivo y mucolítico, al temino de este se solicita Tomografía Computada de nariz y senos paranasales en donde es observan todas las cavidades perfectamente libres de enfermedad. El reporte de los exámenes de laboratorio fue el siguiente:

BIOMETRIA HEMATICA:

Eritro: 5.960.000M/dl, HB: 13.3g/dl, HTO:43.0%, Leuc: 8,300, SEG: 51%, Bandas: 0, Linfocitos: 44%, Eosin: 2%.

DETERMINACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS:

IgG: 978mg/dl (921-1950), IgA: 81mg/dl (108-567), IgM: 290mg/dl (69.4-396),

IgE: 18.2UI/mL (-100UI/mL).

Pruebas cutáneas negativas

Con los resultados de laboratorio antes comentados se llega al diagnostico de **INMUNODEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA**

CASO 3:

Paciente femenina de 35 años de edad la cual inicia su padecimiento actual a los 20 años de edad con cuadros caracterizados por rinosinusitis y bronquitis recurrentes recibiendo tratamientos específicos en base a cultivo y exudados con antibioticoterapia respondiendo parcialmente al manejo puesto que al terminar el tratamiento pasan 3-4 semanas bien, sin tratamiento y nuevamente reincide en sintomatología nasosinusal y bronquial. Además cuenta con el antecedente quirúrgico de un Caldwell Luc hace 8 años posterior al cual no sintió mejoría. Se solicitan estudios de laboratorios cuales reportan los siguiente:

Exudados Faringeo: desarrollo de flora normal.

Frotis de Sangre Periférica: Neutrofilos: 74%, Linfocitos: 18%, Monocitos: 6%,

Eosinofilos:1%, Basofilos: 0%, Blastos: 0%, En banda: 3%, Segmentados:69%.

Eritrocitos, leucocitos y plaquetas normales. Pruebas Cutaneas : Negativas

Prueba de Cloro en Sudor: 35mmol/L(Normal:17 a 70mmol/L)

DETERMINACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS:

IgG: 524mg/dl (694 a1618), IgA: 141mg/dl (68 a 378), IgM: 115mg/dl (60 a 263),

IgE: 63U/ml (2.0 a 187).

De acuerdo a los exámenes de laboratorio reportados se solicita interconsulta con el inmunologo dando el diagnostico de **INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE**, por lo que es manejada por parte del servicio de O.R.L con antibioticoterapia profiláctica y el inmunólogo la ha manejado con infusión de inmunoglobulina una vez al mes y actualmente encuentra estable y está siendo valorada en EUA para tratamiento con factores de crecimiento de la clase granulocítica.

CASO 4:

Paciente masculino de 17 años de edad el cual inicio su padecimiento actual a los 5 años de edad con la presencia de hipoacucia y otalgia bilateral, acompañándose al mes de dicha sintomatología otorrea bilateral mucopurulenta y de olor fétido, por lo que recibe tratamiento médico a base antibioticoterapia y gotas oticas en varias ocasiones, refiriendo la madre solo mejoría parcial de su sintomatología. Debido a la persistencia de su sintomatología al año se le realiza adenoamigdalectomia, con lo que los cuadros de otorrea disminuyeron sin embargo la otalgia persistió. A los 14 años de edad (1995) la madre lo trae a este instituto por persistir con hipoacucia y otalgia bilateral, se le realizan estudios audiometricos donde se reporta hipoacucia media mixta de predominio conductivo bilateral con timpanograma con curvas tipo C de Jerger y con ausencia de reflejos estapediales en ambos oídos.

Por lo que en ese mismo año se decide realizar revisión endoscópica de restos adenoideos y miringocentesis bilateral. 4 meses posterior a su cirugía acude nuevamente a consulta observándose la presencia de otorrea amarillenta bilateral por lo que se deja tratamiento antibiótico tópico y sistémico. En marzo de 1996 se le solicitan pruebas cutáneas las cuales son negativas. El paciente persiste con otalgia e hipoacucia bilateral y con vértigo ocasional, observándose ambas membranas timpánicas retraídas y opacas, solicitándole tomografía computada de oídos donde se reporta disminución de la neumatización mastoidea en forma bilateral, cadena osicular íntegra por lo que se programa en Agosto de 1997 para colocación de tubos de ventilación bilaterales.

El paciente refiere solo mejoría parcial de su sintomatología ya que ha persistido con cuadros de otorreas recurrentes apesar de tratamiento antibiótico. Programándose para colocación de tubos de ventilación en T en abril de 1998, persistiendo posterior a la cirugía con otorrea hialina durante 5 meses la cual en ocasiones se torna mucopurulenta, se revisan ambos oídos encontrando otorrea purulenta en la luz de los tubos y alrededor de los mismos, por lo que se indica tratamiento antibiótico, desapareciendo la otorrea purulenta, persistiendo la otorrea hialina, dado la evolución del paciente se solicitan pruebas cutáneas, BH con diferencial y Perfil Inmunológico.

BIOMETRIA HEMÁTICA:

Eritro: 5.06 mm³, HTO: 46.5mm%, HB: 16gr%, Leuc: 4.8 mm³, Neutrof: 48.7%, Linfo: 28.5%, Monoc: 7.5%, Eosinof: 1%, Basofilos: 0.2%, Plaquetas: 166%
Pruebas Cutáneas son negativas.

DETERMINACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS:

IgG: 1180mg/dl (844-1812), IgA: 173mg/dl (68-423), IgM 66.7mg/dl (50-196), IgE: 4.1U.I/ml (Hasta 110U.I/ml), C3: 75.3mg/dl (101-186), C4: 19.2 mg/dl (16-42), Alfa 1 antitripsina 126U.I/ml (78-152).

Con los resultados de laboratorio anteriormente citados se llega al Diagnóstico de Inmunodeficiencia por Déficit de C3, encontrándose el paciente actualmente bajo tratamiento con el servicio de inmunología.

CASO 5:

Paciente femenina de 7 años de edad la cual acudió desde los 4 años al servicio de otorrinolaringología de este instituto por presentar cuadros caracterizados por obstrucción nasal bilateral, acompañados de rinorrea anterior y posterior de coloración verde- amarillenta, respiración oral y ronquido nocturno. Refiere la madre en dos ocasiones otorrea bilateral fétida de coloración amarillenta. A la exploración física se observan amígdalas grado III, ambas membranas timpánicas íntegras pero retraídas; por lo que se decide realización de adenoamigdalectomía en el mes de junio de 1994. Sin embargo la paciente ha persistido con otalgia e hipoacucia bilateral, siendo tratada desde 1994 hasta 1998 con antihistaminicos, antibióticos y descongestivos. Por lo que se decide realización de nuevo estudio audiometrico, pruebas cutáneas y perfil inmunologico reportándose lo siguiente: Estudio audiometrico donde se reporta audición bilateral normal, timpanometria con curvas tipo B de jerger. Pruebas cutáneas negativas.

DETERMINACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS:

IgG: 766mg/dl (844-1812), IgA: 193mg/dl (68-432), IgM: 139mg/dl (50-196), IgE: 3.0UI/ML, C3: 118mg/dl (101-186), C4: 26mg/dl (16-47), Alfa 1 Antitripsina 141mg/dl (78-152).

Determinación de subclases de IgG:

IgG1: 203mg/dl (385-1125), IgG2: 101mg/dl (100-310), IgG3: 21mg/dl (menor de 125), IgG4: 1.4mg/dl (menor de 150).

Con los resultados anteriores se llega al diagnóstico de Inmunodeficiencia Selectiva de IgG1.

CASO 6:

Paciente femenina de 13 años de edad la cual inicia su padecimiento actual a la edad de 9 años con la presencia de cuadros de repetición de infección de vías aéreas altas caracterizados por tos con expectoración amarillo-verdosa, rinorrea anterior y posterior verde-amarillenta y otorrea izquierda fétida siendo tratada por médico pediatra con antibioticoterapia sin mejoría de su sintomatología por lo que es referida en el mes de abril de 1997 a este INER, a su ingreso se observa rinorrea anterior de coloración amarillo-verdosa la cual proviene de ambos meatos medios y superiores, orofaringe granulosa e hiperemica con descarga posterior amarillenta, otoscopia oído derecho con membrana timpánica íntegra retraída y opaca, oído izquierdo con perforación de un 60% en cuadrantes inferiores, observándose caja húmeda. Se deja tratamiento con cefalosporinas de segunda generación por 21 días, descongestivo tópico y mucolítico al término de este se solicita tomografía computada de nariz y senos paranasales donde se observa ambos senos maxilares y etmoidales ocupados dándole el diagnóstico de sinusitis crónica etmoido-maxilar, al igual se solicita estudio audiométrico donde se reporta audición normal en oído derecho, oído izquierdo con hipoacusia media conductiva, logo acorde.

En el mes de junio de 1997 el paciente ingresa al servicio de urgencias de neumopediatria por presentar datos de dificultad respiratoria acompañándose de tos productiva y fiebre motivo por el cual se interna, durante su estancia se realizan placas de tórax las cuales se observan datos compatibles con bronquiectasias por lo que se le solicita tomografía computada de tórax observándose bronquiectasias basales neumopatía intersticial mínima y datos de fibrosis en aérea de bronquiectasias. En agosto de 1997 la paciente persiste con sintomatología tanto de vías aéreas superiores como inferiores por lo que se le realiza toma de biopsia nasal para descartar Síndrome de Discinesia ciliar reportándose solo cambios inflamatorios inespecíficos. Se revalora el caso en el mes de Diciembre de 1997, ya que el paciente a pesar de tratamiento médico adecuado ha persistido con obstrucción nasal bilateral, rinorrea anterior y posterior verde-amarillenta y otorrea persistente en oído izquierdo y infecciones de vías aéreas inferiores recurrentes por lo que se solicita cuantificación de cloros en sudor y determinación de inmunoglobulinas. Reportándose lo siguiente:

BIOMETRIA HEMATICA:

Eritro: 4.60mm³, HTO:41.3mm%, HB:13.8gr%, Leuc:9mm³,

Neutrof: 66.7%, Linfos: 19%, Monocitos: 12.9%, Eosinof: 1.3%, Basófilos: 0.1%,

Plaquetas: 325%.

Eosinofilos en moco nasal: 3%. PPD: negativo.

DETERMINACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS:

IgG: 565mg/dl (844-1812), IgA: 33mg/dl (68-423), IgM: 19mg/dl (50-196),
C3: 136mg/dl (101-186), C4: 40mg/dl (16-47), alfa 1 Antitripsina 212U.I/ml (78-152). Determinación de subclases de IgG:
IgG Total: 669mg/dl (921-1950), IgG1: 627mg/dl (400-950), IgG2: 8.0mg/dl (70-450), IgG3: 3.0mg/dl (20-90), IgG4: 1.0mg/dl (3-180).

Con los resultados antes mencionados se le realiza el diagnostico de **INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE.**

El 15 de julio de 1998 se programa para realización de cirugía endoscopica funcional más lavado antimicrobiano seriado y se manda a interconsulta con el inmunologo para iniciar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

CASO 7:

Paciente masculino de 4 años de edad inicio su padecimiento actual a los 2 años de edad con la presencia de hipoacusia y otalgia bilateral, acompañándose de rinorrea anterior amarillo-verdosa, siendo multitratado en varias ocasiones con cefalosporinas de segunda y tercera generación sin mejoría por lo que a los 3 años de edad se le realiza en medio particular colocación de tubos de ventilación en ambos oídos. Sin embargo refiere la madre que apesar de los tratamientos médicos recibidos y la cirugía realizada el niño ha persistido con otorrea y rinorrea amarillo-verdosa con tos productiva motivo por el cual acude a este Instituto. A la exploración física se observa en oído derecho membrana timpánica con tubo de ventilación en cuadrante antero-inferior, oído izquierdo: con zona de miringoesclerosis en cuadrante anteroinferior, membrana timpánica opaca con presencia de moco en caja timpánica. ambas fosas nasales con presencia de rinorrea amarillo-verdosa la cual proviene de ambos meatos medios y superiores. Al paciente se le deja tratamiento medico con trimetoprim con sulfametoxazol por 21 días, descongestivo tópico y sistémico al termino de este se le solicita tomografía computada de nariz y senos paranasales donde se reporta sinusitis etmoido-maxilar de predominio izquierdo observándose hipoplasia del seno frontal sin presencia de paquete adenoideo obstructivo. Debido a que el paciente a pesar de los diversos tratamientos médico ha persistido con datos de sinusitis crónica etmoido-maxilar bilateral y otitis media recurrente se decide realizar los siguientes estudios:

BIOMETRIA HEMATICA:

Eritroc: 5.11mm³, Hto: 41.2gr%, HBO: 14.5mm%, Leuc:6.8mm³, Neutrof:21%,
Linf: 69.8%, Monocitos: 7.9%, Eosinof: 1.1%, Basofilos: 0.2%, Plaquetas 328%.

Exudado Faringeo: Se reporta presencia de *Streptococcus B hemolyticus*.

Prueba de sudor: 44mmol/L (normal menor de 80).

DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS:

IgG: 20.3mg/dl (550 a 1250), IgA: 7.8mg/dl (60 a 200), IgM: 551mg/dl (40 a 220),
IgD: 0.2mg/dl (hasta 14), IgE:4.1UI/ml (0 a 69), C3: 113 mg/dl (55 a 135),
C4: 32.0mg/dl (15.5 a 49)

Con estos resultados el paciente se le da el diagnostico de:

INMUNODEFICIENCIA CON AUMENTO DE IgM (Síndrome de Hiper-IgM). Por lo que se le solicita interconsulta al servicio de inmunología para iniciar tratamiento con dosis inmunoglobulina intravenosa.

DISCUSIÓN

Muchas personas con enfermedad nasosinusal pueden ser tratados exitosamente con el tratamiento médico apropiado. Sin embargo hay un número de pacientes que presentan sinusitis crónica recurrente que son refractarios al tratamiento médico y quirúrgico. Muchos de estos pacientes tienen una enfermedad subyacente que afecta la mucosa del tracto nasosinusal. Estos incluyen pacientes con rinitis alérgica, rinitis no alérgica, asma, fibrosis quística, sensibilidad a la aspirina, síndrome de cilio inmóvil, e inmunodeficiencias(16).

La deficiencia de inmunoglobulinas y/o deficiencia en la producción de anticuerpos son los defectos inmunes más comunes y quizá comprendan a la mayoría de los pacientes quienes son propensos a sinusitis y otitis recurrentes.

La enfermedad por inmunodeficiencia primaria puede predisponer al paciente a una sinusitis crónica y recurrente. El paciente es designado como propenso a padecer sinusitis si sufre 3 o más episodios de sinusitis durante un año o si requiere antibioticoterapia para el control de la sinusitis por 3 o más meses durante un año. La mayoría de los pacientes propensos a sinusitis son atópicos en vez de inmunodeficientes. La alergia respiratoria ocurre en el 8 al 20% de los pacientes, mientras que se estima que la incidencia de inmunodeficiencia primaria es menor al 0.5%(17).

Los síntomas en los pacientes inmunodeficientes son los mismos que en los pacientes alérgicos o inmunológicamente normales. La obstrucción nasal, la rinorrea y la tos son los síntomas predominantes. Dolor de garganta, rinorrea posterior, halitosis, malestar, fatiga, y irritabilidad ocurre frecuentemente, mientras que el dolor de cabeza y la fiebre son raras. De esta manera uno no puede identificar a los pacientes inmunodeficientes en base a la severidad u otras características en los periodos de sinusitis.

La enfermedad de oído medio ocurre frecuentemente tanto en pacientes alérgicos como inmunodeficientes quienes son propensos a sufrir sinusitis. La otitis media con efusión frecuentemente precede a la sinusitis en ambos casos. Otra característica que quizá podría ayudar a diferenciar entre un paciente alérgico de un paciente con alguna inmunodeficiencia primaria, es que el paciente alérgico probablemente tenga historia familiar de atopia, patrón estacional de síntomas respiratorios, y una respuesta favorable a los antihistamínicos. El prurito nasal y ocular, ronquido, eczema, y alergia alimentaria son comúnmente asociados con alergia que con inmunodeficiencia, sin embargo algunas excepciones pueden coexistir.

La presencia de infecciones bacterianas frecuentes del tracto respiratorio debe alertar al médico de la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria. Los pacientes que son mal diagnosticados generalmente se les manda tratamiento médico a base de antibioterapia, sin embargo al termino de esta permanecen un periodo corto asintomáticos y vuelven a recaer. Las neumonías recurrentes, meningitis, celulitis, candidiasis oral y cutánea, diarrea crónica, y una falla en prosperar de su enfermedad, es el indicador más importante en muchos pacientes con inmunodeficiencia (12).

Sin embargo, en muchas enfermedades por inmunodeficiencia primaria, la sinusitis crónica o recurrente con o sin otitis media, puede ser el único indicador que el paciente tenga una inmunodeficiencia .

Por lo que las indicaciones para realizar una evaluación inmunologica son:

- 1) Persistencia de infección sinusal apesar de un procedimiento quirúrgico adecuado.
- 2) Sinusitis crónica con una inadecuada respuesta al tratamiento antimicrobiano o recaídas frecuentes.
- 3) Historia de infecciones recurrentes de otros órganos.
- 4) Sinusitis agudas recurrentes y otitis medias recurrentes
- 5) Historia familiar positiva para inmunodeficiencias(18).

Una larga lista de exámenes de laboratorio esta disponible en hospitales y laboratorios comerciales para la evaluación de la función inmune. Sin embargo, el número de estudios que se requieren para establecer el diagnostico inmunológico es relativamente pequeño en la basta mayoría de los pacientes.

Lo mínimo, que debe incluir la evaluación inmunologica incluye: niveles sericos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) al igual que subclases de IgG, niveles C4 y C3 de complemento, Biometria hemática completa con diferencial, reacción a la tuberculina, valoración de la fagocitosis, y respuesta a la inmunización con proteínas (Difteria y Toxoide Tetanico), y antígenos polisacaridos (pneumovax).

El costo de la evaluación inmunologica incluyendo el costo de la inmunización es menor de 300dls, lo cual es una fracción muy pequeña en comparación con los múltiples gastos realizados por los pacientes en tratamientos antibióticos y quirúrgicos sin tener un diagnostico de fondo (17-18).

Si la historia clínica del paciente sugiere alergia respiratoria, están indicadas las pruebas cutáneas para alergia o la prueba de RAST (radioalergosorbent test). La combinación de estas pruebas y la cuantificación de inmunoglobulinas sericas y subclases de IgG pueden detectar aproximadamente el 75% de los pacientes inmunodeficientes y prácticamente todos los pacientes alérgicos (8-17).

Si el paciente presenta niveles bajos de todas las inmunoglobulinas (considerándose deficiencia cuando las concentraciones se encuentran dos desviaciones estándar por debajo del promedio normal para su edad), las poblaciones de linfocitos B y T deben de ser medidos en sangre periférica para distinguir entre agammaglobulinemia ligada al X en la cual hay falta de linfocitos B de una inmunodeficiencia común variable donde los linfocitos B si están presentes. Los pacientes con hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, quienes presentan panhipogammaglobulinemia tienen niveles normales linfocitos B y T.

La principal meta en la terapéutica en pacientes con inmunodeficiencia primaria es minimizar la frecuencia y severidad de las infecciones bacterianas.

El manejo medico de los episodios de sinusitis y otitis en los pacientes con alguna inmunodeficiencia primaria es el mismo que en aquellos pacientes que no son inmunodeficientes. Las medidas locales tales como la irrigación nasal tópica con solución salina seguida de beclometasona spray nasal ayuda a limpiar la membrana mucosa y disminuye el edema y la inflamación (19).

El manejo inicial de los pacientes con alguna inmunodeficiencia es el uso profiláctico de antibióticos, con el cual se reporta una mejoría en aproximadamente 3/4 de los pacientes con alguna inmunodeficiencia leve a moderada y aproximadamente 2/3 en pacientes con un déficit más marcado. La amoxicilina con ac.clavulanico, eritromicina -sulfisoxazol y el trimetoprim-sulfametoxazol son los antibióticos más frecuentemente prescritos para la profilaxis (8-12).

La elección de antibióticos esta basada en la bacteriología de las infecciones de la nariz y los senos paranasales. Sin embargo poca información esta disponible con respecto a la bacteriología en sinusitis en pacientes inmunodeficientes. Un estudio realizado por Lusk y Colbs revelo que los cultivos de los senos paranasales en pacientes inmunodeficientes fue similar a aquel encontrado en pacientes no inmunodeficientes. Ellos recominendan un régimen de tratamiento de 4 semanas utilizando amoxicilina con ac.clavulanico o eritromicina-sulfisoxazol, o alguna cefalosporina de segunda generación. Si hay una respuesta inadecuada al tratamiento el paciente debe de ser tratado nuevamente con diferentes antibióticos por otras 4 semanas. En este momento, la tomografía computada de nariz y senos paranasales debe ser realizada para evaluar la enfermedad sinusal y valorar sin el tratamiento quirúrgico es necesario (20).

Hay poca información en cuanto al manejo quirúrgico en pacientes inmunodeficientes. En un estudio realizado por Sethi y Colb encontraron que 20 pacientes con sinusitis crónica refractaria presentaban algún tipo de alteración inmunológica primaria. Solo a 7 pacientes se les realizó etmoidectomía y antrostomía del meato medio, y tuvieron una mejoría de aproximadamente un 50% (18). Una observación similar ha sido realizada por Lusk y Colbs donde en una serie de 11 pacientes a quienes se les realizó etmoidectomía endoscópica y antrostomía maxilar tuvieron una mejoría sintomática, pero estos requirieron continuar con terapia antibiótica profiláctica y con inmunoglobulina intravenosa mensualmente (20). De esta manera, en base a los estudios preliminares, la cirugía endoscópica parece ser útil para restablecer el drenaje y ventilación de los senos paranasales. Sin embargo es necesario realizar más estudios en cuanto a la utilidad de la cirugía endoscópica en pacientes inmunodeficientes.

El manejo de la otitis y sinusitis crónica o recurrente en pacientes con alguna inmunodeficiencia primaria es difícil. Un manejo médico vigoroso e intervención quirúrgica frecuentemente falla si el paciente no recibe simultáneamente terapia específica para su inmunodeficiencia.

En la actualidad, se acepta que todos los pacientes con una hipogammaglobulinemia primaria deben recibir tratamiento continuado con gammaglobulina humana desde el momento de su diagnóstico.

La administración de gammaglobulina humana puede realizarse por vía I.M o I.V. Si bien la eficacia en el control de la infección puede, en algunos casos, conseguirse por ambas vías de administración, existen diferencias que se deben considerarse a la hora de prescribir una u otra. La administración por vía I.M presenta inconvenientes tales como: la destrucción de hasta el 30% de los anticuerpos en el lugar de la inyección y antes de su paso a la circulación sistémica; una eficacia limitada en el control de procesos infecciosos agudos, debido a que el que se precisa para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de IgG tras la inyección I.M puede variar entre 2 días y 2 semanas, y la limitación en la cantidad de líquido que puede inyectarse en cada dosis, que depende del volumen de masa muscular del paciente. A estos inconvenientes, se debe añadir una elevada prevalencia de efectos adversos como son el dolor y el malestar que produce la inyección y que puede persistir varios días hasta la distribución del líquido inyectado, y los derivados del excesivo contenido de IgA, de agregados moleculares de IgG y de otras sustancias como activador de precalicreína, cininas, plasmina y de conservantes como actividad anticomplementaria. Todo ello propicia el abandono temporal de la medicación por parte del paciente (21).

La infusión de gammaglobulina intravenosa (IVIG) es el tratamiento de elección para el remplazo de inmunoglobulinas. Sin embargo no está exenta de efectos secundarios, la mayoría de los cuales son de poca trascendencia cíclica (cefalea, fiebre, dolor abdominal, escalofríos), aunque de manera ocasional se han descrito reacciones más importantes como la anafilaxia en pacientes con anticuerpos anti-IgA. Una gran parte de los efectos secundarios se pueden prevenir mediante la disminución de la velocidad de infusión, la administración previa de ácido acetilsalicílico o la administración de antibióticos 2 o 3 días antes de la infusión de gammaglobulina humana, si coincide con un proceso infeccioso agudo.

En la actualidad, la mayor limitación para la administración de gammaglobulina intravenosa es su costo, debido al precio de la medicación y a los gastos derivados del personal sanitario, así como las horas laborales perdidas por el paciente y/o acompañante, al tener que acudir a un centro hospitalario para recibir tratamiento.

La terapia con gammaglobulina intravenosa usualmente se inicia a una dosis de 400mg/Kg a intervalos de 4 semanas. Algunos pacientes quizás requieran mayores cantidades que otros. Los niveles de IgG deben de medirse antes de la infusión con gammaglobulina y a los 3 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente a intervalos de 3 meses. El control adecuado de la infección es usualmente visto cuando se registran niveles de IgG mayores a 500mg/dl(22). Si el control de la infección es inadecuado el intervalo entre las infusiones quizás debe de disminuir a 3 semanas o la dosis de gammaglobulina intravenosa debe de aumentarse a 600mg/Kg. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA al igual que algunos pacientes con inmunodeficiencia común variable tienen IgE anticuerpos anti-IgA., lo cual quizás cause una reacción de anafilaxia si reciben preparaciones que contengan IgA (23). Para estos pacientes el uso de preparaciones de gammaglobulina intravenosa libres de IgA se recomienda.

Cuando la terapia con gammaglobulina intravenosa es dada a niños para el tratamiento de deficiencia selectiva de subclases de IgG, los pacientes deben de ser tratados por un periodo de 6 a 12 meses y posteriormente la terapia debe de ser suspendida por 3 meses para permitir la reevaluación del paciente y ver si es necesario continuar con la terapia de remplazo con inmunoglobulinas. Los 3 meses sin tratamiento permiten que la gammaglobulina intravenosa pueda ser metabolizada y así poder valorar la cantidad de inmunoglobulina que produce el paciente. Si el defecto a sido espontáneamente resuelto, el remplazo con gammaglobulina debe ser discontinuado y el paciente debe de permanecer en observación (8,17).

Garduff y Colbs utilizan la vía subcutánea para administrar dosis de gammaglobulina de hasta 100 mg/kg de peso a la semana en megadosis de 30-40 ml inyectados de forma rápida. Con ello, los autores consiguen concentraciones plasmáticas adecuadas de IgG total con la ventaja, sobre la vía intramuscular de disminuir de forma significativa las reacciones adversas y, sobre la vía intravenosa de abaratar los costos económicos (24). Una ventaja adicional fue la administración domiciliar del tratamiento por el propio paciente o por un familiar trans un periodo de tiempo de aprendizaje en el hospital (25).

En base a los resultados obtenidos en ésta investigación proponemos dos diagramas de flujo para el diagnostico oportuno de pacientes con sinusitis y otitis media de difícil control (ver diagramas).

CONCLUSIONES

1. La sinusitis crónica o recurrente con o sin otitis media, puede ser el único indicador que el paciente tenga una inmunodeficiencia primaria. Por lo que se debe realizar una evaluación inmunológica a aquellos pacientes que a pesar de un tratamiento médico o procedimiento quirúrgico adecuado persistan con otitis y/o sinusitis crónica o recurrente.
2. Una evaluación inmunológica debe incluir por lo menos una biometría hemática completa con diferencial, niveles séricos de inmunoglobulinas, al igual que subclases de IgG, niveles de C4 y C3 de complemento y valorar la respuesta a inmunización con proteínas (difteria y tetanos) y antígenos polisacáridos (pneumovax).
3. La meta principal en la terapéutica en pacientes con una inmunodeficiencia primaria debe ser minimizar la frecuencia y severidad de las infecciones bacterianas. Si el tratamiento médico no es suficiente se puede indicar un procedimiento quirúrgico para tener acceso a las cavidades nasosinusales de manera periódica.
4. El manejo de la otitis y sinusitis crónica o recurrente en pacientes con alguna inmunodeficiencia primaria es difícil. El manejo médico e incluso la intervención quirúrgica falla si el paciente no recibe terapia específica para su inmunodeficiencia.
5. El diagnóstico oportuno conduce a un tratamiento adecuado y por ende a una mejor calidad de vida en los pacientes con inmunodeficiencia primaria.

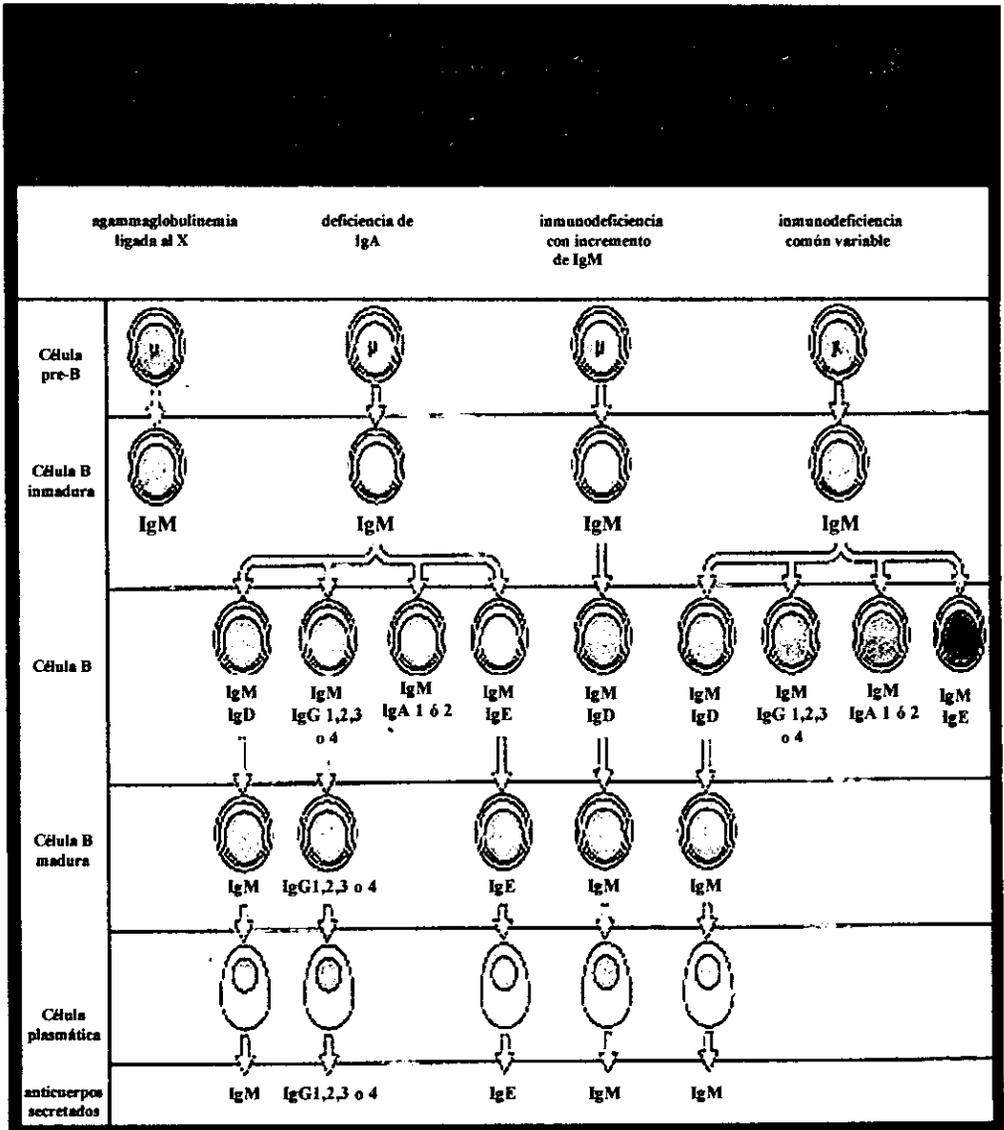
BIBLIOGRAFIA:

- 1) Professor Rosen Fred. Immunodeficiency. En : Roitt Ivan M, Brostoff Jonathan, Male David K. Immunology. Mosby, 1993:18.1-18.10.
- 2) Lawton Alexander R and Hummell Donna S. Primary antibody deficiencies. En: Rich Robert R, Fleisher Thomas A, Schwartz Benjamin, Shearer William T, Strober Warren. Clinical Immunology Principles and Practice Vol 1. Mosby, 1996 : 621-635.
- 3) Rosen Fred S; Chairman Ralph J.P; Eilb Martha, Fischer Alain, et al. Primary Immunodeficiency. Clinical and Experimental Immunology 1997;109:suppl. 1:1-28.
- 4) Sneller Michel C; Warren Strober, MD; Eli Elisenstein, MD; Jonathan S.Jaffe, MD; and Charlotte Cunningham-Rundles, MD. New Insights into Common Variable Immunodeficiency. Annals or Internal Medicine 1993;118, 9: 720-730.
- 5) Ammann Arthur J. Transtornos Por Inmunodeficiencia De Anticuerpos (célulasB). En: Stites Daniel P, Terr Abba I, eds. Inmunologia Básica y Clínica. México,D.F: Manual Moderno, 1993: 369-383.
- 6) Shyh-Dar Shyur, MD; Harry R. Hill, MD. Recent Advances in Genetics of Primary immunodeficiency syndromes. Journal Of Pediatrics 1996;129,1:8-24.
- 7) Schaffer FM; Monteiro RC; Volanakis JE; Cooper MD. IgA Deficiency. Immunodeficiency Rev 1991; 3, 1:15-44.
- 8) Polmar Stephen H. Sinusitis and Immune Deficiency. En: Lusk Rodney P. Pediatric Sinusitis. Raven press, 1992: 53-58.
- 9) Robin E.Callard; Richard J.Armitage; William C.Fanslow and Melanie K. Springgs. CD40 ligand and its role in X-linked Hiper-IgM Syndrome. Immunology Today 1993; 14, 11: 559-564.
- 10) Fred S. Rosen, MD; Max D. Cooper, MD and Ralph J.P.Wedgwood, MD. Primary Immunodeficiencies. The New England Journal of Medicine 1995; 333, 7: 431-439.

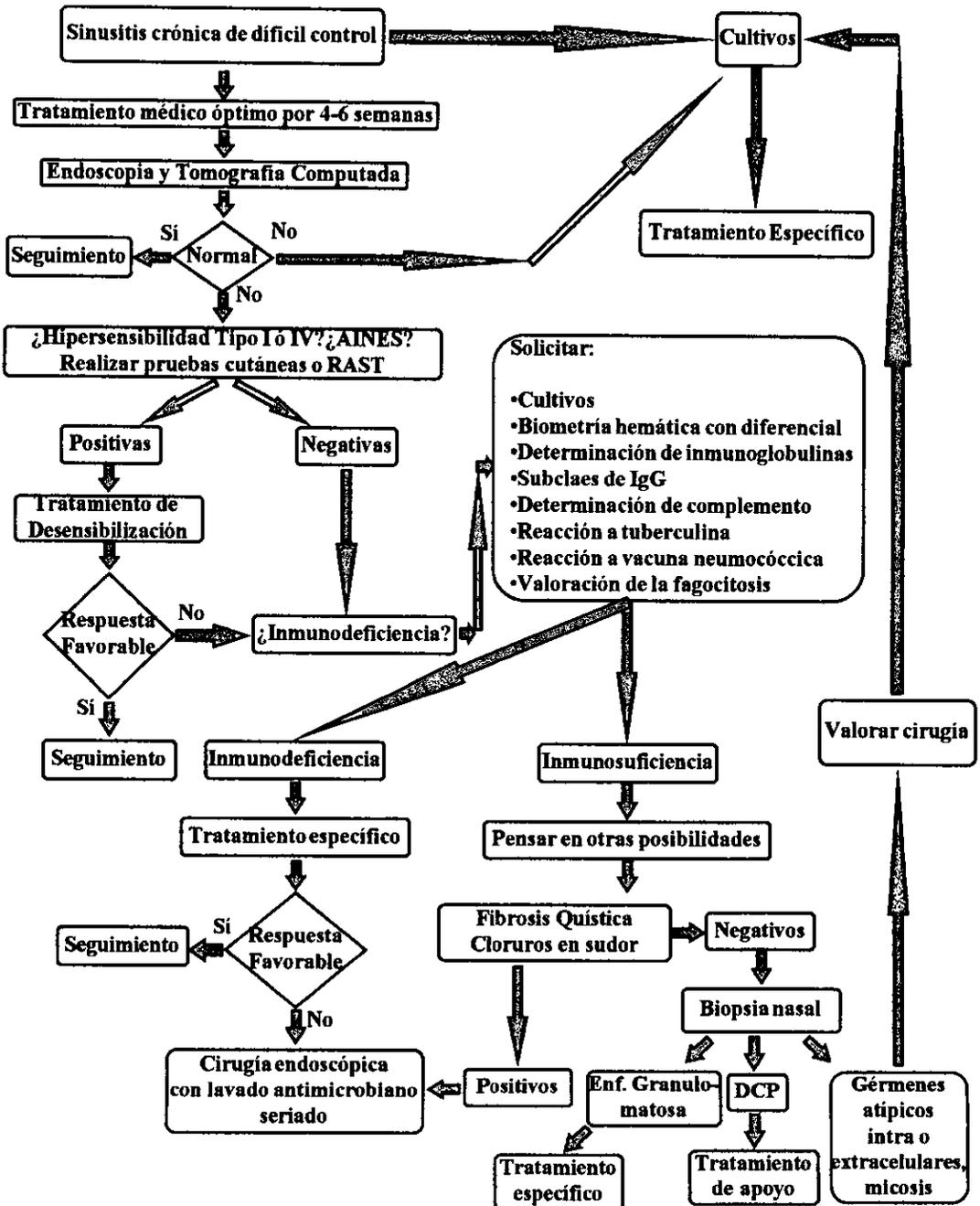
- 11) Huston DP, Kavanaugh AF, Rohane PW, Huston MM. Immunoglobulin Deficiency Syndromes and Therapy. *J.Allergy Clin Immunol* 1991;87:1-15.
- 12) Fadal G. Richard, MD. Chronic Sinusitis, Steroid-dependent asthma, and IgG Subclass and selective antibody deficiencies. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1993; 109, 3:606-610.
- 13) Tsukada S, Saffran DC; Rawlings DJ et al: Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 71:279, 1993.
- 14) Lederman HM, Winkelstein JA: X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 64: 145, 1985.
- 15) Goetzl Edward J, Stobo John D. *Inmunología En: Smith Lloyd H, Thier Samuel O. Fisiopatología, Principios biológicos de la enfermedad. Buenos Aires: Panamericana, 1988: 97-139.*
- 16) Anil Gungor, MD, Jaquelyne P. Corey, MD. Pediatric sinusitis:A literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1997;116, 1: 4-15.
- 17) H.Jeff Kim, MD. Sinusitis in immunodeficiency disorders in children. Department of Otorhinolaryngology and Communicative Sciences. December 30,1993: 1-5.
- 18) Dharambir S. Sethi, MD, Jerry A. Winkelstein, MD, Howard Lederman, MD, Mark C. Louny, MD. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: Diagnosis and management. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1995;112, 2: 242-257.
- 19) Buehring, B. Friedrich, J. Schaaf, H. Schmidt, P. Ahrens S. Zielen. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clinical and Experimental Immunology* 1997; 109: 468-472.
- 20) Lusk RP, Polmar SH, Muntz HR. Endoscopic ethmoidectomy and maxillary anrostomy in immunodeficient patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 60-63.

- 21) De Gracia Javier, Vendrell Montserrat, Guarner Luisa, Vidal Rafael, Miravitles Marc, Mayordomo Cristina y Morell Ferran. Utilización de gammaglobulina humana en el tratamiento de la inmunodeficiencia común variable. *Medicina Clínica (Barc)* 1995; 104, 6: 201-206.
- 22) Gelfand EW, Reid B, Roifman CM. Intravenous immune serum globulin replacement in hypogammaglobulinemia. A comparison of high-versus low-dose therapy. *Monogr Allergy* 1988; 23: 177-186.
- 23) Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection IgE antibodies to IgA. *N.England J Med* 1986; 314: 560-564.
- 24) Garduff A, Hammarström L, Smith CIE. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991; 338: 162-166.
- 25) Abrahamsen Tore G, Sandersen Heidi, Bustnes Alfild. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusion in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996; 98, 6: 1127-1131.

Figura 1.



Sinusitis crónica de Dificil Control, Diagrama



Otitis media de Dificil Control, Diagrama

