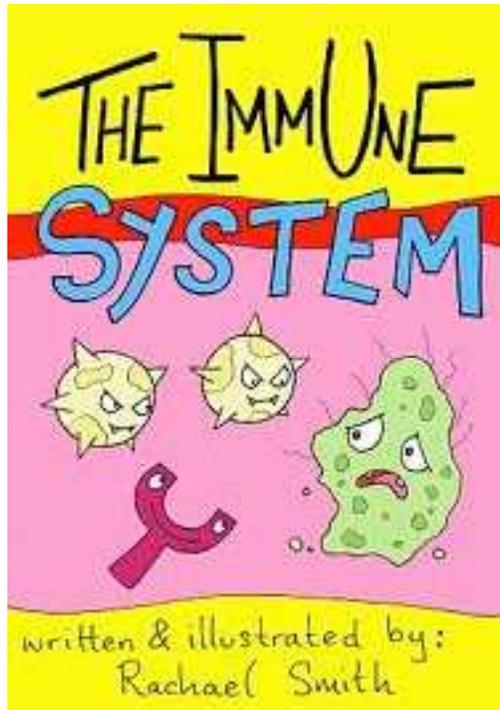


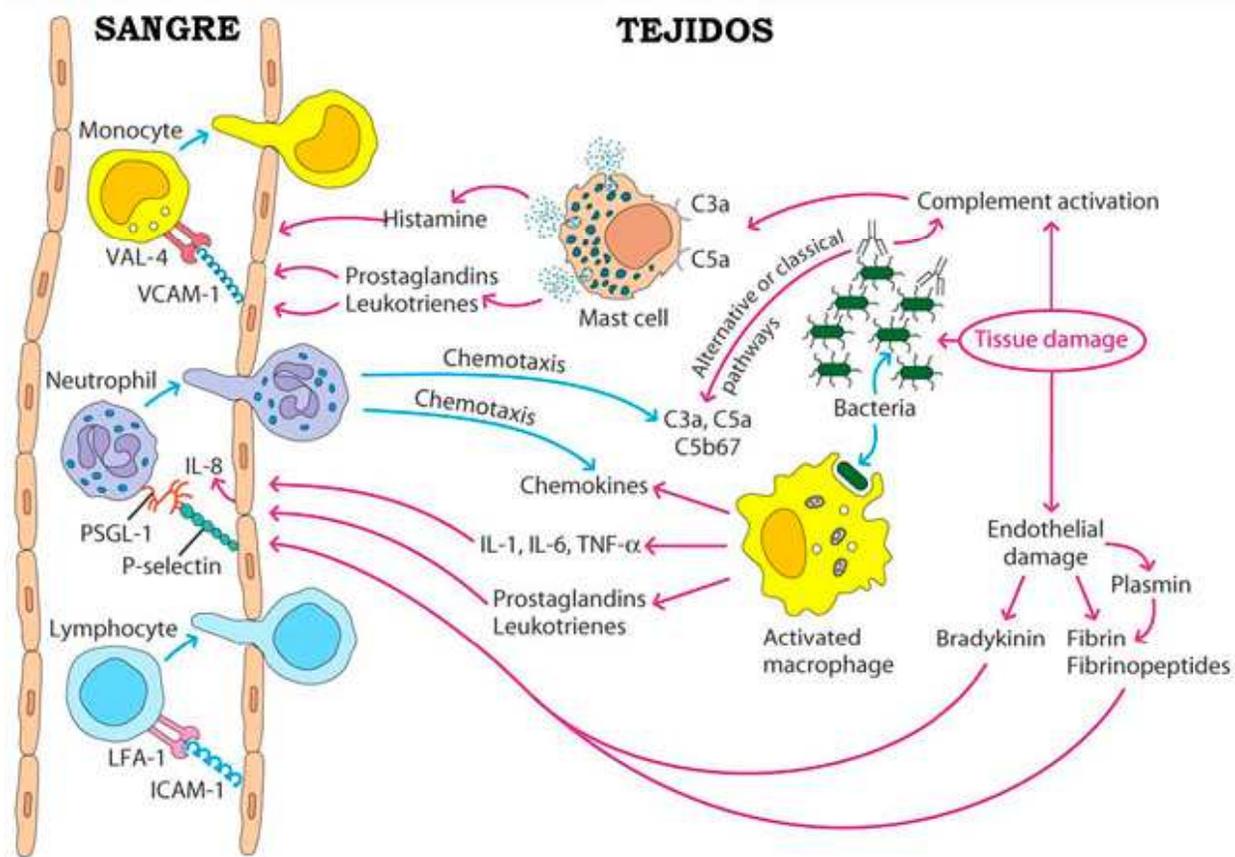
Inmunodeficiencias en el RN



Dr. Rodrigo Donoso M.
Servicio Neonatología
Hospital de Puerto Montt

Inmunología Neonatal

- Inmunidad Innata

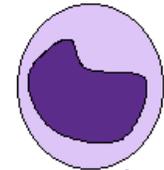


Inmunidad Innata

LOS FAGOCITOS



neutrófilo
Micrófago



monocito
Macrófago

- FAGOCITOS
- Menor Producción de Granulocitos en RN y a menor EG
- Alteración en la Función de Granulocitos: Disminución de la migración y la adhesión, mayor rigidez celular y menor actividad microbicida
- Monocitos: producción similar al adulto, pero función disminuida: menor producción de citoquinas como IL-6 y menor migración y quimiotaxis

Producción de Granulocitos (Neutrófilos) en Fetos

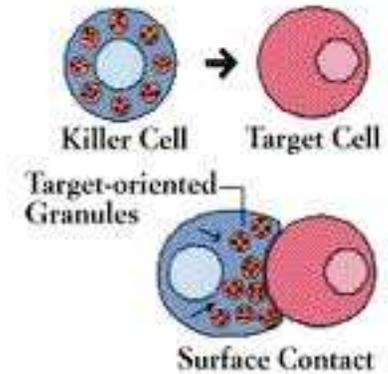
Cuadro I. Cuentas diferenciales en hígado.

Edad gestacional	Normoblastos	Promielocitos	Bandas Segmentados
14	91.9	0	0
15	91.0	0	0
16	90.7	0	0
17	95.4	0	0
18	89.8	0	0
20	86.8	0	0
22	79.2	1	0
23	74.8	1.2	0
23	79.2	2.1	0
24	76.0	3.0	0

Cuadro II. Cuentas diferenciales en médula ósea.

Edad gestacional	Normoblastos	Promielocitos	Bandas Segmentados
14	8.5	8.5	0.5
15	4.4	7.8	6.8
16	18.4	2.4	2.8
16	24.0	18.5	9.5
18	14.4	15.6	10.2
22	12.9	8.8	2.0
23	32.0	8.4	2.0
23	21.8	4.4	1.0
24	3.2	15.4	11.8
Término			25-50

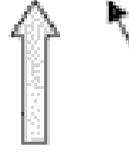
Inmunidad Innata



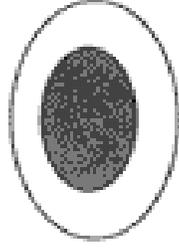
- Celulas NK (acción citotóxica): Su función en los RN es el 15 a 65% de los adultos, y también muestra menor expresión de sus fenotipos CD56, CD57 y CD16. Lo que se traduce en reducción de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos

Etapa I

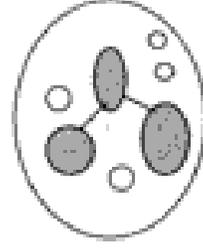
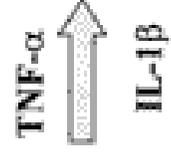
Bacterias
Parásitos
Productos bacterianos



Etapa II

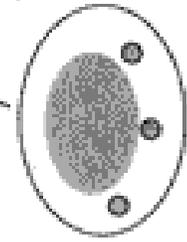


IFN- γ
IL-12



Neutrófilo
(Adhesión)

Etapa III



Célula NK

La persistente estimulación patógena provoca el aumento de citoquinas plasmáticas, incluyendo a IL-1 β , 6, 8, 10, 12, IFN- γ y TNF- α , más otros mediadores endógenos: prostaglandinas, activadores de la coagulación, etc.

Inmunidad Innata

- Complemento:
 - - No se transfiere por la placenta
 - - Sus elementos se comienzan a producir desde las 8 semanas de gestación.
 - - Su nivel el RNT es el 50% de los adultos (alcanza nivel normal entre los 6 a 18 meses)

Table 12.2 Complement systems of preterm and term infants compared with adult controls (mean \pm 1 SD)

Complement component	Preterm newborn (GA 28–33 weeks)	Preterm newborn (GA 34–36 weeks)	Full-term newborn (GA 37–42 weeks)	Adult
AP50	49.2 \pm 15.9	53.3 \pm 16.6	59.9 \pm 21.3	93.1 \pm 8.8
CH50	57.5 \pm 25	75.1 \pm 30.7	68.9 \pm 25.8	96.1 \pm 10.3
P	38.8 \pm 15.1	39.4 \pm 16	57.4 \pm 15.2	99.3 \pm 11
B	52.8 \pm 17.1	47.7 \pm 19.1	63.8 \pm 25.7	99.3 \pm 13.1
C1q	36.8 \pm 16	35.1 \pm 19	52.6 \pm 16.7	103 \pm 10.2
C1r	45.7 \pm 18.1	60.6 \pm 21.2	70.1 \pm 20.6	93.9 \pm 8.9
C1s	48.7 \pm 16	61.7 \pm 13.3	78.5 \pm 13.6	95.6 \pm 7.4
C2	62.5 \pm 19.1	73.2 \pm 22.8	79.4 \pm 19.1	101.9 \pm 11.3
C3	48.5 \pm 19.8	63.1 \pm 27	71.5 \pm 25.3	96.4 \pm 10.7
C4	56.3 \pm 16.1	56.6 \pm 23.8	72.7 \pm 22	99.4 \pm 13.8
C5	59.6 \pm 16.5	70.4 \pm 23	70.1 \pm 36.7	96.6 \pm 10.9
C6	38.7 \pm 19.3	36.3 \pm 12.9	57.6 \pm 14.3	103.2 \pm 11
C7	72.7 \pm 15.5	75.2 \pm 18.5	94.8 \pm 13.2	102.5 \pm 16.6
C8	28.7 \pm 8	29.1 \pm 10.7	36.2 \pm 8.1	99.8 \pm 11.3
C9	32.6 \pm 28	52.8 \pm 35	54.5 \pm 6.7	104.4 \pm 18.3

GA, gestational age; SD, standard deviation.

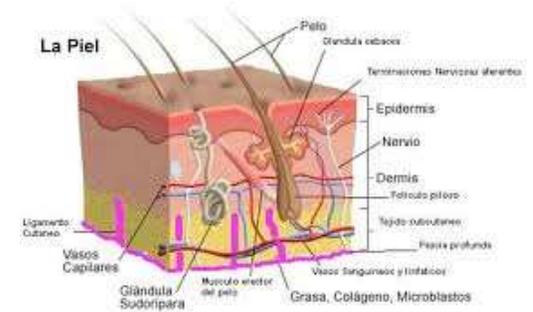
From Wolach, B., Dolfin, T., Regev, R., *et al.* The development of the complement system after 28 weeks' gestation. *Acta Paediatr* 1997; 86: 523, with permission.

Inmunidad Innata

Cuadro III. Citoquinas, interferones y factores de crecimiento hematopoyético de la inmunidad innata.

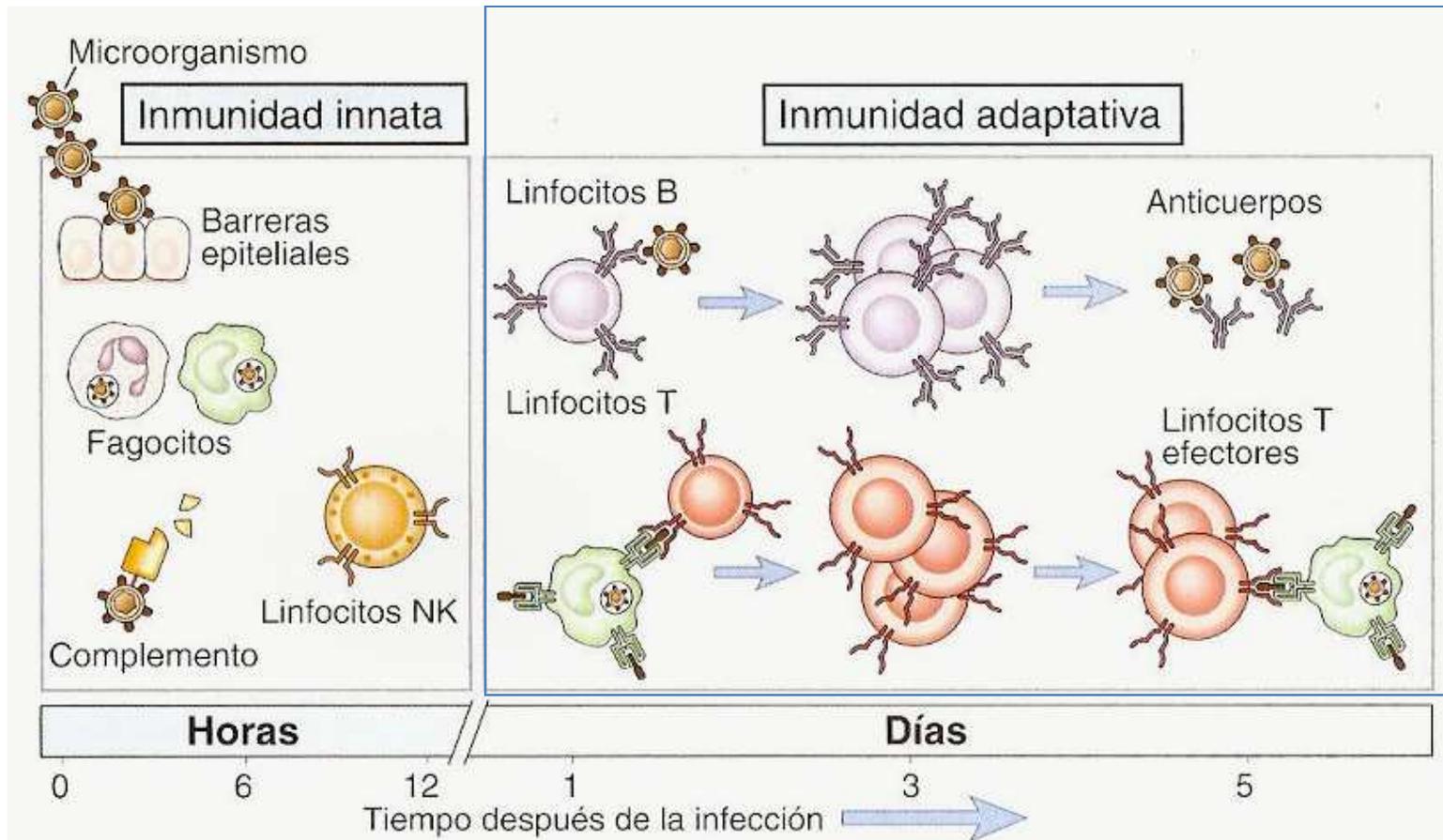
Citoquina	Fuente	Célula blanco	Comentario
Interleucina 1	Macrófagos Monocitos	Músculo, grasa, endotelio, Htl	Comparable ↑ Sepsis
Interleucina 6	Células T Endotelio, MM	Células B, hígado, timocito	Comparable ↑ Qx, sepsis
TNF α	MM Células T	Neutrófilos, hígado, endotelio	Comparable ↑ Sepsis
IFN α	MM	Células NK, todas	Normal en RNT ↓ Pretérmino
Interleucina 3	Células T MM	Progenitor inmaduro	↓
GM-CSF	Células T Endotelio, MM	Célula progenitora	50%
G-CSF	MM, endotelio, fibroblastos	Célula progenitora	↓
M-CSF	MM, endotelio, fibroblastos	Célula progenitora	Comparable
Interleucina 8	MM, endotelio Fibroblastos	Neutrófilos	Normal
MIP-1 α	Células T, MM	Monocitos, células T, eosinófilo	14-19%

Inmunidad Innata



- Epidermis: La queratinización ocurre hasta la semana 20-22. Antes de las 30 semanas se absorben bacterias.
- La barrera incrementa su efectividad después de las 3 semanas de vida, independiente de la edad gestacional.

Inmunidad Específica



Inmunidad innata y adaptativa.

Los mecanismos de la inmunidad innata constituyen la primera barrera defensiva contra la infección. Las respuestas inmunitarias adaptativas se desarrollan después y consisten en la activación de los linfocitos. La cinética de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa son aproximaciones y pueden variar en las distintas infecciones.

Inmunidad Adaptativa

- Al igual que con la inmunidad innata también hay “inmadurez” de la Inmunidad Específica en el RN:
- Presencia de linfocitos B y células plasmáticas inmaduras.
- Actividad de las células T inmadura
- Y Producción limitada de inmunoglobulinas y citoquinas

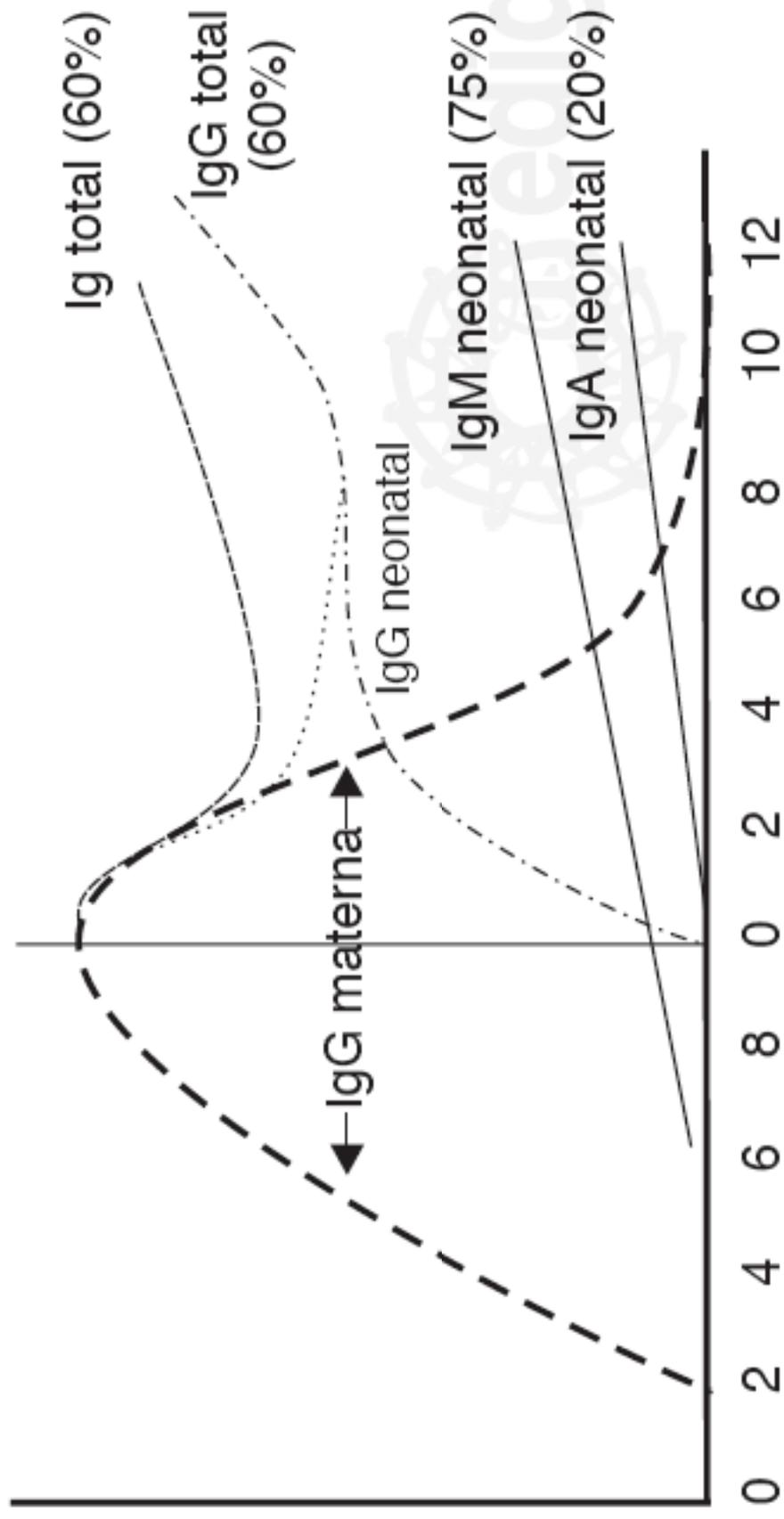


Figura 1. Niveles de inmunoglobulinas en el feto y el recién nacido.

Cuadro IV. Niveles de inmunoglobulinas (mg/dL) basados en la edad gestacional y edad cronológica.

Edad	IgG	IgM	IgA
26-28 semanas	251	7.6	1.2
29-32 semanas	368	9.1	0.6
RN término	1,031	11	2
1-3 meses, término	430	30	21
1-3 meses, pretérmino	145		
4-6 meses, término	427	43	28
4-6 meses, pretérmino	137		
7-12 meses, término	661	54	37
7-12 meses, pretérmino	277		
Adulto	1,158	99	200

Table 12.3a Normal values for immunoglobulins for term infants to age three years

Age	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
Newborn	598–1672	0–5	5–15
1–3 months	218–610	20–53	11–51
4–6 months	228–636	27–72	25–60
7–9 months	292–816	27–73	12–124
10–18 months	383–1070	27–169	28–113
2 years	423–1184	35–222	32–131
3 years	477–1334	40–251	28–113

IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M.

Reproduced with permission from *Pediatrics* 1968; 41: 600–610,

© Copyright 1968.

Table 12.3b Plasma immunoglobulin concentrations in premature infants 25–28 weeks' gestation

Age	IgG ^a (mg/dl)	IgM* (mg/dl)	IgA* (mg/dl)
1 week	251 (114–552) ^b	7.6 (1.3–43.3)	1.2 (0.07–20.8)
2 weeks	202 (91–446)	14.1 (3.5–56.1)	3.1 (0.09–10.7)
1 month	158 (57–437)	12.7 (3.0–53.3)	4.5 (0.65–30.9)
1.5 months	134 (59–307)	16.2 (4.4–59.2)	4.3 (0.9–20.9)
2 months	89 (58–136)	16.0 (5.3–48.9)	4.1 (1.5–11.1)
3 months	60 (23–156)	13.8 (5.3–36.1)	3.0 (0.6–15.6)
4 months	82 (32–210)	22.2 (11.2–43.9)	6.8 (1.0–47.8)
6 months	159 (56–455)	41.3 (8.3–205)	9.7 (3.0–31.2)
8–10 months	273 (94–794)	41.8 (31.1–56.1)	9.5 (0.9–98.6)

^aGeometric mean.

^bNormal ranges determined by taking antilog of (mean logarithm \pm 2 SD of the logarithms).

IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; SD, standard deviation.

From Ballou *et al.* [45], with permission.

Table 12.3c Plasma immunoglobulin concentrations in premature infants 29–32 weeks' gestation

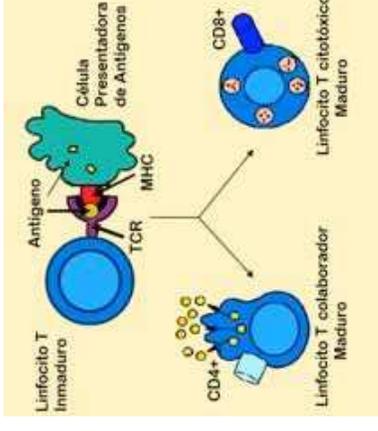
Age	IgG (mg/dl) ^a	IgM (mg/dl)*	IgA (mg/dl)*
1 week	368 (186–728) ^b	9.1 (2.1–39.4)	0.6 (0.04–1.0)
2 weeks	275 (119–637)	13.9 (4.7–41)	0.9 (0.01–7.5)
1 month	209 (97–452)	14.4 (6.3–33)	1.9 (0.3–12.0)
1.5 months	156 (69–352)	15.4 (5.5–43.2)	2.2 (0.7–6.5)
2 months	123 (64–237)	15.2 (4.9–46.7)	3.0 (1.1–8.3)
3 months	104 (41–268)	16.3 (7.1–37.2)	3.6 (0.8–15.4)
4 months	128 (39–425)	26.5 (7.7–91.2)	9.8 (2.5–39.3)
6 months	179 (51–634)	29.3 (10.5–81.5)	12.3 (2.7–57.1)
8–10 months	280 (140–561)	34.7 (17–70.8)	20.9 (8.3–53)

^aGeometric mean.

^bNormal ranges determined by taking antilog of (mean logarithm \pm 2 SD of the logarithms).

IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; SD, standard deviation.

From Ballou *et al.* Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatric Research* 1986; 20: 901, with permission.



Cuadro V. Características fenotípicas de los linfocitos T del recién nacido.

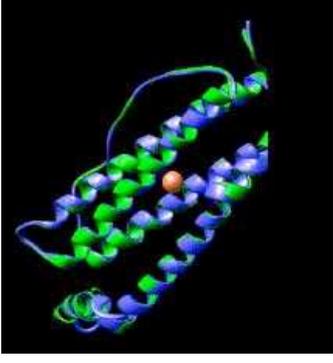
Fenotipo CD4+	<p>El 85% expresa CD3 8 (< 5% adulto)</p> <p>80 a 90% expresa CD45RA+ o fenotipo ingenuo (40-50% adultos)</p> <p>< 10% expresa CDw29</p>
Número de células circulantes	<p>Más alto que en los adultos al nacimiento</p> <p>CD4 ↑</p> <p>CD8 ↓</p> <p>Relación CD4/CD8 ↑</p>
Respuesta proliferativa	<p>Comparable con adultos con mitógenos</p> <p>Reacción cultivos linfocitos mixtos ↓</p> <p>↑ Inducción de tolerancia a superantígenos</p> <p>↓ De la expresión del CD4 0 ligando</p> <p>↓ expresión de CD5 4, ICAM1, CD5 8/LFA-3</p> <p>IL-2 normal</p> <p>↓ IL-6, IL-4, IL-5, IFN γ</p>
Contacto dependiente	<p>Expresión del 30% de las perforinas</p>
Producción de citoquinas	<p>Citotoxicidad celular dependiente de lectina a 40%</p>

Table 12.4a Blood lymphocyte subpopulations in newborns and infants^a

Lymphocyte subpopulation	Neonatal	1 week-2 months	2-5 months	5-9 months	9-15 months	15-24 months	Adult
CD19+ B-lymphocyte	12% (5-22)	15% (4-26)	24% (14-39)	21% (13-35)	25% (15-39)	28% (17-41)	12% (6-19)
CD3+ T-lymphocytes	62% (28-76)	72% (60-85)	63% (48-75)	66% (50-77)	65% (54-76)	64% (39-73)	72% (55-83)
CD3+ /CD4+ T-lymphocytes	41% (17-52)	55% (41-68)	45% (33-58)	45% (33-58)	44% (31-54)	41% (25-50)	44% (28-57)
CD3+ /CD8+ T-lymphocytes	24% (10-41)	16% (9-23)	17% (11-25)	18% (13-26)	18% (12-28)	20% (11-32)	24% (10-39)
CD4/CD8 ratio per CD3+	1.8 (1-2.6)	3.8 (1.3-6.3)	2.7 (1.7-3.9)	2.5 (1.6-3.8)	2.4 (1.3-3.9)	1.9 (0.9-3.7)	1.9 (1.91-3.6)
CD3+ /HLA-DR+ T-lymphocytes	2% (1-6)	5% (1-38)	3% (1-9)	3% (1-7)	4% (2-8)	6% (3-12)	5% (2-12)
CD3- /CD16-56+ NK cells	20% (6-58)	8% (3-23)	6% (2-14)	5% (2-13)	7% (3-17)	8% (3-16)	13% (7-31)

^aRelative frequencies are expressed within the lymphocyte population; median and percentiles (5th to 95th percentiles). NK, natural killer.

Reprinted from Comans-Bitter, W. M., de Groot, R., Neijens, H. J., *et al.* Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. *Journal of Pediatrics* 1997; 130: 390, with permission from Elsevier.



Cuadro VI. Citoquinas reguladoras de la inmunidad específica.

Citoquina	Fuente	Célula blanco	Comentario
Interleucina 2	Células T	Células T, B, NK	Comparable
Interleucina 4	CD4, mastocitos	Células B, T, endotelio	↓↓ a indetectables
Interleucina 5	Células T	Eosinófilos	↓
Interleucina 10	MM	MM	15-50%
IFN α	Células T, NK	Células B	< 10%
TGF β	Células T, MM	Todas, endotelio, MM	30-50%.
		Células T	





InmunoDeficiencias en RN

- Inmadurez
- Malnutrición
- Inmunodeficiencias Específicas (primarias)

Inmadurez

Table 12.1 Defects in the immune response as a result of immaturity

Defect	Associated susceptibility	Age group impacted
Opsonization (e.g. complement, Ig, fibronectin)	Gram-negative and gram-positive bacteria	Preterm
		Term
T-cell-independent Ig production	Encapsulated bacteria	Preterm
		Term
		Infant
Antibody-directed cellular cytotoxicity	Viral infections	Preterm
		Term
Cytokine deficiencies	Viral infections (HSV)	Preterm
		Term

HSV, herpes simplex virus; Ig, immunoglobulin.

En: Neonatal Hematology, Editado por Pedro de Alarcón y Eric Werner

more information - www.cambridge.org/9780521780704

Malnutrición

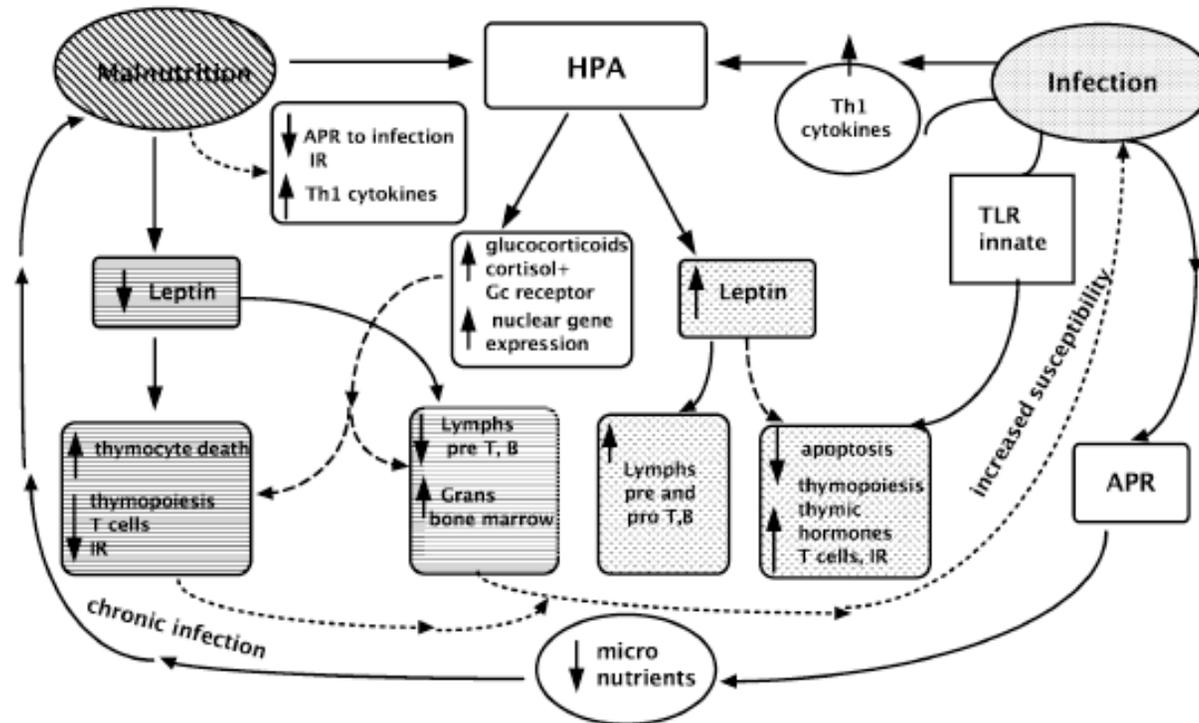


Figure 1 Interactive effects of malnutrition and infection on immune response. Illustration of some of the ways in which malnutrition and infection modulate immune response and central involvement of the hypothalamic pituitary axis, as described in the text. *Abbreviations:* APR, acute-phase response; IR, immune response; lymphs, lymphocytes; grans, granulocytes; pre T,B, early uncommitted T and B lymphocytes in bone marrow; Pro T,B early committed T and B lymphocytes in bone marrow; TLR, Toll-like receptor.

Inmunodeficiencias Primarias

- En general son raras (1:10.000 a 1:200.000)
- La más común es el Déficit de Ig A (1:300 a 1:700) y las manifestaciones aparecen después de los 6 meses de vida o incluso en adultos.

Inmunodeficiencias Específicas

Table 12.5 Classification of immune disorders that manifest in neonates

Component of the immune system	Immune disorder
Predominant antibody defects	X-linked agammaglobulinemia Hyper IgM syndrome Transient hypogammaglobulinemia of infancy
Predominant defects in cell-mediated immunity	DiGeorge anomaly MHC class II deficiency Neonatal HIV infection
Combined antibody and cellular immunodeficiencies	Wiscott–Aldrich syndrome
Severe combined immunodeficiencies	X-linked SCID Zap-70 deficiency Adenosine deaminase deficiency Omenn syndrome

Modified from WHO Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. *Clinical and Experimental Immunology* 1999; 109 (supplement 1): 1. HIV, human immunodeficiency virus; IgM, immunoglobulin M; MHC, major histocompatibility complex; SCID, severe combined immunodeficiency diseases.

Inmunodeficiencias Específicas

Tabla 2: Síndromes con déficit de inmunidad

Alteración	Síndrome
Eccema y trombocitopenia con microplaquetas	Wiskott-Aldrich
Telangiectasias y ataxia	Ataxia-telangiectasia
Microcefalia	Nijmegen
Albinismo oculocutáneo	Chediak-Higashi
Enanismo, alteración pelo	Cartílago-pelo
Alteraciones dentales, pelo	Displasia ectodérmica
Micrognatia, cardiopatías conotruncales, hipoparatiroidismo.	DiGeorge

Enfoque de las Inmunodeficiencias

Tabla 1. Características diferenciales de las enfermedades por déficit inmunitario

Característica	Déficit celular 20 a 30%	Déficit humoral + del 50%	Déficit fagocítico 18%	Déficit del complemento 2%
Edad de inicio	Precoz. Usualmente entre los 3 y 6 meses	Inicio después de pérdida de Ig G materna, alrededor de los 9 meses.	Precoz.	A cualquier edad.
Agentes microbianos involucrados	Bacterias: micobacterias. Virus: Citomegalovirus, Epstein barr, varicela, enterovirus. Hongos y parásitos: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis</i> .	Bacterias capsuladas (estreptococos, estafilococos, <i>Haemophilus</i> , <i>Campylobacter</i>). Virus: enterovirus. Hongos y parásitos: <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> .	Bacterias: Estafilococos, <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i> . Hongos y parásitos: <i>Cándida</i> , <i>Nocardia</i> y <i>Aspergillus</i>	Bacterias: <i>Neisseria</i> , <i>Escherichia coli</i> .
Tipo de afección	Retardo pondoestatural, diarrea refractaria, candidiasis mucocutánea.	Infecciones sinopulmonares recurrentes, síndrome de malabsorción, artritis, meningoencefalitis por enterovirus.	Dermatitis, impétigo, celulitis, adenitis supurativa, periodontitis, abscesos (hepáticos, pulmonares), osteomielitis.	Meningitis, septicemia, artritis, infecciones sinopulmonares recurrentes
Características específicas	Reacción injerto versus huésped por células maternas o de transfusiones por sangre no irradiada, diseminación BCG, polio post vaccinal, tetania hipocalcémica	Autoinmunidad, tumores linforreticulares (linfomas, timomas), polio post vaccinal.	Retardo en caída de cordón umbilical (8 semanas). Mala cicatrización.	Lupus, vasculitis, glomerulonefritis, angioedema.

Sospecha de Déficit Humoral

Clinical findings

- Chronic bacterial infections (pneumonia, meningitis, sepsis)
- Persistent enteroviral infection (CNS, GI tract)
- Family history of immune deficiency



Quantitative immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE)



Normal



Ongoing clinical monitoring

Low for age (see Tables 12.3a–c)



- B-cell enumeration by flow cytometry
- Antibody response to T-cell-dependent antigens

Unhelpful laboratory assays:

- Pneumococcal titers
- Serum protein electrophoresis
- IgG subclass determination

Fig. 12.1 Stepwise approach to the neonate with suspected B-cell deficiency. If clinical findings and abnormal quantitative levels of immunoglobulins are present, then B-cell enumeration by flow cytometry and antibody response to T-dependent antigens is recommended. Pneumococcal titers, serum protein electrophoresis, and immunoglobulin G (IgG) subclass determination are not recommended during the neonatal period.

Sospecha de Déficit Celular

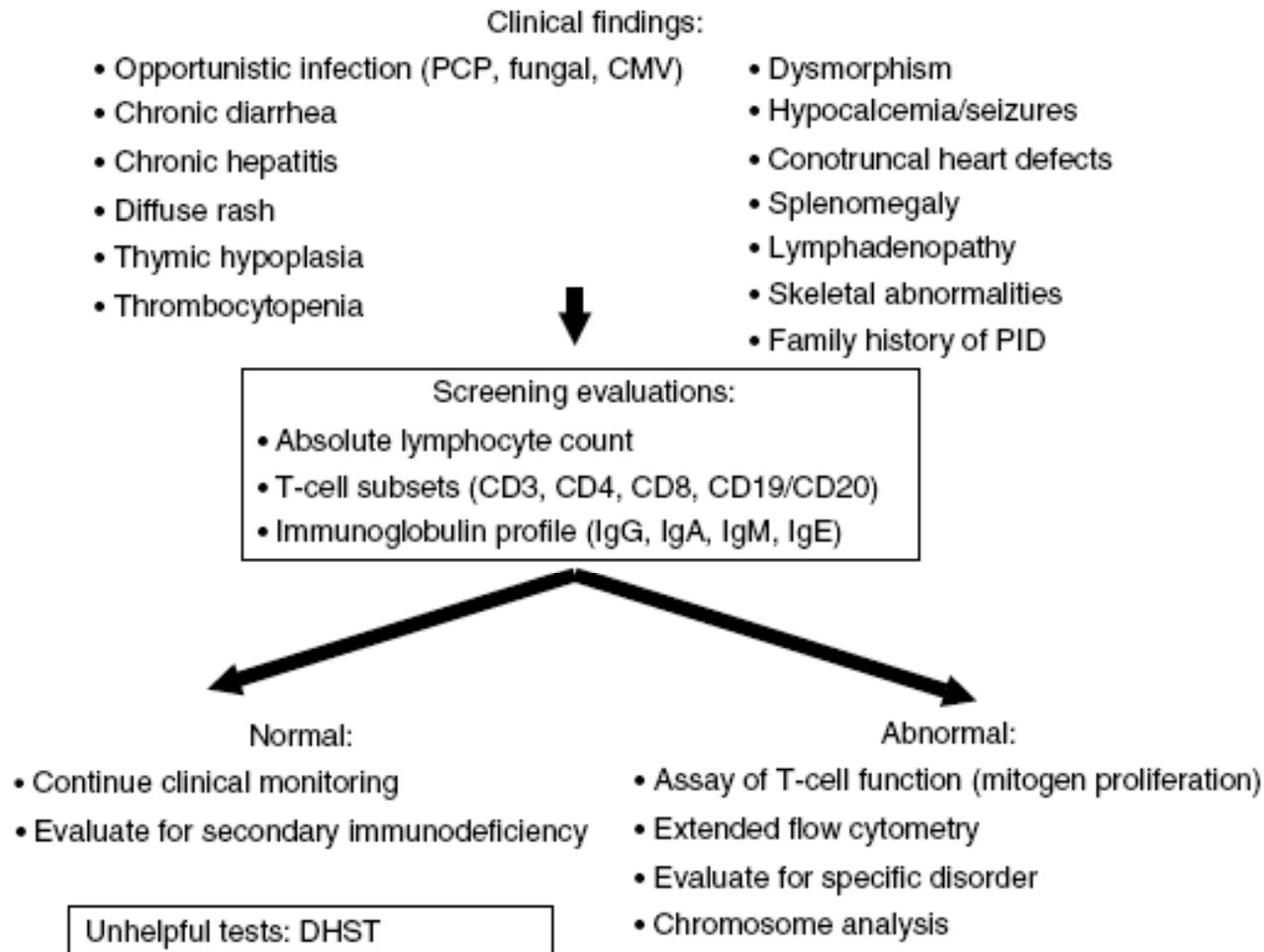


Fig. 12.2 Stepwise approach to the neonate with suspected defect in cell-mediated immunity. Numerous clinical findings are displayed but demonstrate the variety of presentation. Screening evaluations (center) include absolute lymphocyte count routinely obtained on complete blood count testing. Other screening evaluations include T-cell subsets via flow cytometry and immunoglobulin profile analysis. When clinical findings are present and/or screening evaluations are abnormal, then mitogen proliferation, extended flow cytometry, specific disorder evaluation, and chromosomal analysis are recommended. Delayed hypersensitivity skin testing (DHST) is not recommended during the neonatal period.

CMV, cytomegalovirus; IgA, immunoglobulin A; IgE, immunoglobulin E; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; PCP, *Pneumocystis carinii* pneumonia; PID, primary immune deficiency.

Manejo de Inmunodeficiencias Celulares y Combinadas

Table 12.8 Management of infants with cellular and combined immunodeficiencies

- 1) Blood transfusions with irradiated CMV-negative blood.
 - 2) PCP prophylaxis^a.
 - 3) IVIG for antibody replacement^b.
 - 4) No live immunizations^c.
 - 5) Initiation of definitive therapy early (BMT, enzyme replacement).
-

^aTrimethoprim (5 mg/kg/day) and sulfamethoxazole (25 mg/kg/day) divided twice daily, three times per week.

^bUsual dose is 200–600 mg/kg for replacement given every three to four weeks. Infuse over four to six hours.

^cFor complete recommendations, visit www.aap.org and www.cdc.gov.

BMT, bone-marrow transplantation; CMV, cytomegalovirus; IVIG, intravenous immunoglobulin; PCP, *Pneumocystis carinii* pneumonia.

Sospecha Déficit de Complemento

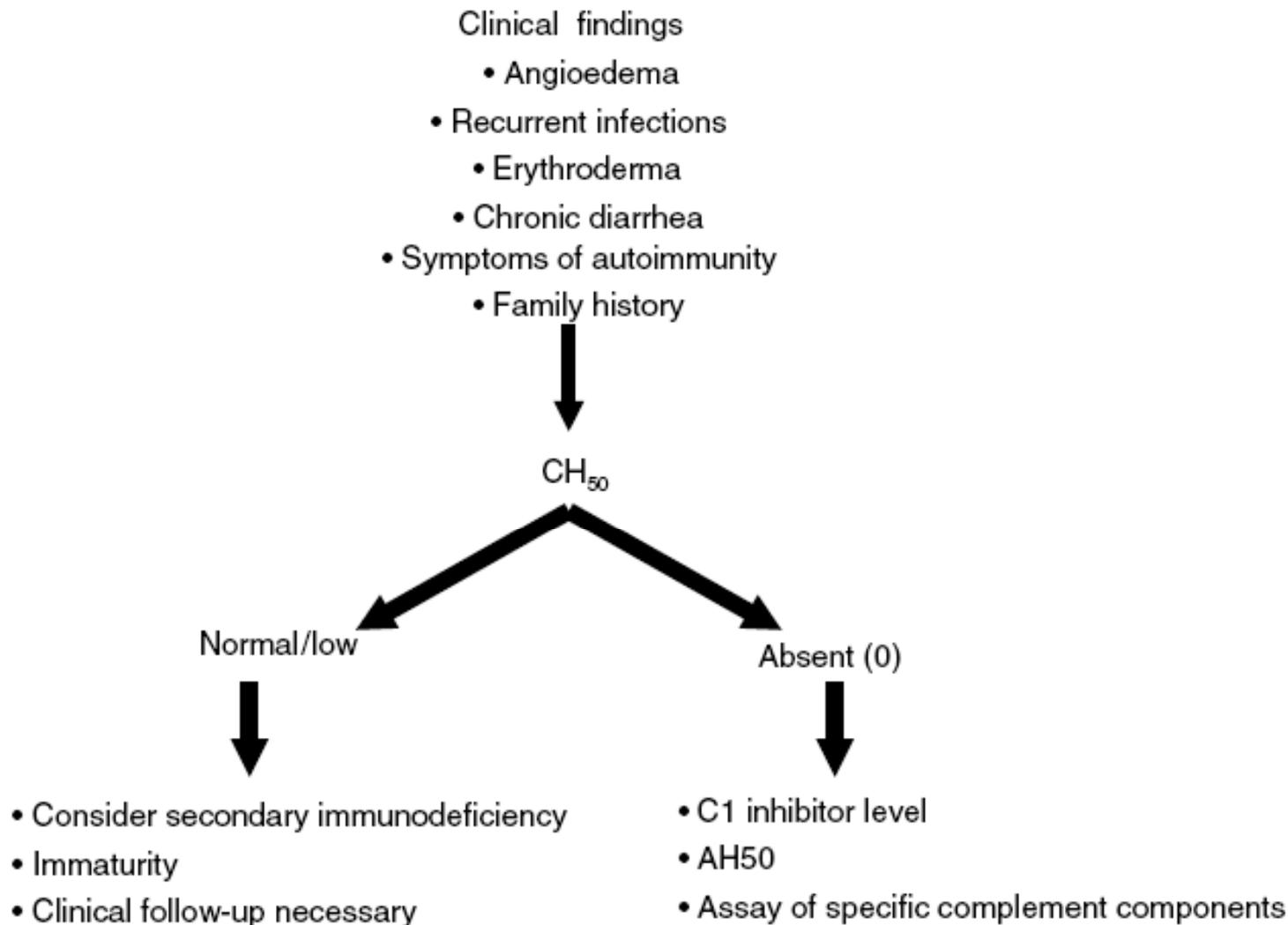
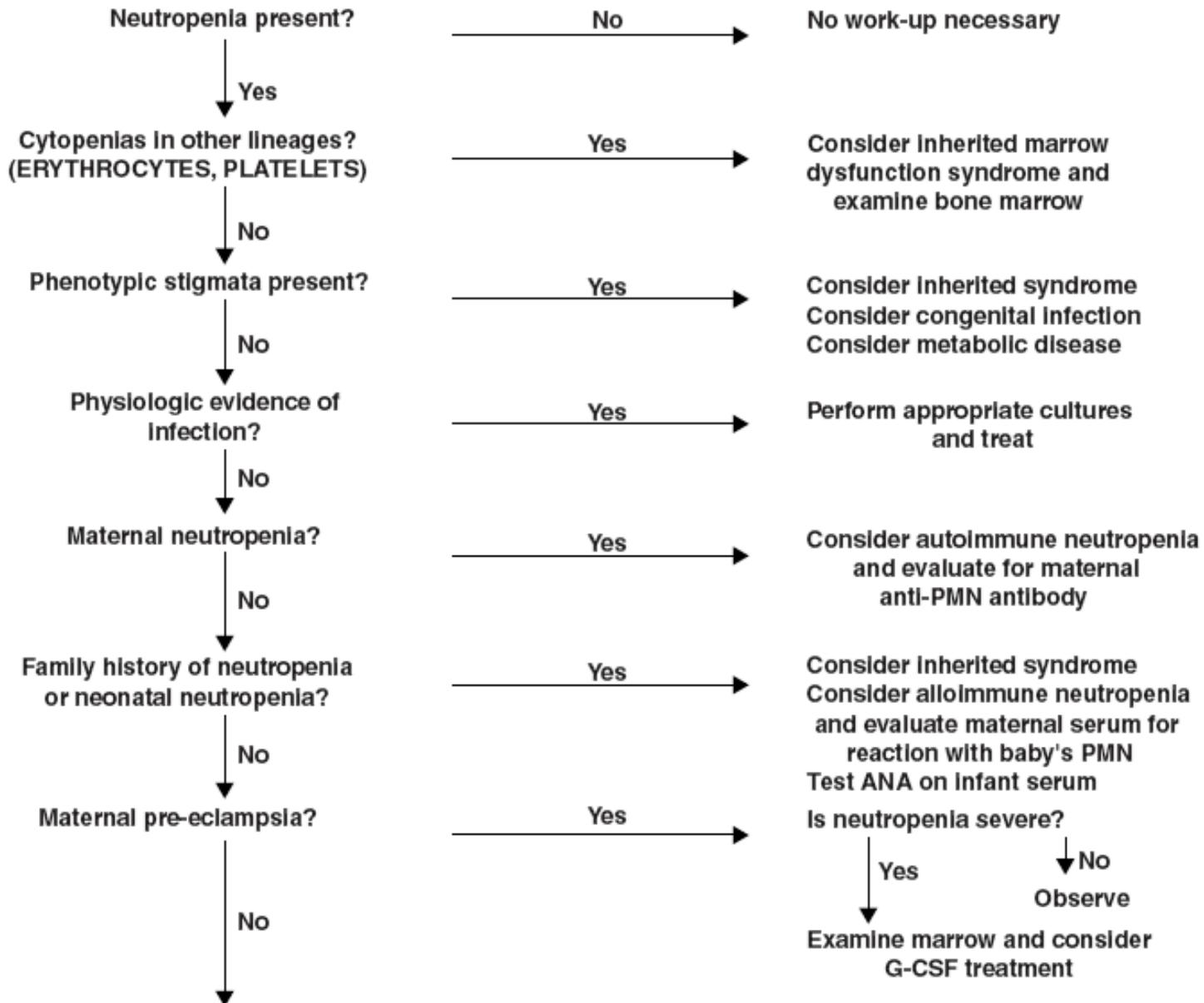


Fig. 12.3 Stepwise approach to the neonate with suspected complement deficiency. Clinical findings are observed rarely during the neonatal period but, when present, warrant a total hemolytic complement (CH₅₀) evaluation. If absent, then C1 inhibitor levels, alternative hemolytic complement (AH50), and assay for specific complement components are recommended. If normal/low, then close follow-up and consideration of other causes are recommended.

AH50, alternative hemolytic complement; CH₅₀, total hemolytic complement.

Alteraciones del número de Leucocitos

Neutropenia



Alteraciones del número de Leucocitos

Neutropenia (continuación)

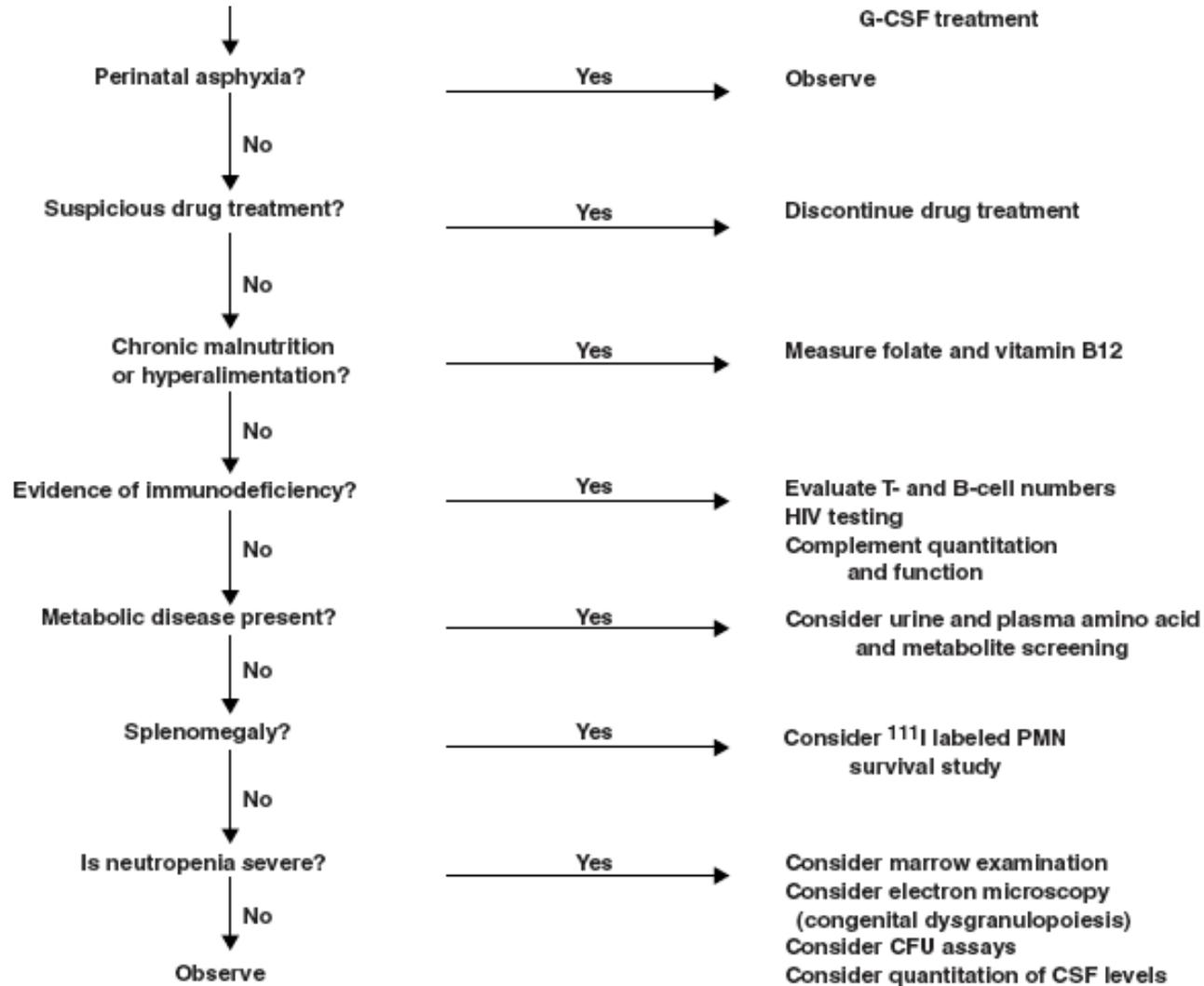


Fig. 11.3 Algorithm for evaluation of neonatal neutropenia. ANA, antineutrophil antibody; CFU, colony-forming unit; CSF, colony-stimulating factor; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; HIV, human immunodeficiency virus; PMN, polymorphonuclear leukocyte. Infection should be considered in any acutely ill neonate with neutropenia.

Alteraciones del número de Leucocitos

Neutrofilia

Table 11.2 Conditions associated with neutrophilia in the newborn (infants: >7000 cells/ μl ; premature infants: $>13\,000$ cells/ μl)

Infection

Periventricular hemorrhage

Stressful labor

Asphyxia

Seizures

Pneumothorax

Meconium aspiration

Hemolytic disease

ABO incompatibility

Symptomatic hypoglycemia

Leukemoid reaction

Congenital anomalies

 Tetralogy of Fallot

 Dextrocardia/absent radii

 Rudimentary little toes

 Amegakaryocytic thrombocytopenia

Leukocyte adhesion deficiency



Gracias!