

Presentación de casos

Instituto de Hematología e Inmunología

INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA COMBINADA: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Dra. Vianed Marsán Suárez, Lic. Rinaldo Villaescusa Blanco, Lic. Lázaro O. del Valle Pérez, Lic. Ada A. Arce Hernández, Lic. Isabel Torres Leyva y Dra. Consuelo Macías Abraham

RESUMEN

Se reporta el caso de un niño de 6 años de edad con infecciones respiratorias y digestivas recurrentes desde los 8 meses de edad. El estudio inmunológico reveló marcada disminución de la activación linfocitaria, niveles disminuidos de subclases de IgG2, IgG3 e IgG4 y retardo de la fagocitosis. Se estableció el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria combinada. Se decidió tratar al paciente con gammaglobulina endovenosa, factor de transferencia e inmunofeón, con una evidente mejoría clínica.

DeCS: SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA; DEFICIENCIA DE IgG; FAGOCITOSIS.

La respuesta inmune adaptativa involucra la activación de linfocitos T que reconocen antígenos extraños a través de receptores específicos, los cuales llevan a la proliferación y expansión clonal, formación de células T de memoria, secreción de linfocinas y/o respuesta citotóxica. La naturaleza de esta respuesta está determinada por el tipo de señal recibida por los receptores específicos para el antígeno, y por señales adicionales derivadas de otras células o moléculas solubles.^{1,2}

Las deficiencias primarias en la activación de células T puede conllevar a una disminución en la síntesis de anticuer-

pos, afectando además importantes mecanismos de defensa como la activación del complemento, la opsonización y fagocitosis, así como la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y de linfocitos T, todo lo cual incide en un aumento en la susceptibilidad a agentes patógenos desde los primeros meses de vida.³⁻⁵

Resultan escasos los trabajos en los que se comunican pacientes con inmunodeficiencias primarias debido a su baja frecuencia, por lo que consideramos de interés la presentación de un caso diagnosticado en el Instituto de Hematología e Inmunología como inmunodeficiencia primaria combinada.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, blanco, de 6 años de edad, nacido de parto a término con antecedentes de retraso leve del desarrollo psicomotor. Se recoge el antecedente de eliminación precoz de la lactancia materna. Desde los primeros días de nacido comienza a presentar diarreas frecuentes por intolerancia a la leche de vaca. A partir de los 8 meses de edad presenta neumonías recurrentes por *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae* y especies de *Moraxella*, además de presentar amigdalitis agudas, otitis medias agudas e infecciones digestivas por *Shigellas*, por lo cual recibió tratamiento con gammaglobulina intramuscular hasta la actualidad.

Los únicos datos relevantes en la exploración física fueron mucosas hipocoloreadas y humedad, múltiples adenopatías inguinales pequeñas, no dolorosas, no adheridas a planos profundos, así como una disminución del peso y la talla para su edad.

Los estudios inmunológicos realizados en nuestro paciente mostraron los resultados siguientes: subpoblacionales linfocitarias CD3: 48% (57-74%); CD4: 34% (40-65%) y CD8: 34% (17-32%); roseta espontánea 53% (64-85%) y activa 28% (35-47%). La proliferación linfocitaria a la estimulación con diferentes mitógenos se comportó de la forma siguiente: con el uso de la Concanavalina A (ConA) se obtuvo un índice de estimulación (IE) de 0,4 (> 11); con fitohemaglutinina (PHA) de 4,2 (> 20) y con fitolaca americana (PWM) de 0,3 (> 22). El estudio de la función opsonofagocítica en diferentes intervalos de tiempo T0, T15 y T60 minutos mostró valores de 100(100%), 66,66(22,99-53,95%) y 28,08%(6,63-28,43%), respectivamente. La cuantificación de las

inmunoglobulinas séricas mostró los valores siguientes: IgG 10,6 g/L(5,93-16,5 g/L); IgA 1,28 g/L(0,75-4,7 g/L) e IgM 1,58 g/L(0,29-1,20 g/L). De igual forma fueron analizadas de forma semicuantitativa las subclases de IgG: IgG1 mostró un marcado aumento, IgG2 e IgG4 marcada disminución e IgG3 una discreta disminución. La actividad hemolítica de la vía clásica del complemento fue de 40,0 CH50(27,5+/-6,5, los componentes C3 y C4 mostraron valores de 2,5g/L(1,68-2,36) y 0,22g/L(0,2-0,5g/L) respectivamente. Se encontraron niveles de inmunocomplejos circulantes de 0,27(0,060-0,130). Los valores de referencia de nuestro laboratorio son expresados entre paréntesis.

DISCUSIÓN

La integración *in vivo* de los diferentes componentes humorales y celulares de las respuestas inmunes innata y adquirida, constituye el mecanismo principal en la defensa contra agentes patógenos, de ahí que las deficiencias cuantitativas y/o cualitativas de uno o más componentes de este sistema, confieren una gran susceptibilidad a las infecciones.^{1,2}

Las deficiencias en la activación linfocitaria por alteraciones en la expresión y/o función de una o más moléculas han sido reportadas por otros autores.⁵⁻⁹ En nuestro caso predominó el defecto en la activación de linfocitos B dependientes de células T cuando se utilizó el mitógeno PWM con un IE de 0,3, y de linfocitos T auxiliares cuando se utilizó la PHA con un IE de 4,2. Por otra parte, los linfocitos T citotóxicos mostraron también una proliferación disminuida cuando fueron estimulados con ConA, con un IE de 0,4. Diversas causas de deficiencias en la

activación linfocitaria se han descrito, entre las que se encuentran los defectos en la transducción de señales tempranas, la disminución en la síntesis de interleucina 2 (IL-2) y la expresión aberrante de los receptores para IL-2. Se ha demostrado que la disminución de ciertas linfocinas (IL-2, IL-4, IL-5) afecta no solo a la proliferación de células T y B, sino también a la diferenciación de estas subpoblaciones linfocitarias a fenotipos maduros y activados y a la producción de los diferentes isotipos y subclases de inmunoglobulinas, que da lugar a un estado de inmunodeficiencia combinada.^{3,4,7,10}

En nuestro paciente encontramos niveles disminuidos de las subclases IgG2, IgG3 e IgG4, lo que explica la recurrencia de infecciones respiratorias y digestivas. Las deficiencias de IgG2 se caracterizan por una baja respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos presentes en la cápsula de muchas bacterias como *Neumococcus*, *Meningococcus* y *Haemophilus influenzae*. Las deficiencias de IgG3 e IgG4 se asocian con la presencia de infecciones crónicas del aparato respiratorio bajo, que pueden llevar a neumopatías inflamatorias crónicas.¹¹⁻¹³ La disminución en los niveles de una o más subclases de IgG puede estar acompañada de un aumento del resto de las subclases, con una IgG total, normal o aumentada.^{14,15} Nuestro paciente mostró un marcado aumento de la IgG1 con IgG total normal, de ahí la importancia de la cuantificación de las subclases de IgG cuando se sospeche clínicamente esta inmunodeficiencia.

Las subclases de IgG, fundamentalmente la IgG3, activan ambas vías del complemento, por lo que niveles aumentados de la actividad hemolítica de la vía

clásica del complemento, del componente C3 y de inmunocomplejos circulantes encontrados en nuestro paciente, son característicos de los cuadros sépticos a repetición e indicadores de la existencia de una respuesta inflamatoria.¹⁴

Las subclases de IgG funcionan como opsoninas, se unen con los receptores Fc expresados en la membrana de fagocitos profesionales, fundamentalmente neutrófilos, y disminuyen la fagocitosis de bacterias.¹³⁻¹⁵ Nuestro paciente presentó un retardo de la fagocitosis, lo que demuestra la importancia de la integración de los mecanismos humorales y celulares de la inmunidad en la defensa contra las infecciones.

Este paciente recibió tratamiento con antibióticos en varias ocasiones y gammaglobulina intramuscular desde los 8 meses de edad debido a la aparición de infecciones respiratorias y digestivas recurrentes, lo cual ha permitido su supervivencia hasta la actualidad. Nosotros tratamos al paciente con gammaglobulina por vía endovenosa, en dosis de 300 mg/kg/dosis diaria durante 7 días, luego por vía intramuscular en dosis de 200 mg/kg/dosis cada 15 días durante 12 ciclos, y posteriormente cada 21 días en 6 dosis, así como estimuladores de la inmunidad celular como el factor de transferencia, 1 unidad por vía subcutánea diaria durante 7 días y posteriormente 1 vez a la semana durante 12 semanas, se continuó con una dosis de mantenimiento de 1 unidad cada 15 días durante 1 año y el inmunoférón 2 sobres diarios durante 24 semanas.

Con este tratamiento el paciente mejoró clínicamente, pues disminuyeron la frecuencia y severidad de las infecciones y no aparecieron complicaciones.

SUMMARY

The case of a 6-year-old boy with recurrent respiratory and digestive infections since he was 8 is reported. The immunological study revealed a marked decrease of the lymphocyte activation, reduced levels of subclasses of IgG2, IgG3 and IgG4 and phagocytosis delay. A combined primary immunodeficiency was diagnosed and it was decided to treat the patient with endovenous gamma globulin, transfer factor and immunoferon. An evident clinical improvement was observed.

Subject headings: IMMUNOLOGIC DEFICIENCY SYNDROMES; IgG DEFICIENCY; PHAGOCYTOSIS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Male D, Roitt I. Inmunidad innata y adaptativa. En: Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. Inmunología. 2 ed. Barcelona: Salvat, 1991;1.1-9.
2. Rook G. Inmunidad frente a virus, bacterias y hongos. En: Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. Inmunología. 2 ed. Barcelona: Salvat, 1991;16:1-14.
3. Arnaiz A, Timón M, Rodríguez C, Pérez M, Correl A, Martín J, et al. Human T-cell activation deficiencies. *Inmunol Today* 1992;13(7):259-64.
4. Hammarstrom L, Gillner M, Smith E. Molecular basic for human immunodeficiencies 1993;5:379-84.
5. Buckley R. Primary immunodeficiency diseases. En: Paul WE, ed. *Fundamental immunology*. 3 ed. Raven, 1993;1353-74.
6. Sheaver W, Buckley R, Engles R, Fin A, Fleisher T, Freeman T, et al. Practice parameters for the diagnosis ana management. *Immunol Allergy* 1996;73(3):282-94.
7. Fisher A. Primary T-cell immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol* 1993;5:569-78.
8. Warren J. The defective gene in x-linked severe combined immunodeficiency encodes a shared interleukin receptor subunit: implication for cytokine pleiotropy and redundancy. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:631-5.
9. Laman J. Immunodeficiency due to a faulty interaction between T cells and B cells. *Curr Opin Immunol* 1994;6:636-41.
10. Nogushi M, Rosenblatt Y. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in x-linked severe combined immunodeficiency in human. *Cell* 1993;73:147-57.
11. Fisher A, Cavazzana G, Basile D, De Villartay J, Di Santo J, Hirroz C, et al. Naturally occurring primary deficiencies of the immune system. *Ann Rev Immunol* 1997;15:93-124.
12. Conley M. X-linked immunodeficiencies. *Curr Opin Genet Dev* 1994;4:401-6.
13. Oxelius V. IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Pediatr Scand* 1979;68:23-7.
14. Meulenbroek AJ, Zeijlemaker WP. Human IgG subclasses: useful diagnostic markers for immunocompetence. Amsterdam: CLB, 1996:1-51.
15. Jeferes F. Selective IgG subclass deficiency quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol* 1990;81:357.

Recibido: 26 de noviembre de 1999. Aprobado: 18 de febrero del 2000.

Dra. *Vianed Marsán Suárez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf.: (537)578268. Fax: (537)338979. e-mail:ihidir@hemato.sld.cu