

PRESENTACIÓN DE CASOS

Hipogammaglobulinemia congénita asociada con trastornos de los granulocitos. Presentación de un caso

Congenital hypogammaglobulinemia associated with granulocyte disorders. A case presentation

Dra. Miriam C. Sánchez Segura; Dra. Vianed Marsán Suárez; Lic. Bertha B. Socarrás Ferrer; Dra. Norma Ojeda de León; Dr. Aramis Núñez Quintana; Dra. Concepción Insua Arregui; Lic. Lázaro O. del Valle Pérez; Lic. Ada A. Arce Hernández; DraC. Consuelo Macías Abraham

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se reporta el caso de un niño de 11 meses de edad con historia de sepsis generalizada por *Pseudomonas aeruginosa* a los 5 meses, neutropenia, leucopenia, anemia asociada con la sepsis y desde entonces, infecciones respiratorias agudas recurrentes del tracto respiratorio superior, manifestaciones alérgicas y forunculosis por pseudomona. El estudio inmunológico realizado mostró cifra disminuida de IgG con ligero incremento de IgM y valores normales de IgA y de la población de células B CD19+, así como disminución de la subpoblación de células T cooperadoras CD4+. Se encontró, además, neutropenia y defecto marcado de la fagocitosis. Se estableció el diagnóstico de hipogammaglobulinemia congénita asociada con trastornos de los granulocitos. El paciente recibió tratamiento con gammaglobulina humana por vía intramuscular, factor de transferencia e inmunoférón, con mejoría clínica evidente.

Palabras clave: hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia primaria, neutropenia, fagocitosis.

ABSTRACT

This is the case of a child aged 11 months with a history of systemic sepsis from *Pseudomonas aeruginosa* at 5 months, neutropenia, leucopenia, sepsis-associated anemia and from then, recurrent acute respiratory infections of the high respiratory tract, allergic manifestations and furunculosis from *pseudomonas*. Immunologic study conducted showed a decreased figure of IgG with a light increase of CD4+ cooperative-IgM of T cells. Also, we found the presence of neutropenia and marked defect of phagocytosis. We made the diagnosis of granulocyte-associate congenital hypogammaglobulinemia. The patient was treated with human gamma globulin by intramuscular route, transference factor and immunoferon, with an obvious improvement.

Key words: Hypogammaglobulinemia, primary immunodeficiency, neutropenia, phagocytosis.

INTRODUCCIÓN

La integridad del sistema inmunitario es esencial para la defensa contra los microorganismos infecciosos y sus productos tóxicos y, por lo tanto, para la supervivencia de todos los individuos. Los defectos en uno o varios componentes de este sistema pueden dar lugar a trastornos graves y a menudo mortales, que en conjunto reciben el nombre de inmunodeficiencias.¹

Las enfermedades por inmunodeficiencia primaria o congénita (IDP) son defectos genéticos que se traducen en una mayor susceptibilidad a padecer de procesos infecciosos que, en la mayoría de los casos, se manifiestan en la primera o segunda infancia, aunque algunas formas pueden detectarse en etapas más avanzadas de la vida. Las condiciones asociadas incluyen enfermedades autoinmunes, alérgicas y neoplásicas.²⁻⁴

La inmunodeficiencia puede deberse a defectos de la maduración o la activación de los linfocitos o también a alteraciones de los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa e innata.¹

No son frecuentes en la práctica clínica las enfermedades por IDP, por lo que consideramos de interés la presentación de este caso diagnosticado en el Instituto de Hematología e Inmunología que padece de hipogammaglobulinemia congénita asociada con trastornos de los granulocitos, tanto en número como en su estado funcional.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, de la raza blanca, de 11 meses de edad, quien nació de una gestación normal por un parto eutócico y tuvo un buen desarrollo psicomotor. Se recoge el antecedente de ictericia prolongada por conflicto ABO después del

nacimiento, de interrupción temprana de la lactancia materna y de reacción a la vacuna pentavalente. Un antecedente familiar importante es el de un hermano fallecido por sepsis generalizada a punto de partida de una celulitis interglútea por posible inmunodeficiencia primaria.

A los 5 meses de edad hizo una sepsis generalizada por *Pseudomona aeruginosa* con leucopenia y anemia severa, así como agranulocitosis. Presentó además, infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior: catarros con secreción purulenta, laringitis, faringitis y adenoiditis. También tuvo sepsis por estafilococo coagulasa positiva y síndrome diarreico de posible etiología infecciosa, así como manifestaciones alérgicas.

Como datos positivos al examen físico solo se encontraron una hepatomegalia de 3 cm, no dolorosa a la palpación y lesiones cicatriciales en piel posforunculosis.

Los resultados de los estudios inmunológicos realizados a nuestro paciente fueron los siguientes: cuantificación de las inmunoglobulinas séricas: IgG 1,82 g/L (2,28-6,36 g/L); IgA 0,62 g/L (0,27-0,72 g/L); IgM 0,84 g/L (0,25-0,6 g/L). Los valores de las subpoblaciones linfocitarias fueron: CD3 65 (57-74 %); CD4 20 % (40-65 %); CD8 40 % (17-32 %); CD19 25 % (18-36 %); roseta espontánea 70 % (64-85 %) y activa 36 % (35-47 %).

El estudio de la función fagocítica en diferentes intervalos: T0, T15 y T60 min mostró valores del 100 %; 60,67 % (22,99-53,95 %); y 42,03 % (6,63-28,43 %), respectivamente. Se encontraron niveles de inmunocomplejos circulantes de 0,01 (0-0,130). La actividad hemolítica de la vía clásica del complemento fue de 26 CH50 (27,5 ± 6,5). Se han expresado entre paréntesis los valores de referencia de nuestro laboratorio.

Los hemogramas con diferencial realizados a este paciente a los 5 meses de edad mostraron una cifra de leucocitos de $1,2 \times 10^9/L$ ($6-17 \times 10^9/L$) con 0 % de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) o granulocitos y cifra de hemoglobina (Hb) inferior a 50g/L (105-135g/L).

Después del tratamiento con factor estimulante de colonias granulocíticas (FECG) el leucograma reveló una cifra de leucocitos de $12 \times 10^9/L$, con PMN en 027 % (55-65 %) y conteo absoluto de neutrófilos (CAN) de 3,240 células/mm³ (1,5-8,5 células/mm³); eosinófilos en 001 % (0-5 %); monocitos 010 % (0-7 %); y linfocitos 0,62 % (20-40 %). A los 10 meses de edad, con sepsis severa por pseudomona, el leucograma mostró los valores siguientes: leucocitos $2,4 \times 10^9/L$, PMN 009 %, linfocitos 087 %, monocitos 004 %, con un CAN de 216 células x mm³. En el estudio evolutivo después de recibir tratamiento adecuado, se encontró cifra de Hb en 110g/L, leucocitos en $9,9 \times 10^9/L$, PMN 011 %, eosinófilos 001 %, linfocitos 084 %, células hiperbasófilas 004 % (0-1 %), con un CAN de 1,089 x células/mm³. En el leucograma más reciente la cifra de leucocitos fue de $6,5 \times 10^9/L$, con 034 % de PMN y 064 % de linfocitos, con un CAN de 2,210 células/mm³.

DISCUSIÓN

La defensa frente a los microorganismos está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa. Ambas respuestas son componentes de un sistema integrado de defensa del huésped en el cual numerosas células y moléculas actúan

cooperativamente, por lo que la ausencia o el funcionamiento anormal de uno o más elementos del sistema inmunitario hacen a los pacientes más propensos a las infecciones.^{5,6}

Las inmunoglobulinas (Igs) o anticuerpos (Acs) producidos por los linfocitos B desempeñan una función central en la inmunidad humoral, y su deficiencia puede resultar en graves consecuencias para la defensa del huésped contra los microorganismos extracelulares. Los desórdenes del sistema inmune que conducen a una hipogammaglobulinemia pueden involucrar a las células B, las células T o ambos tipos celulares.⁷

Una hipogammaglobulinemia congénita con número normal de células B en sangre periférica, como la que presentaba nuestro paciente, ha sido reportada por otros autores, y algunos la consideran como la IDP más frecuente.^{3,8-11} En el caso que aquí se presenta, se encontró una disminución de la IgG con ligero incremento en la cifra de IgM, que podría atribuirse al estado de sepsis del enfermo, con valores normales de IgA y de células B en sangre periférica. Sin embargo, el estudio de las subpoblaciones linfocitarias T reveló una disminución marcada de los linfocitos T cooperadores CD4+, lo que podría explicar el déficit de la producción de IgG en este paciente. Una respuesta de Acs frente a antígenos (Ag) proteicos requiere de linfocitos T cooperadores, que después de ser activados por el Ag específico, desempeñan una función esencial en la estimulación de la proliferación y la diferenciación de las células B en células secretoras de Acs. Es decir, que una alteración en la función de la célula T cooperadora puede originar también una producción defectuosa de Acs.^{12,13}

Las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior encontradas en este paciente pueden ser consecuencia de su estado de hipogammaglobulinemia, ya que esta es una de las características clínicas más comunes en los pacientes con este tipo de inmunodeficiencia.^{3,7,14}

En la evaluación de un paciente con sospecha de hipogammaglobulinemia primaria, la historia familiar de muerte temprana por infección y una historia de hiperbilirrubinemia neonatal, constituyen elementos importantes para el diagnóstico.^{2,9} Estos 2 elementos estuvieron presentes en nuestro paciente.

Un grupo importante de leucocitos son las células fagocíticas, entre las que se encuentran los PMN. Estas células se unen con los microorganismos, los ingieren y los destruyen.¹⁵ Los pacientes con defecto de la función fagocítica están predispuestos a padecer de infecciones recurrentes por microorganismos de vida intracelular, sobre todo bacterias gramnegativas, localizadas en las superficies epiteliales y típicamente presentan diseminación temprana de la infección.^{14,16}

En el paciente que aquí presentamos se encontró un marcado defecto de la función fagocítica al que podría atribuirse la infección recurrente por pseudomona con lesiones forunculosas en piel y septicemia.

Los defectos cuantitativos de los PMN son diagnosticados más tempranamente y con mayor frecuencia que los defectos fagocíticos puramente cualitativos. No obstante, se debe tomar en consideración que los defectos funcionales pueden estar asociados con neutropenia.¹⁷ Se definen como neutropenias aquellas situaciones en las que el CAN en sangre periférica es inferior a 1 500 células x mm³ y pueden clasificarse atendiendo a varios factores: duración, severidad, origen y estado de la reserva medular.¹⁸

En nuestro paciente se diagnosticó una neutropenia crónica benigna (NCB) caracterizada por una neutropenia prolongada, no cíclica, como única anomalía, sin una enfermedad de base a la que pueda atribuirse el defecto. El recuento de neutrófilos puede permanecer bajo durante meses o años, pero se han descrito remisiones espontáneas.¹⁹ El CAN se mantuvo estable durante 5 meses. Esta enfermedad ha sido comunicada por otros autores, y en algunos reportes se ha encontrado con mayor frecuencia que otros tipos de neutropenia crónica.¹⁸⁻²⁰

En nuestro paciente las infecciones fueron tratadas con antibióticos como claforán, amikacina y meropenem; transfusiones de glóbulos para corregir la anemia severa asociada con la sepsis de 10cc/kg/dosis, así como concentrado de leucocitos por la leucopenia a 5cc/kg/dosis. Además, se le administró FECG (Leukocím) a los 5 y 10 meses de nacido en dosis de 5u/kg/día durante 6 días, lo cual permitió el incremento del CAN hasta valores normales y la mejoría de las infecciones.

Para incrementar los niveles de Acs se le administró gammaglobulina humana al 10 % por vía intramuscular 100mg/kg/dosis, fraccionadas en 2 días cada 15 días durante varios ciclos; inunoférón 1 sobre diario y factor de transferencia 1 unidad subcutánea 2 veces a la semana durante 3 semanas; posteriormente, la misma dosis 1 vez a la semana. Actualmente el paciente mantiene este esquema de tratamiento.

Con la terapéutica indicada se pudo apreciar una mejoría clínica evidente del paciente, pues disminuyeron tanto la frecuencia como la severidad de los procesos infecciosos. El CAN se ha mantenido dentro de los límites normales.

Los progresos en la inmunología y en la biología molecular de las enfermedades por IDP han contribuido, no solo a un diagnóstico más seguro, sino también a lograr una mayor profundidad en los conocimientos del espectro clínico de estas enfermedades, lo que conllevará un mejor manejo de los pacientes y el logro de una mayor calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. En: Inmunología celular y Molecular. 5 ed. Madrid: Saunders; 2007. p. 453-76.
2. Sarantopoulos A, Tselius K, Skendros P, Bougiouklis D, Theodorou I, Boura P. Genetic polymorphism study of regulatory B cell molecules and cellular immunity function in an adult patient with Common Variable Immunodeficiency. Hippokratia 2008;12(3):188-90.
3. Lim DL, Thong BY, Ho SY, Shek LP, Lou J, Leongk P, et al. Primary immunodeficiency diseases in Singapore the last 11 years. Singapore Med J 2003;44(11):579-86.
4. Farber CM, Benoit Y, Boren K, De Baets F, Ferster A, Hoyoux C et al. Immune deficiencies: diagnosis, management, some perspectives. Rev Med Brux 2001;22(2) :73-82.
5. Abbas AK, Lichtman AH. General Properties of Immune Responses. En: Cellular and Molecular Immunology. 5 ed. Madrid: Saunders; 2003. p. 3-15.

6. Rosen F. Inmunodeficiencia. En: Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. Inmunología. 4 ed. Madrid: Harcourt Brace; 1997. p. 1-10.
7. Lin RY, Deener AM, Shliozberg J. Hypogammaglobulinemia. Octubre 2007. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic1120.htm> .
8. Onigbanjo MT, Orange JS, Perez EE, Sullivan K. Hypogammaglobulinemia in a pediatric tertiary care setting. Clin Immunol 2007;125(1):52-9.
9. Wang LY, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Immunological and clinical features of pediatric patients with primary hypogammaglobulinemia in Taiwan. Asian Pac J Allergy Immunol 2004;22(1):25-31.
10. Yong PF, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinemia. Immunol Allergy Clin North Am 2008;28(4):691-713.
11. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Robertson D. The spectrum of primary Immunodeficiency disorders in Australia. J Allergy Clin Immunol 1997;100(3):415-23.
12. Abbas AK, Lichtman AH. Activación de los linfocitos B y síntesis de anticuerpos. En: Inmunología Celular y Molecular. 5 ed. Madrid: Saunders; 2007. p. 189-215.
13. Picard C, Puel A, Bustamante J, Ku CL, Casanova JL. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3(6):451-9.
14. Chandesaris MO, Lanternier F, Lcuit M, Lortholary O. Infectious complications of Immune diseases. Rev Prat 2007;57(15):1653-64.
15. Male D, Roitt I. Introducción al sistema inmunitario. En: Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. Inmunología. 4 ed. Madrid: Harcourt Brace; 1997. p. 1-12.
16. Andrews T, Sullivan KE. Infections in patients with inherited defects in phagocytic function. Clin Microbiol Rev 2003;16(4):597-621.
17. Kiuypers TW. Clinical symptoms and Neutropenia: The balance of neutrophil. Development, functional activity, and cell death. Eur J Pediatric 2002;161(1):75-82.
18. Klaudel-Dreszler M, Pietrucha B, Skopczynska H, Pac M, Kurenko-Deptuch M, Heropolitanska, et al. Chronic neutropenia experience from the Department of Immunology Children's Memorial Health Institute. Med Wieku Rozwoj 2007;11(2):145-52.
19. Zaromb A, Chamberlain D, Schoor R, Almas K, Blei F. Periodontitis as a manifestation of chronic benign Neutropenia. J Periodontal 2006;77(11):1921-6.
20. Chung BH, Chan GC, Lee TL, Kwok JS, Chiang AR, Ho AK, et al. Chronic benign neutropenia among chinese children. Hon Kong Med 2004;10(4):231-6.

Recibido: 15 de octubre del 2009.
Aprobado: 2 de noviembre del 2009.

Dra. *Miriam C. Sánchez Segura*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070. Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8268, Fax (537) 644 2334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu