

Inmunodeficiencia combinada grave: Presentación de un caso

Severe Combined Immunodeficiency: Case presentation

Jesús Salím Burón Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4387-5021>

Concepción Insua Arregui ¹<https://orcid.org/0000-0003-4591-1951>

¹Hospital Pediátrico Docente “William Soler Ledea.” La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jesussalim@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico. Las inmunodeficiencias combinadas graves constituyen el 15 % de las inmunodeficiencias primarias, son graves y los pacientes rara vez sobreviven sin tratamiento después del primer año de vida, lo que obliga a un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Objetivo: Presentar un caso con inmunodeficiencia combinada grave, condición reportada con poca frecuencia y evolución desfavorable.

Presentación de caso: Lactante masculino de seis meses con antecedentes de cuatro ingresos en Unidad de Terapia Intensiva por infecciones, el último por bronconeumonía bilateral. Fue valorado por Inmunología y se diagnosticó una inmunodeficiencia combinada grave por la clínica (infecciones por gérmenes oportunistas: *Candida albicans* y *Pneumocystis jirovecii*) y estudios inmunológicos (con disminución de los anticuerpos IgG: 0,02 g/L, IgM: 0.1 g/L e IgA: 0 g/L), subpoblaciones linfocitarias disminuidas (CD3/CD4: 9,3 %, CD3/CD8: 5,6 %, CD19: 0 %, CD 16: 0,73 %), además hipoplasia tímica severa (120 mm²). Se inició tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro e inmunoestimulantes (Hebertrans y Biomodulina T). Evolucionó desfavorablemente y falleció por shock séptico.

Conclusiones: La inmunodeficiencia combinada grave es una emergencia pediátrica que debe tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de infecciones

recurrentes, es vital conocer las manifestaciones clínicas tempranas que permitan la sospecha diagnóstica, haciendo uso de todas las herramientas disponibles para su confirmación. El diagnóstico precoz es el elemento clave para la reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con estas enfermedades.

Palabras clave: inmunodeficiencias primarias; inmunodeficiencia combinada grave; unidad de cuidados intensivos.

ABSTRACT

Introduction: Primary Immunodeficiencies are a heterogeneous group of inherited disorders caused by defects in development or function of the immune system. Severe Combined Immunodeficiencies constitute 15% of the primary immunodeficiencies, they are acute and patients rarely survive without treatment after the first year of life, requiring a quick diagnosis and treatment.

Objective: To present a case on Severe Combined Immunodeficiency, a condition infrequently reported and with unfavorable evolution.

Case presentation: Six-month-old male infant with a history of four admissions to the Intensive Care Unit due to infections, in the latter one due to bilateral bronchopneumonia. He was evaluated by Immunology and a Severe Combined Immunodeficiency was diagnosed by the clinic (infections by opportunistic germs: *Candida albicans* and *Pneumocystis jirovecii*) and immunological studies (with a decrease in IgG antibodies: 0.02 g/L, IgM: 0.1 g/L and IgA: 0 g/L), decreased lymphocyte subpopulations (CD3/CD4: 9.3%, CD3/CD8: 5.6%, CD19: 0%, CD 16: 0.73%), in addition to severe thymic hypoplasia (120 mm²). Treatment with broad spectrum antimicrobials and immunostimulants (Hebertrans and Biomodulin T) was started. He evolved unfavorably and died of septic shock.

Conclusions: Severe Combined Immunodeficiency is a pediatric emergency that must be taken into account in patients with a history of recurrent infections, it is vital to know the early clinical manifestations that allow a suspected diagnosis, making use of all the available tools for its confirmation. Early diagnosis is the key element in reducing morbidity and mortality related to these diseases.

Keywords: primary immunodeficiencies; severe combined immunodeficiency; intensive care unit.

Recibido: 05/04/2021

Aceptado: 15/10/2021

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico.^(1,2,3,4) Se clasifican según una combinación de características inmunológicas y clínicas. La mayoría se manifiestan a edad temprana por infecciones, datos de malignidad o por desregulación en la respuesta.⁽¹⁾

El patrón de herencia predominante es autosómico recesivo; sin embargo, hay entidades con herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma X.⁽⁵⁾

A finales de los años 60, la nomenclatura de las IDP era insuficiente, por tal motivo la Organización Mundial de la Salud (OMS) reunió a los expertos para crear una clasificación coherente de estas enfermedades. Esta clasificación fue sujeta a revisión cada 2 años a fin de actualizarla. A partir de 1996 esta clasificación recibió el aval de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología.⁽⁵⁾

Las evidencias reportadas por el Parlamento Europeo indican una mayor frecuencia de la estimada. Actualmente la OMS reconoce más de 250 tipos de IDP. Aproximadamente de 1/ 8 000 a 10 000 individuos tienen una IDP genética o congénita que afecta su salud, lo que representa aproximadamente 10 millones de personas en el mundo, sin considerar que del 70 al 90 % permanecen sin diagnóstico, lo que constituye un subregistro en la mayoría de los países del mundo.⁽²⁾

En Cuba se han diagnosticado IDP desde el año 1966, pues no se habían registrado los casos con anterioridad y es en 1976, que se oficializó la Inmunología como especialidad médica, lo que permitió ampliar el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Se han registrado un total de 337 pacientes con IDP en Cuba. Las inmunodeficiencias combinadas constituyeron el segundo lugar (n=55; 18 %), después de las inmunodeficiencias de anticuerpos.⁽²⁾

Las inmunodeficiencias combinadas constituyen casi el 15 % de las IDP. Se consideran enfermedades raras, la frecuencia varía de 1 en 50 000:1 en un millón de recién nacidos vivos. La Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias, quien, de acuerdo con su base de datos con corte en marzo de 2018, tiene el registro de 195 inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) en toda Latinoamérica.⁽⁶⁾

Existe un amplio abanico de entidades englobadas en este grupo. De forma general, podríamos decir que se trata de inmunodeficiencias muy graves. Se produce en ellas un déficit de linfocitos T con afectación o no de linfocitos NK (células asesinas naturales del inglés natural killer) y B, pero todas cursan con disminución de las inmunoglobulinas.⁽¹⁾

Los pacientes que padecen la enfermedad rara vez sobreviven sin tratamiento después del primer año de vida, lo que obliga a un diagnóstico y tratamiento oportuno. El tratamiento curativo sigue siendo el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), con una mayor tasa de sobrevivencia en los primeros cuatro meses de vida. Los hallazgos que orientan al diagnóstico son la presencia de infección grave en el primer año de vida, debido a virus, bacterias u hongos, falla para medrar, con/ sin antecedente familiar previo, presencia de linfopenia (< 2 desviación estándar para edad), niveles normales o bajos de inmunoglobulinas y subpoblaciones de linfocitos con afección de células T, B o NK.⁽⁶⁾

Los autores, motivados por el interés clínico que ocasiona esta enfermedad y su presencia en pacientes pediátricos y las consecuencias que esto trae para el paciente, los familiares y el personal médico debido a la evolución desfavorable, decidieron comunicar el caso a la comunidad científico-médica nacional y extranjera.

Caso clínico

Lactante masculino de seis meses de edad sin endogamia ni consanguinidad, con antecedentes de una comunicación interauricular y trombopatía. Producto de tercera gesta, obtenido por vía vaginal, a término, con hermanos y padre sanos. Madre de 45 años con antecedentes de inmunodeficiencia celular. Lactancia materna exclusiva hasta los seis meses y esquema de vacunación actualizado y sin reacciones adversas.

Se recogen antecedentes de caída del cordón umbilical en la primera semana de vida y desarrollo psicomotor y pondoestatural normal, además de cuatro ingresos, a los dos meses de nacido por infección urinaria alta, luego a los tres meses de edad por bronconeumonía bacteriana, a los cinco meses por sepsis generalizada, todas en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, con evolución tórpida a la terapia antimicrobiana. En el último ingreso comienza con pérdida del apetito, cianosis, tiraje, falta de aire, intranquilidad, tos seca y fiebre de 38 grados, se diagnosticó una bronconeumonía en ambos pulmones, con sospecha de posible etiología micótica y se decidió su ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

En la interconsulta con el servicio de Inmunología se encontró un paciente ventilado, al examen físico se constató: mucosas hipocoloreadas, palidez cutáneo-mucosa, cianosis peribucal. Se observaron lesiones de intertrigo moniliásico (placas eritematosas con borde activo y algunas lesiones exudativas), petequias generalizadas, ausencia de la huella de la BCG (bacilo de Calmette-Guérin), en mucosa oral lesiones blanquecinas generalizadas de aspecto micótico, abdomen globuloso, depresible, ligera hepatoesplenomegalia. En el sistema respiratorio, se apreció tiraje marcado supraclavicular e intercostal en ambos hemitórax. A la auscultación disminución del murmullo vesicular y presencia de estertores crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares con polipnea.

Se indicaron los estudios complementarios que se enumeran a continuación:

- Rayos X de tórax anteroposterior: Se observó infiltrado intersticial bilateral en todo el pulmón, más acentuado en hilios pulmonares, regiones paracardiácas y basales, con opacidad de tendencia redondeada tercio inferior del pulmón derecho, no se apreció área tímica acorde a su edad. (Bronconeumonía con un patrón mixto intersticial y alveolar) Fig. 1.



Fig. 1 - Radiografía de tórax de lactante con inmunodeficiencia combinada grave. Se observa infiltrado intersticial bilateral, más acentuado en hilos pulmonares, regiones paracardíacas y basales, con opacidad de tendencia redondeada en el tercio inferior del pulmón derecho, no se aprecia área tímica acorde a su edad.

- Hemocultivo: *Estafilococos aureus*.
- Cultivo de aspiración respiratoria: *Candida albicans* y *Pneumocistys jirovecii*.
- Reacción de cadena de la polimerasa para Herpesvirus: Positivo a *Citomegalovirus* y *Epstein Bar Virus*.
- Ultrasonido de timo: lóbulo derecho: 6x10 mm² y lóbulo izquierdo: 6x10 mm², con área tímica 120 mm². Valor de referencia: 1000-1400 mm²
- Cuantificación de inmunoglobulinas (dos ocasiones) (Método: Nefelometría, equipo HITACHI COBAS C311)
 - IgG: 0,08 g/L y 0,02 g/L Valores de referencia según edad (3,69 -12 g/L)
 - IgM: 0,03 g/L y 0,1 g/L Valores de referencia según edad (3,5 - 8 g/L)
 - IgA: 0 g/L y 0 g/L Valores de referencia según edad (0,15 - 1,18 g/L)
- Subpoblaciones linfocitarias (Método: Citometría de Flujo)
 - CD3/CD4: 9 3 % Valores de referencia según edad (25 - 50 %)
 - CD3/CD8: 5 6 % Valores de referencia según edad (11 - 32 %)
 - CD19: 0 % Valores de referencia según edad (17 - 41 %)
 - CD 16:0 73 % Valores de referencia según edad (3 - 16 %)

Al valorar los antecedentes, la clínica y los estudios inmunológicos se diagnosticó una IDP, específicamente una IDCG, debido a la importante afectación de la inmunidad celular y humoral, y a las características de la infección, los gérmenes detectados y

su evolución desfavorable. No se precisó el tipo específico de IDCG por ausencia de técnicas de biología molecular. Se inició tratamiento con Hebertrans (1unidad), dosis 1 a 2 unidades por metro cuadrado de superficie corporal y se le administró 0.5 mL por vía subcutánea tres veces por semana y Biomodulina T (3 mg); 1.5 mL por vía intramuscular semanal. No se indicó Intacglobin debido al déficit de IgA que contraindica su uso. También fue tratado con múltiples antimicrobianos (Ceftriaxona, Vancomicina, Azitromicina, Oseltamivir, Levofloxacino, Anfoterin B liposomal, Cotrimoxazol, Meropenem, Clindamicina y Linezolid), además de aminas como Dobutamina y otros medicamentos para la estabilidad. Presentó una estadía hospitalaria de 20 días en los cuidados intensivos y falleció por *shock* séptico y fallo múltiple de órganos.

Discusión

Las inmunodeficiencias combinadas graves es una enfermedad que amenaza la vida y es prototipo de inmunodeficiencia primaria. Consiste en un grupo heterogéneo de defectos hereditarios y es caracterizado por un deterioro severo de la inmunidad humoral y celular, debido a la deficiencia de células T en desarrollo. Los recién nacidos con IDCG son normales al nacer y se vuelven sintomáticos en los primeros meses de su vida con infecciones recurrentes causadas por varios tipos de bacterias, virus y hongos. Los pacientes suelen presentar retraso del crecimiento, diarrea crónica, candidiasis oral persistente, neumonía y sepsis. La muerte suele ocurrir en la infancia, debido a infecciones graves.⁽⁷⁾

El paciente en estudio presentó todas las características descritas para este tipo de entidad, desde los antecedentes de infecciones a repetición con múltiples ingresos en cuidados intensivos, hasta la presencia de microorganismos como hongos, bacterias, virus y sobre todo la evolución desfavorable y poca respuesta al tratamiento. En cuanto a los estudios que ratifican el diagnóstico, la aplasia o hipoplasia tímica lleva a la aparición de una inmunodeficiencia primaria,⁽⁸⁾ que se asocia con afectación de la inmunidad celular. Se suma además una gran disminución de las inmunoglobulinas, así como una afectación importante de las subpoblaciones linfocitarias.

Llama la atención que el CD 19, marcador de linfocito B, en este paciente, presentó un valor de 0 por ciento, esto pudiera hacer pensar en una agammaglobulinemia de Bruton, debido a que es un lactante masculino con este tipo de antecedentes y las inmunoglobulinas disminuidas, pero se descarta por la gran afectación de la inmunidad celular y esta enfermedad no cursa con este tipo de alteración.⁽⁹⁾

En la literatura científica se publican casos similares sobre este tipo de inmunodeficiencias como en el estudio de *Fallah* y otros,⁽⁷⁾ de 10 pacientes que fueron ingresados en el Hospital Infantil Mofid, Teherán, Irán con afectaciones importantes inmunológica e infecciones recurrentes y complicadas como la Aspergilosis pulmonar invasiva, muy similar a nuestro paciente presentado.

Rozmus y otros,⁽¹⁰⁾ en estudio de vigilancia nacional sobre IDCG estudiaron 40 casos con la enfermedad y describieron las características clínicas y la incidencia en su país que es mayor que en Cuba, pudiera estar relacionado porque Canadá tiene una mayor densidad poblacional que Cuba, además por variaciones genéticas propias de cada etnia.

Murguia y otros,⁽⁶⁾ presentaron un paciente masculino que a los dos meses de edad presentó fiebre persistente, linfopenia y ausencia de sombra tímica en la radiografía de tórax en el que se integró el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada severa por bajos niveles de inmunoglobulinas. El paciente que fue tratado con inmunoglobulina endovenosa y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y fallece por infección viral enteral crónica con shock séptico, muy parecido al paciente en estudio; en el cual no se utilizó esta terapéutica debido a que en Cuba no se realiza este tipo de trasplante para las IDP y no se usó el Intacglobín porque estaba contraindicado en el paciente.

Un estudio prospectivo de 40 pacientes con inmunodeficiencia combinada para proporcionar datos de la historia natural de los pacientes, independientemente de si se someten a un TCPH o no para determinar la supervivencia, la frecuencia de eventos graves y la calidad de vida 5 años después de la inclusión del estudio, demostró las complicaciones infecciosas y la evolución tórpida de dicha enfermedad.⁽¹¹⁾

Aluri y otros, informaron hallazgos clínicos, inmunológicos y moleculares en 57 pacientes diagnosticados con IDCG en la India. La mayoría de los pacientes (89 %) se presentaron dentro de los 6 meses de edad. Las manifestaciones clínicas más comunes observadas fueron neumonía recurrente (66 %), retraso del crecimiento (60 %), diarrea crónica (35 %), infección gastrointestinal (21 %) y candidiasis oral (21 %). Cuatro pacientes se sometieron a TCPH, pero tuvieron un resultado de supervivencia desfavorable. Estos estudios presentan gran similitud con el caso presentado.⁽¹²⁾

Cuba dispone de algunas técnicas de biología molecular para el diagnóstico de las IDP, pero no se realizan para la totalidad de estas enfermedades, así como el TCPH que aún no se ha aplicado en nuestro medio para el tratamiento de las mismas. El diagnóstico es clínico y de laboratorio con tratamiento sustitutivo con inmunoestimulantes.

Las inmunodeficiencias combinadas graves son el resultado de defectos genéticos heredados que involucran al sistema inmunitario y respuestas inmunitarias. La presentación clínica de estas enfermedades es muy variable, desde pacientes casi asintomáticos hasta aquellos con afecciones graves. La IDCG es una emergencia pediátrica que debe tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, es vital conocer las manifestaciones clínicas tempranas que permitan la sospecha diagnóstica, haciendo uso de todas las herramientas disponibles para su confirmación. El diagnóstico precoz es el elemento clave para la reducción de la morbilidad, mortalidad y mejoría de la calidad de vida de estos pacientes. Avances en la ciencia hacen posible un mejor diagnóstico y lograr en algún momento la cura de estas enfermedades con el objetivo de aliviar la sintomatología y evitar la pérdida de un infante en la mayoría de las veces.

Referencias bibliográficas

1. Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2019 [acceso 27/03/2021];2:415-35. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/28_imunodeficiencias_primarias.pdf

2. Macías Abraham C. Una mirada al diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019 [acceso 27/03/2021];35(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1178>
3. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Jul; 16(7):717-32. DOI: <https://10.1080/1744666X.2020.1801422>
4. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):61. DOI: <https://10.1186/s13223-018-0290-5>
5. Alonso Valle A, Candelaria Gómez B, Valdés Lanza L. Inmunodeficiencias primarias: un reto para la inmunogenética. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2020 Ago [acceso 27/03/2021];22(2):e828. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000200009
6. Murguía Pérez JG, Pérez-Gaxiola G. Inmunodeficiencia combinada grave: informe de caso. Alergia Inmunol Pediatr. [Internet]. 2020 [acceso 27/03/2021]; 29(1):37-41. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2020/al201e.pdf>
7. Fallah S, Mesdaghi M, Mansouri M, Babaie D, Karimi A, Fahimzad S, et al. Severe Combined Immunodeficiency: A Case Series and Review from a Tertiary Pediatric Hospital. Iranian J Allergy Asthma Immunol. [Internet]. 2018 [acceso 27/03/2021];17(2):201-07. Disponible en: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/1457>
8. Pérez LC, Corredera R, Prado OA, Addine BDC, Marrón R. Evolución ecosonográfica e inmunológica en un caso de hipoplasia tímica severa. Introducción de variaciones terapéuticas. 16 de Abril [Internet]. 2017 [acceso 27/03/2021];56(266):170-74. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2017/abr17266g.pdf>
9. Sánchez Segura M, Marsán Suárez V, Macías Abraham C, Pino Blanco D, Socarrás Ferrer BB, del Valle Pérez LO, et al. Agammaglobulinemia ligada al x o de bruton. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2014 Dic [acceso 25/03/2021]; 30(4): 395-404. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000400011&lng=es.
10. Rozmus J, Junker A, Thibodeau ML, Grenier D, Turvey SE, Yacoub W, et al. Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in Canadian Children: A National

Surveillance Study. J Clin Immunol. 2013;33(8):1310-16. DOI:

<https://10.1007/s10875-013-9952-8>

11. Speckmann C, Uhlmann A, Doerken S, Wolkewitz M, Pohl A, Ehl S. A prospective outcome study of patients with profound combined immunodeficiency (P-CID). LymphoSign Journal [Internet]. 2015 [acceso 25/03/2021];2(2). Disponible en: <https://lymphosign.com/doi/full/10.14785/lpsn-2015-0002>

12. Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig SD, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Findings in 57 Patients with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) From India. Front Immunol. 2019 Feb 4;10:23. DOI: <https://10.3389/fimmu.2019.00023>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Jesús Salím Burón Hernández: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador original, revisión y edición del manuscrito.

Concepción Insua Arregui: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción y revisión del manuscrito.