



# Inmunodeficiencia primaria: deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 01 de Enero del 2021 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## RESUMEN

La deficiencia en la adhesión leucocitaria tipo I es una inmunodeficiencia primaria, rara en pediatría, que se caracteriza por alteración en la función de los granulocitos, debido a una mutación en el gen para CD18, de la subunidad B de las integrinas B2. Los pacientes con esta patología, tienen un pronóstico sombrío y fallecen antes de los dos años por infección. Se trata de lactante menor masculino de 1 mes y 24 días de vida, con antecedente de onfalorrexis tardía, quien presenta fistula naso-palatina, sobreinfectada con candida spp y úlcera necrítica en ala nasal izquierda sobreinfectada con pseudomonas aeruginosa, con paracínicos que reportan hiperleucocitosis con neutrofilia. Se realiza citometria de flujo que reporta expresiones disminuidas de CD18 y CD11 (< 2%). Se debe sospechar de inmunodeficiencias primarias, para tratarlos oportunamente, evitando infecciones y garantizar la mayor supervivencia del paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Inmunodeficiencia primaria, infecciones crónicas, onfalorrexis tardía, hiperleucositosis, citometria de flujo, adhesión leucocitaria.

**PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: LEUKOCYTE ADHESION DEFICIENCY TYPE I**

## SUMMARY

The leukocyte adhesion deficiency type I is a primary immunodeficiency, rare in children, which is characterized by impaired function of granulocytes due to a mutation in the gene for CD18,

subunit B of B2 integrins. Patients with this disease have a dismal prognosis and die before two years for infection. It is young infant male 1 month and 24 days old, with a history of late onfalogressis, who has naso-palatal fistula, superinfected with Candida spp and ulcer necrotic in left nasal wing superinfected with pseudomonas aeruginosa, with paraclinical reporting hyperleukocytosis neutrophilic. Flow cytometry reporting decreased expression of CD18 and CD11 (

**KEY WORDS:** primary immunodeficiency, chronic infections, late onfalogressis, hyperleukocytosis, flow cytometry, leukocyte adhesion

## **INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA: DEFICIENCIA DE ADHESIÓN LEUCOCITARIA TIPO I**

### **INTRODUCCIÓN**

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de defectos genéticos, usualmente monogénicos, que generan alteración en los mecanismos de defensa del organismo, tanto en la respuesta innata como adaptativa<sup>(1)</sup>. Estos, pudieran traducirse en defectos en la comunicación y reconocimiento antigénico o en una incapacidad de producir una respuesta efectora adecuada; cualquiera que sea el caso, la consecuencia es el desarrollo de una IDP y la forma clínica más común de expresarse es la incapacidad de generar una respuesta efectora adecuada ante los procesos infecciosos. Este complejo grupo de enfermedades condicionan, no solo a una susceptibilidad elevada para sufrir infecciones por diferentes agentes infecciosos, sino también a la alteración de los mecanismos homeostáticos y de vigilancia que evita el desarrollo de enfermedades autoinflamatorias y neoplásicas.<sup>(2)</sup>

Se ha estimado que las IDP en su totalidad tienen una frecuencia de 1 por cada 1200 nacimientos y tradicionalmente se han clasificado según el brazo efector de la respuesta inmune que se encuentra alterado. En orden de frecuencia se considera que las IDP de tipo humoral son las más frecuentes, ocupando 2/3 de todas las IDP reportadas, seguidas por las celulares/combinadas y de las células fagocíticas que ocupan un 30-20%, seguidas por las alteraciones de los componentes del complemento (

### **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Se trata de lactante menor masculino de 1 mes y 24 días de vida, quien presentó cuadro clínico de 24 horas de evolución, caracterizado por rinorrea hialina anterior, tos húmeda no en accesos, no ruborizante, no cianozante, no emetizante, por lo que acude a pediatra tratante, quien refiere y se decide su ingreso.

Producto de madre de 34 años de edad quinta gesta, un aborto y dos óbitos fetales, Embarazo planificado, deseado, controlado, (más de 20 controles) por embarazo de alto riesgo por antecedente de preeclampsia y oligoamnios, refiere 15 ecosonogramas dentro de límites normales. Recibió hierro y ácido fólico preconcepcional. Serología de HIV (Negativo) y VDRL (NR) en I y III trimestre. Niega ITU, Niega leucorrea. Complicado con trastorno hipertensivo del embarazo: preeclampsia en el III trimestre, tratada con alfa metil dopa a dosis terapéutica. Obtenido por cesárea segmentaria anterior a las 38 semanas + 5 días, sin complicaciones.

Egreso materno a los 2 días. Puerperio Fisiológico. Peso al nacer: 3700 g. Talla al nacer: 54 cm. Lloró y respiró espontáneamente al nacer. Niega cianosis, ictericia fiebre o convulsiones. Egreso como recién nacido sano a las 72 horas junto a la madre. Madre refiere desprendimiento tardío de cordón umbilical a los 21 días de vida. Periodo neonatal sin complicaciones. Presenta un desarrollo psicomotor acorde a edad. Niega hasta el momento del ingreso hospitalizaciones previas.

Al examen físico se encontró paciente en regulares condiciones generales, con percentiles, peso/edad y circunferencia cefálica/edad por debajo de percentil 3, talla/edad en percentil 50, signos vitales acordes para la edad. Se evidenció palidez cutánea mucosa acentuada, con rasgos fenotípicos sugestivos de dismorfismo como microcefalia, cabalgamiento de sutura frontoparietal derecha, fontanela anterior cerrada, pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia, paladar profundo en ojival. A su vez, rinorrea hialina anterior escasa y a nivel de paladar blando presenta lesión tipo ulcerada de 2 cm de diámetro, bordes irregulares, friable, en su tercio posterior, placa blanquecina que no se desprende con facilidad, además de comunicación con cavidad nasal compatible con diagnóstico de fistula nasopalatina. (**Figura 1**) Estable desde el punto de vista cardiopulmonar, sin agregados a la auscultación, sin signos de dificultad respiratoria. De igual forma se evidenció hernia umbilical reductible y signos clínicos sugestivos de trastorno motor: hipertonia distal, con reflejos propios del lactante presentes.



**Figura 1.** Palidez cutánea mucosa acentuada, con rasgos fenotípicos sugestivos de dismorfismo como microcefalia, cabalgamiento de sutura frontoparietal derecha, fontanela anterior cerrada, pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia, paladar profundo en ojival. Rinorrea hialina anterior escasa y a nivel de paladar blando presenta lesión tipo ulcerada de 2 cm de diámetro, bordes irregulares, friable, en su tercio posterior, placa blanquecina que no se desprende con facilidad, además de comunicación con cavidad nasal compatible con diagnóstico de fistula nasopalatina.

En vista de lactante menor de 1 mes y 24 días, febril, asociado a hallazgos en el examen físico de fistula naso-palatina sobreinfectada, se realizaron paraclinicos que reportan leucocitosis 119.000, con 84 % neutrófilos, 10.3 % linfocitos, 4.1 % de monocitos, hemoglobina: 7.1 g/dl, Proteína C reactiva positiva en 59.2 mg/dl. Pruebas de funcionalismo renal y hepático, sin alteraciones. Se evaluó por servicio de hematología sin evidencia de hallazgos sugestivos de malignidad hematológica.

Servicio de otorrinolaringología realizó necrectomia + toma biopsia de fistula nasopalatina, con cultivo de tejido nasal positivo para *Candida spp.* Posteriormente a los 21 días de estancia hospitalaria, se asoció lesión papular a nivel de ala nasal izquierda, progresando rápidamente en 24 horas a úlcera de 1,5 x 1cm de diámetro con exposición de cartílago cuadrangular en su porción anterior y borde caudal de cartílago triangular superior izquierdo, con bordes eritematosos y fondo necrótico, realizando a cargo de Otorrinolaringología necrectomia de ala nasal izquierda, con cultivo que reporta *Pseudomonas aeruginosa* sensible. Recibió antibioticoterapia de amplio espectro más antifúngicos con evolución tórpida de lesión. Se tomó biopsia de tejido nasal que reporta submucosa con área ocupada por denso infiltrativo mixto, formado por histiocitos, linfocitos y plasmocitos, además de mononucleares atípicos.

Ante lactante menor, con onfalorrexis tardía, hiperleucocitosis con neutrofilia, que persistió a pesar de tratamiento antibiótico efectivo, con infección de piel y partes blandas, úlcera necrótica de evolución rápida y progresiva y aislamiento de gérmenes gramnegativos y hongos, se planteó probable inmunodeficiencia primaria.

Se realizó inmunofenotipaje, cuantificación de inmunoglobulinas y complemento que reportan dentro de valores normales para edad del paciente, sin embargo, citometría de flujo reportó CD11b/CD8: 2%, CD11c/CD8: 1% y se concluyó deficiencia en la adhesión leucocitaria tipo I, corroborando diagnóstico de inmunodeficiencia primaria antes planteado.

Paciente durante su estancia hospitalaria presentó evolución tórpida desde el punto de vista infeccioso, respiratorio y hemodinámico, falleciendo posterior a los 42 días de hospitalización.

## DISCUSIÓN

En el abordaje de una inmunodeficiencia primaria, en el contexto de un paciente con onfalorrexis tardía, infecciones graves y persistentes, además de leucocitosis hacen sospechar de un defecto de la fagocitosis, y en particular en deficiencia de adhesión de leucocitos tipo 1. En esta patología, los leucocitos son incapaces de migrar a los sitios de infección.<sup>(6)</sup>

En la LAD tipo 1 existe defecto en la adhesión de los leucocitos al endotelio debido a mutaciones en el gen (ITGB2) que codifica para la subunidad beta 2 integrina (CD18), esencial para las conexiones con las células tisulares o las proteínas de la matriz extracelular para lograr la movilización de los leucocitos. Cada beta 2 integrina es un heterodímero compuesto por una cadena alfa (CD11a, CD11b, CD11c o CD11d) unida, no covalente, a la cadena beta 2 (CD18), la asociación de ambas subunidades es necesaria para una expresión y función normal.<sup>(4)</sup>

Vásquez y colaboradores refieren que los pacientes con LAD cursan con valores de leucocitos elevados y expresiones disminuidas de CD18 y CD11, característica que concuerda con el paciente mencionado anteriormente.

En las biopsias de tejido nasal realizadas en el paciente no se observaron polimorfonucleares, células típicas en una infección, coincidiendo con lo expresado por Olaya y colaboradores quienes indican que una de las manifestaciones clínicas más representativas de esta entidad son las infecciones en los tejidos blandos (que pueden ser indoloras, necróticas, persistentes y con

riesgo de recurrencia) debido al defecto para la adhesión de neutrófilos en los sitios de la lesión.  
(7)

La incidencia a nivel nacional de la deficiencia en la adhesión leucocitaria se desconoce. No existen actualmente reportes publicados sobre esta patología, sin embargo, a nivel internacional, si se evidencia escasos reportes de la misma en vista de ser una patología muy rara en pediatría. Es frecuente realizar el diagnóstico a temprana edad (lactantes menores), concordando con reportes como los de Vásquez y Quero-Hernández, realizados en Latinoamérica.

Aunque depende del defecto genético, el trasplante de células madres hematopoyéticas es a menudo el único tratamiento curativo. (8) Se ha reportado una tasa de supervivencia de hasta 75% con donadores 100% compatibles. Antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas los tratamientos descritos son: utilización de antibióticos de amplio espectro en caso de infección; administración de antibióticos de forma profiláctica debido a mala cicatrización, así como tener un buen estado nutricional. Sin embargo cuando la enfermedad es severa, el riesgo de complicaciones e infecciones graves es alto desde muy temprana edad y en general, el tratamiento es de soporte. (4,9,10)

Debe sospecharse déficit de adhesión leucocitaria incluso desde la etapa neonatal, ante cuadros de onfalitis, onfalorrexis tardía e infecciones de tejidos blandos severas o infecciones respiratorias, combinadas con leucocitosis y disminución de la expresión de CD18/CD11. Es importante enfatizar que estos pacientes cursan con falla en la adhesión de los neutrófilos a los sitios de infección, por lo que los cuadros pueden ser subclínicos. (11)

Se debe tener alta sospecha de inmunodeficiencias primarias, para tratarlos eficaz y oportunamente, evitando infecciones. Las mejores condiciones para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas son: un donador con antígeno de histocompatibilidad idéntico, con remisión o control (al máximo) de los cuadros infecciosos, el mejor estado nutricional y, dependiendo de cada caso, se podrán adecuar los esquemas de acondicionamiento en virtud de garantizar la mayor supervivencia. (11) En general el tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad, la forma moderada puede controlarse con antibiótico profiláctico y medidas generales según los agentes que causen la infección, en este caso la sobrevida es alrededor de los 5 años donde podrían recibir trasplante medular de mejor manera. (12)

El diagnóstico oportuno de ésta y de todas las inmunodeficiencias primarias es de vital importancia para prevenir cuadros infecciosos que incrementan el riesgo de muerte, de falla de injerto en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y, como consecuencia, un desenlace fatal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. García J, Santos L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. Protoc diagn ter pediatr. 2013;1:81-92.
- 2. Salmen S. y et al. Inmunopatogenia de las inmunodeficiencias primarias. Avan Biomed. 2013; Supl 1: 4-25. Mérida- Venezuela.

- 3. Abbas A, Litchman A, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 7th Edition. Editorial Elsevier. Philadelphia, United States of America. 2012. Pag. 35.
- 4. Vasquez-De Kartzow R, Jesam C, Nehgme V, Vargas F, Sepúlveda C. Leukocyte adhesion deficiency syndrome: report on the first case in Chile and South America. Sao Paulo Med J. 2012; 130(4):263-266.
- 5. Ruiz J, González L. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. An Pediatr Contin. 2013;11(5):282-90. Madrid- España.
- 6. León, D. Preclinical studies for the gene therapy of leukocyte adhesion deficiency type 1. Departamento de Bioquímica. 2015. Madrid- España. Pag. 33.
- 7. Olaya, A, Vollbrechausen, L, Corcueras C, Scheffler S. Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 y doble falla primaria de injerto. Acta Pediatr Mex 2015; 36: 473-479.
- 8. Van de Vijver E, Van den Berg T, Kuijpers T. Leukocyteadhesiondeficiencies. Hematol Oncol Clin North Am.2013 Feb; 27 (1):101-16.
- 9. Rodríguez M. Síndrome de adhesión leucocitaria. Acta Pediatr Esp. 2007; 65(8): 377-380.
- 10. Quero-Hernández A, Zárate R, Tenorio H. Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I: presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Mex Pediatr 2007; 74(2); 80-83.
- 11. Olaya-Vargas A, Vollbrechausen-Castelán L, Corcueras-Delgado CT, Scheffler-Mendoza S. Paciente con deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 y doble falla primaria de injerto. Acta Pediatr Mex 2015;36:473-479.
- 12. Delgado Vega, et al. Deficiencia de adhesión leucocitaria en un neonato: caso clínico / Leukocyte adhesion deficiency in a neonate: clinical case. Rev. ecuat. pediatr; 18(2): 21-23, diciembre 2017. Artigo em Espanhol | LILACS | ID:biblio-996595 Biblioteca responsável:EC150