

## **Ateneo Anatomoclínico** **Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez**

Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica: Dra Mariana J Cyunel, Dra Claudia L Morresi;  
Grupo de Trabajo de Inmunología: Dra Andrea Gomez Raccio, Dra Liliana Bezrodnik;  
Servicio de Anatomía Patológica: Dra Silvana Maglio.

### ***Presentación de caso***

Una niña de dos meses y 19 días de edad fue ingresada a un Hospital de la provincia de San Luis por presentar un cuadro de dificultad respiratoria e hipoxemia, secundaria a un síndrome bronquiolítico.  
(Fecha de Ingreso: 04/05/07)

Se trataba de una niña, nacida el 15 de febrero de 2007, que presentaba retraso psicomotriz, mal progreso de peso, e hipotonía generalizada (sin sostén cefálico). Como antecedentes perinatales, se destacaba que la niña fue una RNT-PAEG, con un APGAR 9/10, con un peso de nacimiento de 3740gr (Percentil 3), un perímetro cefálico de 33.5 cm (Percentil 3), una talla de 51cm (<Percentil 50). Refería la madre un esquema de vacunación completo. Como antecedentes familiares se destacaba que la madre había tenido tres embarazos y tres partos, por lo tanto la niña tenía dos hermanos, uno había fallecido a los 41 días de vida, por cuadro de sepsis a punto de partida de una onfalitis, también se sospechó síndrome metabólico. La abuela materna referió el antecedente de haber perdido tres embarazos.

### ***Enfermedad actual:***

Al ingreso se hallaron los siguientes datos positivos del examen físico y de laboratorio: presentaba un peso de 3800gr, piel bronceada, seca y seborreica; adelgazada con hipotonía generalizada. También se encontraba hipoxémica y con acidosis metabólica.

Se inicia el estudio de la niña, con los siguientes resultados:

- Ecografía Cerebral: normal.
- Ecografía Abdominal: normal.
- Fondo de ojo: ambos ojos normales.
- Ecocardiograma: hipertrofia biventricular, sin obstrucción del tracto de salida.
- RMN: moderada dilatación de los ventrículos laterales y sus prolongaciones. III y IV ventrículos normales. Displasia cortical. Cuerpo calloso hipoplásico.
- Serologías:
  - Ig G CMV reactiva
  - VDRL no reactiva
  - Chagas no reactivo
  - Toxoplasmosis no reactivo
  - HIV no reactivo
  - HBV no reactivo

### ***Evolución:***

La paciente presenta una neumonía derecha sin rescate de germen, por lo que cumple 10 días de tratamiento antibiótico. En el transcurso de esta intercurrencia respiratoria presenta un cuadro de diarrea.

A los 20 días del ingreso, con 3 meses y 10 días de vida, evoluciona en mal estado general, con edemas generalizados, hipoalbuminemia, fallo renal y empeoramiento de la acidosis. Desarrolla tricitopenia y coagulopatía.

Se solicita derivación a nuestro hospital con diagnóstico presuntivo de:

- Síndrome Urémico Hemolítico post infeccioso (plaquetopenia y fallo renal agudo)
- Fallo multiorgánico
- Enfermedad genética y metabólica en estudio.

Al ingreso al Servicio de Nefrología el 01/06/07, la paciente se encontraba en regular estado general: peso de 4300gr (Percentil 3), un perímetro cefálico de 39cm (Percentil 50) y una talla 59cm (Percentil 50). La piel presentaba eritema generalizado, edema con signo de Godet en ambos miembros inferiores, descamación de labios y hepatoesplenomegalia. (Figuras 9 y 10)

El día 02/06/07 presenta una convulsión tónico-clónica generalizada que cede espontáneamente, aunque persiste con depresión del sensorio postictal, por lo que se impregna con difenilhidantoína a 20 mg/kg (EV). Persiste con dificultad respiratoria, por lo que ingresa a Terapia Intensiva (22hs).

Se realizan hemocultivos, urocultivo, cultivo de LCR y se medica con ceftazidime y vancomicina, con sospecha de sepsis, cubriendo probable infección intrahospitalaria.

A las 3.00hs AM, presenta claudicación respiratoria por lo que ingresa a ARM, con descompensación hemodinámica, evolucionando en fallo multiorgánico. Tabla 1

<b>Tabla 1. Laboratorio de ingreso al Hospital de Niños R Gutiérrez</b>		
	Ingreso nefrología	UTIP
Hematocrito %	25,8	24
Glóbulos Blancos /mm3	1500	1000
Plaquetas/mm3	<100000	46000
TP/KPTT %/ "		44/61
Fibrinógeno mg/dl	140	
Urea mg/dl	103	98
Creatinina mg/dl	0,64	0,84
Albumina mg/dl	2,5	2,16
Bilirrubina total mg/dl		2,05
TGO/TGP u/L		42/56
Acido Urico mg/dl	11	9,5

Se continua el estudio de la paciente, realizándose las interconsultas con el equipo de salud, en el que intervienen el Servicio de Dermatología, debido a la eritrodermia que presentaba; el Servicio de Inmunología, por ser una niña que presenta desde los pocos días de vida intercurrencias infecciosas, con mala evolución; el Servicio de Infectología, para definir la realización de cultivos especiales, así como ajustar la medicación antiinfecciosa; el Servicio de Nefrología para evaluar el fallo renal, evaluando la posibilidad de necesidad de terapias sustitutivas de la función renal; y con el Servicio de Hematología por presentar tricitopenia y coagulopatía.

• **Aspecto dermatológico:**

Eritrodermia generalizada. Edema mixedematoso. Alopecia parcheada con pelo fino. (Figuras 9 y 10)  
Biopsia de piel: fenómenos compatibles con enfermedad de injerto vs huésped.

\* **Aspecto hematológico:**

Presentó desde el ingreso tricitopenia y coagulopatía (Tabla 1) que corregía con plasma (FVIII disminuido).

Por sospecha de síndrome hemofagocítico se realizó PAMO, informándose infiltrado de células espumosas. Se solicitó perfil bioquímico y filtro para enfermedades metabólicas.

\* **Aspecto endocrinológico:**

Presentó hipoglucemia y shock refractario a volumen inicialmente y luego a inotrópicos.

Edema mixedematoso. Se realizaron dosajes de hormonas tiroideas y cortisol. De los cuales no se llegaron a obtener los resultados.

\* **Aspecto cardiovascular:**

Hipertrofia biventricular a predominio izquierdo. Disfunción diastólica biventricular con función sistólica de VI conservada. FA 40%.

\* **Aspecto infectológico:**

Se realizó al ingreso: hemocultivos x 2, urocultivo, cultivo de LCR, virológico de secreciones nasofaríngeas y aspirado traqueal, siendo todos negativos.

\* **Aspecto inmunológico:**

Antecedente de múltiples infecciones y hermano fallecido por onfalitis.

Dosaje de Ig's:

–IgG: 76mg% (v.n.  $661 \pm 219$  mg/dl)  
–IgA: 13mg% (v.n.  $37 \pm 18$  mg/dl)  
–IgM: 60mg% (v.n.  $54 \pm 23$  mg/dl)  
–CD3: 97% (v.n. 59 - 78%)  
–**CD19: 0,2% (v.n. 15 - 30%)**  
–CD56 – 16: 2%

**\*Otros:**

Fallo renal agudo, no se llega a iniciar terapia de reemplazo renal.

*Por sospecha de inmunodeficiencia combinada severa se sugiere profilaxis antibiótica para Pneumocystis Jiroveci y Cándida, y administración de gammaglobulina sustitutiva. En caso de realizar transfusiones deben ser irradiadas y filtradas. Se solicita cultivo linfocitario.*

Se inició tratamiento con 4 drogas antituberculosas, luego de solicitar PCR para *Micobacterium Tuberculosis* y *Bovis*, por la inmunodeficiencia y por haber recibido vacuna BCG.

Se ingresó lisis y centrifugación para hongos, y látex y tinta china para Criptococo en LCR. Se buscó *Pneumocystis Jiroveci* en aspirado traqueal, no rescatándose ningún germen.

La niña evoluciona en mal estado general, inestable hemodinámicamente, hipoxémica, con altos requerimientos de inotrópicos y de parámetros de respirador. El día 7 de junio requiere dosis inotrópicas de reanimación, sin respuesta. Presenta paro cardiorrespiratorio que no responde a maniobras avanzadas de reanimación. Fallece.

## DISCUSIÓN

Por los antecedentes familiares, personales y el exámen físico de la paciente se solicitó laboratorio a fin de descartar Inmunodeficiencia Combinada Severa (ICS). Se priorizó la biopsia de piel a fin de descartar Enfermedad de Injerto Versus Huésped (manifestación no infecciosa en el contexto de esta inmunodeficiencia generada por la presencia de células alogénicas de origen materno por pasaje transplacentario y/o transfusional) y la irradiación de todo hemoderivado indicado, para evitar la misma.

El dosaje de inmunoglobulinas constató IgG < 2SD para la edad. La caracterización fenotípica de las poblaciones linfocitarias en sangre periférica (Cuadro 2) (CD3: población T total, subpoblaciones CD4 CD8; CD19: población B; CD56: población NK) mostró un fenotipo T (+) B (-). El 99% de la población T fue positiva para marcadores de activación-memoria CD45RO sugerente de la presencia de células alogénicas. Se realizó cultivo linfocitario (evaluación de la respuesta proliferativa linfocitaria frente a PHA –fitohemaglutinina que evalúa la función linfocitaria T de respuesta a mitógenos) cuyo resultado fue bajo.

Ante el diagnóstico probable de ICS, a las medidas anteriores se agregaron profilaxis de infecciones hasta el tratamiento curativo:

- Trimetropirina sulfametoazol trisemanal
- Antifúngico diario
- Tuberculostáticos (paciente BCGizada)
- Gammaglobulina endovenosa a dosis sustitutiva mensual

La evolución de la paciente no permitió estudio de histocompatibilidad HLA familiar y/o búsqueda de donante histocompatible para trasplante de células progenitoras, único tratamiento curativo para esta inmunodeficiencia.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia de piel mostró la epidermis con leve hiperqueratosis, degeneración hidropica de la capa basal, y presencia de numerosos queratinocitos apoptóticos, ubicados en diferentes capas del estrato de Malpighi y en el epitelio folicular. Se observó además caída pigmentaria en el interior de melanófagos de la dermis papilar y escaso infiltrado linfocitario perivascular. (Foto 1)

Con estos hallazgos, sumado al cuadro clínico de la paciente, y los resultados de laboratorio, que sugerían el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada severa, se concluyó que la biopsia cutánea presentaba alteraciones histológicas compatibles con ENFERMEDAD INJERTO VERSUS HUÉSPED.

En el estudio necrópsico pudo confirmarse la INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA .

Los órganos linfoides mostraron clara evidencia de esta patología. El timo, (Foto 2) presentaba abundante tejido adiposo y lobulillos tímicos mal desarrollados, con escasos linfocitos, y abundantes células epiteliales destacándose la ausencia completa de corpúsculos de Hassal. Los ganglios linfáticos mostraron marcada depleción linfoide, con ausencia de folículos. (Foto 3) A nivel esplénico se aprecio ausencia de folículos de Malpighi así como también ausencia de placas de Peyer en el intestino delgado. (Foto 4)

Además, como hallazgos importantes, se observo alteración del cartílago de crecimiento de la unión condrocostal, (ausencia de disposición en pilas de monedas) (Foto 5), esclerosis mesangial glomerular difusa (Foto 6) y nodulación fibrosa de la corteza corticoadrenal. (Foto 7) Estas tres últimas alteraciones descriptas han sido observadas y publicadas en una serie de 8 casos de autopsias con diagnóstico confirmado de DEFICIENCIA DE ADENOSINDEAMINASA. En nuestra paciente no pudo realizarse el diagnóstico molecular de esta variedad de inmunodeficiencia combinada severa, pero a la luz de los hallazgos descriptos, es probable que la niña padeciera esta patología.

Finalmente, a nivel pulmonar se observo un cuadro de ASPERGILLOSIS INVASIVA, (FOTO 8) con severo compromiso parenquimatoso bilateral, causa de muerte de la paciente.

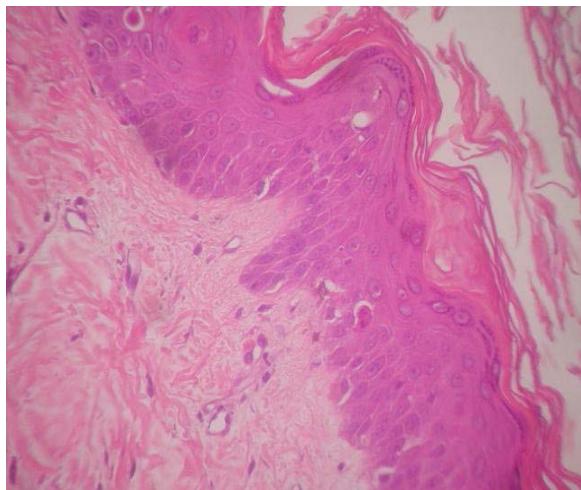


Figura 1 Piel

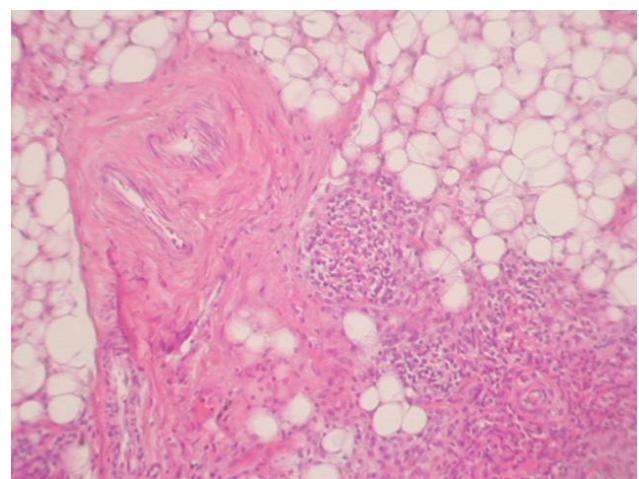


Figura 2 Timo

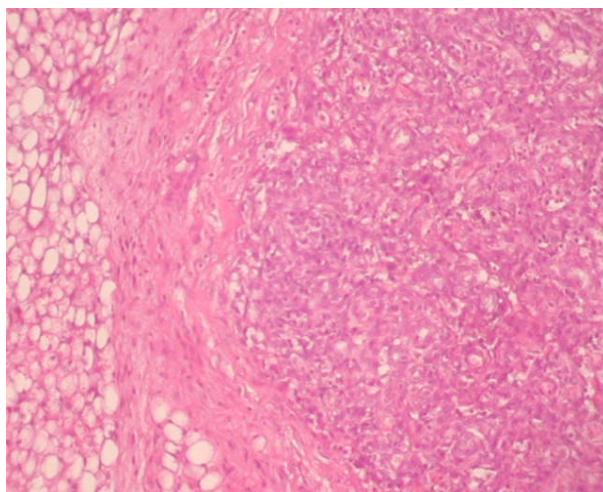


Figura 3 Ganglio Linfático

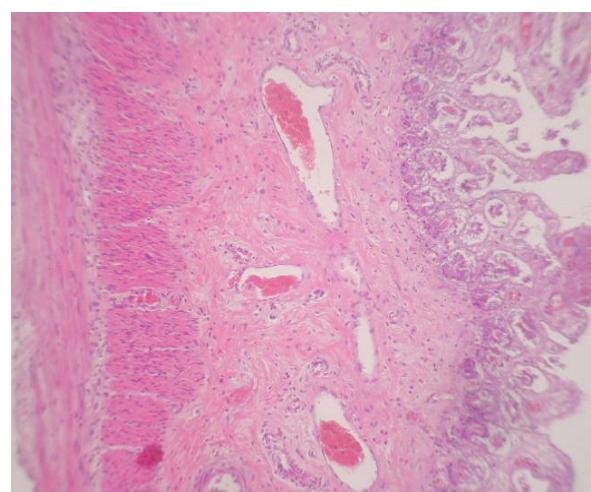


Figura 4 Intestino delgado

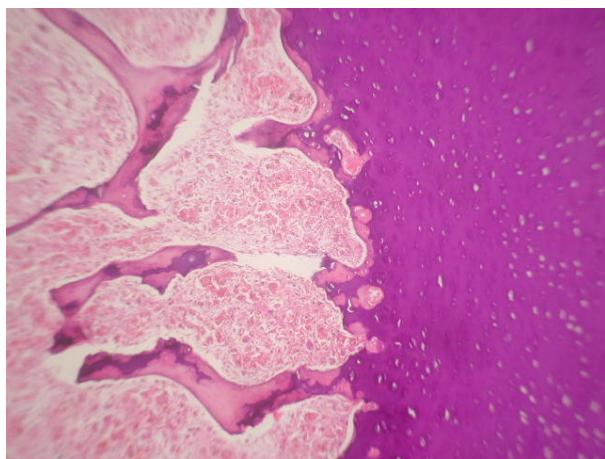


Figura 5 Cartílago Costal

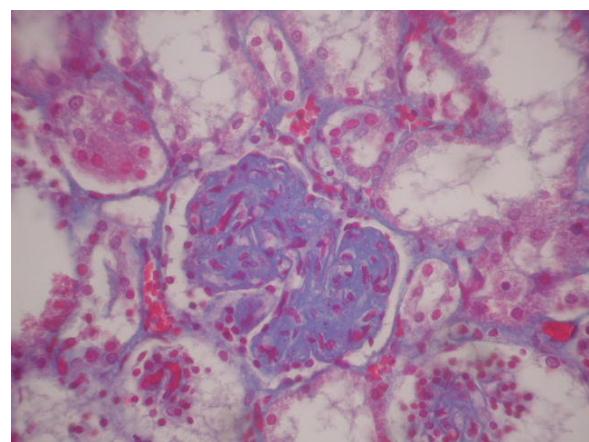


Figura 6 Riñón

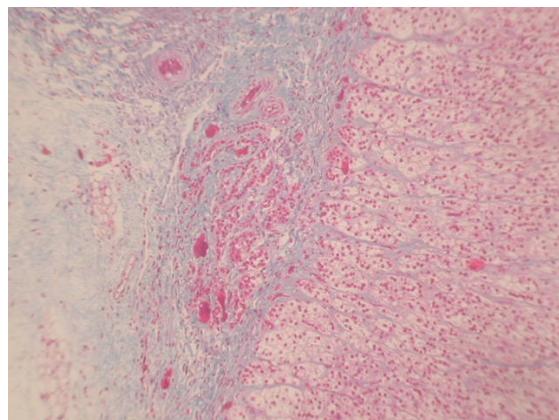


Figura 7 Adrenal

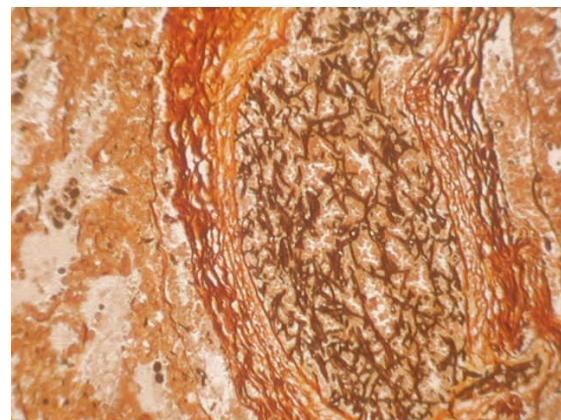


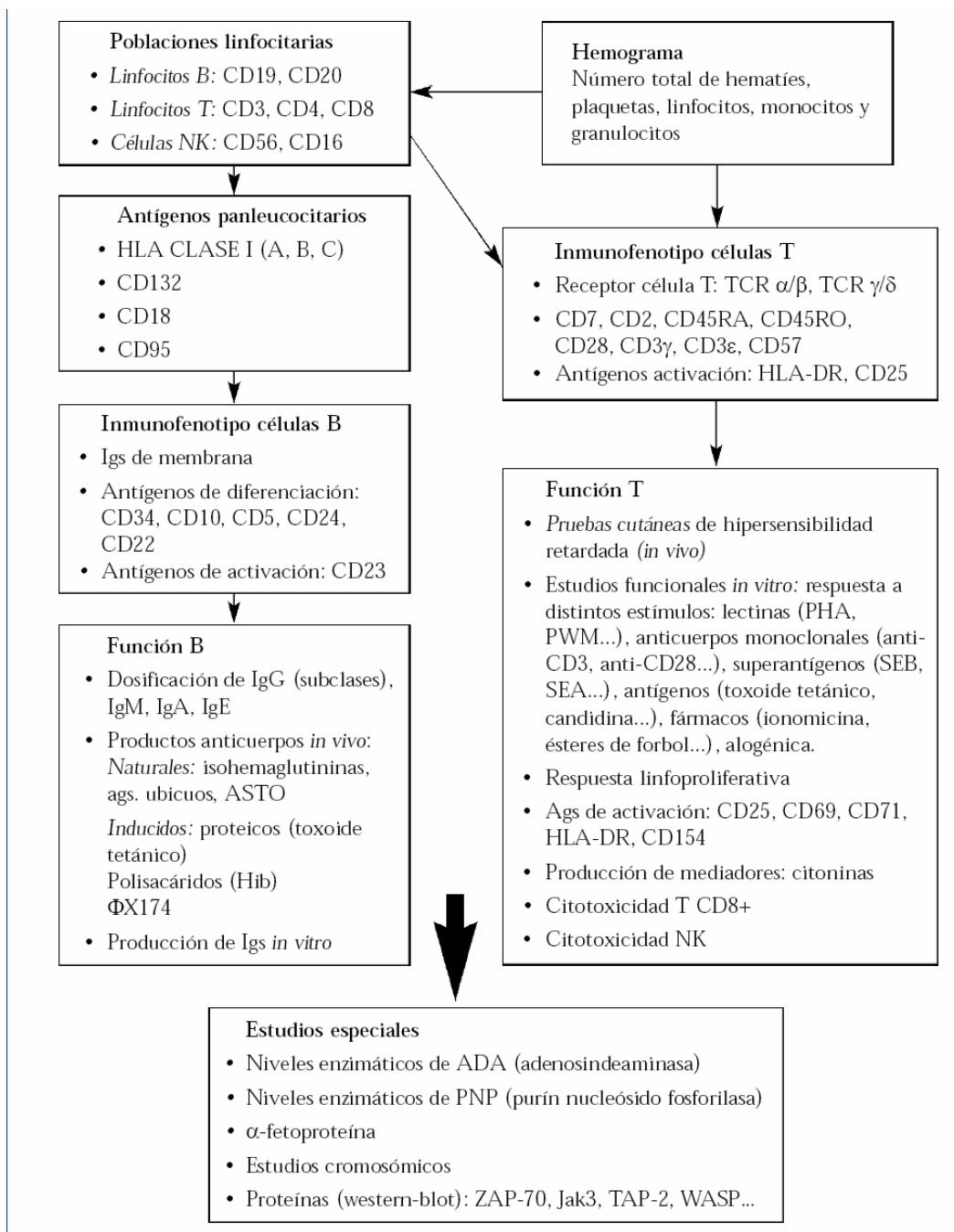
Figura 8 Pulmón



Figura 9



Figura 10



## Bibliografía

- 1) Pathologic findings in Adenosine Deaminase Deficient Severe Combined Immunodeficiency . H. Ratech, R. Hirschhorn , A. Greco. Am J Pathol Dec 1989; 135:1145-1156.
- 2) Adenosine Deaminase Deficient Severe Combined Immunodeficiency . H. Ratech, A. Greco et al. Am J Pathol .1985; 120: 157-169.
- 3) Buckley RH. Primary immunodeficiency disease due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000;343:1313-1324
- 4) T. Español, T. Marco, M. Hernández. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias.
- 5) Inmunología y alergología