

Casos Clínicos Inmunodeficiencias de Fagocitos

Inmunología Clínica
2009

Caso Clínico N° 1

Paciente de **seis años y 2 meses**, sexo **masculino**, que consultó al hospital por cuadro de **10 días de evolución de fiebre, tumoración occípito-biparietal y submamaria.**

con **antecedente** de haber presentado dos meses antes, un **absceso en región mamaria izquierda** que requirió drenaje quirúrgico.

Caso Clínico N° 1

Al examen físico:

desnutrición grave, fiebre, taquipnea, tumoración en la región occípito-biparietal, una lesión supurativa en la región submamaria izquierda, disminución del murmullo vesicular en hemitórax izquierdo y sudoración profusa.

Caso Clínico N° 1

En sangre periférica se observó:

- leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda con signos de infección (granulaciones tóxicas).
- VSG acelerada
- proteinograma electroforético: hipergammaglobulinemia.

Punción aspiración de abscesos de cuero cabelludo; biopsia de aponeurosis y músculo de pared del hemotórax izquierdo y de lavados gástricos: filamentos tabicados en el examen directo y *A. fumigatus* en el cultivo.

NBT negativa.

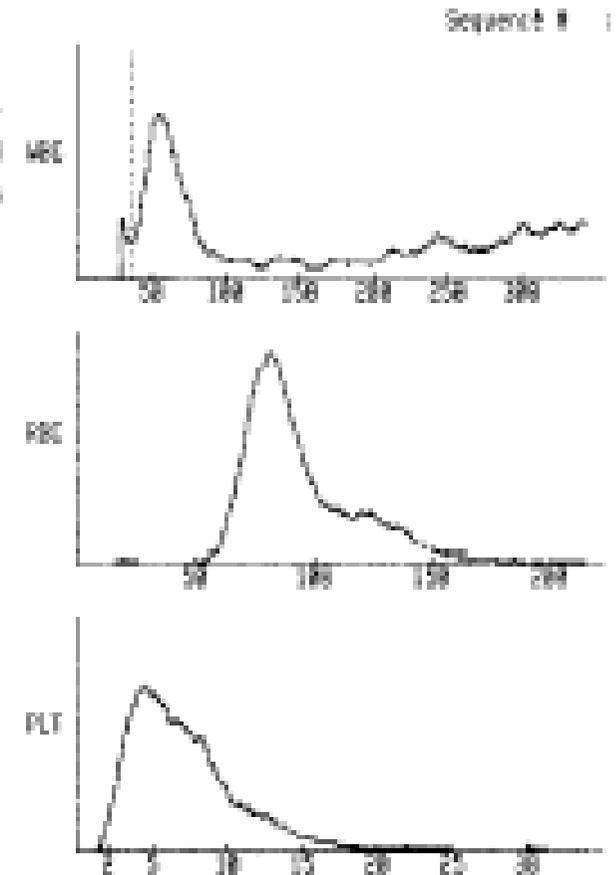
Hemograma

- Parámetros que incluyen?
- Anticoagulante?
- Recomendaciones?
- Valores normales?
- Edad?
- Cambios fisiológicos?

WBC: 4.8 K/uL
LPH: 1.4 29.5 %
RBC: 4.2 3.8 MM
GBL: 3.7 66.7 %

RBC: 4.98 MM/L
HGB: 14.6 g/dL
HCT: 42.7 %
RDW: 8.1 FL
RDW: 29.7 %
MCV: 34.2 g/dL
MCH: 13.6 %

PLT: 262 K/uL
MPV: 7.8 fL
PCT: 0.20 %
PAA: 16.7 180000



VALORES NORMALES

- ADULTOS

- 4500 A 9500/mm³

- NIÑOS

- RECIEN NACIDO:12000 A 25000
- NIÑOS 1 AÑO:6000 A 18000
- NIÑOS 3 A 6AÑOS:5000 A 15000
- NIÑOS DE 10 A12 4500 A 13500

¿Qué sugiere?

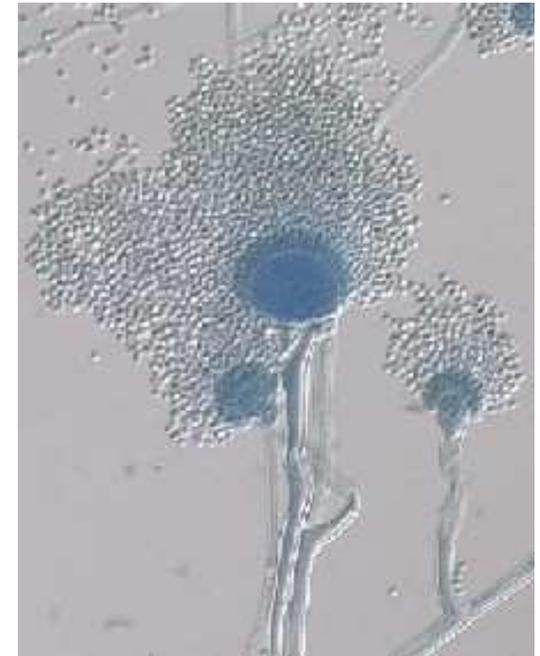
- Leucocitosis?
- Neutrofilia?
- Desviación a la izquierda?
- Granulaciones tóxicas?
- Eritrosedimentación aumentada?
- Hipergamaglobulinemia?

Aspergillus Fumigatus

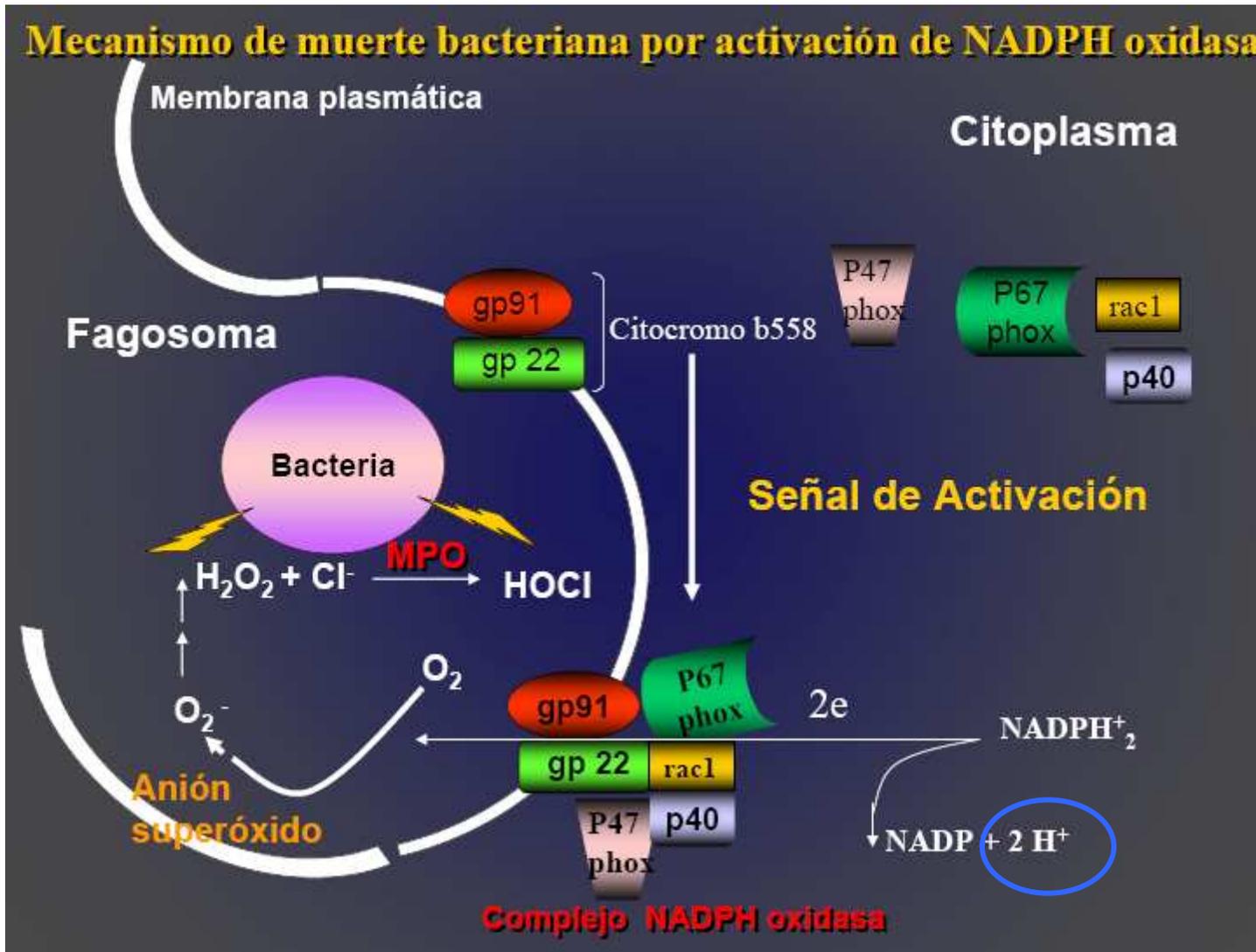
- Infecciones Pulmonares
- En **inmunocomprometidos** se disemina a otros órganos.

NBT ?

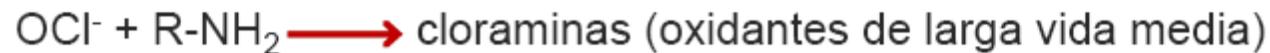
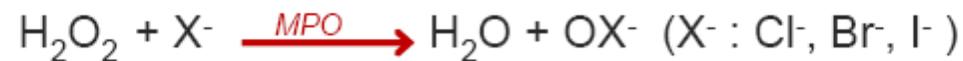
- Prueba de Reducción del nitroblue tetrazolium (amarillo) a azul de formasán (azul intenso)
- La presencia de **gránulos azul intenso-negro**: prueba positiva, sino negativa.



Mecanismo de muerte bacteriana por activación de NADPH oxidasa



Síntesis de Intermediarios Reactivos del Oxígeno (IRO)



Caso Clínico N° 1

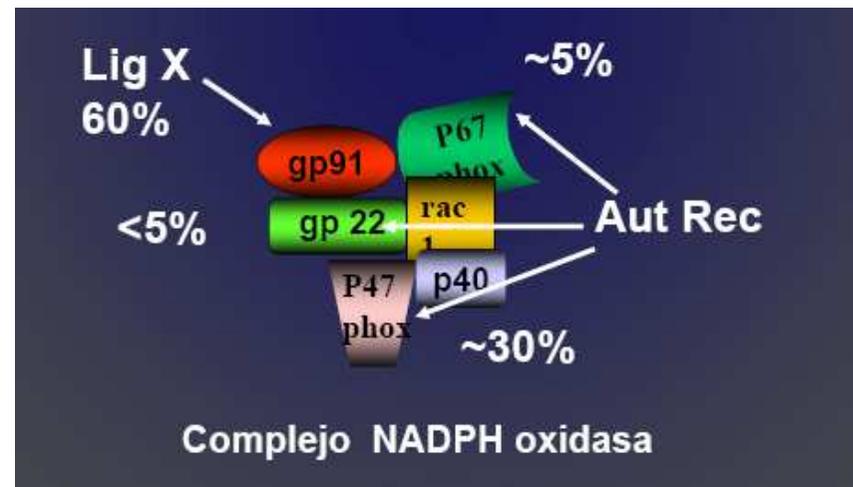
- a. Teniendo en cuenta los datos clínicos y de laboratorio, ¿Qué diagnóstico sospecharía?
- b. Indique el/los posible/s genotipo/s y fenotipo (manifestaciones clínicas e inmunológicas desencadenadas) que caracterizan a esta enfermedad.
- c. Haga un listado de los estudios de laboratorio que considera serían convenientes para llegar al diagnóstico.
- d. ¿Qué opciones de tratamiento existen actualmente para afrontar esta patología?

Enfermedad Granulomatosa Crónica

- Disfunción de la actividad bactericida y fungicida de los fagocitos.
- No generan intermediarios reactivos del oxígeno (anión superóxido, radicales oxígeno y peróxido de hidrógeno) con actividad microbicida por un defecto en el complejo nicotinamida adenina dinucleotido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa)

Genotipo/ Fenotipo?

- Infección recurrente grave en piel, médula, ganglios, hígado y hueso.
- **Gingivitis, tumefacción de ganglios linfáticos, Forma granulomas no malignos.**
- *Germenes catalasa positivo*
- *Más comunes: Aspergillus y Stafilo*



Estudios de Laboratorio?

- Hemograma: leucocitosis- anemia
- VSG: aumentada
- Proteinograma electroforético:
Hipergamaglobulinemia
- NBT: negativa

Otros estudios?

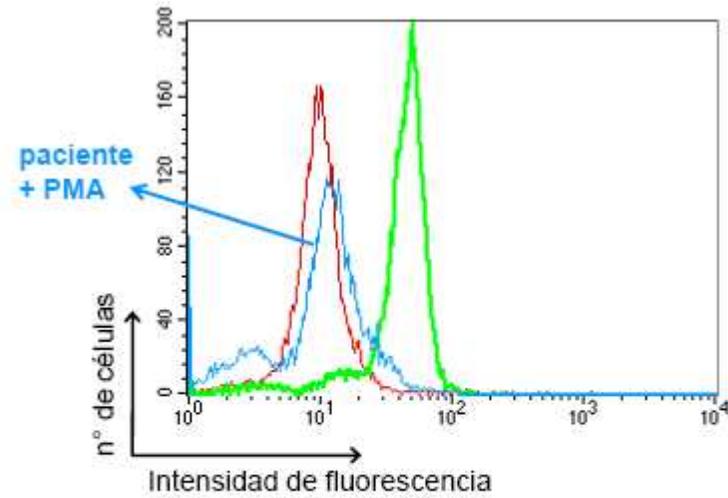
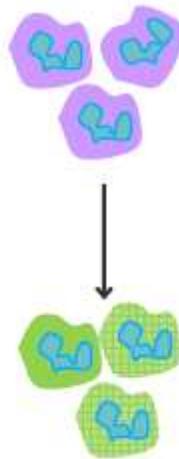
Incubación de PMN con
DHR (15-30min a 37°C)

↓

Lavado y estímulo con PMA

↓

Análisis
por citometría de flujo

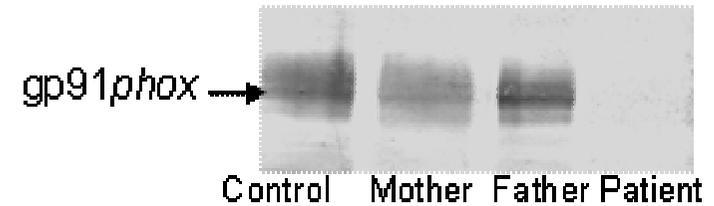


Control
dador sano + PMA
paciente + PMA

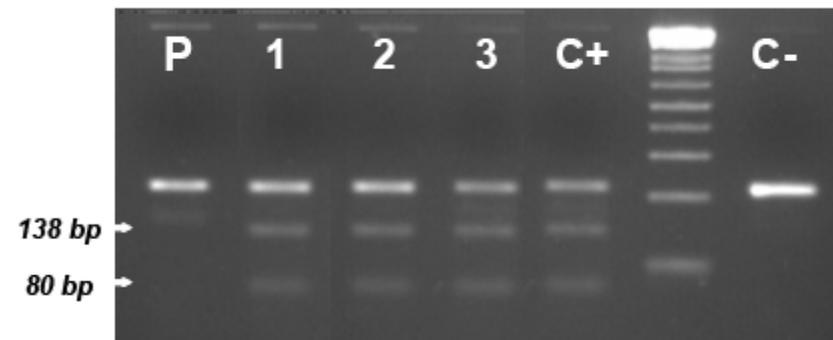
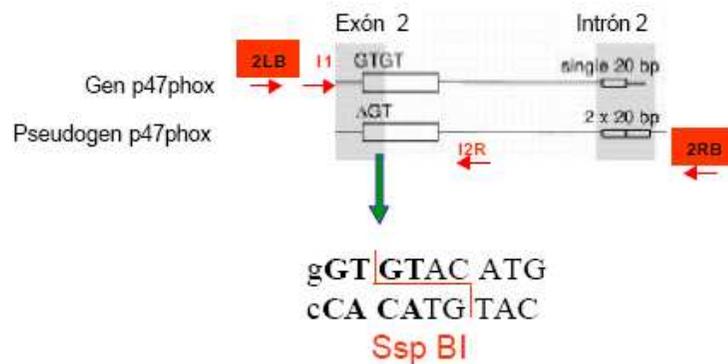
Otros estudios?

- Análisis de la presencia o ausencia de la proteína (WB)
- Análisis del gen mutado (BM)

X⁰ CGD - gp91phox is missing



Western-blot analysis



Tratamiento?

- Antibioticoterapia
- IFNg
- Terapia génica
- Transplante de CPH

Caso Clínico N° 3

Mujer de **18 años** de edad, recientemente diagnosticada de **DM**, y en estudio por una **tumoración submandibular**, que acude al Servicio de Urgencias de un hospital por presentar dolor en extremidades inferiores de 15 días de evolución, así como sensación febril no termometrada. A la exploración física presenta T de **37,5 °C** y astenia. A nivel de muslos se observaban varias **lesiones maculares**, **ligeramente dolorosas a la palpación**, los muslos se encontraban tumefactos y empastados, desencadenándose importante dolor a la palpación, así como a la movilización, tanto activa como pasiva, de las extremidades inferiores.

Caso Clínico N° 3

Datos de laboratorio:

- leucocitosis de 16.000/mm³ con desviación izquierda.
- Absceso en muslo izquierdo. Cultivo: *Cándida albicans*.

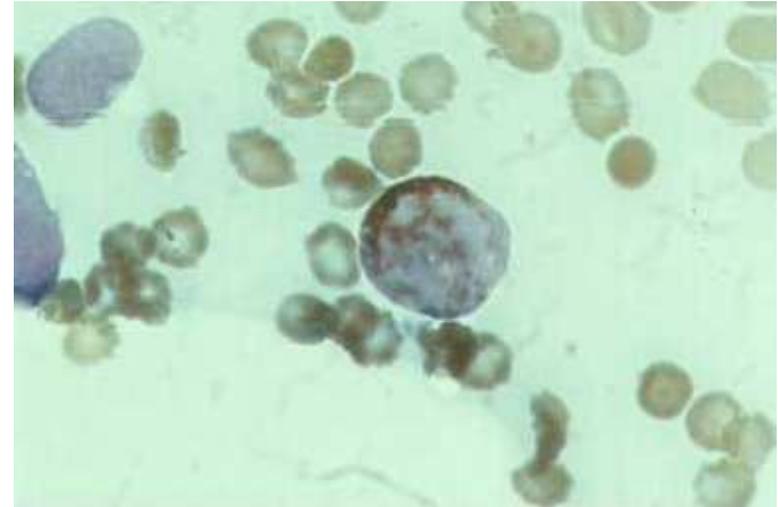
Tratamiento: vía parenteral con fluconazol + VAN + IMP 6 sem. La paciente mejoró clínicamente con resolución casi por completo de las lesiones musculares.

A los 20 días del alta hospitalaria ingresa con dolor en ambos muslos y supuración por drenaje espontáneo de un absceso, cultivándose nuevamente *Cándida albicans*.

Ante la presentación de este complejo y recidivante cuadro clínico, se investigó la posibilidad de estar asociado a alteraciones de la función de los neutrófilos, demostrándose un déficit de MPO.?

MPO?

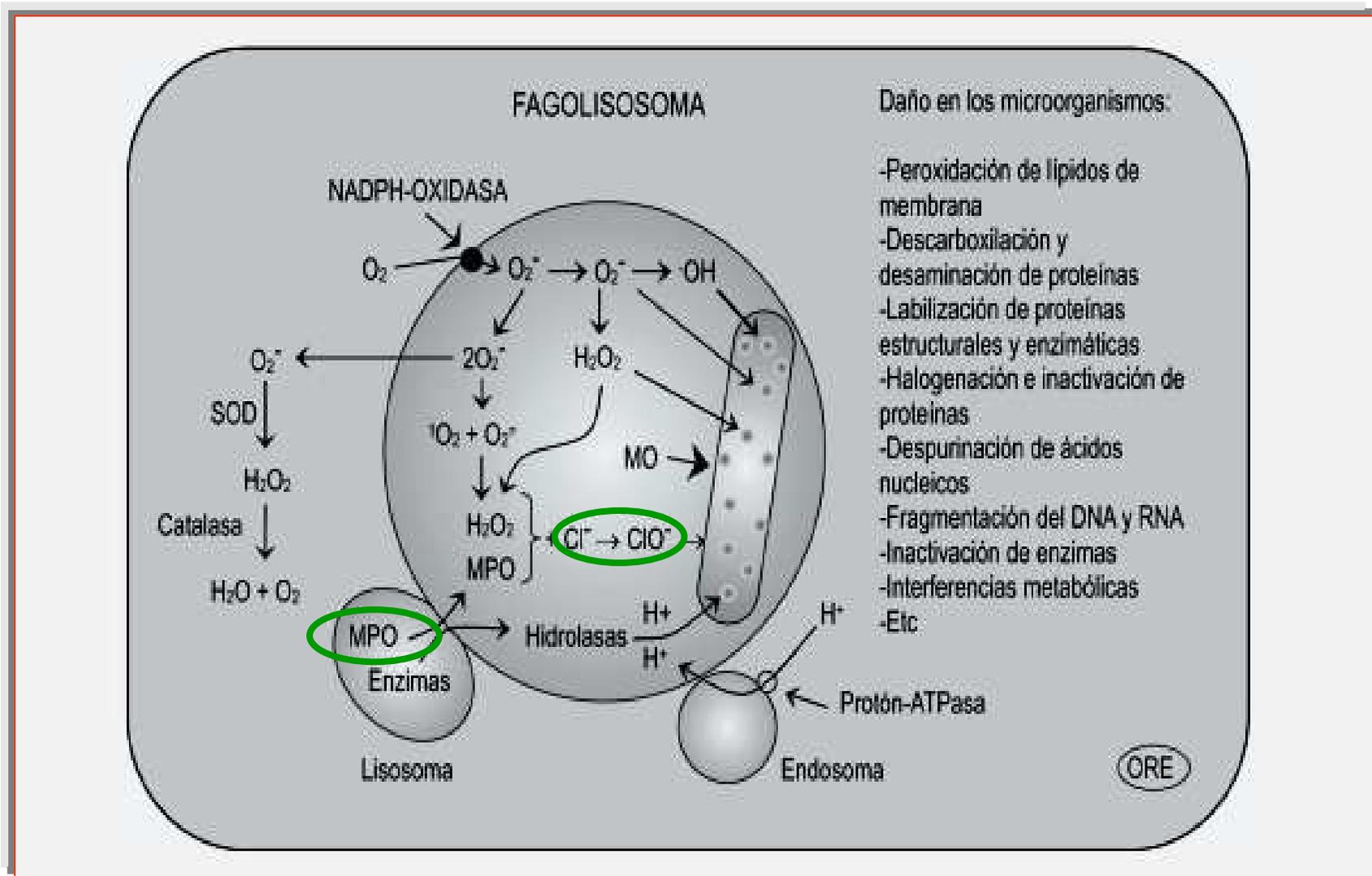
- La **MPO** es una proteína heme verde localizada en los lisosomas azurófilos de los neutrófilos y los monocitos. Constituye la base del tinte verde del pus que se acumula en las zonas de la infección.



Bencidina + Peróxido de Hidrógeno

Investigue:

- a. Mecanismo inmunopatológico subyacente.
- b. ¿De qué manera compromete la inmunidad de la paciente, la coexistencia de DM y deficiencia de MPO?
- c. ¿Qué ocurriría si la paciente se infectara con *C. pseudotropicalis*.



DEFECTOS DE LA FUNCIÓN MICROBICIDA

El deficit de MPO se acsocia a infecciones frecuentes?

- Los individuos con una deficiencia de mieloperoxidasa total o parcial no presentan generalmente un aumento en la frecuencia de infecciones, quizás porque existen otros mecanismos independientes de esta enzima que, compensan la falta de esta proteína.

Coexistencia de DM y deficiencia de MPO?

- **La hiperglicemia:**
- Estimula el crecimiento de las cándidas.
- Limita la capacidad de los leucocitos para combatir la infección:
 - disminuye su poder fagocítico (esta en relación con el nivel de hiperglucemia); sobre todo si existe desnutrición, trastornos de hidratación y pH sanguíneo.
 - disminuye la quimiotaxis y su poder bactericida.

¿Qué ocurriría si la paciente se infectara con *C. pseudotropicalis*?

- El neutrófilo puede lisar las cándidas pseudotropicalales por un mecanismo independiente de MPO.
- El paciente con deficit de MPO no presenta infecciones por este microorganismo.

Caso Clínico N° 6

Lactante de 7 meses que concurre al hospital por fiebre de 39°C, tos húmeda, disnea progresiva, vómitos y diarrea de 4 días de evolución.

Refiere a los 2 meses gastroenteritis con paro cardiorespiratorio que amerita ventilación mecánica asistida durante 7 días. Como consecuencia infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* por lo que recibió antibioticoterapia por 30 días. A los 4 meses fue hospitalizado por Neumonía apical derecha por *Stafilococcus aureus*.

Caso Clínico N° 6

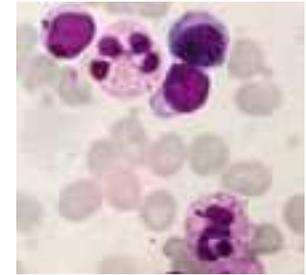
Datos de Laboratorio:

- Hemograma: neutrófilos: 91/mm³, eosinófilos: 1094/mm³, monocitos: 1727/mm³, plaquetas 689 000/mm³, Hb: 9,9 g/dL, Hto: 29 %, VCM: 78 fL. CHCM: 28 g/dL,
- Eritrosedimentación: 93 mm,
- Proteína C reactiva: 8,7 mg/dL.
- Ig normales
- Población celular CD4 y CD8 normales.
- Ferritina: 828 ug/dL, Folato: 6,83 ng/dL. Vit. B12: 348 ng/dL.
- VIH negativo, PPD negativo, VDRL negativo.
- aspirado y biopsia de MO: normocelular con ausencia de maduración neutrofílica, incremento de eosinófilos y depósitos férricos.

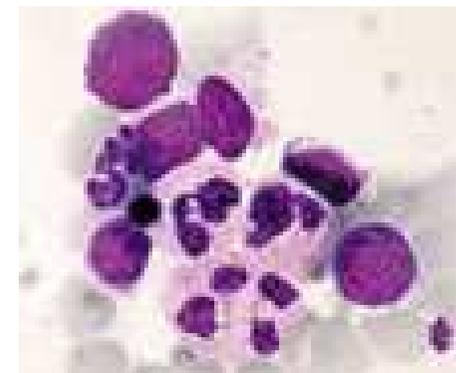
Caso Clínico N° 6

- **Neutropenia:** recuento de neutrófilos menor a 1500/mm³ (expresado como RAN: recuento absoluto de neutrófilos) ¿ errores de laboratorio?
- **N. Leve:** RAN entre 1500 /mm³ y 1000/ mm³. Sin riesgo significativo de infección. Fiebre de tratamiento ambulatorio.
- **N. Moderada:** RAN entre 500 y 1000 /mm³. Riesgo menor de infección. Antibiótico parenteral.
- **N. Severa:** RAN inferior a 500/ mm³. Riesgo significativo de infección. Antibiótico parenteral y tratamiento hospitalario.
- **Agranulocitosis:** RAN inferior a 200/mm³.

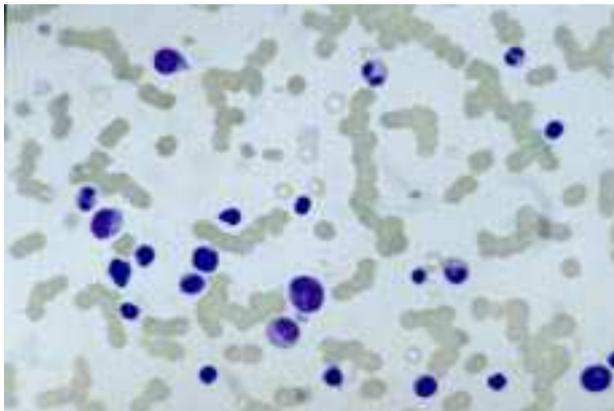
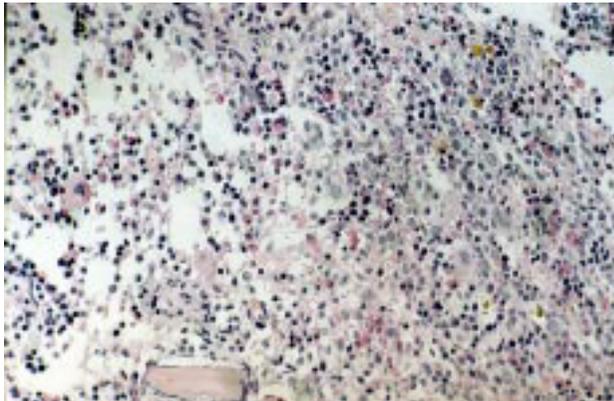
Caso Clínico N° 6



- Diagnóstico? **Agranulocitosis Congénita**
- Causas?
- Disgenesia Reticular
- S. Schwachman- Diamond: con insuficiencia pancreática y talla baja.
- Neutropenia con disminución de Ig.
- N. asociadas a defectos de la Inmunidad Celular
- Neutropenia Cíclica: cada 3 semanas (la producción fluctúa)
- Mielocatesis
- Neutropenia Benigna de la Infancia
- Neutropenia Autoinmune
- **Síndrome de Kostmann**



Caso Clínico N° 6



- Neutrófilos menor 100/mm³, leucocitos normales, monocitosis, eosinofilia y trombocitosis.
- Bloqueo en la mielopoyesis en MO en fase de promielocito/mielocito
- Autosómica recesiva
- Infecciones piógenas mortales
- Celulitis, absceso, estomatitis, sepsis.
- S. Aereus, P. Aeruginosa y E. Coli
- Causa: incapacidad de las células progenitoras de responder a dosis fisiológica de C-GSF por mutación en su receptor.

Caso Clínico N° 2

Observe detenidamente las siguientes imágenes que corresponden a un caso clínico

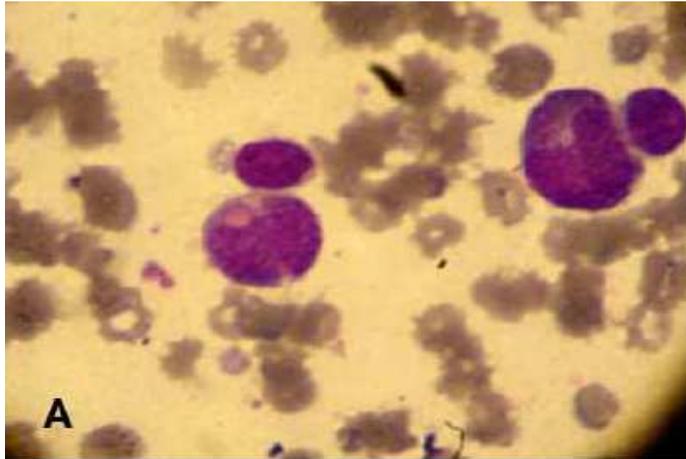


Figura 1. Se aprecia coloración plateada del pelo en lactante femenino de tres meses.

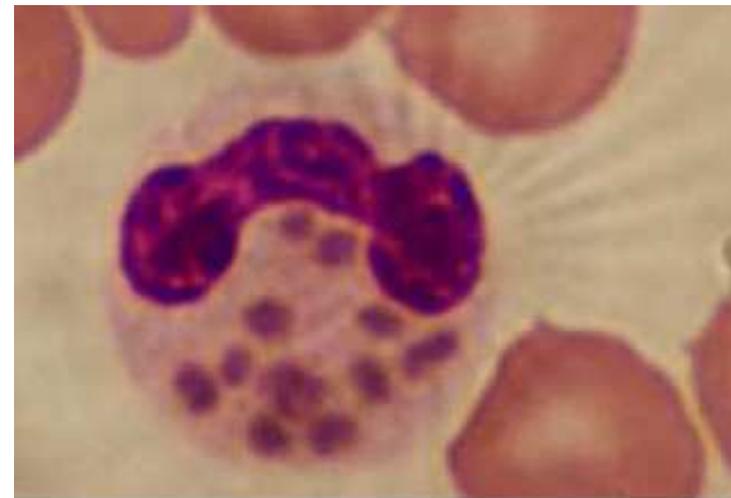
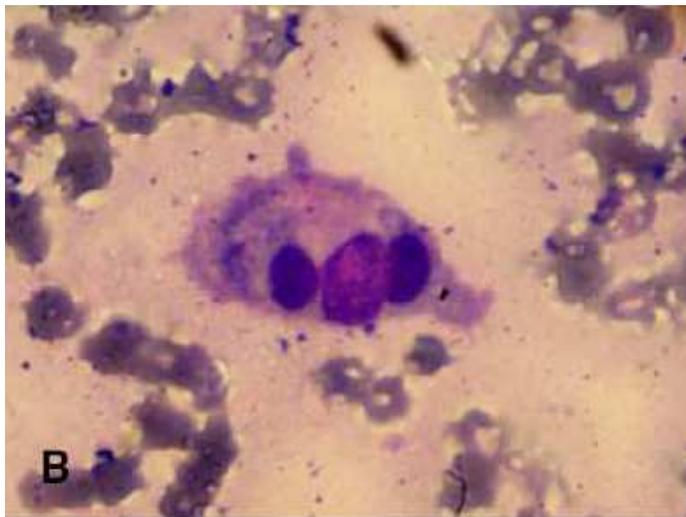


Figura 3. En frotis de sangre periférica se observan neutrófilos con gránulos gigantes 100 x 10 (Inmersión).

Pelo plateado?

- Síndrome de Chediak-Higashi
- Síndrome de Griselli
- Síndrome de Elejalde

Hemofagocitosis?

- Síndrome de CH
- Síndrome de Griselli



Figura 1. Se aprecia coloración plateada del pelo en lactante femenino de tres meses.

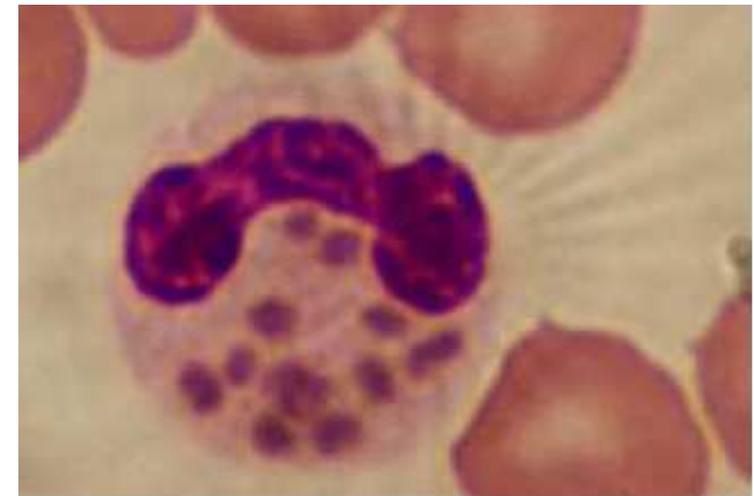
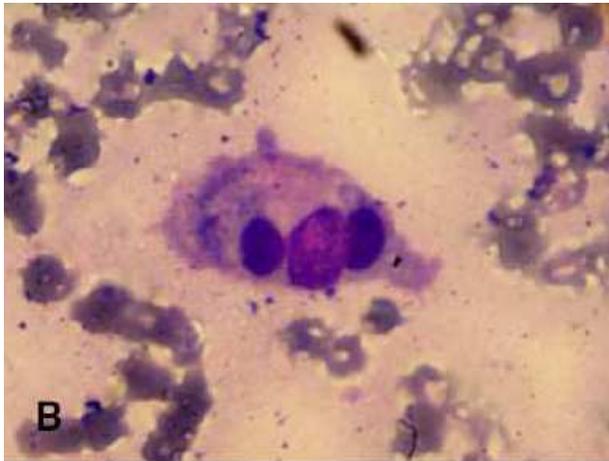


Figura 3. En frotis de sangre periférica se observan neutrófilos con gránulos gigantes 100 x 10 (Inmersión).

Responda:

- a. ¿Qué patología presenta la paciente?
- b. Mencione características fenotípicas más frecuentes.
- c. Indique tipo de inmunidad comprometida y si se trata de una alteración de tipo funcional y/o cuantitativa.

SINDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

Manifestaciones fenotípicas?

- infecciones bacterianas recurrentes,
- albinismo óculo-cutáneo parcial
- infiltración, no maligna, de los órganos por células linfoides

Inmunidad comprometida?

- Inmunidad Innata. Los PMNs tienen alterada su función microbicida, así como la quimiotaxis. Puede acompañarse de disminución de células NK.

Tipo de alteración?

- Funcional. El defecto genético se debe a una mutación en una proteína (LYST) que regula el tráfico intracelular de proteínas. Se encuentra en el citoplasma de diversas células (leucocitos y fibroblastos, plaquetas, foliculares tiroideas, tubulares renales, melanocitos) y altera la síntesis, el mantenimiento y almacenamiento de sus gránulos secretorios.

Caso Clínico N° 4

Niño de **2 años** de edad que ingresa al Servicio de Emergencia por **lesión en mano izquierda**.

Refiere **infección respiratoria** con broncoobstrucción y fiebre de **5 días** de evolución, por lo que se le indicó tratamiento con **amoxicilina, salbutamol y dipirona**. A las 48hs presentó **lesión periungueal** en el primer dedo de la mano derecha con edema y rubor, y progresión necrótica, motivo de la consulta.

Caso Clínico N° 4

Datos del laboratorio:

- Hemograma:

leucocitos 2.100 elementos/mm³,

Neutrófilos **33** elementos/mm³, **1,5%**

linfocitos 1.948 elementos/mm³,

hemoglobina 13,2 g/dl,

plaquetas 322.000.

- PCR: **155** mg/l.

- cultivo de exudado de lesión de mano y hemocultivo que informa *Staphylococcus aureus* meticilino sensible.

Caso Clínico N° 4

Defina:

- Serie granulocítica en RN- niño de 2 años- adolescente- adulto- anciano.

R.N.	1 día	2 días	2 sem	1 mes	2 meses
Neutrofilos	57	55	34	34	33
Linfocitos	20	20	55	56	56
Monocitos	10	15	8	7	7

Mayores de 6 meses	1 año	2 años	5 años	8-12 años	adultos
Neutrofilos	39	42	55	60	55-68
Linfocitos	53	49	36	31	25-33
Monocitos	6	7	7	7	3-7

Caso Clínico N° 4

- **Neutropenia:** recuento de neutrófilos menor a 1500/mm³ (expresado como RAN: recuento absoluto de neutrófilos) ¿ errores de laboratorio?
- **N. Leve:** RAN entre 1500 /mm³ y 1000/ mm³. Sin riesgo significativo de infección. Fiebre de tratamiento ambulatorio.
- **N. Moderada:** RAN entre 500 y 1000 /mm³. Riesgo menor de infección. Antibiótico parenteral.
- **N. Severa:** RAN inferior a 500/ mm³. Riesgo significativo de infección. Antibiótico parenteral y tratamiento hospitalario.
- **Agranulocitosis:** RAN inferior a 200/mm³.

Caso Clínico N° 4

- Neutrófilos: 33/mm: **Agranulocitosis**
- **Agranulocitosis**: Reducción severa y selectiva de neutrófilos.
- Recuento de neutrofilos menor a 200/mm³, hemoglobina mayor a 10g/l y plaquetas mayor a 100000/mm³
- El riesgo de infección severa aumenta cuando el número de neutrófilos es menor de 500/mm³ y el cuadro se prolonga más de 7-10 días: **Elevado riesgo de infección severa**

Caso Clínico N° 4

Los mecanismos por los cuales pueden producirse son:

- Disminución de la producción a nivel de la médula ósea.
- Desplazamiento desde la circulación periférica hacia los tejidos.
- Destrucción a nivel periférico.
- Combinación de alguna de las anteriores.

Caso Clínico N° 4

- Puede ser primaria (genética) o adquirida.
- 2 años sin antecedentes previos de infecciones y con hemograma normal meses previos: **Agranulocitosis Secundaria**
- **Causas?**
- Infección- Inducida por drogas- nutrición- inmunológica- medular- hiperesplenismo- hepatopatía- diálisis- shock anafiláctico- endocrinopatías.

Caso Clínico N° 4

- **Virus:** por redistribución, secuestro y destrucción inmune VIH-1, EBV, Hepatitis, CMV, Influenza A y B, VRS, herpes, eruptivas, parotiditis.
- **Bacteria:** supresión medular por toxinas, migración, destrucción sepsis G (-), TBC, F tifoidea, neumococo, brucelosis, shigellosis
- **Hongo:** histoplasmosis
- **Protozoario:** malaria, T Gondii

Caso Clínico N° 4

Mecanismo

- **inmune:** hapteno (antitiroideos, penicilina, sales de oro), CIC (quinidina)
- **Inh de granulopoyesis:** beta lactámicos, ac. Valproico, carbamazepina, (CFUGM)
- **daño medular:** sulfasalazina, levamisol, captopril, clorpromazina, fenotiacina

Dipirona, AINE, antisicóticos, anticonvulsivantes, antitiroideos, calcio, antag., Bbloq, alfametildopa, hidralazina, antihistamínicos, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, vancomicina, clindamicina, trime-troprin, quinolonas, antiTBC, antivirales, allopurinol, colchicina, tamoxifeno, flutamida, diuréticos, benzafibratos, penicilamina, etc.

Caso Clínico N° 4

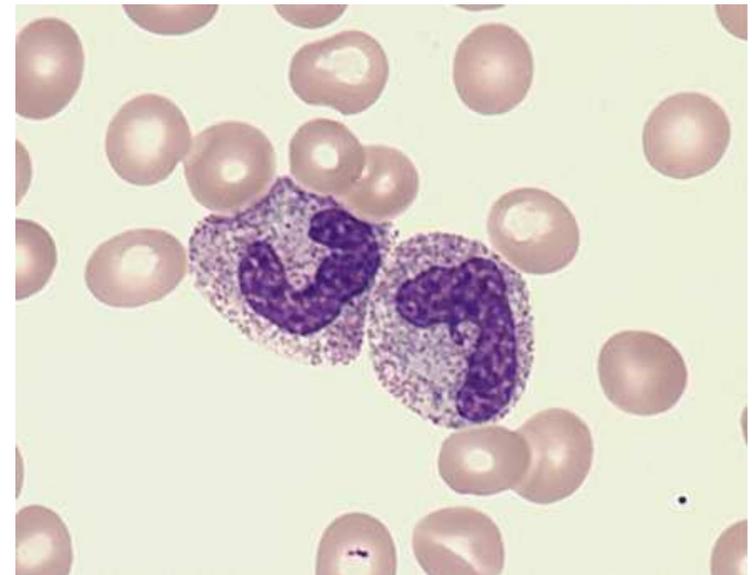
Con el diagnóstico de **neutropenia severa** de etiología aún no determinada, se aísla el paciente y se inicia factor estimulante de colonias granulocíticas (rhG-CSF-filgrastim). Continúa con cefradina, gentamicina y dipirona por vía intravenosa. A las 48 horas de filgrastim persiste con picos febriles de 39°C y mantiene la neutropenia severa, por lo que se suspende la **dipirona**. A los 18 días de hospitalización (15 días de filgrastim, **13 días de suspensión de la dipirona** y cuarto día de hidrocortisona), el niño presenta mejoría del estado general, se mantiene en apirexia, sin edema ni rubor en la mano y se observan mejorías en el hemograma.

Caso Clínico N° 4

- Inicio de dipirona: 5 días previos a la neutropenia (Consumir el fármaco dentro de los 7 días previos a los síntomas: fiebre- escalofrío- cefalea- infecciones- odinofagia): **Agranulocitosis por dipirona**
- Uso de b-lactámico? Antecedentes de haber usado en otras oportunidades.
- Mejoría en el hemograma a los 13 días de suspender la Dipirona (aumento de neutrofilos de más de 1500/mm³ dentro de los 30 días de haber suspendido la medicación): **Agranulocitosis por Dipirona..**
- Causas? Se desconoce pero....
- Se asocian a polimorfismo genético, interacción con otros fármacos, estado general del paciente, enfermedades concomitantes, edad, sexo

Caso Clínico N° 5

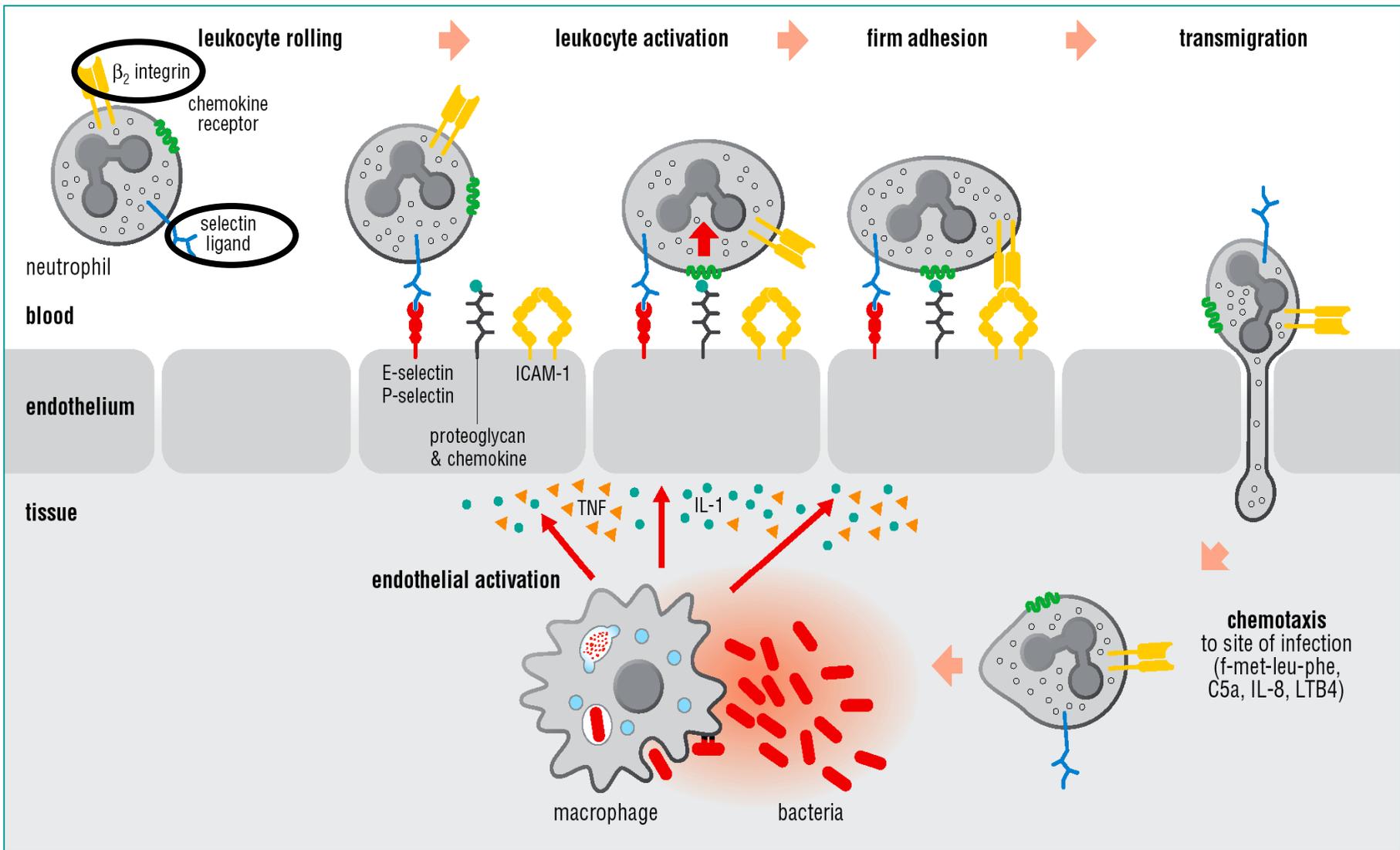
- Hemograma:
leucocitosis de 80,000/mm³
neutrófilos en bandas 9%;
neutrófilos con granulaciones tóxicas.
- Hemocultivos: negativos
- Cultivo de la secreción umbilical: positivo a *Pseudomonas aeruginosa*.
- Aspiración de médula ósea:
celularidad aumentada con
serie eritroide disminuida,
serie megacariocítica normal y
granulocítica aumentada,
en distintas etapas de maduración.
- Citometría de flujo,
con anti CD11b/CD18,
ausencia de integrinas B2.



Integrinas expresadas en la superficie del PMN

Property	LFA-1	CR3	CR4
CD designation	CD11a/CD18	CD11b/CD18	CD11c/CD18
Subunit composition	α L β 2	α M β 2	α X β 2
Subunit molecular mass (kDa)			
α chain	175,000	165,000	150,000
β chain	95,000	95,000	95,000
Cellular expression	Lymphocytes Monocytes Macrophages Granulocytes Natural killer cells	Monocytes Macrophages Granulocytes Natural killer cells	Monocytes Macrophages Granulocytes
Ligand	ICAM-1 ICAM-2	C3bi	C3bi
Funciones	Extravasation CTL killing T-B conjugate formation ADCC	Opsonization Granulocyte adherence, aggregation, and chemotaxis ADCC	Granulocyte adherence and aggregation

*CR3 = type 3 complement receptor, also known as Mac-1; CR4 = type 4 complement receptor, also known as gp150/90. LFA-1, CR3, and CR4 are heterodimers containing a common β chain but different α chains designated L, M, and X, respectively.



¿Cómo determino?

Expresión de moléculas de adhesión en neutrófilos

Deficiencia de moléculas de Adhesión

Deficiencia de integrina $\beta 2$

CD18 / CD11a
CD18 / CD11b
CD18 / CD11c

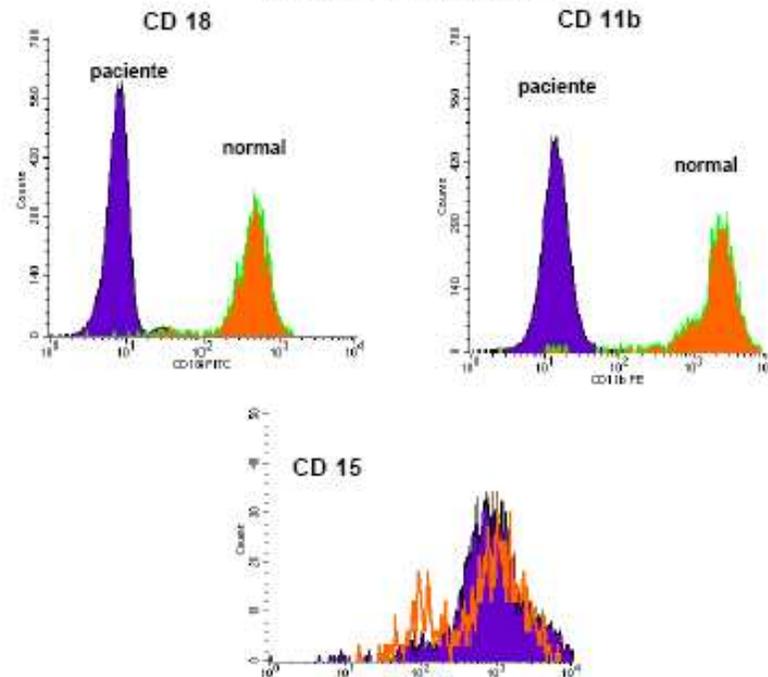
LAD 1

Deficiencia de moléculas fucosiladas (Sialil- Lewis X)

CD15

LAD 2

Gate en neutrófilos



Caso Clínico N° 5

- Defina Onfalitis.
- ¿Cuándo cae el cordón umbilical normalmente? ¿Porque puede demorar su caída?
- ¿Qué significa presencia de pus, cuál es la causa, por qué puede no haber?
- ¿Es significativo pensar en neutrofilia y ausencia de pus? ¿Qué indica?
- Diagnóstico presuntivo?

- **Onfalitis:** Inflamación del ombligo por la falta de higiene local, generalmente a causa de gérmenes de la piel.
- **¿Cuándo cae el cordón umbilical?**
Alrededor del 5° al 10° día se produce la caída del cordón, y se forma una cicatriz a la que llamamos ombligo.
- **¿Porque puede demorar su caída?**
La caída tardía del cordón umbilical puede deberse a trastornos en las adhesinas que intervienen en la extravasación de los leucocitos y puede ser indicativo de un síndrome de adherencia leucocitaria deficiente.

- **¿Que significa presencia de pus, cual es la causa, porque puede no haber?**

La presencia de pus se debe a los leucocitos muertos en tejido necrotico luego de la fagocitosis del agente desencadenante de la infección.

En caso de que haya una forunculitos sin presencia de pus, puede deberse a la misma neutropenia, a un déficit en los receptores de adhesión endotelial de los leucocitos que dificulta su transmigración o que estos receptores sean no funcionales, tanto receptores del endotelio como receptores de granulocitos.

- **¿Es significativo pensar en neutrofilia y ausencia de pus? ¿Que indica?**

Es significativa la neutrofilia en ausencia de pus ya que indica que se estan produciendo neutrofilos en cantidad a causa de la infeccion, pero estos no son capaces de llegar al sitio, no pueden transmigrar al tejido afectado.

Caso Clínico N° 5

- Diagnóstico?
- Hay producción de neutrófilos en MO y hay neutrofilia: Alteraciones en la **función** de los leucocitos (Adhesión, Quimiotaxis, degranulación y metabolismo oxidativo).
- 5 meses con antecedentes de infección: **Genético**
- Desprendimiento tardío del cordón umbilical y ausencia de pus en las lesiones a pesar de cursar con leucocitosis: **LAD**
- Germen más comunes: *S. aerus*, ***P. aeruginosa***, *E. coli*, *klebsiella*, *cándida* y *aspergillus*
- Ausencia de CD18: **LAD I** hereditaria, autosómica recesiva, por mutación en integrina CD18.

Diagnóstico?

- *Déficit de adhesión de los leucocitos tipo 1 (DAL-1)*. Se debe a una mutación en el gen del cromosoma 21q, que codifica el CD18, la alteración afecta a la adhesión de neutrófilos a células endoteliales y microorganismos, comprometiendo los procesos de fagocitosis y puesta en marcha del metabolismo oxidativo. El diagnóstico se basa en la demostración de un defecto de expresión de las moléculas CD11/CD18, mediante citometría de flujo