



Inmunodeficiencia combinada severa

Lina Jaramillo, Profesora Asistente, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Descripción del caso

Niña de dos años, siete meses de edad remitida por cuadro de tres días de evolución consistente en tos con expectoración purulenta, dificultad respiratoria y fiebre que se complicó con hipoxia severa, episodio convulsivo y deterioro progresivo de conciencia. A los dos años de edad fue hospitalizada por bronconeumonía y desde entonces hay tos seca persistente y pérdida de peso hasta la caquexia. Ingresó una paciente estuporosa, con retardo del desarrollo pondoestatural, caquética y con dificultad respiratoria. Se hospitaliza con diagnósticos de Meningoencefalitis, Neumopatía Crónica, Síndrome de dificultad respiratoria, Sepsis y Síndrome Convulsivo secundario.

Durante su hospitalización se encuentra: leucopenia de 750 blancos, 10% de neutrófilos y 15% de linfocitos; Rx de tórax: nódulo de 2.5x 1.5 cms. en el lóbulo medio; RNM de cerebro: compatible con proceso inflamatorio encefálico difuso. Su cuadro neurológico se deteriora, evoluciona al coma, hace síndrome de pares craneales, síndrome piramidal e hipotonía con hiperreflexia y hemiparesia derecha. El EMG reporta daño de neurona motora. Los estudios inmunológicos muestran IgG 775 %, IgM 336, IgA 260, C3: 55, fagocitosis, y adherencia normales.

La evolución de la paciente es tórpida y 13 días después del ingreso fallece con los diagnósticos de Polineuropatía axonal motora, Encefalopatía Hipóxica secundaria, Neumopatía y Desnutrición crónicas.

En la autopsia se encontró un nódulo de 1.5 cms. en el lóbulo medio del pulmón, dos úlceras ovaladas transversales en yeyuno, ganglios mediastinales y abdominales grandes de aspecto mucoso. El timo no se identificó macroscópicamente, se disecaron 6 gr. de tejidos blandos del cuello. El cerebro estaba edematoso, con un área friable y de consistencia "pegachenta" de color verde claro en el lóbulo temporal izquierdo que medía 2.7x 2x 1 cms.

Histológicamente con tinciones para hongos se observaron abundantes Criptococos, en el nódulo pulmonar, los ganglios linfáticos abdominales y las úlceras yeyunales. Cortes del bazo, intestino y otros ganglios linfáticos mostraron severa depleción linfóide y aspecto rudimentario. Los cortes de el área reblandecida del cerebro evidenciaron un infiltrado difuso, masivo y desorganizado de células mononucleares atípicas con abundantes mitosis (figura 1), que eran positivas para el marcador L26(CD20), y negativas para UCHL-1 (CD45-Ro), Ki 1 (CD30), Leu M1 (CD15), Leu 22 (CD43), Kp1 (CD68), y Cloroacetato. La tipificación fue monoclonal

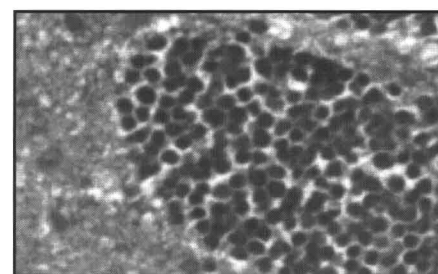


Figura 1. Aspecto histológico del cerebro infiltrado por células tumorales del Linfoma Pleomórfico Inmunoblástico.

para cadenas Kappa. El timo fue encontrado en el tejido disecado del cuello, constituido por pequeños lóbulos infiltrados por grasa, conformados casi exclusivamente por células poliédricas, sin demarcación corticomedular, sin maduración de corpúsculos de Hassall y con ausencia total de linfocitos (figura 2). Los diagnósticos finales de autopsia fueron:

1. Linfoma de célula grande de tipo inmunoblástico pleomórfico, de origen en linfocitos B, de alto grado de malignidad primario del Cerebro.
2. Criptococosis diseminada con compromiso de pulmón, yeyuno y ganglios linfáticos abdominales.
3. Inmunodeficiencia Severa Combinada.

DISCUSIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo diverso de enfermedades que

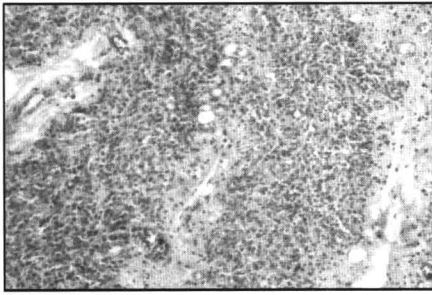


Figura 2. *Lóbulo tímico sin diferenciación corticomedular, sin linfocitos y sin corpúsculos de Hassall.*

resultan de una o más anormalidades del sistema inmune y se caracterizan por una susceptibilidad aumentada a las infecciones. Aunque deben ser sospechadas siempre que se presente un individuo con "muchas infecciones", son en general un desorden de rara aparición. De 100 pacientes estudiados por presentar infecciones frecuentes, se encuentra que de ellos un 50% son normales, 30% tienen algún proceso alérgico, 10% tienen una enfermedad severa pero no inmunológica y sólo un 10% tienen realmente una inmunodeficiencia primaria ó secundaria (1).

Se han utilizado múltiples clasificaciones pero probablemente la más común y más fácil es la que las divide en cuatro grupos según el sistema afectado: linfocitos B (anticuerpos), linfocitos T (inmunidad celular), sistema fagocítico (mono ó polimorfonuclear) y sistema del complemento (opsoninas) (2).

El caso que se presenta es el de una niña que inicia su sintomatología con una infección respiratoria que se vuelve crónica y evoluciona hasta la muerte en siete meses. Los hallazgos de una Criptococosis sistémica y muy especialmente el de un Linfoma primario del cerebro, nos ponen en alerta para un problema de inmunodeficiencia que se orientó histopatológicamente por el hallazgo de un timo pobremente definido macroscópicamente y que microscópicamente evidenció una displasia de

la glándula.

Los términos displasia, hipoplasia y alinfoplasia son sinónimos utilizados para describir los cambios morfológicos del timo, caracterizados por una disminución de su tamaño con peso menor de 5 gramos e histología rudimentaria con depleción linfoide y ausencia de maduración del componente epitelial que aparece primitivo y sin diferenciación de los corpúsculos de Hassall. La displasia tímica implica pobre función de células T y es la marca morfológica específica de la Inmunodeficiencia Severa Combinada (anteriormente llamada Agamaglobulinemia tipo Suizo).

Otras entidades que se asocian a este tipo de histología son la Disgenesia Reticular, la Reticulosis de Omenn y la Ataxia Telangiectasia. Cada uno de ellos varía en su cuadro clínico de presentación y las alteraciones leucocitarias o de inmunoglobulinas asociadas (3).

Las células T se requieren para montar una respuesta inmune, dirigir la producción de anticuerpos específicos por las células B y para activar el sistema fagocítico y de células asesinas naturales por la secreción de linfoquinas. Se entiende entonces, que defectos en el desarrollo o función de las células T afectan ampliamente la respuesta inmune, manifestándose como una inmunodeficiencia combinada. Son pacientes que se presentan con infecciones recurrentes por hongos, virus y microorganismos oportunistas, y al mismo tiempo tienen un riesgo incrementado de desarrollar neoplasias viscerales y muy especialmente del sistema linforeticular. Las manifestaciones clínicas son muy variables, el paciente puede parecer un neonato normal y manifestar su deficiencia inmune en la infancia ó la niñez. Al exámen clínico es frecuente encontrar un niño crónicamente enfermo, con bajo desarrollo pondoestatural, tejido linfoide hipotrófico, tos seca persistente y radiografías del tórax con infiltrados pulmonares y ausencia de sombra tímica. Los hallazgos de laboratorio revelan depleción de células T y B ó selectiva de células T,

aunque en ocasiones su número es normal pero hay un déficit en su funcionamiento. Las células asesinas naturales están normales o aumentadas en número (4-5).

Microscópicamente se describen cuatro patrones de timo displásico que no se correlacionan con una entidad precisa pero que generalmente sí reflejan la severidad de la enfermedad. El más primitivo denominado Pseudoglandular que se caracteriza por acúmulos pseudoacinares de células epiteliales, está usualmente asociado con Agamaglobulinemia total, muerte temprana y ausencia de ganglios linfáticos. El más común, denominado displasia tímica simple, se caracteriza por lóbulos separados, foliados, constituidos principalmente por células epiteliales poliédricas y sin corpúsculos de Hassall, tiene niveles bajos ó normales de Inmunoglobulinas y sobrevida prolongada. Patrones intermedios de displasia con diferenciación corticomedular y pseudoatrofia, pueden tener corpúsculos de Hassall diminutos pero no hay diferenciación de la malla epitelial.(3-6)

Hay múltiples mecanismos patogénicos que llevan a una inmunodeficiencia combinada siendo los más estudiados el déficit de Adenosindeaminasa (ADA), defectos en las células madre, defectos en las moléculas de superficie celular y en la producción ó respuesta a los factores de crecimiento (5).

El caso presentado ilustra ampliamente el comportamiento de una inmunodeficiencia Severa Combinada, con un paciente que con una inmunidad aparentemente normal durante dos años, inicia su enfermedad con un problema respiratorio que se vuelve crónico y fallece en estado caquético siete meses más tarde. Tiene un desarrollo pondoestatural de un niño de ocho meses y desarrolla como consecuencia de su problema inmune una micosis profunda sistémica por Criptococos y un Linfoma primario del Sistema Nervioso Central.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Stiehm, E Richard.** Immunodeficiency Disorders and Disorders of the T-cell System. In E Richard Stiehm ed. Immunologic Disorders in Infants and Children. Philadelphia, Penn: W.B. Saunders Co. 1996. 201-143 y 339-392.
2. **Iseki M, Heiner D.** Inmunodeficiencias. Pediatrics in Review. 1993; 14:225-235.
3. **Nezelof C.** Thymic Pathology in Primary and Secondary Immunodeficiencies. Histopathology 1992; 21: 499-511.
4. **Rosen, F. S., Cooper M. D. et al.** The Primary Immunodeficiencies. (Parts I and II) N. Engl. J. Med. 1984; 311: 235-302.
5. **Weinbeerg K, Parkman R.** Severe Combined Immunodeficiency due to a specific defect in the production of Interleukin-2. N. Engl. J. Med. 1990; 332: 1718-1723.
6. **Neuhaus T. J. Briner J.** Mophology of original and transplanted Thymuses in Severe Combined Immunodeficiency. Pediatric Pathology 1986; 5: 251-270.