



## Sepsis severa por neumococo en un paciente con inmunodeficiencia común variable

Armando Rojo Enríquez,\* Fernando Videgaray Ortega,† Jorge Pedroza Granados‡

### INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia común variable (ICV) es una enfermedad que se caracteriza por disminución de los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) y mayor susceptibilidad a infecciones. Es una inmunodeficiencia primaria, dentro de éstas es la más común, se estima que hasta la tercera parte de las inmunodeficiencias primarias se deben a la ICV. En los pacientes con ICV han sido descritos varios defectos en los linfocitos T y diversas alteraciones en la diferenciación de los linfocitos B. Afecta por igual a hombres y mujeres, las manifestaciones clínicas principales son infecciones respiratorias recurrentes (senos paranasales, bronquios y pulmones). También pueden presentar enteropatía, giardiasis crónica, síndrome de malabsorción, lesiones granulomatosas, enfermedades autoinmunes o síntomas de enfermedad maligna linfática. Aun cuando algunos pacientes tienen síntomas en los primeros años de vida, muchos pueden no manifestar síntomas hasta la segunda o tercera década, o incluso después. El diagnóstico se confirma al encontrar un nivel bajo de inmunoglobulinas en el suero, que por lo general incluye IgG, IgA e IgM. La IgA e IgM pueden estar completamente ausentes en algunos pacientes o normales en otros. El tratamiento es reposición de gammaglobulina y antibióticos cuando se requieran para tratar las infecciones. El tratamiento ha mejorado en

gran medida el pronóstico de los pacientes con ICV. El propósito del tratamiento a largo plazo es mantener al paciente libre de infecciones y prevenir enfermedad pulmonar crónica.<sup>1-3</sup>

Presentamos el caso de una paciente que ingresó por una sepsis severa por *Streptococcus pneumoniae*. La paciente no tenía datos de enfermedades autoinmunes o de neoplasias malignas, sólo infecciones respiratorias recurrentes. Se estudió por una probable inmunodeficiencia y se encontraron concentraciones de inmunoglobulinas séricas bajas. Los complementos CH50, C3, C4, y la fagocitosis de neutrófilos fueron normales. Por lo anterior se diagnosticó una ICV y recibió tratamiento con inmunoglobulinas.

### CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 29 años de edad con antecedentes de alergia a sulfas y metronidazol, infecciones respiratorias frecuentes (incluso con una neumonía adquirida en la comunidad tratada intrahospitalariamente un mes previo a su ingreso) y cervicovaginitis de repetición.

Inició su padecimiento tres días antes de su ingreso con malestar general y fiebre de 40°C sin algún patrón específico. Dos días antes de su ingreso presentó dolor de tipo cólico localizado a nivel de la fosa iliaca derecha sin irradiaciones, con intensidad 8/10, incapacitante, que aumentaba con la movilidad y disminuía al reposo. El día de su ingreso se agregó disuria, dolor lumbar bilateral, diaforesis y disnea rápidamente evolutiva a ser de reposo, por lo que acudió a urgencias.

A su ingreso se encontró una presión arterial de 130/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 130 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 25 respiraciones por minuto, temperatura de 36.5°C y saturación de oxígeno de 83% a aire ambiente. Diaforética, agitada, poco cooperadora, y con palidez generalizada. Tórax con retracción xifoidea, disociación toracoabdominal, utilización de músculos accesorios y disminución en los movimientos de amplexión y amplexación, sin integrarse algún síndrome pleuropulmo-

\* Residente de primer año Medicina Interna.

† Infectólogo.

‡ Neumólogo e Intensivista.

Hospital Ángeles de las Lomas

Correspondencia:

Dr. Armando Rojo Enríquez

Correo electrónico: roea90@hotmail.com

Aceptado: 20-08-2008.

nar. Giordano bilateral positivo. Resto de exploración sin anomalías.

Se realizan estudios de laboratorio (Cuadro I). El examen general de orina con leucocitos 20 a 30 por campo, nitritos ++, proteínas + y glucosa de 484.32 mg/dL, sin sangre. Los hemocultivos a las 72 horas demostraron *Streptococcus pneumoniae*. Se realizó urocultivo encontrándose *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas.

En la radiografía de tórax se observó una opacidad homogénea en el ángulo costodiafrágico izquierdo, compatible con una neumonía (Figura 1). Se realizó un ecocardiograma transesofágico en el cual se descartó la presencia de vegetaciones.

Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos para tratamiento antibiótico sistémico con meropenem y amikacina. Se manejó inicialmente con ventilación mecánica no invasiva. Paulatinamente presentó franca mejoría en la dificultad respiratoria, pudiendo separarse de la ventilación mecánica rápidamente y se egresó de la

Unidad de Cuidados Intensivos al quinto día de su ingreso. La paciente, aunque clínicamente mejor, continuó con fiebre a los 7 días de evolución, por lo que se realizó tomografía contrastada de tórax, que evidenció un derrame pleural loculado izquierdo, y gran neumonía en la pirámide basal del lóbulo inferior izquierdo (Figura 2). Por ello, se realizó una toracoscopia, donde se drenaron 700 cc de material purulento, se rompieron las loculaciones pleurales y se colocó una sonda pleural.

Se realizó electroforesis de proteínas, inmunofijación del suero e inmunofenotipo de sangre periférica, los cuales fueron normales. Sin embargo, se encontraron los niveles de todas las inmunoglobulinas séricas disminuidos (IgA 6.7 mg/dL, IgG 33.3 mg/dL, IgM 11.4 mg/dL, IgE 2.4 mg/dL), con lo que se realizó el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, por lo que se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a una dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días.

Cuadro I.

	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 10	Día 14	Día 17
Hemoglobina G/dL	13.4	10.6	10.3	11.7	11.8	10.8	11.5	9.2	9.5
Hematócrito %	40	31.9	30.4	35.3	34.5	32.7	34.8	28.1	29.2
Volumen corpuscular medio fl/L	75.8	75.7	74.9	75.9	74.6	75.7	76.9	75.7	76.1
Hemoglobina corpuscular media pg	25.4	25	25.3	25.2	25.5	25.1	25.4	24.8	24.8
Leucocitos 10 <sup>3</sup> /uL	8.5	5.8	9.3	6.7	7.9	7.5	13.4	9.3	8.6
Neutrófilos 10 <sup>3</sup> /uL	7.1	2.3	7.2	5.2	5.3	5.6	10.2	5.0	5.2
Linfocitos 10 <sup>3</sup> /uL	0.6	0.9	0.9	0.7	1.5	0.8	2.0	3.4	2.8
Bandas %	2	29	4	2	3	1	3	0	0
Plaquetas 10 <sup>3</sup> /uL	308	246	274	300	299	333	669	627	605
Glucosa mg/dL	105	116	107	121	100	94		85	94
Creatinina mg/dL	0.69	0.57	0.59	0.68	0.61	0.55		0.68	0.70
BUN mg/dL	12.7	9.1	6	3.4	3.4	5.4		9.5	7.9
Sodio mEq/L	137	136	136	138	139	138		139	139
Potasio mEq/L	3.9	3.6	3.5	3.2	3.0	4.5		4.1	3.1
TGO U/L	10			18					
TGP U/L	13			17					
GGT U/L	19			28					
Bilirrubina total mg/dL	0.66			0.35			0.20		
Bilirrubina directa mg/dL	0.29			0.20			0.10		
Bilirrubina indirecta mg/dL	0.37			0.15			0.10		
Fosfatasa alcalina U/L	103			125			141		
DHL U/L	153			179			172		
Proteína C reactiva mg/dL	18.4			15			9.4		
VSG mm/h							52		
Procalcitonina ng/mL			2.4	1.26					
Inmunoglobulina A mg/dL				6.7			6.7		6.7
Inmunoglobulina G mg/dL				33.3			33.3		2770
Inmunoglobulina M mg/dL				11.4			29.4		31.7
Inmunoglobulina E mg/dL				2.4			1.0		

Se decide su alta 18 días posteriores a su ingreso por mejoría clínica, resolución del cuadro infeccioso y niveles adecuados de inmunoglobulinas séricas.

## DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente con infecciones respiratorias recurrentes que ingresó por una sepsis severa por *Streptococcus pneumoniae* y una pielonefritis. Por sus antecedentes y por el cuadro clínico que presentó durante su internamiento se sospechó y se diagnosticó una ICV. En el momento en que recibió inmunoglobulinas intravenosas sus síntomas se resolvieron por completo.

*Streptococcus pneumoniae* es un importante patógeno en humanos. Los humanos tienen mecanismos inmunes

adaptativos e innatos que proveen protección contra la infección. Los anticuerpos con protección anticapsular pueden ser inducidos por inmunización, sin embargo la respuesta inmune innata es claramente importante en el control de infecciones en el huésped no inmunizado. Los pacientes con ICV no producen anticuerpos protectores contra microorganismos encapsulados, entre los cuales se encuentra *Streptococcus pneumoniae*, por lo que son susceptibles de infecciones recurrentes o infecciones severas por este tipo de microorganismos. El diagnóstico y el tratamiento temprano de estos pacientes mejora en forma importante la morbilidad y la mortalidad por este tipo de infecciones.<sup>1</sup>

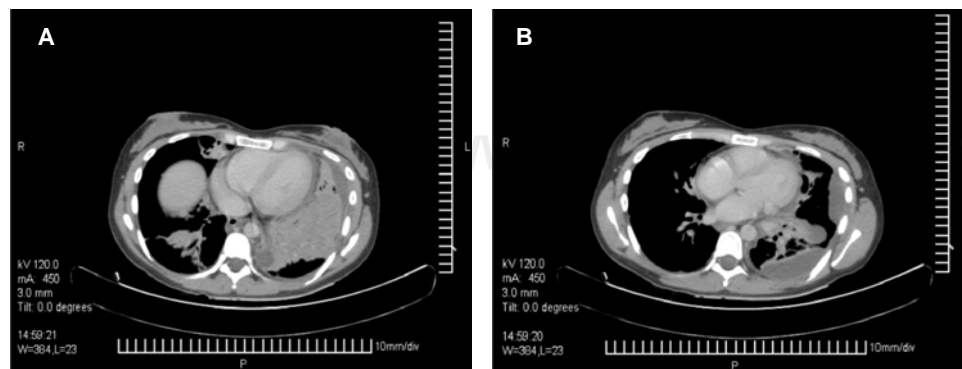
Las características de la ICV están ligadas a defectos tanto de los linfocitos T como los linfocitos B. Aunque no se conoce con certeza la etiología de esta entidad, los errores de la respuesta inmune están asociados con defectos genéticos del sistema mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6.

Las inmunoglobulinas son la parte humoral de la respuesta inmune, son producidas por los linfocitos B y su función prioritaria es la unión y atracción de antígenos de toxinas, parásitos, bacterias y cualquier sustancia extraña en el organismo para su inactivación o eliminación del cuerpo.<sup>2</sup> Los pacientes con defectos del sistema inmune humoral con frecuencia tienen cuadros recurrentes de infecciones sinusales y de vías respiratorias, comúnmente causadas por bacterias. Aunque estos pacientes tienen un sistema inmune celular competente que les confiere protección contra infecciones virales, la inmunidad a largo plazo no se desarrolla, ya que es mediada por las inmunoglobulinas.

Los mecanismos inespecíficos comunes para bacterias gram positivas y negativas comprenden: fagocitosis por polimorfonucleares y macrófagos, activación del complemento por la vía alterna, estimulación de liberación de citoquinas por macrófagos y células endoteliales, la respuesta específica más importante es la inmunidad humo-



**Figura 1.** Telerradiografía del tórax que demuestra opacidad homogénea de bordes mal definidos en el ángulo costodiafrágico izquierdo, compatible con neumonía o derrame pleural.



**Figura 2.** Se observa derrame pleural multiloculado en la base izquierda, con reforzamiento pleural con el medio de contraste (panel A), así como opacidad heterogénea de ocupación alveolar extensa en la pirámide basal del pulmón izquierdo (panel B).

ral, y la inmunidad celular que contribuye mediante la cooperación de linfocitos T CD4+ a la respuesta humoral y a la liberación de linfocinas.

- a. La fagocitosis es uno de los mecanismos más efectivos en la eliminación de bacterias extracelulares. La presencia de opsoninas derivadas de la activación del complemento por vía clásica o alterna y de anticuerpos que reconocen antígenos de la pared bacteriana, permite aumentar la eficacia de este proceso.
- b. Las bacterias gram positivas poseen un peptidoglicano de membrana que promueve la formación de la C3 convertasa iniciando la activación del complemento por vía alterna. Los lipopolisacáridos de bacterias gram negativas pueden activar el sistema a partir de C1q o de C3 al poseer receptores para estos componentes del complemento. La activación del complemento aporta opsoninas, factores quimiotácticos, anafilatoxinas y complejo de ataque a membrana, los que hacen más efectiva la respuesta inflamatoria y conducen a la lisis bacteriana.
- c. Las citoquinas más importantes que participan en estas respuestas son las interleuquinas 1, 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral TNF que estimulan la inflamación y participan en la inducción y fase efectora de respuestas inmunes adaptativas. Además producen efectos sistémicos tales como fiebre y secreción de proteínas de fase aguda. Estas citoquinas pueden sin embargo producir gran daño al huésped cuando se liberan masivamente en el choque séptico.
- d. La respuesta humoral puede ser inducida directamente por polisacáridos componentes de la membrana bacteriana, originando grandes cantidades de IgM. Si existen citoquinas en el medio, se produce la variación isotípica hacia otras clases de inmunoglobulinas. Los anticuerpos participan en la respuesta opsonizando bacterias, neutralizando sus toxinas y activando el complemento.
- e. La respuesta celular se origina en la presentación de péptidos antigénicos bacterianos por macrófagos y linfocitos B a linfocitos TCD4+ los cuales colaboran con respuestas humorales liberando interleuquinas 2, 5 y 6. También participan en la respuesta efectora celular liberando linfocinas que estimulan macrófagos y aumentan la producción de leucocitos en médula ósea, entre otros.

Además de estos mecanismos generales, algunas bacterias gram positivas liberan toxinas que estimulan gran cantidad de linfocitos T al tener la propiedad de ser superantígenos. Estos antígenos tienen la particularidad de unirse a todos los linfocitos T que expresan una familia parti-

cular de genes V $\beta$  en su TCR y al MHC clase II que está presentando al antígeno. Los linfocitos T así estimulados producen grandes cantidades de citoquinas.

Las bacterias gram negativas tienen la particularidad de generar respuestas policlonales en linfocitos B, con la producción de inmunoglobulinas de diferentes especificidades.<sup>2</sup>

La ICV es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por una deficiente producción de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA). El diagnóstico diferencial se hace con otros estados de inmunodeficiencia, particularmente con síndromes de deficiencia de inmunoglobulinas como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Si bien esta inmunodeficiencia guarda similitud con el caso que presentamos, se manifiesta predominantemente en hombres, es de inicio en la infancia y es un defecto condicionado por un bloqueo en el desarrollo de las células pre-B a diferencia de los pacientes con ICV cuyo defecto se encuentra en la diferenciación de las células productoras de inmunoglobulinas a partir de los linfocitos B maduros.

Otra entidad que se considera en el diagnóstico diferencial de la ICV es la deficiencia aislada de IgA, que como su nombre lo indica se presenta con niveles subnormales de esta inmunoglobulina con valores normales de IgG e IgM, además de que a menudo tiene una presentación familiar. La mayoría de los pacientes con ICV tienen un número normal de linfocitos B, sin embargo fenotípicamente son inmaduros.<sup>3-5</sup>

No se conoce con certeza el aspecto etiológico de la ICV, sin embargo, los errores en la respuesta inmune están asociados con genes del sistema mayor de histocompatibilidad clase II/III en el cromosoma 6, y se ha visto que alrededor del 50% de los pacientes tienen el haplotipo HLA-1.B8,DR3, comparado con el 5% de la población general. Es todavía incierto si es un solo gen o una combinación de genes con este haplotipo lo que predispone a la ICV, sin embargo es probable que estos factores estén directamente relacionados con la activación de las células T y con las complicaciones inflamatorias que determinarán la severidad de las manifestaciones.<sup>6-8</sup>

Esta hipogammaglobulinemia afecta por igual a hombres y mujeres generalmente en edad adulta y aunque no tiene un patrón genético definido, varios casos pueden ocurrir en una misma familia.

Además los pacientes y sus familiares presentan una alta frecuencia de otro tipo de anormalidades inmunológicas como lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica autoinmune, elevada incidencia de factor reumatoide positivo o anemia hemolítica autoinmune.<sup>9</sup> La anemia perniciosa ha sido también reportada hasta en el 50% de los casos.<sup>10</sup> Una de las características clínicas relevantes es la presencia de infecciones piógenas en los senos paranasales y neumonía. Entre las com-



plicaciones inflamatorias a largo plazo está la presencia de granulomas no caseosos en pulmones, bazo, piel e hígado. Sin embargo no se ha encontrado ningún microorganismo en las lesiones. Los timomas se han asociado a la ICV; cuando esto se presenta los pacientes pueden tener anemia refractaria y disminución en la función de los linfocitos T.<sup>11</sup>

Los pacientes con esta hipogammaglobulinemia pueden presentar trastornos gastrointestinales del tipo de la enteropatía por gluten, más del 50% de los pacientes con ICV tienen trastornos de malabsorción que suelen responder satisfactoriamente con una dieta libre de gluten y el uso del metronidazol. Algunos casos pueden llegar a estados caquéticos con disminución de las cuentas de linfocitos CD4 que ponen en peligro su vida por la aparición de infecciones oportunistas.<sup>12</sup>

Otro tipo de complicación es la presencia de fiebre, pérdida de peso, esplenomegalia, linfadenopatía y linfocitosis sugestiva de enfermedad maligna linfoide. Exámenes histológicos rutinarios de tejido linfoide demuestran con frecuencia una hiperplasia central germinal difícil de diferenciar del linfoma nodular. La investigación de una posible infección retroviral debe de realizarse, aunque algunos estudios que han investigado esta posibilidad, no han encontrado la presencia de algún tipo de retrovirus.<sup>13,14</sup>

El tratamiento para esta inmunodeficiencia es esencialmente a base de inmunoglobulinas intravenosas. En promedio la dosis inicial puede ser de 400-600 mg/kg aplicada cada mes con la finalidad de llevar los niveles de IgG por arriba de los 500 mg/dL. En los pacientes con infecciones pulmonares crónicas se requieren dosis de 600-800 mg/kg cada mes. El apoyo de antimicrobianos para el manejo de las infecciones intercurrentes y el uso de corticosteroides cuando la afección inflamatoria es predominante, son parte del arsenal terapéutico para la prevención y tratamiento de estas complicaciones.<sup>15-18</sup>

## CONCLUSIONES

La ICV habitualmente se manifiesta en una edad temprana con infecciones recurrentes o graves causadas por microorganismos encapsulados, aunque es poco frecuente en adultos muchos pacientes no tienen síntomas hasta la segunda o tercera década de la vida, o incluso después.

En los pacientes adultos con infecciones severas por *Streptococcus pneumoniae* o con antecedentes de infecciones respiratorias recurrentes se debe contemplar la posibilidad de una ICV. La medición de inmunoglobulinas en la actualidad es una prueba sencilla que se realiza en la mayoría de los laboratorios y tiene un costo accesible,

sobre todo si consideramos el ahorro en antibióticos y estancias hospitalarias previas al diagnóstico.

En la paciente que presentamos no se sospechó ICV hasta que tuvo una infección severa por *Streptococcus pneumoniae* que la puso en riesgo de muerte. Desde que se iniciaron los antibióticos tuvo mejoría, sin embargo la mejoría definitiva la presentó cuando se administró la inmunoglobulina, por lo que sería importante considerar su administración temprana en el curso de la septicemia.

El tratamiento correcto y temprano de las infecciones con antibióticos debe ser el complemento de la terapia sustitutiva con gammaglobulina.

A pesar de que estos tratamientos no son curativos, su correcta aplicación junto a un diagnóstico oportuno de la enfermedad han conseguido mejorar notablemente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con ICV.

## REFERENCIAS

1. Cooper Md, Schroeder Md. Primary immunodeficiency diseases. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Principles of Internal Medicine*. 17ª : McGraw-Hill Publishing Co. 2008: 2053-2061.
2. Bonilla FA, Geha RS. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S435.
3. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiency's. *N Engl J Med* 1995; 333(7): 431-40.
4. Ochs HD et al. *Primary immunodeficiency diseases: A Molecular and cellular approach*, 2d ed. New York, Oxford University Press, 2006.
5. Wright JJ, Wagner DK, Blaese RM, Hagengruber C, Waldmann TA, Fleisher TA. Characterization of common variable immunodeficiency: identification of a subset of patients with distinctive immunophenotypic and clinical features. *Blood* 1990; 76: 2046-2051.
6. Vorechovsky I, Zetterquist H, Paganelli R et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77(2): 185-92.
7. Schaffer FM, Parerms J, Zhu ZB, Berger BO, Cooper MD, Volanakis JE. Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphisms of major histocompatibility complex class III gene. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 8015-8019.
8. Hoew HS, So AKL, Farrant J, Webster ADB. Common variable immunodeficiency in associated with polymorphic markers in the human major histocompatibility complex. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 387-390.
9. Hinz CF Jr, Boyer JT. Dysgammaglobulinemia in adult manifested as autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med* 1963; 269: 1329-1331.
10. Twomey JJ, Jordan PH, Jarrold T. The syndrome of immunoglobulin deficiency and pernicious anemia. *Am J Med* 1969; 47: 340-343.
11. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2): 415-21.

12. Teahon K, Webster AD, Price AB, Weston J, Bjarnason. Studies on the enteropathy associated with primary hypogammaglobulinaemia. *Gut* 1994; 45: 1230-1237.
13. Sa'adu A, Thomson BJ, Bountiff L, Webster ADB. Lymphotropic viruses in «common variable» immunodeficiency-PCR analysis of lymphocyte DNA for HIV-1 and HHV-6. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 50-53.
14. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Ann Rev Immunol* 2004; 22: 625.
15. Ballou M. Clinical and investigational considerations for the use of IGIV therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(16 Suppl 3): S12-8; quiz S19-21.
16. Orange JS. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S525.
17. Roifman CM, Schroeder H, Berger M et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol* 2003; 3(9): 1325-33.
18. Durandy A, Wahn V, Petteway S, Gelfand EW. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases-maximizing success. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136(3): 217-229.