

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen **14**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Abril **2005**
January-April

Artículo:

Inmunodeficiencias por alteraciones en las células fagocitarias: Un desafío para el pediatra

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

Otras secciones de este sitio:

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

Others sections in this web site:

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Inmunodeficiencias por alteraciones en las células fagocitarias: Un desafío para el pediatra

Dra. Aidé Tamara Staines Boone,* Dra. María Edith González Serrano,*
Dr. Héctor Eduardo Guidos Morales,* Dr. Víctor Manuel Hernández Bautista,**
Dr. Francisco Javier Espinosa Rosales,*** Dra. Sara Elva Espinosa Padilla**

RESUMEN

Algunas manifestaciones clínicas son comunes a todos los trastornos cualitativos o cuantitativos de las células fagocitarias. Su presencia y persistencia en todo paciente pediátrico deben alertar al clínico encargado de su sospecha y referencia oportuna al especialista idóneo. Pese a su relativa baja incidencia, su conocimiento al menos somero, debe formar parte de todo programa de entrenamiento en pediatría; y todo especialista en alergia e inmunología clínica debe estar capacitado para detectarlas.

Palabras clave: Inmunodeficiencia, fagocitosis, infecciones recurrentes.

ABSTRACT

Some clinical manifestations are common to the quantitative or qualitative defects in phagocytic cells. Their presence and persistence in a pediatric patient have to alert to the clinician on the diagnosis and reference to the specialist. Despite their low incidence, the knowledge of these diseases must be included in any pediatric program training and the allergist and clinical immunologist must be trained to detect them.

Key words: Immunodeficiency, phagocytosis, recurrent infections.

La fagocitosis es el proceso mediado por receptores y dependiente de energía por el cual los fagocitos profesionales (polimorfonucleares y macrófagos) engloban a partículas insolubles y las eliminan. El proceso fue descrito por Ellie Metchnikoff en 1882; forma parte de la respuesta inmune innata y constituye un eficiente mecanismo de protección no específica contra agentes infecciosos.

El proceso de fagocitosis consiste inicialmente en **quimiotaxis**, lo que conlleva a la migración de las célu-

las fagocíticas, **adhesión y reconocimiento** de las moléculas de adhesión del endotelio con sus ligandos en el fagocito (familia de las selectinas, integrinas y superfamilia de las inmunoglobulinas), al entrar en contacto con el microorganismo y ocurrir el reconocimiento se lleva a cabo la **endocitosis**; y una vez dentro de la célula ocurre la **muerte del microorganismo** por cambios físicos y bioquímicos que capacitan a los fagocitos para eliminar a los microorganismos por diferentes mecanismos; ocurriendo posteriormente la digestión del mismo y la **exocitosis**,^{1,2} (Figura 1).

En cualquiera de estos pasos pueden existir errores, dando lugar a los defectos de fagocitosis que usualmente se presentan en la infancia. Su incidencia es variada y depende del tipo de defecto que se trate.²⁻⁵

De forma general algunos datos alertan a pensar en defectos de fagocitosis, como son: infecciones por mi-

* Médico residente.

** Médico adscrito.

*** Jefe de Servicio.

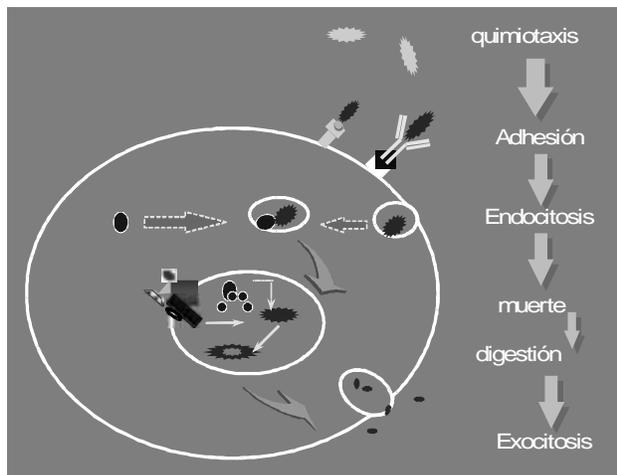


Figura 1. El proceso de fagocitosis.

croorganismos catalasa positivos, infecciones recurrentes en piel, formación de abscesos fríos, cirugías de debridación recurrentes, periodontitis, pérdida prematura de dientes de la infancia, infecciones anorrectales, formación de granulomas, neumonías recurrentes y albinismo mucocutáneo.⁶

Los defectos de fagocitosis pueden clasificarse en: 1. Defectos en la producción de neutrófilos. 2. En la adhesión leucocitaria. 3. En la vía enzimática oxidativa. 4. Deficiencia específica de gránulos.

DESÓRDENES DE LA PRODUCCIÓN DE NEUTRÓFILOS

La mayoría de neutropenias encontradas en una biometría hemática al azar son secundarias. Las causas primarias suelen producir neutropenias crónicas, que se definen como una cifra por debajo de 500 neutrófilos totales por más de 6 meses. Dentro de éstas tenemos a:

Neutropenia cíclica o hematopoyesis cíclica humana: En ésta los componentes sanguíneos y esencialmente los neutrófilos tienen oscilaciones regulares en su producción de aproximadamente 21 días. Es un defecto autosómico dominante (AD), el problema se encuentra en el cromosoma 19p13.3 y se han identificado por lo menos 7 mutaciones en el gen de la elastasa 2, proteína de 240 aa presente en los gránulos primarios del neutrófilo; su incidencia es de 0-5-1: 1,000,000 de RNV. Los NT fluctúan entre límites bajos y cero.^{2,3,5}

Síndrome de Kostman: (neutropenia severa congénita o agranulocitosis congénita). Habitualmente se hereda de forma autosómica recesiva (AR), sin embargo se han detectado familias con defectos dominantes; su fisiopatología consiste en la detención de la diferenciación y maduración de la serie mieloide en promielocitos y mielocitos en la MO.

Otros autores como Wards y cols, han detectado mutaciones en G-CSFR que deriva en señalización intracelular alterada predominantemente en los procesos mediados por STAT-3. El 7-10% de estos pacientes desarrollan síndrome mielodisplásico.^{3,5}

Síndrome de Schwaman-Diamond: Fue descrito por Schwaman y cols. en 1964 inicialmente como una insuficiencia pancreática exógena y disfunción de la MO. Es la segunda causa más común de insuficiencia pancreática exógena después de la fibrosis quística.²

Su incidencia es de 0-5-1: 100,000 RNV, el tipo de herencia es autosómica recesiva. El perfil clínico incluye: disfunción hematológica con anemia, trombocitopenia y neutropenia, esta última puede ser intermitente o persistente y generalmente moderada pocas veces por debajo de 500 NT; presentan además disostosis metaplásica con costillas cortas y engrosamiento anterior además de función pancreática exógena anormal caracterizada por mala absorción de grasas.

El tratamiento de estas enfermedades se basa en el uso de antibióticos y el reemplazo de enzimas pancreáticas. El tratamiento con G-CSF mejora la calidad de vida, disminuye la frecuencia de las infecciones y produce una mejoría clínica.

Neutropenia autoinmune: Se define como la destrucción periférica de neutrófilos por autoanticuerpos. El tipo primario es el más común en pediatría y no está asociado a otras enfermedades autoinmunes, los NT varían entre 0-1,500 aunque generalmente están por arriba de 500 NT y la médula ósea se encuentra normal o con celularidad aumentada.

El diagnóstico se establece con la detección de anticuerpos antigranulocitos; la mayoría de estos anticuerpos son IgG dirigidos contra las glicoproteínas de la membrana de los granulocitos designadas como antígenos neutrofilicos; el 70% de estos anticuerpos reconocen específicamente en el FcγRIIIb y entre el 21 y 28% son dirigidos contra CD18/CD11b.

La etiología es desconocida pero su aparición se ha relacionado con el parvovirus B19; el pronóstico es bueno y suele autolimitarse desapareciendo aproximadamente a los 20 meses del diagnóstico.

DEFECTOS EN LA ADHESIÓN LEUCOCITARIA

Las **deficiencias de adhesión leucocitaria** (LAD por sus siglas en inglés) son debidas a defectos en las integrinas o LAD tipo I (de curso moderado y severo) o por defectos en los ligandos de selectinas (tipo II).

LAD 1 fue descrito por Boxer y Van der Meer en 1975 en niños con infecciones bacterianas recurrentes en piel, pulmón y perirrectales, septicemia.

Los defectos de LAD tipo I resultan en mutaciones que codifican para la cadena $\beta 2$ de CD18, cuyo defecto se localiza en el cromosoma 21q 22.3. El tipo severo es



aquel que tiene < 5% de la expresión de CD18 mientras que el moderado se asocia con expresión de CD18 entre el 5 y el 30% de los valores normales, en este último las infecciones severas son menos frecuentes y no existe separación tardía del cordón umbilical.

LAD 2 fue descrito por Etzioni y cols en 1998 como un defecto autosómico recesivo poco frecuente que hoy en día se reconoce como un error innato del metabolismo. En este defecto se encuentran mutaciones en el gen transportador de glucosa GDP; por lo que no se produce polisacárido de Syalil-Lewis K (CD15) ligando de E-selectina.

Estos pacientes tienen aumento de la susceptibilidad de infecciones bacterianas, leucocitosis, neutrofilia pero se acompañan de retardo mental severo y corta estatura. El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración física y la ausencia de CD15 en la citometría de flujo.

Se han descrito otros tipos de LAD que incluyen la expresión anormal de E-selectina y la deficiencia de RAG-2 (necesaria para formar más del 96% de la proteína que se utiliza para la formación de citoesqueleto de actina). Estos defectos impiden también la quimiotaxis, degranulación y la función de NADPH por lo cual no se pueden llevar a cabo estos procesos en los fagocitos.^{2,3}

DEFECTOS DE LA VÍA ENZIMÁTICA OXIDATIVA

Enfermedad granulomatosa crónica (EGC): Esta enfermedad fue descrita desde 1950, su frecuencia es de 0.5-100-200,000 RNV y se han identificado 4 desórdenes genéticos inherentes con un fenotipo común^{2,3,7} (Figura 2).

El principal defecto identificado se encuentra ligado al cromosoma X (Xp21.1), su presencia resulta en defectos de la subunidad gp91phox que constituye el 65% de los casos. El resto son defectos autonómicos recesi-

vos, el 25% de los casos son mutaciones del gen de p47phox en el cromosoma 7q11.23, y el 10% restante corresponde a mutaciones, los genes que codifican para p22phox en el cromosoma 16q24 y para p67phox en el cromosoma 1q25.^{2,3,8,9}

En estos pacientes es importante administrar antibiótico profiláctico, usualmente Trimetropim+sulfametoxazol (5 mg/kg) en dosis diarias (algunos autores han utilizado dosis convencional de 10 mg/kg con buenos resultados) como protección contra *Staphylococcus*, *Burkholderia*.^{2,3,10,11} De forma adicional se usa itraconazol 100 mg/día si el paciente es menor de 50 kg como protección contra *Aspergillus* sp. La clave del tratamiento consiste en la administración de IFN- γ de forma habitual.^{10,12,13} Se han hecho investigaciones sobre la utilidad de terapia génica y trasplante de médula ósea en estos pacientes como tratamiento definitivo de la enfermedad con grandes variaciones en los resultados.^{3,14}

Deficiencia de mieloperoxidasa: El H₂O₂ producido en los lisosomas es bactericida por sí mismo; sin embargo en su unión con átomos halogenados (Br, Cl, I) por medio de la mieloperoxidasa (MPO) se forman haluros, moléculas de potencia bactericida más alta.

Esta MPO se encuentra en los gránulos azurófilos de neutrófilos y lisosomas de monocitos por lo cual los neutrófilos deficientes de MPO tienen afectada la vía de NADPH. El tipo primario o congénita es más común su incidencia es de 1.2-4,000 personas, su aparición obedece a un patrón mendeliano autosómico recesivo; y la presencia del defecto génico provoca mutaciones de reemplazo de arginina por triptófano en la posición 569 de la cadena peptídica de la MPO, produciendo un arresto de maduración del precursor. El resultado es una actividad microbicida más lenta pero que generalmente no produce infecciones de repetición.

Se han demostrado infecciones por *Candida* sp y *Aspergillus in vitro* o en pacientes con DM, por lo cual su diagnóstico es incidental al medir la actividad de MPO o por medio de anticuerpos monoclonales anti-MPO.

Deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa: Su cuadro clínico es semejante ya que presentan infecciones de repetición, sin embargo en esta patología es característica la anemia hemolítica no esferocítica. La cuantificación de la actividad enzimática forma parte del abordaje diagnóstico inicial y ésta fluctúa entre el 20 y el 50% del rango normal.^{3,5,15}

DEFECTOS ESPECÍFICOS DE GRÁNULOS

Síndrome de Chediak-Higashi: Es una deficiencia específica de los gránulos azurófilos; en este padecimiento ocurre una fusión anormal de los gránulos intracelulares con los fagosomas en las células macrofágicas. Además suelen afectarse melanocitos y fibroblastos, lo que produce manifestaciones clínicas adicionales en SNC, SNP

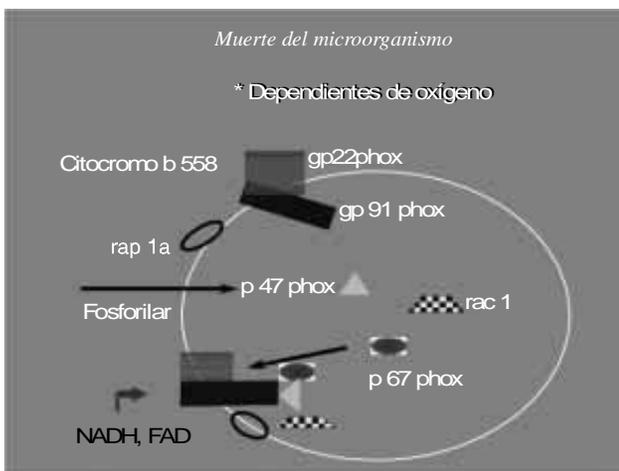


Figura 2. Vía oxidativa de fagocitosis.



y pelo. Su espectro clínico fue descrito por primera vez en 1943 por Beguez-César y posteriormente se detectaron mutaciones homólogas en el cromosoma 1q43. El curso clínico de la enfermedad está caracterizado por una evolución bifásica; la fase primaria se destaca por el aumento en la susceptibilidad de infecciones y en la segunda fase o fase acelerada es llamativo el apareamiento de trastornos linfoproliferativos, que habitualmente son la causa más común de muerte en estos pacientes.^{2,3,5,16}

CONCLUSIÓN

La presencia de infecciones por microorganismos catalasa positivo de forma recurrente en piel, abscesos

fríos, el historial de cirugías de debridación recurrentes, periodontitis, pérdida prematura de dientes en la infancia, infecciones anorrectales, formación de granulomas, neumonías recurrentes, eccema crónico y albinismo oculocutáneo deben alertar al pediatra sobre la existencia de trastornos fagocitarios en un paciente y debe suscitar la interconsulta oportuna con el personal calificado (*Cuadro I*).

El diagnóstico en nuestro Servicio de Inmunodeficiencias por Trastornos Fagocitarios ha dado como resultado: La detección de 30 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica a la fecha y de 4 con neutropenia cíclica, 6 con enfermedad de Kostman, 7 pacientes con síndrome de Chediak-Higashi y 1 paciente con sus-

Cuadro I. Enfermedades por alteración de las células fagocitarias.

Enfermedad	Cuadro clínico	Defecto molecular	Diagnóstico	Tratamiento
Neutropenia cíclica	Fiebre recurrente, úlceras orales, estomatitis, gingivitis.	Déficit de elastasa 2 Cr 19. AD	BH seriadas 2 a 3 veces a la semana por 3-4 semanas	GM-CSF
Snd. de Kostman	Inicio temprano (neonato), celulitis, estomatitis, peritonitis. Snd. mielodisplásico	Mutación en el gen de GM-CSF AR > AD	BH con neutropenia severa	GM-CSF
Snd. Schwaman-Diamond	Insuficiencia pancreática, anemia, trombocitopenia, disostosis de costilla	AR	BH con anemia, trombocitopenia y neutropenia	GM-CSF
Neutropenia autoinmune	Relacionada con parvovirus B19 Aparece a cualquier edad	Autoanticuerpos contra antígenos neutrofilicos FcγRIIIb 70% CD18/11b 21-28%	Absorción de grasas alteradas BH con neutropenia Serología positiva a parvovirus	Autolimitada
LAD	Tipo 1: Onfalorrexia tardía, infecciones en piel, pulmón y perirrectales Gingivitis y periodontitis Tipo 2: retardo mental, estatura corta	Integrinas (tipo 1) Cr 21q22.3 Ligandos de selectinas (tipo 2) AR	Leucocitosis con neutrofilia Ausencia o disminución de CD18 (tipo 1) Ausencia de CD15 (tipo 2)	Transfusión de granulocitos TMO
EGC	Neumonía, piodermias, osteomielitis, abscesos diversos MO catalasa (+) Formación de granulomas y aspergilosis invasiva	Defectos en gp91phox XLA gp22phox AR, p47phox AR, p67phox AR y gp40 phox AR.	NBT Reducción de DHR Identificación del defecto cromosómico	IFN-γ TMP-SMZ profiláctico Itraconazol profiláctico Terapia génica Ninguno por lo gral.
Defectos MPO	Asintomática la mayoría de veces	Mutación en el gen de MPO	Incidental Determinación de Ac-MPO	
Defectos G6PD	Infecciones por <i>Candida</i> y <i>Aspergillus</i>	AR Deficiencia de G6PD	Cuantificación de la actividad de MPO Tamiz metabólico	
Snd. Chediak-Higashi	Albinismo parcial, crisis convulsivas, parálisis, nervios craneales, hepatoesplenomegalia linfadenopatías, retardo mental, susceptibilidad a infecciones (fase primaria), trastornos linfoproliferativos (fase acelerada)	Fusión anormal de gránulos intracelulares Mutación 1q43	Gránulos gigantes en los PMN y examen microscópico de pelo	Vitamina C GGIV TMO



ceptibilidad a infecciones asociadas a déficit de G6PDH hasta 2000.¹⁷ Este hecho demuestra que la población infantil mexicana no escapa a tales diagnósticos y su conocimiento, al menos somero; es prioritario en el entrenamiento de todo programa de formación pediátrica y asimismo, debe formar parte del acervo académico de los especialistas en alergia e inmunología clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojas-Espinoza O, Arce-Paredes P. Fagocitosis mecanismos y consecuencias. *Bioquímica* 2004; 29: 55-67.
2. Rich RR, Fleisher AT, Shearer TW, Kotzin LB, Schroder WH. Clinical Immunology Principles and practice. Second Edition. England Mosby 2001; Vol 1 37.1-37.18.
3. Fleisher AT, Ballow M. Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis, and Management. *The Pediatric Clinics of North America* 2000; 47(6): 1311-1337.
4. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S571-581.
5. Lekstrom HJ, Gallin JI. Immunodeficiency Disease caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1703-14.
6. Hasui M, Sasaki M, Tsuji S, Yamamoto A. Dental infections as a cause of persistent fever in a patient with Chronic Granulomatous disease. *Clinical Pediatrics* 2004; 43: 171-173.
7. Babior BM. NADPH oxidase. *Current Opinion in Immunology* 2004; 16: 42-47.
8. Prando-Andrade C, Florez-Agudelo AP, López JA, Paiva MA, Costa Carvalho BT, Condino-Neto A. Autosomal chronic granulomatous disease: case report and mutation analysis of two Brazilian sibilings. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 425-28.
9. Agudelo-Florez FP, López JA, Redher J, Carneiro SMS, Costa CBT, Grumach AS, Condino-Neto. The use of reverse transcription-PCR for the diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 625-633.
10. Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 620-16.
11. Margolis DM, Melnick DA, Allosing DW, Gallin IJ. Trimethoprim-sulfamethoxazol prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *The Journal Infect Disease* 1990; 162: 723-726.
12. Nuno H, Ishibashi F, Misukami T, Hidaka F. Clinical evaluation of interferon-gamma treatment to chronic granulomatous disease patients with splice site mutations. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 525-28.
13. Gallin JI, Malech HL, Weening RS, Currnutte PG, Esekowitz AB. A controlled trail of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 509-16.
14. Chinen J, Puck JM. Successes and risk of gene therapy in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 595-603.
15. Rosa-Borges A, Sampaio MG, Condino-Neto A, Barreto OC, Nudelman V, Carneiro-Sampaio MS, Nogueira AS, Abreu FT, Redher J, Costa CB. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency with recurrent infections: Case report. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77(4): 331-36.
16. Berrón PR, Yamasaki NM, Espinosa RF, Hernández BV, Ortega MJ. Tratamiento de la fase acelerada en el síndrome de Chediak-Higashi con gammaglobulina endovenosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 297-300.
17. García-Cruz ML, Camacho R, Ortega-Martell JA, Berrón-Pérez R. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alerg, Asma e Inmunol Pediatr* 2002; 11(2): 48-66.

Dirección para correspondencia:
Dra. Aidé Tamara Staines Boone
Insurgentes Sur 3700-C
Col. Insurgentes Cuicuilco.
Delegación Coyoacán. CP04530.
tamarastaines@hotmail.com
tamarastaines2004@yahoo.es
tamarastaines@gmail.com