

Síndrome de Nezelof - Presentación de un caso

Síndrome de Nezelof - Presentación de un caso

Sandra Vélez O.
Amparo Ochoa B.
Carlos Julio Montoya G.

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias pueden asociarse con una gran variedad de trastornos cutáneos, en muchos casos de origen infeccioso, que pueden constituirse en la manifestación inicial del defecto inmunológico.

Se informa el caso de un niño de 11 meses de edad, quien desde los primeros meses de vida presentó cuadros infecciosos graves por diferentes gérmenes oportunistas, que llevaron al diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria del tipo síndrome de Nezelof.

Palabras clave: síndrome de Nezelof, inmunodeficiencia primaria, infecciones recurrentes.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 11 meses de edad, sexo masculino y raza negra, producto de un primer embarazo a término y un parto sin complicaciones. No padeció ninguna enfermedad importante hasta los cuatro meses de edad, cuando presentó varicela impetiginizada, con sepsis secundaria por *Staphylococcus aureus*. Recibió tratamiento con aciclovir y vancomicina con buena respuesta.

Cinco meses después regresa por cuadro de dificultad respiratoria, fiebre y malestar general. Se diagnosticó neumonía del lóbulo medio y tuberculosis pulmonar confirmada por cultivo, y se aisló en jugo gástrico bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR). Se inició tratamiento con ceftriaxona, prostafilina, isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomocina, y al dar de alta se continuó el esquema de tratamiento antituberculoso en forma ambulatoria.

A los 11 meses de edad consulta por cuadro de 25 días de evolución de fiebre, malestar general y una placa violácea, poco dolorosa, con algunas ampollas satélites tensas en la periferia, que se extendía desde el glúteo izquierdo hasta la fosa ilíaca del mismo lado (Figuras 1, 2). Adicionalmente presentaban lesiones aisladas en la frente y miembro superior izquierdo, y en la boca se encontraron membranas blanquecinas que desprendían fácilmente. Se hizo diagnóstico de herpes zoster, tuberculosis pulmonar parcialmente tratada (la madre suspendió el tratamiento), candidiasis oral, y descartar inmunodeficiencia.



Figura 1. Placa constituida por lesiones vesicopustulosas, confluentes, sobre una base violácea, en la región inguinal izquierda.

Sandra Vélez O., RIII Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín.

Amparo Ochoa B., Profesor Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín.

Carlos Julio Montoya G., Profesor Inmunología, Universidad de Antioquia, Medellín.

Correspondencia: Sandra Vélez O, Hospital San Vicente de Paúl, calle 64 No. 51D-10, tel: 2637667, Medellín, Colombia.

Síndrome de Nezelof - Presentación de un caso

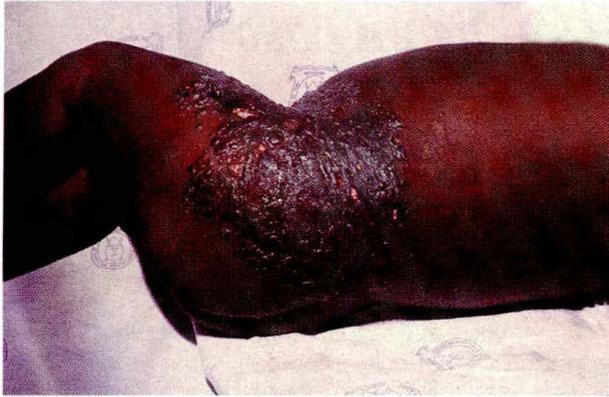


Figura 2. Placa de iguales características que se extiende a la región glútea izquierda.

Se realizó test de Tzanck de una de las ampollas, el cual fue informado como negativo; sin embargo, el diagnóstico clínico de herpes zoster era claro, por lo cual se inició tratamiento con aciclovir (1500 mg/m²/d) durante 14 días, y se reinició el tratamiento para tuberculosis, con respuesta adecuada a la terapia.

Considerando los antecedentes infecciosos del paciente y la presencia de herpes zoster, se solicitó la evaluación por inmunología, quienes sugieren descartar una inmunodeficiencia primaria celular, debido al desarrollo temprano de infecciones severas a repetición, asociada con una linfopenia persistente. Los estudios inmunológicos aportan resultados que permiten hacer el diagnóstico clínico de un síndrome de Nezelof.

Antecedentes familiares: negativos para inmunodeficiencia y otras alteraciones inmunológicas.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Primera hospitalización

Hemoleucograma: Hb 11.4 g/dl, Hto 35.7%, leucocitos 6.300/μl (PMN 84%, **linfocitos 13%**, eosinófilos 2%), plaquetas 476.000/μl; sedimentación 1 mm/h.

Hemocultivo: positivo para *Staphylococcus aureus*.

Segunda hospitalización

Hemoleucograma: Hb 10 g/dl, Hto 31.3%, leucocitos 1.900/μl (PMN 66.8%, **linfocitos 13.8%**, monocitos 7%,

eosinófilos 10.6%), plaquetas 633.000/μl, sedimentación 25 mm/h.

RX de tórax: consolidación paracardiaca derecha y derrame pleural derecho, hallazgos que pueden ser secundarios a una TBC pulmonar.

BK en jugo gástrico: positivo para BAAR +++

Tercera hospitalización

Hemoleucograma: Hb 12.5 g/dl, Hto 38%, leucocitos 3.800/μl (PMN 57%, **linfocitos 22%**, eosinófilos 10%, monocitos 11%).

Test de Tzanck: negativo

VDRL: No reactivo

Serología para VIH-1 y VIH-2: negativos en 2 oportunidades.

Subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo:

Leucocitos totales: 4.700/μl, **linfocitos: 24%, 1148/μl** (normal: 2600-10400)

Linfocitos T CD3⁺: 6%, 69/μl (1.600-6.700)

Linfocitos T CD3⁺ CD4⁺: 2.2 %, 25/μl (1.000-4.600)

Linfocitos T CD3⁺ CD8⁺: 1.9 %, 22/μl (400-2.100)

Linfocitos B CD22⁺: 55.3%, 635/μl (600-2.700)

Linfocitos CD16+CD56⁺: 7%, 80/μl (200-1.200)

Inmunoglobulinas séricas: IgA 79.7 mg/dl (10-254); IgG 1.220 mg/dl (440-2064); IgM: 138 mg/dl (36-239); **IgE 392.80 UI/ml** (0-120).

No se pudo realizar la medición de anticuerpos específicos frente a los antígenos de las vacunaciones, por carecer de un esquema completo.

DISCUSIÓN

El caso analizado se caracteriza por la aparición temprana de infecciones severas localizadas en piel, mucosas y aparato respiratorio. La evaluación de laboratorio mostró una linfopenia persistente, marcada disminución en los linfocitos T y NK, número normal en los linfocitos B, eosinofilia, y aumento de los niveles séricos de IgE, con el resto de las inmunoglobulinas dentro de límites normales. Los anteriores hallazgos clínicos y de laboratorio son compatibles con una deficiencia primaria de la inmunidad celular.

Las inmunodeficiencias combinadas son muy heterogéneas, tanto en la causa primaria como en la severidad del cuadro clínico; la aparición de los síntomas

Síndrome de Nezelof - Presentación de un caso

es usualmente temprana en la infancia, y los pacientes son susceptibles a las infecciones producidas por un amplio espectro de microorganismos, principalmente los oportunistas. El síndrome de Nezelof, descrito en 1964, se encuentra dentro de este grupo de inmunodeficiencias. Es un defecto primario extremadamente raro caracterizado por anomalías en la inmunidad celular, con linfopenia, estructura anormal o agenesia del timo y niveles normales o aumentados de una o más de las clases mayores de inmunoglobulinas, aunque no existe respuesta de anticuerpos específicos protectores después de la inmunización.^{1,2} La mayoría de los casos analizados han sido de presentación esporádica y no tienen un patrón de herencia definido.

En este síndrome, los pacientes son susceptibles a presentar infecciones recurrentes, como sepsis por gram negativos, candidiasis mucocutánea que no responde a la terapia tópica, infecciones virales severas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Frecuentemente se observa linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.³

Las anomalías inmunológicas incluyen deficiencias moderadas o graves en el número total de linfocitos y de las células T, con disminución en la respuesta proliferativa de los linfocitos ante mitógenos, células alogénicas y antígenos. Generalmente las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada no inducen respuesta. Se han descrito diversos grados de deficiencia en las células B, con concentraciones variables de las diferentes clases de inmunoglobulinas, principalmente elevación en los niveles séricos de IgE, al parecer relacionada con las anomalías en la función de las células T. El número de células B circulantes es normal.^{1,4}

No se ha logrado la caracterización del defecto molecular; sin embargo, la presencia de una deficiencia moderada a severa de la inmunidad mediada por las células T, con un grado variable de inmunodeficiencia de células B, sugiere que el defecto primario pudiera estar localizado en el timo. Recientemente se ha propuesto que en el síndrome de Nezelof la expresión anormal de la molécula CD44 (expresada tempranamente en la diferenciación de los timocitos y posteriormente en las células T maduras) interfiere con la interacción normal entre los timocitos y el epitelio tímico, lo cual lleva a una diferenciación anormal de las células T.⁵

El diagnóstico de esta entidad se realiza mediante los hallazgos clínicos y de laboratorio; se deben descartar otras inmunodeficiencias con un fenotipo similar como la ataxia telangiectasia, en la cual se presentan ataxia cerebelosa y telangiectasias óculo-cutáneas; el síndrome de Wiskott-Aldrich, caracterizado por púrpura y sangrados recurrentes con trombocitopenia y microtrombocitos; la inmunodeficiencia severa combinada (IDSC) que presenta agamaglobulinemia franca además de la linfopenia persistente. En el síndrome de DiGeorge completo son frecuentes las anomalías físicas faciales y las malformaciones cardíacas; finalmente, en todos los pacientes con un cuadro clínico similar, es necesario descartar una infección por el VIH.

El tratamiento de los afectados por esta enfermedad incluye un programa integral de atención, con indicaciones precisas sobre higiene, nutrición y control estricto del medio ambiente para evitar la exposición a virus, hongos y bacterias. Estos pacientes no deben recibir vacunas con virus vivos ni estar en contacto con pacientes vacunados con polio oral; si requieren una transfusión, se deben irradiar todos los productos sanguíneos.¹ Es necesario hacer un tratamiento agresivo de las infecciones, y se recomienda la terapia profiláctica con trimetoprim sulfa para prevenir las infecciones por *P. carinii*. Se sugiere suministrar gamaglobulina endovenosa cada 4 semanas, debido a que no desarrollan anticuerpos después de la inmunización. Otros tratamientos no disponibles en nuestro medio incluyen el trasplante de médula ósea, de timo y el uso de diversos factores tímicos.

Se quiere resaltar que los trastornos cutáneos, y en especial las infecciones en piel por gérmenes oportunistas o de presentación inusual, son en muchas ocasiones la primera manifestación de una inmunodeficiencia primaria. Al respecto se conoce que la candidiasis mucocutánea crónica se asocia con diferentes formas de inmunodeficiencia celular como la IDSC; en las deficiencias de las células NK son frecuentes las infecciones por los virus de la familia herpes simplex, varicela, papilomavirus, citomegalovirus y virus de Epstein Barr. En los defectos de las células fagocíticas se encuentran infecciones de piel y mucosas por hongos, además de lesiones supurativas por cocos gram positivos.³

La identificación de cuadros infecciosos cutáneos de evolución anormalmente prolongada, causados por gérmenes oportunistas y con mala respuesta al tratamiento

Síndrome de Nezelof - Presentación de un caso

adecuado, deben alertar sobre la posibilidad de una alteración sistémica o local en la respuesta inmune contra los agentes infecciosos.

SUMMARY

Primary immunodeficiencies can be associated with a great variety of cutaneous alterations, most of them

infectious, which can be the initial manifestation of these immunologic defects. We report a case of an 11 month-old infant, who since early age suffered of serious infections due to opportunistic germs, allowing the diagnosis of a primary immunodeficiency, type Nezelof's Syndrome.

Key words: Nezelof's Syndrome, Primary immunodeficiency, recurrent infections.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ammann A. Combined Antibody and Cellular Immunodeficiency Disorders. En: Basic and Clinical Immunology, 8a. ed., London: Prentice-Hall International Inc. 1994: 286-302.
2. Lin CY, Huang FY, Lin YN. Report of a case of Nezelof Syndrome. Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih 1980; 13:52-62.
3. Paller A. Genetic Immunodeficiency Diseases. En: Fitzpatrick et al. Dermatology in General Medicine, 5a. ed., New York; McGraw-Hill 1999: 1397-1447.
4. Kikkawa Y, Kamimura K, Hamajima T et al. Thymic A lymphoplasia with Hyper-IgE Globulinemia. Pediatrics 1973; 51:690-696.
5. Knutsen AP, Wall D, Mueller KR, et al. Abnormal in vitro thymocyte differentiation in a patient with severe combined immunodeficiency-Nezelof syndrome. J Clin Immunol 1996; 16:151-158.