

11237
20
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ

DEFICIENCIA DE LA ADHESION LEUCOCITARIA TIPO I
REPORTE DEL PRIMER CASO EN MEXICO
Y REVISION DE LA LITERATURA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA:
DRA. MARIA ELISA GARCIA GAITAN



ASESOR: DR. AARON PACHECO RIOS

[Handwritten signature]



MEXICO, D.F.

1993

REGISTRACION DE LIBROS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Para: mis padres, hermanos,
Gerardo, Erick y Dr. Aarón
Pacheco Ríos.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
OBJETIVOS	3
MATERIAL Y METODOS	4
MARCO TEORICO	5
CASO CLINICO	11
DISCUSION	16
CONCLUSION	18
GRAFICA	19
BIBLIOGRAFIA	20

INTRODUCCION

Las inmunodeficiencias son causa de infecciones graves y recurrentes, cuya presentación es rara, reportándose una incidencia de las inmunodeficiencias primarias de aproximadamente 1/10 000 con excepción de la IgA asintomática (1). Las inmunodeficiencias pueden ser primarias o secundarias, dentro de las primeras encontramos dos tipos: las debidas a defectos en los sistemas no específicos de inmunidad, que incluye el sistema fagocítico y del complemento; y las deficiencias en la inmunidad específica que resultan de defectos intrínsecos en los linfocitos T y B.

Los defectos de fagocitosis pueden deberse a alteraciones a distintos niveles como son: a) defecto en el número de células fagocitarias, b) deficiencia de opsoninas, c) inactivación de mediadores, d) defectos celulares.

La deficiencia de la adhesión leucocitaria es un defecto celular, en el cual existen trastornos de adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular para migrar a los tejidos (2).

ANTECEDENTES

A finales de los años setenta y principios de los ochenta se describieron pacientes con infecciones bacterianas recurrentes y graves en quienes sus leucocitos mostraban diversos defectos que abarcaban funciones como unión a complemento iC3b, fagocitosis, generación de superóxido por inducción de partícula, quimiotaxis, unión a monocapas de células endoteliales y citotoxicidad mediada por células (2). En 1974 se da a conocer el primer caso de deficiencia de la adhesión leucocitaria. Es una deficiencia congénita de glicoproteínas de adherencia leucocitaria con carácter autosómico recesivo, hasta el momento se han reportado alrededor de 60 casos (3,4,5). La mayoría de los cuales han sido reportados en los Estados Unidos, y otros en Francia, Holanda, Reino Unido y Japón (6,7)

OBJETIVO

Dar conocimiento del primer caso en México de la deficiencia de la adhesión leucocitaria como causa de inmunodeficiencia primaria.

Dar a conocer las características clínicas y de laboratorio en los pacientes con deficiencia de la adhesión leucocitaria, para orientación del diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

MATERIAL Y METODOS

- 1.- Diseño de estudio: Descriptivo
- 2.- Población de estudio: Paciente con diagnóstico de deficiencia de la adhesión leucocitaria en México, establecido mediante cuadro clínico y exámenes de laboratorio.
- 3.- Fuente: Expediente clínico, registros de laboratorio de Inmunología, informes en Medline.

MARCO TEORICO

La clásica deficiencia en la adhesión leucocitaria (**DAI-I**) es una inmunodeficiencia primaria, poco frecuente, en la cual se reporta un déficit o ausencia en la expresión de la glicoproteína de superficie de los neutrófilos (complejo CD11-CD18), condicionando así una alteración tanto en las funciones dependientes de adhesión de los neutrófilos como en su relación con otras células del sistema inmune (8).

La migración de los neutrófilos desde los vasos sanguíneos hasta los tejidos es un proceso dinámico, el cual involucra una serie de pasos que permiten la adherencia de éste a la pared de las células endoteliales y de esta manera su reclutamiento al sitio en que existe un proceso inflamatorio. Este evento se lleva a cabo mediante cuatro etapas secuenciales básicas: **contacto, señales de activación, adhesión fuerte y migración trans-endotelial** (9,10).

Durante el contacto entre los leucocitos y el endotelio se genera un rodamiento lento de las células circulantes, seguido de la intervención a nivel de la pared del vaso de factores que son la señal de activación que estimulan a moléculas de adhesión tales como las integrinas. Durante la etapa de adhesión fuerte las integrinas interactúan con otras moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas que originan el cese del movimiento y cambios morfológicos del leucocito, como un paso previo a la migración hacia el tejido en que ya se lleva a cabo una respuesta inicial de inflamación, todo esto dirigido por factores promigratorios (9,10).

El proceso de adhesión de un neutrófilo y su migración al sitio específico de inflamación se inicia a nivel molecular mediante la participación de receptores y contrareceptores de superficie conocidos como **Moléculas de adhesión**. Estas moléculas se clasifican en 4 tipos : selectinas, integrinas, superfamilia de las inmunoglobulinas y cadherinas (10,11)

Desde que en 1974 se reportó el primer caso de DAL, han aparecido reportes con más de 50 pacientes, que identifican de manera más temprana el curso clínico de esta afección, aún antes del nacimiento, así como tipos y grados de severidad, permitiendo así una intervención y control médico temprano (5,6,13,14,15)

El **contacto** entre los neutrófilos circulantes y células endoteliales, debido a un estímulo inflamatorio o daño del tejido, genera una interacción a nivel molecular entre receptores y contrarreceptores; los receptores en el neutrófilo que intervienen a este nivel son la **L-selectina** que es una glicoproteína que se expresa constitutivamente sobre la superficie de la membrana celular y cuyo contrarreceptor se desconoce, y el carbohidrato conocido como **Sialyl Lewis X** (NeuAc α 2,3Gal β 1,4(Fuc α 1,3)GlcNAc) que constituye el ligando para los contrarreceptores que son **E-selectina** y **P-selectina** que se encuentran a nivel de la superficie de las células endoteliales activadas (9,10,16,17). La P-selectina se encuentra almacenada en los gránulos citoplasmáticos y es movilizada a la superficie celular, en cuestión de segundos a minutos después de la estimulación con histamina y trombina, mientras que la E-selectina se expresa en horas al ser estimulada la bio-síntesis de novo por lipopolisacárido (LPS), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1) y permitir la expresión de su gen (10,14) Una vez expresadas en la superficie endotelial se genera una adhesión lo suficientemente fuerte para inducir el rodamiento de los leucocitos sobre la misma. Después mediante factores que originan una **señal de activación**, para que por medio de las moléculas de adhesión β 2 integrinas se lleve a cabo una unión más fuerte que permita el paro total de los leucocitos que se encuentran rodando. Entre los factores que sirven como señal de activación en esta etapa se conocen a la interleucina quimiotáctica 8 (IL-8), interferón gamma (IFN- γ), factor activador de plaquetas (PAF), componentes lipopolisacáridos de la pared bacteriana, TNF, IL-1 y productos del complemento; algunos estudios sugieren también la participación de la E-selectina como señal de activación de las β 2 integrinas (9,10,18). Esta etapa es efímera pues dura cuestión de segundos.

La etapa de **adhesión fuerte** se inicia con la activación de las $\beta 2$ integrinas. Las integrinas son moléculas de adhesión heterodiméricas, compuestas de una cadena polipeptídica $\beta 2$ constante de aproximadamente 750 aminoácidos (CD18) y una cadena polipeptídica α variable de 1,100 aminoácidos (CD11) de la cual existen tres tipos: CD11a [lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)] presente en la superficie de todos los leucocitos), CD11b (Mac-1, presente únicamente en neutrófilos, monocitos y células natural killer) y CD11c (gp 150,95, con una distribución similar a CD11b) (9,11,19,36,39).

Al unirse la cadena α variable con la cadena $\beta 2$ constante originan tres moléculas de adhesión diferentes (CD11a/CD18, CD11b/CD18 y CD11c/CD18). Las integrinas una vez activadas se unen a su contrarreceptor específico en la superficie de la célula endotelial, que son las moléculas de adhesión intercelular 1 y 2 (ICAM 1, ICAM 2). ICAM 1 e ICAM 2 interactúan con CD11a, e ICAM 1 también es reconocido por CD11b. La expresión de ICAM-1 es mínima sobre el endotelio no estimulado sin embargo se incrementa por el estímulo con citocinas, mientras que ICAM-2 es constitutivamente expresada y no se modifica al activarse el endotelio (17,18,19,20,21). El paso final después de la adhesión fuerte es la **migración trans-endotelial** en que los neutrófilos migran al interior de los tejidos inflamados mediante cambios en su morfología, adquiriendo un aspecto aplanado que le permite su paso a través de los espacios intercelulares endoteliales, bajo influencia de factores pro-migratorios (9,37).

El DAL-I es un desorden autosómico recesivo caracterizado por una mutación del gen que codifica la subunidad $\beta 2$ común (CD18) compartida por las tres glicoproteínas de superficie LFA-1, Mac-1 y p150,95 y se caracteriza por una alteración en la expresión del complejo CD11/CD18 impidiendo así una correcta interacción con sus contrareceptores en la superficie endotelial (ICAM-1) y no logrando así llevar a cabo la etapa de adhesión fuerte y migración transendotelial de los neutrófilos (13,17). Se ha reportado un cuadro clínico muy similar a los pacientes con DAL-I, sin embargo la alteración molecular que caracteriza a estos niños es debido a la ausencia del carbohidrato Sialyl-Lewis X, receptor para E-selectina, en la etapa de contacto y se conoce a este síndrome como deficiencia en adhesión leucocitaria tipo II (DAL-II) (16,38).

En la etapa neonatal se ha descrito una alteración funcional de los neutrófilos, análoga de DAL-I, dependiente de alteraciones cuantitativas y funcionales de CD11b/CD18 en sus neutrófilos que pueden explicar en gran parte la susceptibilidad del neonato a infecciones de tejidos blandos y sistémicas (22,23).

Estudios moleculares han revelado patrones diferentes en la expresión del gene de la subunidad CD-18 (β), siendo 5 diferentes mutaciones las descritas, cada una con diferente fenotipo. La subunidad β puede estar ausente, presente en pequeñas cantidades, anormalmente pequeña, grande o normal en apariencia pero incapaz de asociarse a la subunidad α (13). Anderson sugiere que en los cuadros con deficiencia moderada solo una pequeña cantidad de subunidad β se sintetiza y solo una pequeña cantidad de α puede conjugarse con β y ser expresada como un complejo maduro $\alpha\beta_2$ en la superficie de la célula o en depósitos latentes intracelulares. La cadena α libre parece ser degradada (14). Se manifiesta esta mutación en la ausencia o deficiencia de la $\beta 2$ integrina que se halla sobre el neutrófilo: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18) y p150,95 (CD11c/CD18)

Esta alteración impide la unión adecuada con su integrina correspondiente que se encuentra sobre la superficie de las células endoteliales, impidiendo así una unión estrecha neutrófilo-célula endotelial que permita el paso del granulocito al sitio de la infección, persistiendo así en grandes cantidades en el interior de los vasos sanguíneos y prácticamente ausentes en los sitios de inflamación-infección. Pacientes con una forma moderada de la enfermedad muestran una expresión parcial del CD11-CD18 cursando con un mismo tipo de infecciones pero sobreviven más tiempo. En cuanto a las funciones de los neutrófilos se han reportado defectos en la movilidad, fagocitosis de partículas opsonizadas por iC3b, migración dirigida por granulocitos, hiperadherencia, citotoxicidad dependiente de complemento y anticuerpos así como citotoxicidad mediada por linfocitos y natural killer, que están en relación directa a la gravedad de la deficiencia de la subunidad β común (8,14,36,43,44).

La inmunidad humoral (inmunoglobulinas séricas totales y fracciones, valores de complemento hemolítico) y la hipersensibilidad tardía (pruebas cutáneas) se reportan como normales, así como función de la enzima nicotinamida-adeninadineucleotido fosfato oxidasa (NADPH), mieloperoxidasa o deshidrogenasa -glucosa 6 fosfato, descartando así que la alteración se deba a un defecto interno en las vías del estallido respiratorio o quimiotaxis dependiente de inmunoglobulinas (12,14).

El cuadro clínico de estos pacientes se caracteriza por presentar infecciones graves y recurrentes de tipo bacteriano, generalmente involucrando piel y tejido subcutáneo, oído medio, mucosa orofaríngea, abscesos o celulitis subcutánea, gingivitis, periodontitis, traqueitis y faringitis necrozante, progresión a la necrosis en los tejidos infectados (12,14) e infecciones sistémicas, principalmente debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus α* y *β hemolítico*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (16,25); desprendimiento tardío del cordón umbilical, retraso en la cicatrización de heridas, con formación de cicatrización displásica, leucocitosis persistente ($12-160 \times 10^9$ /litros) y ausencia de material purulento (24,39,40,42).

La identificación temprana de los individuos afectados en familias de alto riesgo, es lo más importante para proveer de estrategias de tratamiento. Debe iniciarse tempranamente terapia antimicrobiana de amplio espectro; en infecciones sistémicas graves que no responden adecuadamente a tratamiento antibiótico se recomienda el inicio de antifúngicos ya que estos pacientes son funcionalmente neutropénicos. Es importante la cobertura antibiótica previo a cualquier procedimiento dental. Se recomienda el uso de antibióticos profilácticos. Los pacientes con DAL pueden recibir todas las vacunas.

La transfusión de granulocitos es útil en casos selectos de infecciones que no se controlen, sin embargo su uso se limita por el riesgo potencial del desarrollo de aloanticuerpos. Hasta el momento el único tratamiento correctivo es el trasplante de médula ósea. Más recientemente se ha empleado la terapia génica somática mediante el uso de vectores virales (11,26).

CASO CLINICO

Paciente masculino con antecedentes de onfalitis al tercer día de vida, con retiro quirúrgico del cordón umbilical a los catorce días de vida, cursando además con hepatoesplenomegalia, bronconeumonía y reacción leucemoide en este primer ingreso. Al cuarto mes de vida, acude al hospital al ser enviado de un hospital de segundo nivel con una celulitis perianal y sepsis por *Klebsiella pneumoniae*. Al octavo mes de vida presenta una otitis media bilateral y otomastoiditis debida a estafilococo coagulasa negativa y *Streptococcus pneumoniae*; a los 11 meses presentó candidiasis oral y genital, lesión ulcerativa perianal sin formación de pus que progresó con formación de tejido necrótico (dejando como secuela una cicatriz displásica), bronconeumonía intrahospitalaria y choque séptico por *Pseudomonas aeruginosa*. Se realizó médula ósea que se reporta en MI con predominio de segmentados. Para la valoración de la inmunidad humoral se efectuó una determinación de isohemaglutininas resultando normal con grupo sanguíneo O Rh positivo (4+), isohemaglutininas título anti-A positivo hasta 1:128 e isohemaglutininas título anti-B positivo hasta 1:8. Las inmunoglobulinas séricas se encontraron por arriba de los valores normales (IgA 179 mg/dL, IgG 2,710 mg/dL, IgM 315 mg/dL con valores de referencia de 37 ± 18 , 661 ± 219 , 54 ± 23 respectivamente e IgE 320 UI/ml con valor normal de referencia de 10-60 UI/ml). Los valores de complemento resultaron normales (C3 188 mg/dL y C4 32.2 mg/dL con valores de referencia de 85 ± 193 y 12 ± 36 respectivamente) Para valoración de la inmunidad celular se realizó una prueba cutánea de hipersensibilidad con toxoide tetánico positiva con 8mm de induración y PPD negativo, así como una subpoblación de linfocitos y funcionalidad de neutrófilos.

Al egresarse asintomático persistió aún con la leucocitosis que lo caracterizaba desde el nacimiento y hepatoesplenomegalia. La cuenta más baja de leucocitos durante su seguimiento fué de 31,000 cel./mm³ con segmentados 65% y bandas del 9% y el conteo más alto de leucocitos fué de 171,000 leucocitos/mm³ con segmentados de 73% y bandas del 11%. Fallece en su domicilio a la edad de 14 meses sin podersele realizar autopsia.

No se evidenció consanguinidad en la familia o historia familiar de la enfermedad, habiéndose estudiado a los padres en quienes no se reveló alteración en el conteo o funcionalidad de los neutrófilos.

LABORATORIO

NIVELES SERICOS DE INMUNOGLOBULINAS A,G,M Y COMPLEMENTO C3,C4

Los niveles de C3, C4, IgA, IgG e IgM fueron determinados por inmunodifusión radial según la técnica de Mancini (27), teniendo un control para cada proteína, todas las muestras fueron evaluadas por duplicado.

SEPARACION DE CELULAS MONONUCLEARES Y CELULAS POLIMORFONUCLEARES DE SANGRE PERIFERICA.

Para todos los ensayos que abajo describiremos se requirió del siguiente manejo del paquete de células del paciente y de un control pareado por edad.

Las células mononucleares fueron separadas de una muestra de sangre venosa heparinizada por centrifugación de un gradiente-densidad (28). Los polimorfonucleares se obtuvieron mediante la lisis de los eritrocitos y se ajustaron a una concentración de 1 millón/ml de solución salina balanceada de Hanks.

CITOMETRIA DE FLUJO: CUANTIFICACION DE CD11a y CD18 EN POLIMORFONUCLEARES. CUANTIFICACION DE SUBPOBLACION DE LINFOCITOS.

Para delimitar la región de células tanto polimorfonucleares como mononucleares se utilizaron anticuerpos monoclonales CD14/CD45, además de GAMMA 1/GAMMA 2 como control negativo. El ensayo se llevo a cabo por duplicado.

Las subpoblaciones de linfocitos fueron caracterizadas como CD3/CD19, CD3/CD4, CD3/CD8, CD3/CD16&56 con el uso de anticuerpos monoclonales. La inmunofluorescencia de la membrana fue medida con un citómetro de flujo (fluorescence-activated cell sorter, Becton Dickinson). El mismo citómetro se empleó para la medición del porcentaje de neutrófilos que fueron positivos para el anticuerpo monoclonal anti-CD11a y CD18

CAPACIDAD BACTERICIDA

Escherichia coli se ajustó a 1×10^9 bacterias/ml, se opsonizó con suero AB humano al 10% agregándose posteriormente 2×10^4 polimorfonucleares para obtener un volumen de un mililitro (relación 50:1). El ensayo se corrió por triplicado, tomándose alícuotas para hacer diferentes diluciones en agua destilada, sembrándose en placas de agar al tiempo 0 y 60 minutos incubando estas placas durante 48 horas a 37°C . Al término de este tiempo se contó el número de unidades formadoras de colonias, para obtener el índice de capacidad bactericida (29).

QUIMIOTAXIS

La quimiotaxis fue evaluada con una técnica de microquimiotaxis en una cámara de 48 pozos (método de Boyden) (30), para evaluar la migración de neutrófilos en ausencia de quimioatrayentes (migración al azar) y en presencia de quimioatrayentes tal como zymozan activado con suero.

QUIMIOLUMINISCENCIA

La quimioluminiscencia incrementada con Luminol fue evaluada como previamente se describió por Etzioni (31) con un luminómetro LKB (modelo 1251).

DETERMINACION DE NITROAZUL DE TETRAZOLIUM

Se utilizó una prueba cuantitativa de NBT (32). Reportándose el porcentaje de reducción con respecto a un control, utilizando un espectrofotómetro (Beckman modelo 26) leyendo con un filtro de 570 nm.

Cuantificación de leucocitos y subpoblaciones

Debido a la similitud en el cuadro clínico de nuestro paciente con aquellos reportados en la literatura con síndrome clásico de DAL se realizaron estudios que incluyeron el conteo y función de los leucocitos.

El total de leucocitos en uno de sus ingresos fué de 67.000 cel./mm³ valorados por un aparato Coulter, con un 14% de linfocitos, monocitos de 4% y 82% de neutrófilos. Las subpoblaciones de linfocitos fué la siguiente: linfocito T (CD3+) 4.690 cel./mm³ (50%), linfocitos B (CD19+) 3.000 cel./mm³ (32%), linfocitos T_H (CD3+, CD4+) 3.380 cel./mm³ (36%), linfocitos T_C (CD3+, CD8+) 1.310 cel./mm³ (14%), células NK (CD16+, CD56+) 1.310 cel./mm³ (14%). Relación linfocitos T_H / T_C (CD3+CD4+/CD3+ CD8+) = 2.6

Valoración inmunidad celular

Quimiotaxis

	Movimiento al azar	Qtx(AB)*
Paciente	28µm	33 µm
Testigo	35µm	82 µm

* Quimiotaxis con suero AB conteniendo C5a

Prueba de fagocitosis (Quinoluminiscencia)

	Pico máximo sin Zymosan	Pico máximo con Zymosan Op (AB)*
Paciente	377 mV	390.26mV
Padre	40.97 mV	718.599 mV
Testigo	85.41 mV	738.966mV

* Opsonizado con suero AB

Capacidad bactericida:

Al tiempo 0 min - 42%
Al tiempo 120 min - 81%

Prueba de reducción del nitroazul de tetrazolio :

Sin levadura 0.7815 nm Con levadura 1.0505nm

Valoración de CD11/CD18

Anticuerpos Monoclonales

	CD11a (%)	CD18(%)
Paciente	0.13	0.05
Padre	95.81	97.60
Madre	97.5	97.6
Testigo	98.05	98.74

DISCUSION

Una característica constante reportada en los niños con DAI es la neutrofilia, con cifras que oscilan de 20,000 a 160,000 neutrófilos, aún sin tener un proceso infeccioso, así como una caída tardía del cordón umbilical (8,11,15,40,41). El cordón umbilical se desprende comúnmente entre los días 15.9±5 días en los niños nacidos por parto y 12.9±4.2 días en los nacidos por cesárea (34) prolongándose en niños con alteraciones en el conteo y función de los neutrófilos (35). El paciente reportado ameritó el retiro quirúrgico del cordón umbilical al no presentar caída en el día 14 y estuvo asociado a una onfalitis, siempre se mantuvo con cifras que oscilaron entre 31,000 a 171,000 leucocitos/mm³ con predominio de neutrófilos. Se reportan también cuadros frecuentes de infecciones bacterianas tanto en piel como generalizadas (4); nuestro paciente presentó cuadros de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, así como otitis media, otomastoiditis, úlcera crónica en región perianal sin formación de pus y posteriormente con cicatriz displásica.

El aspirado de médula ósea en el que solo se reportó en nuestro paciente un predominio de segmentados que es lo común (14). Tanto la inmunidad humoral como las pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía son normales en los casos descritos en la literatura mundial, nuestro caso resulto tener niveles de inmunoglobulinas discretamente elevadas para la edad, con isohemaglutininas y complemento normal y con una prueba cutánea positiva para toxoide tetánico, lo que confirma lo observado en casos previos (11).

La migración de neutrófilos tanto al azar como dirigida (quimiotaxis) se describe retardada, siendo más profunda en los pacientes con deficiencia grave comparada contra los que tienen una deficiencia moderada (24); en el caso que reportamos no hay modificación en el movimiento al azar al compararse con un quimioatrayente (C5a) presente en el suero AB que se utilizó, confirmando lo que se describe en la literatura mundial (28 a 33µm del paciente vs 35 a 82µm del testigo) (8,14). Los neutrófilos son incapaces de ingerir partículas opsonizadas con suero, en parte, debido a su inability para unirse a complemento iC3b, el mayor fragmento opsonizante de C3 sérico.

La fagocitosis se ha reportado como disminuida con partículas opsonizadas con C3 de pacientes con DAL, así como fagocitosis de partículas de zimosan y complemento (quimioluminiscencia) comparada con controles y heterocigotos, pero la ingestión de partículas opsonizadas con IgG se ha reportado como normal (8,24).

El caso reportado aquí muestra una alteración en la quimioluminiscencia ya que a pesar de un estímulo con zimosan no hubo incremento significativo en la fagocitosis (377 a 390 mV en paciente vs testigo con 87.41 a 738.966mV con estímulo). El estallido respiratorio y la respuesta de degranulación implicada con el proceso de fagocitosis son secundariamente alteradas, sin embargo en nuestro niño la prueba de reducción del nitroazul de tetrazolio es normal así como la capacidad bactericida.

El metabolismo oxidativo de los neutrófilos de pacientes con DAL muestra un generación de O_2^- normal al compararse con adultos sanos, heterocigotos y controles de su misma edad, estos hallazgos indican que la actividad oxidativa disminuida de los neutrófilos de los pacientes durante la fagocitosis reflejan anomalías de la interacción partícula-neutrófilo, más que una anomalía intrínseca del estallido respiratorio (14).

La citometría de flujo que se realizó para determinar los niveles de CD18 reportó un porcentaje de 0.05% de lo esperado, lo cual confirma el diagnóstico de DAL-1 y con esto se logra determinar que se trata de una deficiencia grave (por estar $CD18 < 1\%$). Al determinar CD11a se encontró que estaba presente solo en un 0.13% de lo esperado, este dato no había sido reportado previamente en la literatura (Fig 1).

La gravedad de la enfermedad y el grado de anomalía funcional de sus neutrófilos es proporcional al grado de la deficiencia molecular, aquellos pacientes con una expresión menor al 1% de CD11a/CD18 y CD11b/CD18 presentan un cuadro grave con manifestaciones tempranas, más frecuentes y que fallecen en los primeros años, mientras que pacientes con una expresión del 2.5-30% manifiestan cuadros infecciosos leves a moderados sobreviviendo hasta la edad adulta (14). En los padres no se encontró alteración en la funcionalidad de sus neutrófilos lo cual es una característica común.

CONCLUSION

La deficiencia de la adhesión leucocitaria debe sospecharse en aquellos pacientes con desprendimiento tardío del cordón umbilical, infecciones graves recurrentes, presencia de hiperleucocitosis, retardo y anomalías en la cicatrización de heridas. Amertando en ellos el estudio de la función de los leucocitos.

Mediante el diagnóstico temprano se pueden prevenir serias complicaciones y en un caso índice provee la oportunidad de proporcionar consejo genético, detección de portadores, diagnóstico prenatal y el inicio temprano de inmunoterapia.

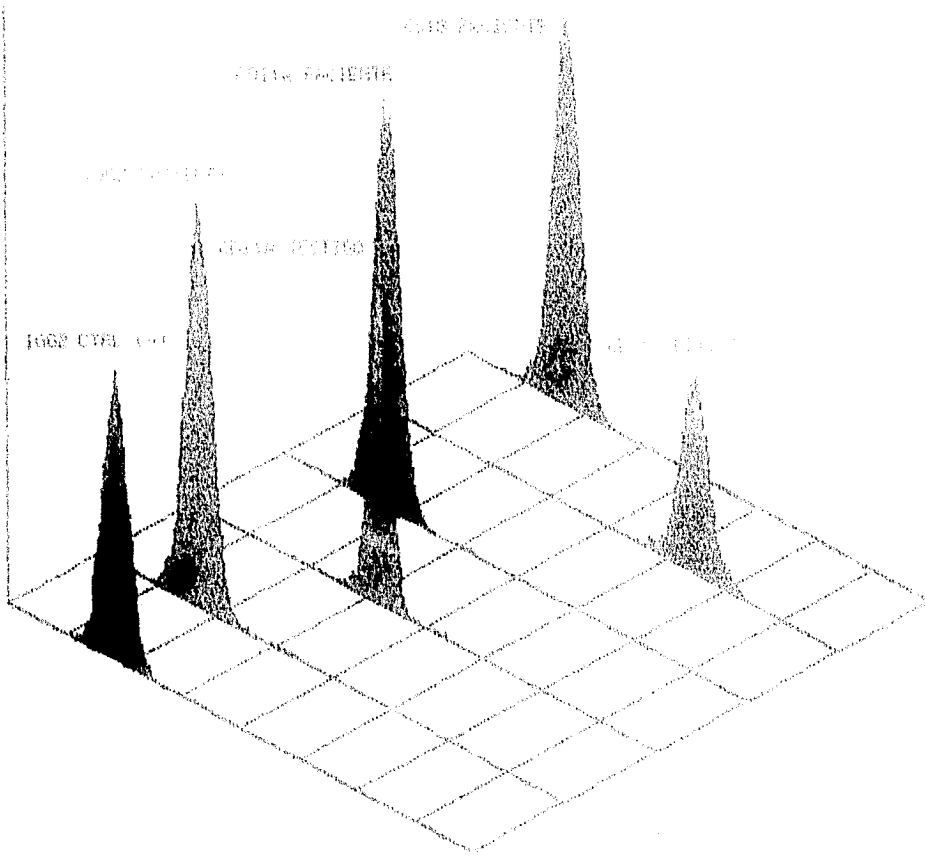


Fig 1. Análisis inmunofenotípico de leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica en el paciente y testigo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Shyur S, Hill HR. Immunodeficiency in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:595-610.
- 2 - Arnaout MA, Newburger E. Leucocyte adhesion molecule deficiency and chronic granulomatous disease. En Lachmann PJ, Peters K, Rosen FS, Walport MJ, ed. *Clinical Aspects of Immunology* 5a ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993: vol 2: 1305-24.
- 3 - Van de Kerkof Meer PCM, Weemaes CMR. Skin manifestations in congenital deficiency of leucocyte-adherence glycoproteins (CDLG). *Br J Dermatol* 1990;123:395-401
- 4 - Van der Meer JWM, van Zwet TL, van Furth R, Weemaes CMR. New familial defect in microbicidal function of polymorphonuclear. *Lancet*. 1975;2:630-2.
- 5 - Boxer LA, Hedley-Whyte ET, Stossel TP. Neutrophil actin dysfunction and abnormal neutrophil behavior. *N Engl J Med* 1974;291:1093-9.
- 6 - Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: an inherited defect in the Mac-1, LFA-1, and p 150,95 glycoproteins. *Annu Rev Med* 1987;38:175-94.
- 7 - Fischer A, Lisowska-Grospierre B, Anderson DC. The leukocyte adhesion deficiency: Molecular basis and functional consequences. *Immunodef Rev* 1988;1: 39-54
- 8 - Todd RF III, Freyer DR. Phagocytic Defects I: Abnormalities Outside of the Respiratory Burst. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988;2:13-31.

- 9 - Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1991; 333: 831-6.
- 10 - Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346:425-34.
- 11 - ElHabbal MH, Strobel S. Leucocyte adhesion deficiency. *Arch Dis Child* 1993;69:463-6.
- 12 - Todd III FR, Freyer DR. The CD11/CD18 leucocyte glycoprotein deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988; 2: 13-31.
- 13 - Weening RS, Bredius RGM, Wolf H, Van der Schoot CE. Prenatal diagnostic procedure for leukocyte adhesion deficiency. *Prenat Diagn* 1991;11: 193-7.
- 14.- Anderson DC, Schmalsteig FC, Finegold JM, Hughes JB, Rothlein R, Miller LJ, et al. The severe and moderate phenotypes of hereditary Mac-1, LFA-1 deficiency: their quantitative definition and relation to leukocyte dysfunction and clinical features. *J Infect Dis* 1985; 152: 668-89.
- 15.- Hayward AR, Harvey BA, Leonard J, Greenwood MC, Wood CBS, Soothill JF. Delayed separation of the umbilical cord, widespread infection and defective neutrophil mobility. *Lancet* 1979; 1: 1099-101.
- 16.- Etzioni A, Frydman M, Pollack S, Avidor I, Phillips ML, Paulson JC et al. Brief report: recurrent severe infections caused by a novel leukocyte adhesion deficiency. *N Engl J Med* 1992; 327: 1789-92.
- 17.- Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993;91: 379-87.
- 18.- Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993;11: 767-804.

19 - Harlan JM. Leukocyte adhesion deficiency syndrome: insights into the molecular basis of leukocyte emigration. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67(Supl):16-24

20 - Patarroyo M. Short analytical review. Leukocyte adhesion in host defense and tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60: 333-48.

21 - Smith CW, Marlin SD, Rothlein R. Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule 1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils in vitro. *J Clin Invest* 1989; 83: 2008-17.

22 - Anderson DC, Rothlein R, Marlin SD, Krater SS, Smith CW. Impaired transendothelial migration by neonatal neutrophils: Abnormalities of Mac-1 (CD11b/CD18)-dependent adherence reactions. *Blood* 1990; 76:2613-21.

23 - Jones DH, Schmalstieg FC, Dempsey K, Krater SS, Namen DD, Smith CW et al. Subcellular distribution and mobilization of Mac-1 (CD11b/CD18) in neonatal neutrophils. *Blood* 1990; 75: 488-98.

24 - Abramson JS, Mills EL, Sawyer MK, Regelman WR, Nelson JD, Quie PG. Recurrent infections and delayed separation of the umbilical cord in an infant with abnormal phagocytic cell locomotion and oxidative response during particle phagocytosis. *J Pediatr* 1981; 99: 887-94.

25 - Hawkins HK, Hefelfinger SC, Anderson DC. Leukocyte adhesion deficiency: clinical and postmortem observation. *Pediatr Pathol* 1992;12:119-30.

26 - Hibbs M, Wardlaw A, Stacker S. Transfection of cells from patients with leukocyte adhesion deficiency with an integrin beta subunit (CD 18) restores lymphocyte function-associated antigen-1 expression and function. *J Clin Invest* 1990;1985:674-81.

- 27.- Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 1965;2: 235-54.
- 28.- Boyum A. Separation of leukocyte from blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;21:9.
- 29.- Quie PG, White JP, Holmes B, Good RA. In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocyte: diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. *J Clin Invest* 1967;46: 668-79.
- 30.- Boyden SV. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med* 1962;115:453.
- 31.- Etzioni A, Obedeanu N, Blazer S, Benderly A, Merzbach D. Effect of intravenous gammaglobulin preparation on the opsonophagocytic activity of preterm serum against coagulase-negative staphylococci. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:156-61.
- 32.- Segal AW. Nitroblue-tetrazolium test. *Lancet* 1974;23:1248-52.
- 33.- Anderson DC, Rosenblatt HM. Infectious complications resulting from phagocytic cell dysfunction. En: Feigin RD, Cherry JD, ed. *Pediatric Infectious Diseases*. 3a ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1992: vol I:30-67.
- 34.- Novack AH, Mueller B, Ochs H. Umbilical cord separation in the normal newborn. *AJDC* 1988; 142 : 220-3.
- 35.- Kemp AS, Lubitz L. Delayed umbilical cord separation in alloimmune neutropenia. *Arch Dis Child* 1993;68:52-3.
- 36.- Arnaout MA. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD18. *Blood* 1990;75:1037-50.

- 37 - Harlan JM. Leukocyte-endothelial interactions. *Blood* 1985;65: 813-25.
- 38 - Price TH, Ochs HD, Gershoni-Baruch R. In vivo neutrophil and lymphocyte function studies in a patient with leukocyte adhesion deficiency type II. *Blood* 1994;84:1635-9.
- 39 - Bowen TJ, Ochs HD, Altman LC, Price TH, Van Epps DE, Brautigam DL et al. Severe recurrent bacterial infections associated with defective adherence and chemotaxis in two patients with neutrophils deficient in a cell-associated glycoprotein. *J Pediatr* 1982;101:932-40.
- 40 - Wilson CB, Ochs HD, Almquist J, Dassel S, Mauseth R, Ochs UT. When is umbilical cord separation delayed? *J Pediatr* 1985;107:292-4.
- 41 - Bissenden JG, Haeney MR, Tarlow MJ, Thompson RA. Delayed separation of the umbilical cord, severe widespread infections, and immunodeficiency. *Arch Dis Child* 1981;56:397-9.
- 42 - Patarroyo M, Makgoba MW. Leukocyte adhesion to cells in immune and inflammatory responses. *Lancet* 1989;2:1139-1142.
- 43 - Bilsland CA, Diamond MS, Springer TA. The leukocyte integrin p150,95 (CD11c/CD18) as a receptor for iC3b. *J Immunol* 1994;152:4582-9.
- 44 - Kindzelskii AL, Xue W, Todd III RF, Boxer LA, Petty HR. Aberrant capping of membrane proteins on neutrophils from patients with leukocyte adhesion deficiency. *Blood* 1994;83:1650-5.