

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Presentación de Caso Clínico para Educación Médica:  
Deficiencia de Adhesión Leucocitaria, tipo I. Neonato  
con ano imperforado**

Análisis de casos

**María Fernanda Villavicencio Jiménez**

**Gonzalo Mantilla, MD. Director de Tesis  
Medicina**

**Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención de  
título de Médico**

**Quito, 30 de octubre de 2017**

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**  
**COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS**

**Presentación de Caso Clínico para Educación Médica: Deficiencia de  
Adhesión Leucocitaria, tipo I. Neonato con ano imperforado**

**María Fernanda Villavicencio Jiménez**

Calificación: \_\_\_\_\_

Director de Tesis:                      Gonzalo Mantilla, MD.

Firma del Director de Tesis: \_\_\_\_\_

Quito, 30 de octubre de 2017

### **Derechos de Autor**

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: María Fernanda Villavicencio Jiménez

Código: 00103955

Cédula de Identidad: 2100391347

Lugar y fecha: Quito, 30 de octubre de 2017.

## Resumen

La deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD) es una inmunodeficiencia primaria, que como muchas otras enfermedades de este tipo son muy raras. Pocos casos de esta enfermedad específica, la deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 (LAD – 1), se han descrito en la literatura médica, tiene una incidencia de 1 en 10 millón nacidos vivos (Rezaei, et.al. 2008). En América Latina hay dos reportes de caso de esta entidad hasta la fecha, los dos de Chile. Dada la poca incidencia de LAD – 1 los profesionales de la salud no están familiarizados con esta enfermedad, su cuadro clínico y diagnóstico. La presentación clínica de LAD – 1 en su forma severa, es muy característica de la ausencia de neutrófilos en los tejidos periféricos, dentro de los signos está la caída tardía del cordón umbilical, mala cicatrización de heridas e infecciones recurrentes de piel y mucosas, entre otros; hay pocas entidades clínicas con las cuales en base a estos hallazgos se debe hacer el diagnóstico diferencial. La presencia de leucocitosis y neutrofilia marcadas es también característico (Etzioni, A. 2017). El paciente presentado a demás de las características clínicas patognomónicas y la confirmación de falta de expresión de CD18 en los neutrófilos, que da el diagnóstico probable de LAD-1 severo, se presenta también con otros hallazgos no característicos, como la formación de lesiones cutáneas supurativas y fistulas peri-anales y entero cutáneas. Por lo cual es necesario evaluar extensamente los diagnósticos diferenciales como lo son la enfermedad granulomatosa crónica y otras entidades que pueden estar relacionadas con LAD – 1, como la pioderma gangrenosa y la enfermedad inflamatoria intestinal. La sobrevida de estos pacientes sin obtener el tratamiento definitivo no va más allá del primer año (Etzioni, A. 2017), es por eso la importancia de reconocimiento temprano de la enfermedad. El único tratamiento definitivo es el trasplante de células hematopoyéticas. Estrategias terapéuticas de soporte se encuentran en investigación actualmente (Etzioni, A. 2017).

### **Abstract**

Leukocyte adhesion deficiency (LAD) is part of the primary immunodeficiency diseases, which as many other of these clinical entities are very rare. Very few cases of this specific disease, leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1), have been described in the medical literature. Its' incidence is of 1 per 10 million births (Rezaei, et.al. 2008). In Latin America there are only two case reports about LAD – 1, as far as we know, and both are in Chile. Given the low incidence of LAD – 1, health professionals are not familiarized with this disease, its' clinical picture and diagnosis. The severe LAD – 1 clinical pattern, is characteristic of peripheral tissue neutrophil absence, this include, delayed umbilical cord separation, altered wound healing and recurrent bacterial infections localized in skin and mucosal surfaces, among others; there are a few clinical entities with these findings that need to be included in the differential diagnosis. Leukocytosis with increased number of neutrophils is characteristic as well (Etzioni, A. 2017). The patient described here besides the pathognomonic clinical findings and the identification of lack of expression of neutrophils' CD18, that confirms a probable diagnosis of LAD – 1, presents himself with not characteristic clinical findings, as pus formation in some cutaneous eruptions and perianal and enterocutaneous fistulas. Therefore it is necessary to evaluate widely the differential diagnosis as chronic granulomatous disease among other entities that can be related to LAD – 1, these are pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease. Survival in these patients without definitive treatment does no go beyond the first year of life (Etzioni, A. 2017), it is for this reason that a premature diagnosis is very important. The only definitive treatment for this disease is hematopoietic cell transplant. Other supportive therapeutic strategies are currently under investigation (Etzioni, A. 2017).

**Tabla de contenidos:**

<b>Resumen</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Caso clínico de educación médica</b>	
1. Objetivos .....	8
2. Presentación del caso clínico .....	8
a. Anamnesis .....	8
i. Motivo de consulta .....	9
ii. Enfermedad actual .....	9
b. Examen físico .....	9
c. Evolución del paciente y trabajo diagnóstico .....	11
3. Lista de problemas.....	26
4. Análisis.....	26
5. Diagnósticos diferenciales.....	28
a. Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 (LAD 1).....	28
b. Otros síndromes de defectos en la adhesión de neutrófilos.....	34
i. LAD 2 y LAD 3.....	34
ii. Deficiencia de Rac2.....	35
iii. Expresión anormal de selectina-E.....	36
iv. Hiperadhesión leucocitaria.....	36
c. Reacción leucemoide – Leucemia mielogena crónica (CML).....	37
d. Enfermedad granulomatosa crónica.....	38
6. Asociaciones a LAD 1. ....	37
a. Pioderma gangrenoso .....	37
b. Autoinmunidad - Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) de inicio temprano.....	42
7. Tratamiento de LAD 1.....	49
8. Discusión.....	52
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	54
<b>Anexos</b> .....	58

## Tablas

1. Tabla # 1. Signos Vitales .....	9
2. Tabla # 2. Datos Antropométricos del paciente al nacimiento .....	10

3. Tabla # 3: Laboratorios de Ingreso del paciente .....	11
4. Tabla # 4. Consolidado de exámenes de laboratorio del paciente.....	17
5. Tabla #5. Variación en los Leucocitos y neutrófilos. ....	24
6. Tabla # 6. Resultados de cultivos realizados al paciente.....	25
7. Tabla # 7. Lista de problemas.....	26
8. Tabla # 8. Presentación clínica característica de LAD tipo 1. ....	31
9. Tabla # 9. Criterios diagnósticos para LAD tipo 1. ....	33
10. Tabla # 10. Puntos clave para sospecha de EII monogénica.....	48

### **Figuras**

1. Figura # 1: Curvas de crecimiento, peso y circunferencia cefálica del paciente .....	10
2. Figura # 2. Resultados de Citometría de flujo muestra de sangre periférica del paciente. ....	16
3. Figura # 3. Familias de las Moléculas de adhesión.....	29
4. Figura # 4. Autoinmunidad y mala regulación inmune en las inmunodeficiencias primarias.....	43

### **Imágenes**

1. Imagen # 1. Herida de colostomía previa.....	16
2. Imagen # 2: Absceso formado a nivel de tobillo de miembro inferior derecho de paciente.....	16
3. Imagen # 3. Clásica lesión de pioderma gangrenosa periostomal.....	42

## **Caso Clínico de Educación Médica**

### **1. Objetivos:**

- **Objetivo general:**
  - Poner en práctica y desarrollar las habilidades clínicas por medio del análisis y desarrollo de un caso clínico de baja incidencia y prevalencia y de alta complejidad dada la mortalidad del mismo.
- **Objetivos específicos:**
  - Describir la entidad clínica de manera completa y detallada.
  - Analizar los diagnósticos diferenciales apropiados para una presentación clínica como la que se describe.
  - Describir la información más actualizada en cuanto a procedimientos diagnósticos y tratamiento para la patología en cuestión.

## ***2. Presentación del caso clínico:***

### **a. Anamnesis**

#### **Datos del paciente:**

Paciente masculino nacido el 03 de agosto del 2017, de 7 horas de vida, nacido en Latacunga, Ecuador, nacido por cesárea, dada cesárea anterior, a la edad gestacional de 38.4 semanas por Fecha de la última menstruación (FUM).

Padre:

Hombre de 40 años de edad, ocupación: empleado público, casado, Grupo sanguíneo: no conoce. No refiere ningún antecedentes patológico personal, quirúrgico o familiar de relevancia. No refiere alergias.

Madre:

Mujer de 39 años de edad, nacida en Salcedo, residente en Panzaleo, Ecuador, casada, instrucción secundaria, ama de casa, católica, Grupo de sangre: no conoce. Alergias: no refiere. Antecedentes patológicos personales: Hipotiroidismo durante dos años tratada con Levotiroxina. Antecedentes quirúrgicos: 3 cesáreas previas. Antecedentes familiares: no refiere.

Antecedentes gineco - obstétricos:

Gestas: 5, Cesáreas: 4, Abortos: 1, Hijos Vivos: 1.

Gesta 1: 20 años atrás, masculino, nacido por cesárea sin complicaciones, a los 3 meses de vida presenta otitis supurativa, y meningitis por lo que fallece según refieren los padres.



Gesta 2: Aborto espontáneo a las 8 semanas de gestación.

Gesta 3: 18 años atrás, masculino nacido por cesárea sin complicaciones, con retraso de caída del cordón umbilical, presenta problemas respiratorios, obstrucción intestinal que requiere cirugía y con diagnóstico final de meningitis fallece a los 3 meses de vida.

Gesta 4: en el 2004, femenino nacido por cesárea, con retraso de caída del cordón umbilical, problemas respiratorios, infecciones gastrointestinales (diarrea), infecciones cutáneas, aftas orales, fallece con sepsis a los 11 meses de vida, con diagnóstico final de Falta de migración leucocitaria.

Gesta 5: Paciente. Fecha de la última menstruación: 06 noviembre 2016, EG: 38.4 semanas, controles prenatales (CPN): 10, Ecografías 5- 6 normales. Toma hierro y vitaminas. Amenaza de parto pre-término a los 6 meses de gestación, infección de tracto urinario a los 5 meses de gestación recibe tratamiento. Diabetes gestacional no especifica tratamiento recibido. Antecedentes natales: Parto por cesárea, sin complicaciones, APGAR al primer minuto a los 5 minutos entre 8 – 10, sin especificaciones, valores antropométricos al nacimiento dirigirse a la tabla # 2.

#### **i. Motivo de Consulta:**

Valoración por especialidad por atresia anal.

#### **ii. Enfermedad Actual:**

Recién nacido de 7 horas de vida, quién al realizar el examen físico se evidencia ano imperforado, sin más complicaciones ni síntomas se solicita transferencia de hospital IESS de Latacunga a Hospital de los Valles.

#### **b. Examen Físico:**

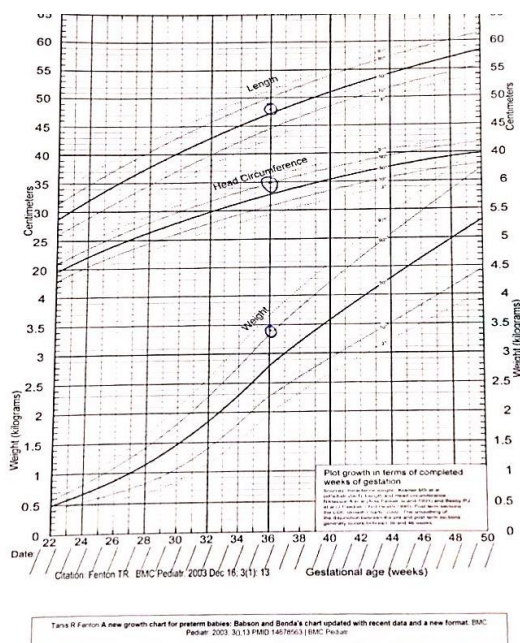
**Tabla # 1: Signos Vitales**

Presión Arterial: 70/50	Saturación de oxígeno: 97% aire ambiente
Frecuencia Cardiaca: 150 lpm	Peso: 3.5 Kg
Frecuencia Respiratoria: 50 por minuto	Llenado capilar: 2 segundos
Temperatura: 36.5 °C	Reacción pupilar: 2 segundos

**Tabla # 2: Datos Antropométricos del paciente al nacimiento.**

Peso al nacer: 3560 gr
Talla: 49 cm
Perímetro cefálico: 36 cm
Perímetro Braquial: 12 cm
Perímetro abdominal: 33 cm
Edad gestacional estimada: 39 semanas

**Figura # 1:** Curvas de crecimiento, peso y circunferencia cefálica del paciente.



Aspecto general: piel rosada, paciente fácil al manejo.

Neurológico: paciente activo, irritable, movimientos simétricos, sin focalidad neurológica aparente. Pupilas iguales redondas reactivas a luz y acomodación.

Ojos: conjuntivas rosadas, escleras no ictericas.

Cabeza: simétrica, fontanelas normo tensas. Vía aérea permeable, nariz presencia de sonda nasogástrica (SNG) abierta, boca: mucosas orales húmedas, no se visualizan lesiones.

Cuello: No se evidencian masas. Movilidad adecuada.

Cardiovascular: Ruidos cardiacos rítmicos, **soplo sistólico grado II/VI en foco tricuspídeo**. Llenado capilar 2 segundos. Pulsos simétricos.

Tórax: No se evidencian signos de dificultad respiratoria, expansibilidad adecuada simétrica, a la auscultación campos pulmonares ventilados adecuadamente.

Abdomen: Suave, depresible, no impresiona dolor, presencia de cordón umbilical dos arterias, una vena, sin signos de infección en la zona, no se palpan órgano-megalias, no se palpan masas, ruidos hidro-aéreos (RHA) presentes.

Pelvis: Genitales externos masculinos, sin patología. **Pañal con meconio, y meconio en región anal con evidencia de membrana anal.**

Extremidades simétricas, pulsos periféricos presentes, movilidad adecuada, no edema, llenado capilar < 2 segundos.

### c. Evolución del paciente y trabajo diagnóstico:

El paciente es ingresado a cuidados intensivos neonatales, para monitorización continua. El plan terapéutico de ingreso, es nada por vía oral (NPO), SNG abierta, hidratación con dextrosa, y gluconato de calcio, y reparación quirúrgica.

Se realizan varios exámenes complementarios descritos a continuación al ingreso del paciente.

#### Laboratorio:

**Tabla # 3:** Laboratorios de Ingreso del paciente:

Leucocitos: 30360 (9400-38000mm <sup>3</sup> )	
Neutrófilos: 17791 (1000– 20000mm <sup>3</sup> )	Neutrófilos: 58.6% (32-62%)
Linfocitos: 8349 (2000-11000mm <sup>3</sup> )	<b>Linfocitos: 27.5% (36-46%)</b>
<b>Monocitos: 2490 (80-880mm<sup>3</sup>)</b>	Monocitos: 8.2% (0-18%)
Eosinófilos: 91 (40-550mm <sup>3</sup> )	Eosinófilos: 0.3% (1-5%)
<b>Basófilos: 425 (0-110mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Basófilos: 1.4% (0-1%)</b>
<b>Granulocitos inmaduros 1.214 (0-0.07 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>).</b>	<b>Granulocitos inmaduros: 4% (0-0.5%)</b>
Hemoglobina: 18.1 (15-23.6g/dL)	Hematocrito: 50 (44-72%)
Plaquetas: 226000 (150 -400 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Tipificación: O Rh +
PCR: 5 (0-10mg/L)	Coombs Directo: negativo
Sodio: 145 (132-145 meq/L)	<b>Interleucina 6: 14.7 (0-7 pg/mL)</b>
Potasio: 4.8 (3.6-6.1meq/L)	

#### Imagen:

a. Ecocardiograma:

Hallazgos:

1. Comunicación interauricular ostium secundum de 1.3 x 1.9 mm
2. Conducto arterioso permeable de 2 mm lado pulmonar y 2.4mm lado aórtico.
3. Insuficiencia tricúspide leve a moderada.
4. Función sistólica biventricular preservada.
5. Presión sistólica en arteria pulmonar 19mmHg.
6. TAPSE 8mm. Fracción de eyección 66%.

Valoración por cardiología: Paciente sin Cardiopatía estructural importante. Función biventricular normal.

b. Radiografía tórax, abdomen y columna.

Estructuras óseas de adecuada morfología y simetría, campos pulmonares no se notan infiltrados o consolidaciones, silueta cardiaca normal, se visualiza sonda nasogástrica con extremo distal en tercio distal del esófago.

Abdomen no se visualizan niveles hidro-aéreos, patrón gaseoso intestinal sin alteraciones, asas intestinales de apariencia normal.

Cuerpos vertebrales de aspecto normal simétricos.

Al examen físico de la valoración que se realiza por cirugía pediátrica se identifica también fistula recto-perineal, se programa cirugía el 5 de agosto 2017, con este diagnóstico se realiza ano recto-plastia + transposición de fistula, los hallazgos quirúrgicos son una fistula recto-perineal + hipoplasia de complejo muscular, la cirugía se realiza sin complicaciones, en el post operatorio se inicia antibiótico terapia a base de ampicilina y metronidazol. Este día de igual manera se identifica ictericia en zona III por lo que se inicia foto terapia. El paciente se mantiene bajo cuidados, con nutrición parenteral, hemodinámicamente estable. En los exámenes de laboratorio realizados a partir del día 8 de agosto se notan alteraciones en los valores, dirigirse a la tabla 4. Cinco días posteriores al procedimiento quirúrgico (10 de agosto de 2017) se evidencia dehiscencia de suturas en la región perianal con eritema en la zona, se decide realización

de colostomía. El procedimiento se realiza sin complicaciones se evidencia colon sigmoideo de características normales, infección perianal y se envía **muestra de colon distal para patología**. El reporte histopatológico reporta a la descripción microscópica: fragmento de mucosa colónica en el que de forma focal se observa presencia de filete nervioso y células ganglionares. Se realiza inmuno-histoquímica para identificación de células ganglionares positiva. No se otorgan más detalles en el informe histopatológico. El paciente se mantiene hemodinámicamente estable, con ayuda de oxígeno por cánula nasal en mínimas cantidades, se mantiene NPO por 2 días reiniciando vía oral de manera adecuada, colostomía funcional, no ha realizado picos febriles, diuresis adecuada, activo, irritable, con signos de infección en región perianal. **Hasta el día 18 de agosto del 2017, correspondiendo al día 15 de vida, no ha habido caída del cordón umbilical**, sumado a los exámenes de laboratorio (tabla # 4 y 5) con marcada leucocitosis con neutrofilia y los antecedentes familiares se sospecha de inmunodeficiencia primaria, y se realizan exámenes complementarios. Se realiza una citometría de flujo con análisis de CD18 y CD11c, encontrándose que el paciente es negativo para la expresión de CD18 y CD11c en los neutrófilos, en comparación al control (Figura # 2). Con estos hallazgos se sugiere claramente un diagnóstico de Deficiencia de Adhesión Leucocitaria tipo 1.

El paciente es valorado por hematología – oncología, se inicia medidas estrictas de prevención de infecciones y se tramite para realización de trasplante haploidéntico (padre o madre). El día 18 de agosto del 2017 se evidencia eritema en dorso de pie derecho en sitio de vía periférica que se maneja con ácido fusídico en ungüento y dehiscencia de las suturas nivel de colostomía con piel en la zona eritematosa. Se completa 15 días de ampicilina, y se mantiene la antibiótico terapia con metronidazol y vancomicina por sospecha de sepsis tardía, encontrándose incremento en los parámetros de inflamación de laboratorio, se realiza toma de hemocultivos (tabla # 6).

El paciente realiza episodios de vómito y se evidencia colostomía estenosada con puntos de plano muscular y fijación presentes. Herida ano-rectal abierta, colostomía con herida abierta y abundante tejido necrótico circundante. Con abundante producción de liquido intestinal por SNG, abdomen globoso, RHA disminuidos, impresiona doloroso, se realiza radiografía de abdomen en dos posiciones el día 20 de agosto, en donde se reporta alteración de patrón gaseoso intestinal, distención de asas intestinales con engrosamiento mural y presencia de niveles hidroaéreos en hipocondrio izquierdo, se sospecha de enterocolitis. Se maneja al paciente con NPO y realización de enemas. Se mantiene pendiente el hemocultivo y se agregan cultivos de herida de pared abdominal.

El día 21 de agosto, se realiza colocación de vía central + laparotomía + entero lisis + confección de colostomía.

Dentro de los hallazgos operatorios, se confirma infección de herida de colostomía previa umbilicada y adherencias inter-asas hacia colon izquierdo (Imagen # 1), se envía cultivo de muestra de absceso de herida. Se agrega al tratamiento meropenem dado reporte preliminar de hemocultivo y de cultivo de herida crecimiento de bacilos Gram negativos y filgrastina el cual es un estimulante de colonias de granulocitos tóxico a nivel de herida de colostomía, ya que las lesiones a nivel de esta zona no han tenido mejora.

Paciente con pronóstico reservado con cuadro de sepsis tardía de foco digestivo, se mantiene en aislamiento. Cumple 21 días de metronidazol, y se mantiene con vancomicina y meropenem ante la confirmación de crecimiento en los hemocultivos, en los cultivos herida de pared abdominal y en muestra de absceso de herida quirúrgica de *Klebsiella pneumoniae* BLEE (Tabla # 6).

Se inicia el trámite para conseguir Ustekinumab, anticuerpo monoclonal para tratamiento de herida de colostomía.

El día 27 de agosto se nota el desarrollo de absceso pequeño en miembro inferior derecho (Imagen # 2). Paciente se presenta hipo activo, se evidencia leucocitosis con neutrofilia marcados, incremento en la proteína C reactiva (PCR), Hemoglobina (Hb) de 8.8 g/dL y Hematocrito (Hcto) de 25.4%, por lo que se decide transfusión de paquetes globulares. Se realizan nuevos exámenes de control (Tabla # 4 y 5). Se mantiene con SNG, ahora cerrada y continuar con los cuidados de colostomía, los bordes de la colostomía tienen mejor aspecto, sin signos de infección y herida ano rectal abierta, sin signos de infección. Paciente tolera adecuadamente SNG cerrada, se realiza radiografía de abdomen de control en la cual no se evidencia asas distendidas y patrón gaseoso de mejor aspecto, por lo cual se inicia alimentación enteral, con la cual presenta buena tolerancia.

El primero de septiembre el absceso a nivel de dorso de pie y tobillo derecho presenta **drenaje supurativo**, por lo que se procede a limpieza y extracción de material purulento, sin embargo esta muestra no se envía a análisis citológico.

El día 3 de septiembre, el paciente se mantiene con buena evolución general pero se observa eritema a nivel de fijación de vía central.

El día 7 de septiembre durante curación de colostomía, se nota la presencia de **fistula entero cutánea** alrededor de ostomía, dirigida de bajo gasto. La piel alrededor con bordes afrontados sin signos de infección.

Se observa depósitos blancos en mucosa oral, estimando candidiasis oral, se inicia nistatina tópica cada 6 horas el 9 de septiembre. Se mantiene la terapia antibiótica hasta el día 11 de septiembre, al cumplir 21 días. Al día siguiente se retira el catéter venoso central, y se inicia el antibiótico profiláctico necesario por la patología de deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 que presenta el paciente, el antibiótico usado es trimetoprim/sulfametoxazol.

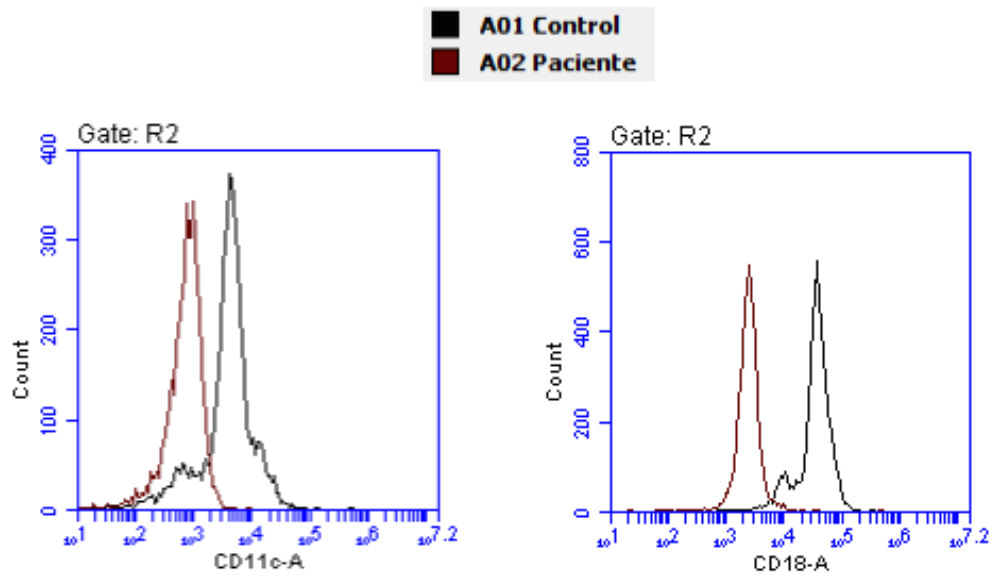
Se realiza cierre de la fistula entero cutánea, la cual presenta salida de material fecal, con sutura. El día 14 de septiembre nuevamente se evidencia formación de absceso en cara interna de muslo derecho, se realiza drenaje y se utiliza ácido fusídico tópico como antibiótico tópico.

Con evolución adecuada, sin soporte de oxígeno, con alimentación enteral adecuada, hemodinámicamente estable, heridas en mejores condiciones sin signos de infección, inicio de cicatrización en región peri anal, el paciente es dado de alta el día 20 de septiembre 2017, con el plan de control por consulta externa planificación de cierre de colostomía dentro de los 6 meses próximos y medicación a base de:

- Trimetoprim/sulfametoxazol
- Ácido fusídico tópico
- Filgastrim en región de colostomía.

Los tramites para trasplante de células hematopoyéticas continúan en proceso, mientras se envía al paciente con medidas estrictas de prevención de infecciones, signos de alarma y controles por consulta externa.

**Figura # 2.** Resultados de Citometría de flujo muestra de sangre periférica del paciente.



**Imagen # 1.** Herida de colostomía previa.



**Imagen # 2.** Absceso formado a nivel de tobillo de miembro inferior derecho de paciente.



**Tabla # 4.** Consolidado de exámenes de laboratorio del paciente.



Fecha		Valor	Valor de Referencia
8/8/17	<b>Leucocitos</b>	<b>35120</b>	<b>6000 - 26000 /mm3</b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>24127</b>	<b>1000 - 20000/mm3</b>
	Linfocitos	7024	2000 - 11000/mm3
	<b>Monocitos</b>	<b>2423</b>	<b>80 - 880/mm3</b>
	<b>Eosinófilos</b>	<b>773</b>	<b>40 - 550/mm3</b>
	<b>Basófilos</b>	<b>246</b>	<b>0 - 110/mm3</b>
	<b>Granulocitos inmaduros</b>	<b>1.5</b>	<b>0 - 0.5%</b>
	Hemoglobina (Hb)	15.6	15 - 24.6 g/dL
	Hematocrito (Hcto)	42.5	46 - 80%
	Volumen corpuscular medio (VCM)	97	94 - 150 fl
	Plaquetas	235 000	150000 - 400000/mm3
	Observaciones	Metamielocitos 01%. Cayados 02%	
	<b>PCR</b>	<b>12.5</b>	<b>0 - 10 mg/L</b>
	PCT	0.34	Negativo: <1 0.05 ng/mL. Bajo riesgo sepsis < 0.5ng/mL. Moderado riesgo 0.5 - 2 ng/mL. Alto riesgo > 2 ng/mL
	Sodio (Na)	141	132 -145 meq/L
	Potasio (K)	4.8	3.6 - 6.1 meq/L
	<b>Bilirrubina neonatal</b>	<b>12.3</b>	<b>1 - 10.5 mg/dL</b>
	Bilirrubina directa	0.01	0 - 0.6 mg/dL
	<b>Bilirrubina Indirecta</b>	<b>12.29</b>	<b>0.6 - 10.5 mg/dL</b>
10/8/17			
	<b>Leucocitos</b>	<b>39670</b>	<b>5000 - 21000 /mm3</b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>27610</b>	<b>1000 - 20000/mm3</b>
	Linfocitos	7617	2000 - 11000/mm3
	<b>Monocitos</b>	<b>2777</b>	<b>80 - 880/mm3</b>
	<b>Eosinófilos</b>	<b>635</b>	<b>40 - 550/mm3</b>
	Basófilos	79	0 - 110/mm3

	<b>Granulocitos inmaduros</b>	<b>2.4</b>	<b>0 - 0.5%</b>
	Hemoglobina (Hb)	14.4	15 - 24.6 g/dL
	Hematocrito (Hcto)	39.4	46 - 80%
	VCM	95.2	94 - 150 fl
	Plaquetas	366 000	150000 - 400000/mm3
	Observaciones	Ocasionales eritroblastos. Cayados 3%	
	<b>PCR</b>	<b>15.9</b>	<b>0 - 10 mg/L</b>
	<b>Tiempo de protrombina</b>	<b>12.3</b>	<b>9.9 - 11.8 seg</b>
	INR	1.18	0.8 - 1.2
	<b>TTP</b>	<b>41.7</b>	<b>23.4 - 36.2 seg</b>
<b>14/8/17</b>			
	<b>Leucocitos</b>	<b>75240</b>	<b>5000 - 21000 /mm3</b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>54699</b>	<b>1000 - 20000/mm3</b>
	Linfocitos	10233	2000 - 11000/mm3
	<b>Monocitos</b>	<b>5116</b>	<b>80 - 880/mm3</b>
	<b>Eosinófilos</b>	<b>1279</b>	<b>40 - 550/mm3</b>
	Basófilos	677	0 - 110/mm3
	<b>Granulocitos inmaduros</b>	<b>4.3</b>	<b>0 - 0.5%</b>
	<b>Hemoglobina (Hb)</b>	<b>13.4</b>	<b>15 - 24.6 g/dL</b>
	<b>Hematocrito (Hcto)</b>	<b>37.1</b>	<b>46 - 80%</b>
	VCM	95.1	94 - 150 fl
	<b>Plaquetas</b>	<b>539 000</b>	<b>150000 - 400000/mm3</b>

	<b>Observaciones</b>	<b>Cayados 3%. Presencia de anistocitosis. Presencia de células Diana, equinocitos y esquistocitos. Neutrófilos hipersegmentados &gt;= 6 lóbulos.</b>	
	<b>PCR</b>	<b>76.9</b>	<b>0 - 10 mg/L</b>
	PCT	0.44	Negativo: < 0.05 ng/mL. Bajo riesgo sepsis < 0.5ng/mL. Moderado riesgo 0.5 - 2 ng/mL. Alto riesgo > 2 ng/mL
	Sodio (Na)	144	132 -145 meq/L
	Potasio (K)	6.1	3.6 - 6.1 meq/L
<b>17/8/17</b>			
	<b>Leucocitos</b>	<b>82820</b>	<b>5000 - 21000 /mm3</b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>67084</b>	<b>1000 - 20000/mm3</b>
	Linfocitos	9027	2000 - 11000/mm3
	<b>Monocitos</b>	<b>4969</b>	<b>80 - 880/mm3</b>
	<b>Eosinófilos</b>	<b>828</b>	<b>40 - 550/mm3</b>
	Basófilos	497	0 - 110/mm3
	<b>Granulocitos inmaduros</b>	<b>0.5</b>	<b>0 - 0.5%</b>
	Hemoglobina (Hb)	12.7	15 - 24.6 g/dL
	Hematocrito (Hcto)	35.3	46 - 80%
	VCM	95.1	94 - 150 fl
	Plaquetas	529 000	150000 - 400000/mm3
	<b>Observaciones</b>	<b>Presencia de Anisocitosis</b>	
<b>19/8/17</b>			

	<b>Leucocitos</b>	<b>89930</b>	<b>5000 - 20000 /mm3</b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>71944</b>	<b>1000 - 20000/mm3</b>
	Linfocitos	8993	2000 - 11000/mm3
	<b>Monocitos</b>	<b>4496</b>	<b>80 - 880/mm3</b>
	<b>Eosinófilos</b>	<b>899</b>	<b>40 - 550/mm3</b>
	<b>Basófilos</b>	<b>899</b>	<b>0 - 110/mm3</b>
	<b>Granulocitos inmaduros</b>	<b>3</b>	<b>0 - 0.5%</b>
	<b>Hemoglobina (Hb)</b>	<b>11.9</b>	<b>13 - 19.5 g/dL</b>
	<b>Hematocrito (Hcto)</b>	<b>34</b>	<b>40 - 65%</b>
	VCM	96.6	84 - 128 fl
	Plaquetas	600 000	150000 - 400000/mm3
	Observaciones	Cayados: 3%	
	<b>PCR</b>	<b>184.5</b>	<b>0 - 10 mg/L</b>
	<b>PCT</b>	<b>1.18</b>	Negativo: < 0.05 ng/mL. Bajo riesgo sepsis < 0.5ng/mL. Moderado riesgo 0.5 - 2 ng/mL. Alto riesgo > 2 ng/mL
	Sodio (Na)	142	132 -145 meq/L
	Potasio (K)	5.2	3.6 - 6.1 meq/L
	Creatinina	0.5	0.25 - 0.9 mg/dL
	AST	10	0 - 85 U/L
	ALT	12	5 - 60 U/L
	Calcio iónico	1.54	1 - 1.3 mmol/L
<b>23/8/17</b>			
	<b>Leucocitos</b>	<b>107170</b>	<b>5000 - 20000 /mm3</b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>87236</b>	<b>1000 - 20000/mm3</b>
	Linfocitos	9645	2000 - 11000/mm3
	<b>Monocitos</b>	<b>3751</b>	<b>80 - 880/mm3</b>
	<b>Eosinófilos</b>	<b>643</b>	<b>40 - 550/mm3</b>
	<b>Basófilos</b>	<b>2036</b>	<b>0 - 110/mm3</b>
	<b>Granulocitos inmaduros</b>	<b>3.6</b>	<b>0 - 0.5%</b>

	<b>Hemoglobina (Hb)</b>	<b>9.6</b>	<b>13 - 19.5 g/dL</b>
	<b>Hematocrito (Hcto)</b>	<b>26.6</b>	<b>40 - 65%</b>
	VCM	94.7	84 - 128 fl
	<b>Plaquetas</b>	<b>88 000</b>	<b>150000 - 400000/mm3</b>
	Observaciones	Cayados: 02%. Segmentados:67%L infocitos:27%. Monocitos: 04%	
	<b>PCR</b>	<b>181.7</b>	<b>0 - 10 mg/L</b>
	Sodio (Na)	142	132 -145 meq/L
	Potasio (K)	3.9	3.6 - 6.1 meq/L
	Cloro	108	98 -115 meq/L
	Bilirrubina neonatal	0.9	1 - 10.5 mg/dL
	Bilirrubina directa	0.01	0 - 0.6 mg/dL
	Bilirrubina Indirecta	0.89	0.6 - 10.5 mg/dL
	Urea	17	5 - 41 mg/dL
	BUN	8	4 - 20 mg/dL
	Creatinina	0.4	0.25 - 0.9 mg/dL
	AST	18	0 - 85 U/L
	ALT	13	5 - 60 U/L
	Fosfatasa Alcalina	299	117 - 400 U/L
	LDH	372 U/L	
	Magnesio	2.1	1.4 - 2.3 mg/dL
	Calcio iónico	1.45	1 - 1.3 mmol/L
	Fósforo	4.6	3 - 8 mg/dL
	<b>Proteínas totales</b>	<b>4</b>	<b>6.3 - 8.2 g/dL</b>
	<b>Albúmina</b>	<b>1.8</b>	<b>3.5 - 5 g/dL</b>
	Globulina	2.2	1.5 - 3 g/dL
<b>27/8/17</b>			
	<b>Leucocitos</b>	<b>149170</b>	<b>5000 - 20000 /mm3</b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>102778</b>	<b>1000 - 20000/mm3</b>
	<b>Linfocitos</b>	<b>18795</b>	<b>2000 - 11000/mm3</b>

	<b>Monocitos</b>	<b>7160</b>	<b>80 - 880/mm<sup>3</sup></b>
	<b>Eosinófilos</b>	<b>1343</b>	<b>40 - 550/mm<sup>3</sup></b>
	<b>Basófilos</b>	<b>2387</b>	<b>0 - 110/mm<sup>3</sup></b>
	<b>Granulocitos inmaduros</b>	<b>11.20</b>	<b>0 - 0.5%</b>
	<b>Hemoglobina (Hb)</b>	<b>8.8</b>	<b>13 - 19.5 g/dL</b>
	<b>Hematocrito (Hcto)</b>	<b>25.4</b>	<b>40 - 65%</b>
	VCM	95.8	94 - 150 fl
	<b>Plaquetas</b>	<b>451000</b>	<b>150000 - 400000/mm<sup>3</sup></b>
	Observaciones	Mielocitos:7%, Metamielocitos:7%. Cayados: 8%. Segmentados:70% Linfocitos:7%. Monocitos:2%. Presencia de linfocitos atípicos.	
	<b>PCR</b>	<b>151.5</b>	<b>0 - 10 mg/L</b>
	PCT	0.56	Negativo: < 0.05 ng/mL. Bajo riesgo sepsis < 0.5ng/mL. Moderado riesgo 0.5 - 2 ng/mL. Alto riesgo > 2 ng/mL
<b>1/9/17</b>			
	<b>Leucocitos</b>	<b>127340</b>	<b>5000 - 20000 /mm<sup>3</sup></b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>88883</b>	<b>1000 - 20000/mm<sup>3</sup></b>
	<b>Linfocitos</b>	<b>13753</b>	<b>2000 - 11000/mm<sup>3</sup></b>
	<b>Monocitos</b>	<b>4966</b>	<b>80 - 880/mm<sup>3</sup></b>
	<b>Eosinófilos</b>	<b>2037</b>	<b>40 - 550/mm<sup>3</sup></b>
	<b>Basófilos</b>	<b>1146</b>	<b>0 - 110/mm<sup>3</sup></b>
	<b>Granulocitos inmaduros</b>	<b>13</b>	<b>0 - 0.5%</b>
	Hemoglobina (Hb)	12	13 - 19.5 g/dL
	Hematocrito (Hcto)	35	40 - 65%

	VCM	89.7	84 - 128 fl
	<b>Plaquetas</b>	<b>543000</b>	<b>150000 - 400000/mm3</b>
	Observaciones	Cayados:4%. Metamielocitos: 3%. Mielocitos: 2%. <b>Presencia de Anisocitosis.</b> <b>Ligera Policromasia.</b> <b>Ligera granulación tóxica en serie mieloide.</b> <b>Neutrófilos Híper segmentados.</b>	
	<b>PCR</b>	<b>65.2</b>	<b>0 - 10 mg/L</b>
	Creatinina	0.4	0.25 - 0.9 mg/dL
	AST	43	0 - 85 U/L
	ALT	33	5 - 60 U/L
	<b>Fosfatasa Alcalina</b>	<b>764</b>	<b>117 - 400 U/L</b>
<b>12/9/17</b>			
	<b>Leucocitos</b>	<b>77140</b>	<b>5000 - 19000 /mm3</b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>52455</b>	<b>1000 - 20000/mm3</b>
	Linfocitos	11648	2000 - 11000/mm3
	<b>Monocitos</b>	<b>4860</b>	<b>80 - 880/mm3</b>
	<b>Eosinófilos</b>	<b>1157</b>	<b>40 - 550/mm3</b>
	<b>Basófilos</b>	<b>231</b>	<b>0 - 110/mm3</b>
	<b>Granulocitos inmaduros</b>	<b>8.8</b>	<b>0 - 0.5%</b>
	<b>Hemoglobina (Hb)</b>	<b>9.1</b>	<b>13 - 19.5 g/dL</b>
	<b>Hematocrito (Hcto)</b>	<b>27.4</b>	<b>40 - 65%</b>
	VCM	91.6	94 - 150 fl
	<b>Plaquetas</b>	<b>525000</b>	<b>150000 - 400000/mm3</b>

Observaciones	Metamielocitos: 01%. Cayados:04%. Neutrófilos:74%. Linfocitos:16%. Monocitos: 05%.	
<b>PCR</b>	<b>141.10</b>	<b>0 - 10 mg/L</b>
PCT	0.36	Negativo:0.05 ng/mL. Bajo 0.5ng/mL. Moderado 0.5 - 2 ng/mL. Alto > 2 ng/mL

**Tabla #5.** Variación en los Leucocitos y neutrófilos.

Fecha		Valor	Valor de Referencia
8/8/17	Leucocitos	35120	6000 - 26000 /mm <sup>3</sup>
	Neutrófilos	24127	1000 - 20000/mm <sup>3</sup>
10/8/17	Leucocitos	39670	5000 - 21000 /mm <sup>3</sup>
	Neutrófilos	27610	1000 - 20000/mm <sup>3</sup>
14/8/17	Leucocitos	75240	5000 - 21000 /mm <sup>3</sup>
	Neutrófilos	54699	1000 - 20000/mm <sup>3</sup>
17/8/17	Leucocitos	82820	5000 - 21000 /mm <sup>3</sup>
	Neutrófilos	67084	1000 - 20000/mm <sup>3</sup>
23/8/17	Leucocitos	107170	5000 - 20000 /mm <sup>3</sup>
	Neutrófilos	87236	1000 - 20000/mm <sup>3</sup>
<b>27/8/17</b>	<b>Leucocitos</b>	<b>149170</b>	<b>5000 - 20000 /mm<sup>3</sup></b>
	<b>Neutrófilos</b>	<b>102778</b>	<b>1000 - 20000/mm<sup>3</sup></b>
1/9/17	Leucocitos	127340	5000 - 20000 /mm <sup>3</sup>
	Neutrófilos	88883	1000 - 20000/mm <sup>3</sup>
12/9/17	Leucocitos	77140	5000 - 19000 /mm <sup>3</sup>
	Neutrófilos	52455	1000 - 20000/mm <sup>3</sup>



Tabla # 6. Resultados de cultivos realizados al paciente.

Fecha	Fuente de la muestra	Resultado Tinción Gram	Microorganismo identificado	Antibiograma
4/8/17	Hemocultivo	Sin desarrollo tras 5 días de incubación.		
	Coprocultivo	Sin desarrollo tras 48 horas de incubación.		
19/8/17	Hemocultivo		<i>Klebsiella pneumoniae (BLEE)</i>	Sensible: amikacina, imipenem, meropenem, ertapenem. Resistente: Gentamicina.
20/8/17	Herida de pared abdominal		<i>Klebsiella pneumoniae (BLEE)</i>	Sensible: amikacina, imipenem, meropenem, ertapenem. Resistente: Gentamicina. Intermedio: PIP/TAZ
21/8/17	Absceso de herida quirúrgica	Células epiteliales: 0-1/campo. Leucocitos: 20-30/campo. Bacilos Gram Negativos: ++	<i>Klebsiella pneumoniae (BLEE)</i>	Sensible: amikacina, imipenem, meropenem, ertapenem. Resistente: Gentamicina.
27/8/17	Hemocultivo	Sin desarrollo tras 5 días de incubación.		

### 3. Lista de problemas:

Tabla # 7. Lista de problemas:

Paciente Masculino Neonato			
Nº	Fecha	Problema	Activo/Pasivo
1		Madre: Gestas: 5/ Abortos: 1, Hijos muertos: 3/ Hijos vivos: 1	
2		Antecedente de Diabetes gestacional en la madre	A
3	3 - 20 de agosto 2017	Cesárea Programada	P
4		Ano imperforado + fistula recto perineal	A
5		Comunicación inter auricular - conducto arterioso permeable (función biventricular normal)	P
6		Retraso de caída de cordón umbilical > 15 días	A
7		Ictericia	A
8		Leucocitosis - neutrofilia	A
9		Dehiscencia de suturas + mala cicatrización de heridas	A
10		Sepsis por <i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	A
11		Sospecha de Enterocolitis	A
12		Infección de heridas por <i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	A
13		Absceso con drenaje supurativo en tobillo derecho y en muslo derecho	A
14		Anemia	A
15		Fistula entero cutánea	A
16		Candidiasis Oral	A

### 4. Análisis:

Paciente masculino neonato, quién se presenta con cuadro inicial de ano imperforado más fistula recto perineal, es transferido al Hospital de los Valles para valoración por especialidad y tratamiento quirúrgico. Dentro de sus antecedentes fue una gestación complicada con diabetes gestacional, el peso del paciente se encuentra en el percentil 90, no presenta mayores complicaciones como hipoglicemia. Es producto de quinta gesta, teniendo patologías importantes en sus hermanos (fallecidos), una de ellas recibiendo el

diagnóstico de deficiencia de adhesión leucocitaria, 13 años atrás. Los padres no reportan compartir consanguinidad.

Con la presentación inicial del paciente, es necesario realizar exámenes complementarios para descartar la asociación de VACTERL, esta incluye anomalías vertebrales, atresia anal, defectos cardiacos, fistula traqueo- esofágica, defectos renales y defectos de las extremidades, pocos pacientes pueden presentar también anemia de Fanconi (Bacino, 2017). Esta asociación corresponde a un defecto de nacimiento sea por una anomalía genética o exposición ambiental, a pesar de que la etiología de base no se conoce. Ocurre en alrededor de 2 a 4% de los nacimientos vivos (Bacino, 2017). En el paciente se realiza radiografías de tórax, abdomen y columna con lo que se descarta anomalías vertebrales, presencia de fistulas traqueo – esofágicas también se pudo descartar esto con la colocación de la sonda nasogástrica, el paciente no presenta defectos en las extremidades y tampoco renales. Con el eco cardiograma realizado se identifica la presencia de comunicación interauricular y conducto arterioso permeable, sin embargo con valoración por cardiología se descarta que provoquen repercusiones importantes y no se requiere mayor intervención.

Durante su hospitalización el paciente presenta varios episodios de dehiscencia de suturas, mala cicatrización de heridas, caída tardía del cordón umbilical (mayor a 15 días) y marcada leucocitosis con neutrofilia persistente. De esta manera se empieza a sospechar de inmunodeficiencia primaria, entre estas **la deficiencia de adhesión leucocitario tipo 1 y la hiperadhesión de leucocitos**, por lo que se realizan exámenes complementarios. Dados los exámenes de laboratorio que se encontraron en el paciente, es necesario descartar una y la presencia de una reacción leucemoide, se descarta otras patologías importantes que la pueden causar.

El paciente desarrolla abscesos cutáneos en miembro inferior derecho y absceso en sitio de herida de colostomía, con desarrollo de sepsis tardía por organismo multirresistente, por lo tanto la **enfermedad granulomatosa crónica** debe ser de igual manera tomada a consideración. Dado que el paciente presenta una patología como la descrita anteriormente, se lo mantiene con terapia de soporte como lo es el filgastrim para ayudar a la cicatrización y manejo de heridas que no cicatrizan y pueden infectarse, con moderada mejoría de las heridas del paciente. De igual manera se lo mantiene con antibiótico profiláctico hasta que se pueda conseguir la realización de trasplante de células hematopoyéticas.

## 5. *Diagnósticos Diferenciales:*

- a. Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 (LAD – 1)
- b. Otros síndromes de defectos en la adhesión de neutrófilos
  - i. LAD 2 y LAD 3
  - ii. Deficiencia de Rac2
  - iii. Expresión anormal de selectina-E
  - iv. Hiperadhesión leucocitaria
- c. Reacción leucemoide – Leucemia mielógena crónica (CML)
- d. Enfermedad granulomatosa crónica.

### a. **Deficiencia de Adhesión Leucocitaria tipo 1 (LAD – 1)**

La deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD) es una inmunodeficiencia primaria, rara, en la cual hay una falla en la expresión o función de CD18, que es la unidad común de la subunidad beta 2 de la familia de las integrinas (Nervi, et.al. 2016). Es un síndrome con herencia autosómica recesiva, se han descrito menos de 400 casos en la literatura médica actualmente, el 75% de estos casos reportados representan la forma severa del síndrome, no se ha reportado predisposición por ninguna etnia ni sexo (Nervi, et.al. 2016).

Se describen 3 tipos de LAD, LAD I, donde el defecto o deficiencia es en la familia de las integrinas beta-2, LAD II, en el cual los ligandos carbohidratos fucosilados para selectinas están ausentes, y LAD III, aquella donde hay un defecto en la activación de todas las beta integrinas (1, 2 y 3) (Etzioni, A. 2017).

El LAD tipo I se divide en su forma leve a moderada y severa, en la última, la mayoría de los pacientes fallecen dentro del primer año de vida, los criterios de diagnóstico fueron descritos en 1999, y a pesar de esto los reportes de caso de esta patología son limitados (Etzioni, A. 2017). Su incidencia es de **1 en 10 millón nacidos vivos según Rezaei, 2008** o se describe con una incidencia de 1 en cada millón de nacidos vivos (Etzioni, A, 2017). y existen varios reportes de caso en India y países Árabes hallados en PubMed, y dos casos reportados en América Latina, los dos en Chile pero ninguno en Ecuador, el motivo que se encuentra para que la mayoría de casos sean reportados en estos lugares es por la alta incidencia de consanguinidad que se da. Dada la baja incidencia de esta inmunodeficiencia pocos profesionales de la salud se encuentran familiarizados y pueden identificarla de manera inicial.

En términos generales esta alteración en CD18 afecta el proceso de migración celular desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos, que se necesita para dar una respuesta inflamatoria en los tejidos que están sufriendo una lesión o infección. La interacción entre los leucocitos y el endotelio es un proceso dinámico que tiene varios pasos, y que se encuentra regulado por varias moléculas (Etzioni, A. 2017). Éstas son las moléculas de adhesión, de las cuales hay 3 familias (figura # 3).

**Figura # 3.** Familias de las Moléculas de adhesión (Etzioni, A. 2017):

Adhesion molecules in leukocyte migration	
Adhesion molecule	Cellular expression for leukocyte migration
<b>Integrins</b>	
LFA-1 (CD11a/CD18b)	Present on lymphocytes
Mac-1 (CR3, CD11b/CD18b)	Present on neutrophils and monocytes
gp 150/95 (CD11c/CD18b)	Present on neutrophils and monocytes
VLA-4 (very late antigen-4)	Present on lymphocytes, monocytes, and eosinophils
<b>Immunoglobulin superfamily</b>	
ICAM-1	Low level constitutive endothelial cell expression
	Increased endothelial cell expression with stimulation
ICAM-2	High level constitutive endothelial cell expression
	No increase with stimulation
VCAM-1	No constitutive endothelial cell expression
	Increased endothelial cell expression with stimulation
<b>Selectins</b>	
P-selectin	Platelet and endothelial cell surface expression after stimulation
E-selectin	Exclusively expressed on stimulated endothelial cells
L-selectin	Constitutively expressed on neutrophils, monocytes, and a T cell subset
	Shed from neutrophils after stimulation with chemoattractants

LFA-1: lymphocyte function associated antigen-1; CD: cluster of differentiation; Mac-1: macrophage antigen-1, also known as CD11b/CD18; CR: complement receptor; gp: glycoprotein; VLA-4: very late antigen-4; ICAM: intracellular adhesion molecule; VCAM: vascular cell adhesion molecule.

UpToDate®

Actuando en orden, primero la familia de las selectinas que se encargan de enlentecer a los glóbulos blancos, acercarlos hacia la superficie endotelial y realizar el rodamiento, estas se expresan en los leucocitos, y en el endotelio. Se unen a los ligandos de selectina como Sialyl Lewis X (SleX) y el PSGL-1 que se expresa en la mayoría de los leucocitos (Etzioni, A. 2017). Posteriormente las integrinas que se localizan en los leucocitos contribuyen también al rodamiento pero principalmente se encargan de la adhesión de las

células en el endotelio vascular, los ligandos para las integrinas corresponden a la superfamilia de inmunoglobulinas. Por último esta superfamilia realiza una adhesión firme y la extravasación de las células inflamatorias (Etzioni, A. 2017).

Las integrinas son heterodímeros de asociación covalente de cadenas de proteínas alfa y beta. Las subclases beta 1 y beta 2, son aquellas responsables de la migración de los leucocitos. Las integrinas beta 2 comparten la subunidad (CD18) común y difieren las cadenas alfa, por lo que se reconocen (Etzioni, A. 2017):

- Antígeno asociado a la función linfocitaria 1 (LFA-1, por sus siglas en inglés); CD11a/CD18.
- Antígeno de macrófagos-1 (MAC-1); CD11b/CD18. Estos son expresados en las células de la línea mieloide y funcionan como receptores de iC3b, por lo tanto reconocen microorganismos opsonizados de manera normal (Nervi, et.al. 2016).
- gp150.95; CD11c/CD18. Se expresa en células de la línea mieloide y también en las células NK (Nervi, et.al. 2016).

Las mutaciones en LAD 1, se encuentran en el gen *ITGB2*, el cual es el que codifica para las integrinas beta 2, este gen está localizado en la posición 22q22.3 (van de Vijver, et.al. 2012). Estas mutaciones pueden ser mutaciones puntuales con sustitución de un solo amino ácido, defecto del empalme de genes o “splicing”, alteración en la expresión de mRNA de CD18 (Etzioni, A. 2017), todas estas llevan a ausencia o expresión disminuida de integrina beta 2, pero también puede haber expresión normal con integrina beta 2 no funcionante. En el estudio de van de Vijver, el último en el 2012, describe 201 mutaciones identificadas (86 mutaciones nuevas) responsables de LAD 1. Existe una forma variante de la enfermedad que se describe en 3 pacientes de edad adulta, en ellos un grupo de células T citotóxicas expresan CD18 normal, la cual se da por una mutación en uno de estos alelos, se trata de un mosaicismo somático, que se asocia a un fenotipo menos severo, pero todos los pacientes presentan enfermedad inflamatoria intestinal (Etzioni, A. 2017). Existen varios estudios reportando la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal y deficiencia de adhesión leucocitaria, dada la presentación clínica de nuestro paciente esto será analizado más adelante.

Como se puede observar en la tabla # 8, CD18 se encuentra presente en neutrófilos, monocitos y también linfocitos, por lo que la función de las células T se ve afectada, contribuyendo a la severidad de la inmunodeficiencia. LFA – 1 o CD11a/CD18 la integrina expresada en los linfocitos, interviene en la movilización de estas células por

medio de su adhesión al endotelio, también tiene papel en la interacción con las células presentadoras de antígeno y por último en la función de las células T citotóxicas (Nervi, et.al. 2016).

En cuanto a la presentación clínica de LAD 1, es muy característica, como se puede observar en la tabla # 8.

**Tabla # 8.** Presentación clínica característica de LAD tipo 1.

<b>Caída retardada del cordón umbilical y alteración de la cicatrización de heridas.</b>	Se define un retraso en la caída del cordón umbilical cuando es > 15 días (entre 3-45 días con una media de 10 días). Es característico de LAD 1. Sin embargo se lo ha visto en el síndrome de hiperadhesión de leucocitos. Se lo puede ver en pacientes sanos y la diferencia está en la leucocitosis.
<b>Infecciones recurrentes principalmente en piel y mucosas.</b>	Piel, tracto respiratorio, gastro-intestinal (onfalitis), peri-rectal, sepsis bacteriana, las infecciones frecuentemente son por <i>Staphylococcus aureus</i> y bacilos Gram negativos (como en nuestro paciente). Infecciones por hongos también son frecuentes, usualmente <i>Candida albicans</i> . Las infecciones cutáneas pueden sufrir necrosis y formar ulceraciones que no cicatrizan por lo cual es necesario evaluar pioderma gangrenoso.
<b>Periodontitis</b>	Se presenta al sobrevivir la infancia, como gingivitis severa y periodontitis, puede haber pérdida completa de los dientes en la edad adulta y adolescencia. Se trata de una respuesta hiperinflamatoria a los microorganismos orales.

<b>Ausencia de formación de pus</b>	La ausencia de pus en los sitios de infección son característicos de LAD 1, la biopsia de las lesiones demuestran ausencia de neutrófilos.
<b>Anormalidades en los exámenes de laboratorio</b>	Leucocitosis con neutrofilia moderada se observa en ausencia de infección. Con infección leucocitosis de 5 a 20 veces lo normal o $\geq 100.000/\text{mL}$ puede encontrarse. Típicamente la neutrofilia se acompaña de linfocitosis y las bandas o formas inmaduras son poco comunes. Los neutrófilos pueden presentar vacuolas y granulación tóxica por la presencia de infección. Biopsias de tejido infectado muestra infiltrado inflamatorio sin neutrófilos. En los exámenes del paciente se observa incremento en los monocitos los cuales expresan las mismas integrinas.
<b>Meningitis aséptica, síndromes como Croup, tiflitis bacteriana y perforación intestinal.</b>	Pueden presentarse con menor frecuencia.

---

(Etzioni, A. 2017). (Nervi, et.al. 2016).

El diagnóstico debe ser considerado en cualquier infante, sea hombre o mujer, que presente características clínicas y de laboratorio como las mencionadas, las características clínicas como se mencionó fueron publicadas en 1999 (Etzioni, A. 2017), y se presentan en la tabla # 9.



**Tabla # 9.** Criterios diagnósticos para LAD tipo 1.

<b>Diagnóstico definitivo*</b>	Paciente masculino o femenino que presente intensa disminución en la expresión de CD18 en los neutrófilos (< 5% de lo normal) y uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mutación en el gen de la integrina beta 2.</li> <li>2. Ausencia del mRNA de la integrina beta 2 en los leucocitos</li> </ol>
<b>Diagnóstico probable*</b>	Paciente masculino o femenino con defecto en la expresión de CD18 en los leucocitos (< 5% de lo normal) y todos los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones recurrentes o persistentes bacterianas o fúngicas.</li> <li>2. Leucocitosis (<math>&gt; 25,000/\text{mm}^3</math>).</li> <li>3. Caída tardía del cordón umbilical y/o mala cicatrización de heridas.</li> </ol>
<b>Diagnóstico posible*</b>	Infante con leucocitosis marcada ( $> 25,000/\text{mm}^3$ ) y uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones bacterianas recurrentes.</li> <li>2. Infección severa profunda.</li> <li>3. Ausencia de pus en los sitios de infección.</li> </ol>

\*Con diagnóstico definitivo o probable se asume mas de 98 y 85% de probabilidad respectivamente, de que en 20 años el diagnóstico será el mismo. Un diagnóstico posible son aquellos que tienen algunos pero no todas las características clínicas o de laboratorio de un desorden específico.

(Etzioni, A. 2017).

Con estos criterios diagnósticos y la información del paciente se obtiene un diagnóstico probable de deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 (LAD 1), no se otorga el diagnóstico definitivo ya que no se dispone de los análisis genéticos necesarios para identificar la mutación que presente el paciente. En la citometría de flujo realizada se

confirma la ausencia de expresión de CD18 y de CD11c. El siguiente paso es clasificar al LAD 1 en leve a moderado o severo, dependiendo del porcentaje de expresión de CD18.

- Deficiencia leve a moderada: Algo de expresión superficial de CD18, caracterizado entre 2 al 30% de lo normal, se manifiesta con fenotipo leve a moderado con infecciones menos severas y con supervivencia hasta la edad adulta (Etzioni, A. 2017).
- Deficiencia severa: Expresión indetectable superficial de CD18 o con < 2%, enfermedad que se presenta a muy temprana edad, con infecciones mas severas (Etzioni, A. 2017), llevando a muerte dentro del primer año de vida (Nervi, et.al. 2016).

El paciente descrito, presenta la forma severa del LAD tipo 1, dado el cuadro clínico y la ausencia de CD18 en la citometría de flujo, a pesar de que no se detalla el porcentaje exacto de expresión superficial.

Se confirma el diagnóstico mediante secuenciación del genoma del paciente e identificación de mutaciones en el gen *ITGB2*, resultado que se encuentra pendiente en el paciente.

## **b. Otros síndromes de defectos en la adhesión de neutrófilos**

### **i. Deficiencia de Adhesión leucocitaria tipo 2 (LAD – 2) y Deficiencia de Adhesión leucocitaria tipo 3 (LAD – 3).**

LAD – 2 es un desorden congénito de glicosilación tipo IIc, por mutaciones en el gen *SLC35C1*, el cual codifica para el transportador de GDP-fucosa tipo 1 (FUCT1), este defecto afecta a la fucosilación de los ligandos de carbohidratos en el estadio de transporte específico de fucosa al aparato de Golgi (Rezaei, et.al 2008). Los glucanos que se incorporan a la fucosa como el S<sub>Le</sub>x (CD15a) y el antígeno H (Bombay) en este caso no se expresan en las células mieloides (Etzioni, A 2017).

El defecto que se expresa es un defecto en el rodamiento de las células en el endotelio ya que las glucoproteínas glucosiladas son los ligandos de las selectinas, los neutrófilos no se unen a selectina P y E, pero hay diapédesis residual por las integrinas (Etzioni, A 2017). Las manifestaciones clínicas se caracterizan por infecciones como en LAD – 1, pero de menor severidad, los síntomas y signos más característicos en estos pacientes son el

retardo mental, microcefalia, atrofia cortical y estatura corta. No se encuentra caída tardía del cordón umbilical y la formación de pus es menor a lo normal pero no está ausente (Rezaei, et.al 2008). Los pacientes que viven hasta la edad adulta con este defecto presentan eventualmente manifestaciones metabólicas.

No se ha descrito más de 10 casos de LAD – 2. El diagnóstico se lo realiza con el cuadro clínico, leucocitosis, detección del grupo sanguíneo Bombay (ausencia de antígeno H) y ausencia de expresión de SLeX (CD15a). Por último para confirmar el diagnóstico se requiere de análisis de la secuencia de genes que codifican para el transportador de GDP-fucosa (Etzioni, A. 2017).

El LAD – 3 antes conocido como variante de LAD – 1, de igual manera se trata de una entidad rara autosómico recesivo, donde hay alteración de la activación de las integrinas. Se ha encontrado mutación en el gen del factor intercambiador del nucleótido de diacilglicerol guanina 1 (*CalDAG-GEF1*) asociada. Se han identificado menos de 30 pacientes con este desorden, la mayoría de origen Turco. El defecto a nivel molecular no se entiende completamente (Etzioni, A. 2017).

El fenotipo que se presenta, es infecciones recurrentes severas bacterianas, caída tardía del cordón umbilical, leucocitosis, fracturas similares a pacientes con osteoporosis, y disfunción en la agregación plaquetaria con diátesis hemorrágica, como hemorragia cerebral en el nacimiento, hematuria, melena y purpura de piel y mucosas (Etzioni, A. 2017).

## ii. Deficiencia de Rac2

La deficiencia de Rac 2 también llamada síndrome de inmunodeficiencia de neutrófilos, se caracteriza por una clínica muy similar a la de la deficiencia de adhesión leucocitaria, se la reporta en varios casos que se presentan con retraso del cordón umbilical, celulitis peri rectal, onfalitis, pobre formación de pus, mala cicatrización de heridas, asociada con leucocitosis marcada (Nervi, et.al. 2016). Rac 2 es un proteína de unión a guanosin trifosfato (GTP) o Rho- GTPasa, la cual es integral a la respuesta de los neutrófilos asociada a actina y a la generación de la oxidasa de NADPH (Nervi, et.al. 2016). Esta Rho-GTPasa es esencial para el rodamiento por medio de la selectina-L, el ensamblaje de actina-F, la quimiotaxis y como se mencionó la generación de superóxido en respuesta a agonistas (Etzioni, A. 2017).

Se ha identificado una mutación heterocigota dominante negativa en Rac 2, también hay casos reportados de deficiencia de Rac 2 con herencia autosómica recesiva (Etzioni, A. 2017).

Sin embargo la diferencia que se menciona con LAD tipo 1 es que en las biopsias realizadas en los pacientes reportados de las heridas hay número apropiado de neutrófilos, demostrando que el defecto principal no se encuentra en la migración de los neutrófilos si no que en su función. Tampoco hay descripción de alteración en el funcionamiento de otras líneas celulares como se da en LAD 1.

Existe mala movilización de los neutrófilos, pero al realizar citometría de flujo se evidencia que la expresión de CD11b y CD18 en estos pacientes es normal. Se ha identificado pérdida de la selectina de secreción de gránulos azurofílicos y el diagnóstico se lo puede realizar con Western blot, el cual demuestra disminución en el nivel de la proteína Rac2 en el citosol de los neutrófilos (Ambruso, et.al. 2000).

### **iii. Expresión anormal de selectina-E**

Se describe un caso en el cual un defecto en el sistema de las selectinas causa infecciones recurrentes severas con alteración en la formación de pus. La diferencia con LAD tipo 1 es que hay neutropenia moderada, sin embargo su respuesta a infección es adecuada. El diagnóstico se realiza con reducción en la expresión de selectina-E en los vasos sanguíneos, pero con niveles elevados de selectina-E circulante. El defecto de base se desconoce. Las manifestaciones clínicas descritas en este paciente son: onfalitis por *Pseudomona*, infecciones recurrentes de oído y de tracto urinario, infecciones de tejido blando y sepsis (Etzioni, A. 2017).

### **iv. Hiperadhesión leucocitaria**

Se ha reportado 1 caso de una paciente de 2 años con síndrome nefrótico, múltiples infecciones cutáneas con *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (MRSA), otitis media recurrente y otras infecciones del tracto respiratorio alto. Infección a nivel del cordón umbilical con retraso de la caída del cordón, eccema, diarrea crónica y retraso en el crecimiento. No se reporta consanguinidad en los padres. No se reporta mala cicatrización de las heridas (Simpson, et.al. 2013).

La hiperadhesión de los leucocitos, previene que estos alcancen los tejidos periféricos donde se está dando la infección o inflamación, por lo cual se explica que al realizar una biopsia de esófago de la paciente mínimo número de eosinófilos son hallados. No se conoce el mecanismo exacto de la hiperadhesión pero en ratones se observa expresión de LFA-1 activo consistentemente y más reactivo a estímulos (Simpson, et.al. 2013). No se reporta en la paciente leucocitosis marcada, este criterio sumado a una expresión adecuada de CD18 en la citometría de flujo nos ayuda a distinguirla de LAD 1.

### **c. Reacción leucemoide en el infante – Leucemia mielógena crónica.**

Los valores normales de leucocitos se encuentran entre 4400 a 11000/microL, siendo el 60% de estos neutrófilos maduros. Leucocitosis se define como 2 desviaciones estándar sobre la media, o un valor mayor a 11.000/microL. Se considera una reacción leucemoide o hiperleucocitosis cuando los valores exceden 50.000/microL y cuando la causa no es leucemia. De estas células la característica es que en sangre periférica se encuentra mielocitos, metamielocitos y pocas formas inmaduras (Coates, 2017).

La presencia de una reacción leucemoide no guía la etiología de base, las causas de esta pueden ser varias, como describe Sakka, et.al. en el *European journal of Internal Medicine* (2006):

1. Infecciones: como *Clostridium difficile*, *Shigellosis* severa, tuberculosis diseminada, entre otras.
2. Malignidad, siendo la principal a descartar una Leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés).
3. Carcinomas (pulmón, oro faríngea, gastro-intestinal, genito-urinaria).
4. Linfoma de Hodgkin.
5. Drogas y fármacos como epinefrina o corticoesteroides.
6. Factores de crecimiento hematopoyético recombinantes.
7. Hemorragia o hemólisis aguda .

En CML, en sangre periférica se observa leucocitosis con una media de células blancas de 100,000/microL, el diferencial muestra células de la serie de los neutrófilos, desde mieloblastos, alto número de mielocitos, neutrófilos segmentados hasta neutrófilos maduros, las formas inmaduras son menos del 2%, un hallazgo característico es el “hiato leucémico”, en el cual el porcentaje de mielocitos es mayor que el de formas más maduras

como los son los metamielocitos. Otro hallazgo es niveles bajos de fosfatasa alcalina leucocitaria, en contraste con niveles altos que se ve en la reacción leucemoide. Otro hallazgo presente en la reacción leucemoide que no se encuentra en CML, es la granulación tóxica en los neutrófilos, los cuales son indicativos de inflamación e infección, como se presenta en el paciente (Van Etten, 2017).

La CML predominantemente se presenta en edades entre 45 a 85 años, con el cromosoma filadelfia, gen de fusión BCR-ABL, obteniendo la presencia de este se puede dar el diagnóstico definitivo (Van Etten, 2017).

Los hallazgos del frotis de sangre periférica, hallazgos en el aspirado de médula ósea (MO) con hiperplasia granulocítica con adecuado patrón de maduración. En MO se puede encontrar también fibrosis en reticulina y vascularidad, islas eritroides reducidas en número y tamaño y megacariocitos de menor tamaño con núcleo hipolobulado. Estos hallazgos con el cromosoma filadelfia son característicos y diagnósticos de CML (Van Etten, 2017).

Simplemente por las características clínicas de la CML, y datos de laboratorio que nos guía a una reacción leucemoide, podemos descartar CML, y saber que el paciente presenta una reacción leucemoide, más probablemente por la infección que el paciente presentó, el resto de etiologías pueden ser descartadas simplemente por historia clínica y examen físico.

#### **d. Enfermedad granulomatosa crónica (CGD pos sus siglas in inglés).**

Se trata de una condición heterogénea, con formas autosómicas recesivas y ligado a X, en el cual el defecto se encuentra en la oxidasa de NADPH, complejo enzimático que causa la generación de superóxido y otras especies reactivas de oxígeno en las células fagocíticas, como los neutrófilos (Rosenzweig, et.al. 2017).

La manifestación clínica de esta enfermedad se puede dar desde una edad muy temprana hasta la edad adulta, caracterizada por:

- Infecciones severas recurrentes por bacterias y hongos, entre estas: neumonía (con formación de empiema y consolidaciones), abscesos (en piel, tejidos y órganos), adenitis supurativa, osteomielitis, bacteremia/fungemia e infecciones superficiales en la piel como impétigo o celulitis. Los agentes más comunes causantes de estas infecciones son:

- *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* y *Aspergillus*.
  - Formación de granulomas que afectan vísceras huecas como sistema gastrointestinal y genitourinario y también lesiones coreoretineales.
  - Manifestaciones gastrointestinales, con alta incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en estos pacientes.
  - Enfermedad respiratoria crónica, por infecciones recurrentes es común.
  - Ulceras aftosas recurrentes.
  - En piel, foto sensibilidad, lupus discoide, lesiones granulomatosas y vasculitis.
  - Dehiscencia de heridas quirúrgicas sin infección, con cicatrización lenta de heridas dejando cicatrices grandes.
- (Rosenzweig, et.al. 2017) (Rezaei, et.al. 2008).

Para el diagnóstico se requiere una historia de infecciones recurrentes severas, particularmente con los patógenos más asociados, no hay hallazgos al examen físico característicos, pero se puede encontrar dehiscencia de heridas, hepato-esplenomegalia, retraso en el crecimiento, diarrea y dolor abdominal, el conteo de leucocitos no se encuentran constantemente elevados en la ausencia de infección. Las pruebas diagnósticas se basan en medir la producción de superóxido, la manera más utilizada por su accesibilidad es la citometría de flujo basado en la oxidación con dihidrorodamina-123 (DHR), en la cual la producción de superóxido se verá disminuida y pruebas genéticas definitivas (Rezaei, et.al. 2008).

Esta enfermedad tiene una incidencia de 1 en 200,000 nacidos vivos, la mayoría de las mutaciones son ligadas a X, por lo tanto la mayoría de pacientes afectados son de sexo masculino, es común con la presencia de consanguinidad. Se puede presentar desde la infancia hasta la adultez tardía, pero la mayoría de pacientes presentan manifestaciones antes de los 5 años de edad, una media de edad de diagnóstico es de 2.5 a 3 años (Rosenzweig, et.al. 2017). Estos pacientes tienen un promedio de vida de hasta 40 años, la principal causa de muerte son infecciones fúngicas respiratorias, principalmente por *Aspergillus*. Se ha identificado que la sobrevida es mejor en la forma autosómica recesiva comparada con la ligada a X. Esta mejoría en la sobrevida de los pacientes con CGD, se basa en la extensa utilización de antimicrobianos y anti fúngicos profilácticos. El antibiótico con mejores resultados y más utilizado como profilaxis es el trimetoprim-sulfametoazol (TMP-SMX) y el itraconazol como anti fúngico. En la forma muy severa

de la enfermedad el tratamiento definitivo es el trasplante de células hematopoyéticas y terapia génica (Rosenzweig, et.al. 2017)<sup>9</sup>.

## **6. Asociaciones a LAD 1.**

### **a. Pioderma gangrenoso (PG)**

Se la categoriza también como dermatosis neutrofílica, el subtipo más común de esta es la pioderma gangrenosa ulcerativa, en la cual hay formación de pápulas inflamatorias, pústulas, vesículas o nódulos que pueden expandirse y romperse formando una erosión o úlcera, estas pueden aparecer en la piel previamente sana o en sitios de trauma. Es característico que los bordes de la úlcera tengan un color violáceo y que la base sea purulenta y necrótica. Las úlceras típicamente se resuelven con cicatrices atróficas (Schadt, 2016).

PG es una entidad clínica que se da en el contexto de enfermedades sistémicas, siendo las más comunes enfermedad inflamatoria intestinal, artritis (artritis reumatoide, artritis seronegativa y espondilitis anquilosante), desordenes hematológicos y el síndrome PAPA (Schadt, 2016). Hay varios casos reportados en los cuales pacientes con diagnóstico de LAD tipo 1, se presentan con pioderma gangrenoso recurrente.

Nuestro paciente se presenta con heridas que no sanan, sin llegar a formar úlceras, pero también presenta en piel previamente sana la formación de pústulas. Por lo tanto es importante hacer dos distinciones, primero si el cuadro clínico inicia con la formación de heridas que no cicatrizan, ulcerativas, con o sin pus como se puede presentar el LAD tipo 1 teniendo ya este diagnóstico, dados los casos reportados, es necesario que una de las entidades que de exclusión sea pioderma gangrenoso. Segundo, la formación de estas lesiones características y la confirmación de pioderma gangrenoso debe ir acompañado de un proceso diagnóstico más extenso, en busca de LAD y las otras enfermedades sistémicas mencionadas.

El diagnóstico de PG se lo realiza una vez que otras posibilidades han sido excluidas, criterios diagnósticos utilizados son:

Criterios mayores (debe haber los dos):

- Progresión rápida de una úlcera necrótica, dolorosa con bordes irregulares, violáceos y poco delimitados (1 a 2 cm de crecimiento por día o 50% de su tamaño en un mes).



- Otras causas de úlceras cutáneas se han excluido. Para esto se necesita biopsia cutánea, que es la forma en la que se puede distinguir con LAD 1, en PG hay predominancia de neutrófilos en el tejido, mientras que en LAD 1, no se deberían identificar neutrófilos.

(Schadt, 2016).

Criterios menores (al menos dos):

- Historia que sugiera o hallazgos clínicos de cicatrización cribriforme.
- Enfermedad sistémica asociada.
- Hallazgo histopatológico (neutrofilia dérmica estéril, inflamación mixta, vasculitis linfocítica)
- Respuesta al tratamiento (respuesta rápida al tratamiento con glucocorticoides).

(Schadt, 2016).

**Imagen # 3.** Clásica lesión de pioderma gangrenosa periostomal



(Jackson, et. al. 2017).

Dado que la biopsia es necesaria para confirmar la probabilidad de PG, no se puede asegurar la asociación de PG con el paciente presentado. A pesar de que el paciente presenta pústulas, no se realizó estudio de la secreción y del tejido de estas lesiones, por lo tanto la presencia de neutrófilos y la cantidad no está confirmada. De esta manera no podemos confirmar la presencia de los dos criterios mayores. En cuanto a los criterios menores se cumplen dos de estos. La enfermedad sistémica asociada se confirma LAD-1 y otra asociación posible se discute a continuación.

## **b. Autoinmunidad**

Las inmunodeficiencias primarias son entidades en las cuales hay mala regulación de la función inmune, llevando a inflamación crónica de los tejidos propios, o hiperinflamación, basado en una retroalimentación positiva de las células inmunes inefectivas a través de los mediadores secretados (Seidel, 2017), también con destrucción de órganos mediado por auto-anticuerpos, por pérdida de la auto- tolerancia dada estimulación continua. También se ve predisposición a malignidad lo cual puede ser por una alteración en la habilidad de reconocer y eliminar células endógenas alteradas o detritos celulares, con alteración en la reparación de ADN o imposibilidad de maduración leucocitaria, es importante también que infecciones con virus específicos pueden llevar a transformación maligna (Seidel, 2017).

En la figura # 4, se muestra las manifestaciones autoinmunes mas comunes asociadas con inmunodeficiencias primarias.

**Figura # 4.** Autoinmunidad y mala regulación inmune en las inmunodeficiencias primarias.

**Autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiency disorders**

PID/syndrome (in approximate order of prevalence)	Estimated prevalence	PID classification (1)	Hallmarks (of the PID disorder)	Immunodeficiency features	Possible manifestations of autoimmunity and/or immune dysregulation	Suspected predominant mechanism(s) of autoimmunity or immune dysregulation (2,3)
Selective IgA deficiency	1 to 3:1000	Predominantly antibody deficiency	Allergies; may precede CVID or have positive family history	Asymptomatic or recurrent sinopulmonary bacterial infections	Endocrinopathies, cytopenia, SLE	Lacking clearance of antigens from mucosal surfaces, autoreactive B cells due to impaired negative selection and regulation, reduced T regulatory function; reduced debris clearance
22q11 deletion syndrome (DiGeorge)	2 to 5:10,000	CID with syndromic features	Cardiac, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypoparathyroidism, cognitive and speech problems	Variable, opportunistic infections	Cytopenia, endocrinopathies, arthritis	Impaired T regulatory cell function and diversity, oligoclonal TCR repertoire, residual autoreactive T cells
Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	1:20,000	CID with syndromic features	Microthrombocytopenia, eczema	Severe, viral, and bacterial opportunistic infections	Skin (eczema, atopic dermatitis), cytopenia, vasculitis, kidney disease (nephritis, IgA nephropathy, glomerulonephritis), arthritis, IBD	Defective T regulatory cell function, impaired lymphocyte migration and activation, loss of inhibitory signaling
Common variable immunodeficiency (CVID)	1 to 10:100,000	Predominantly antibody deficiency	Hypogammaglobulinemia	Recurrent infections	Cytopenia, endocrinopathies, IBD, SLE, arthritis, pneumonitis, lymphoproliferation, lymphoma, granuloma formation	BCR editing checkpoint and B cell maturation defects leading to residual autoreactive B cell clones, loss of inhibitory signaling, reduced T regulatory cell function, impaired T helper cell activity
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL), hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	Unknown, estimated 1:50,000	Diseases of immune dysregulation	Hemophagocytosis, fever, hyperferritinemia, syndromes with or without hypopigmentation	EBV or other herpes viruses may be trigger	Cytopenia, lymphoproliferation, hemophagocytosis, neurologic symptoms (CNS infiltration)	Uncontrolled cytokine and interferon-mediated macrophage activation due to impaired cellular cytotoxicity of T and NK cells, apoptosis defects
Combined immunodeficiencies (CID)*	Unknown, estimated 1 to 5:100,000	CID	Depending on subtype/genetic cause	Combined, variable severity	Cytopenia, endocrinopathies, IBD, skin (eczema, rash, other), lymphoproliferation, lymphoma	Impaired T and T regulatory cell function and diversity, oligoclonal TCR repertoire, residual autoreactive T cells, hypersensitivity to persisting viral antigens
Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)	Unknown, estimated >1 to 5:100,000	Diseases of immune dysregulation	Increased T cell receptor alpha/beta-positive CD4-CD8-double-negative T (DN1) cells	Rare	Cytopenia, endocrinopathies, kidney disease (glomerulonephritis), lymphoproliferation, lymphoma	Apoptosis defect, immature and senescent T cell phenotype, resulting in autoreactive T and B cells, impaired debris clearance

Figura # 4 (Continua).

<b>X-linked agammaglobulinemia (XLA)</b>	1:200,000		Predominantly antibody deficiency	Agammaglobulinemia	Bacterial, enteroviral	Cytopenia, endocrinopathies, skin (eczema, rash, vitiligo, alopecia, oral ulcerations, mucocutaneous candidiasis), IBD	Unknown
<b>Chronic granulomatous disease (CGD)</b>	1 to 5:500,000		Congenital defects of phagocyte function, number, or both	May mimic Crohn disease or lymphoproliferative disorders, HLH	Bacterial (Staphylococci), fungal	Granuloma formation, IBD, lymphoproliferation	Ineffective and deregulated phagocyte activation, chemoattraction, impaired T regulatory function, defective clearance of apoptotic cells, hypersensitivity to bacterial antigens (neutrophil, NK-mediated)
<b>Hyperimmunoglobulin M syndromes (HIGM)</b>	1 to 2:500,000		CID	Cryptosporidium infection, Pneumocystis pneumonia, sclerosing cholangitis	Bacterial and opportunistic infections	Cytopenia, IBD, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis	Disturbed T-B cell interaction, residual autoreactive B cells, T cell-mediated hypersensitivity to parasitic antigens ( <i>Cryptosporidium</i> , <i>Pneumocystis</i> )
<b>Complement deficiencies<sup>1</sup></b>	1 to 5:500,000		Complement deficiencies		Some have increased risk of neisserial infections	SLE, vasculitis	Ineffective clearance of immune complexes, apoptotic cells, and debris
<b>APECED</b>	1 to 10:1,000,000		Diseases of immune dysregulation	Ectodermal dystrophy, 21-hydroxylase autoantibodies	Candidiasis	Endocrinopathies, skin (eczema, rash, vitiligo, alopecia, oral ulcerations, mucocutaneous candidiasis)	Central tolerance defect, anticytokine, enzyme- and tissue-directed autoantibodies
<b>IPEX and IPEX-like syndromes</b>	Unknown, estimated <1:1,000,000		Diseases of immune dysregulation	Early-onset enteropathy, type 1 diabetes mellitus	Combined, variable severity	IBD, endocrinopathies, cytopenia, skin (eczema, rash, vitiligo), autoimmune hepatitis	T regulatory cell deficiency or loss-of-function
<b>LRBA deficiency</b>	Unknown, estimated <1:1,000,000		Diseases of immune dysregulation, predominantly antibody deficiency	Enteropathy, ALPS/CVID-overlap syndrome	Bacterial and opportunistic infections	IBD, cytopenia, arthritis, myasthenia gravis, neurologic disease (encephalitis, cerebellitis, CNS lymphoma), lymphoproliferation	CTLA4-dependent T regulatory cell defect, impaired autophagy, autoreactive B cells
<b>CTLA4 haploinsufficiency (ALPSV)</b>	Unknown		Diseases of immune dysregulation	Progressive loss of B cells, hypogammaglobulinemia	Upper and lower respiratory infections	IBD, granuloma formation, pneumonitis, cytopenia, SLE, endocrinopathies, (arthritis, neurologic disease [encephalitis, cerebellitis, CNS lymphoma]), lymphoproliferation, organ infiltration	T regulatory cell defect, impaired T cell help for B cells
<b>CD27 deficiency</b>	Unknown		Diseases of immune dysregulation	Hypogammaglobulinemia, lymphoma	EBV may be a trigger	Lymphoproliferation, hemophagocytosis, lymphoma, cytopenia	Impaired antigen-activated T and B cell expansion and memory development, impaired NK function



Figura # 4 (Continúa).

<b>ITK deficiency</b>	Unknown	Diseases of immune dysregulation	Hodgkin (and rarer non-Hodgkin) lymphoma	EBV may be trigger	Lymphoproliferation, lymphoma, cytopenia	Skewed CD4 T cell differentiation
<b>XLP1 (SH2D1A deficiency)</b>	1 to 5:1,000,000	Diseases of immune dysregulation	Lymphoproliferation, hypo- or agammaglobulinemia, HLH, lymphoma	EBV may be trigger	Lymphoproliferation, hemophagocytosis, lymphoma, cytopenia	Disturbed T-B cell cross-talk, impaired T and NK cytotoxicity
<b>XLP2 (XIAP deficiency)</b>	Unknown, estimated <1:1,000,000	Diseases of immune dysregulation	Lymphoproliferation, IBD, HLH	EBV may be trigger	IBD, autoimmune hepatitis, lymphoproliferation, cytopenia	T cell apoptosis and activation-induced cell death
<b>Activated PI3K-d syndrome</b>	Unknown	Predominantly antibody deficiency	T and B lymphoid nodules, bronchiectasis, CVID-like	Respiratory tract infections, chronic EBV and CMV infection	Pneumonitis, cytopenia, lymphoproliferation	Immature and terminal effector T cell phenotype, transitional B cells increased, lymphocyte sensitivity to activation-induced death
<b>Type 1 interferonopathies</b>	Unknown	Diseases of immune dysregulation	Progressive encephalopathy		SLE, cytopenia	Impaired cellular nucleic debris clearance
<b>Early-onset inflammatory bowel disease syndromes</b>	Unknown	Diseases of immune dysregulation		Respiratory infections	IBD, arthritis, lymphoma	Lacking responses to immune regulatory interleukins
<b>CMC/STAT1 gain-of-function</b>	Unknown	Defects in innate immunity	CMC	Fungal, bacterial, mycobacterial, herpesvirus infections	Endocrinopathies, cytopenia	Impaired development of interleukin-17-producing T cells
<b>STAT3 gain-of-function</b>	Unknown	Diseases of immune dysregulation	Early-onset, PEX-like		IBD, endocrinopathies, cytopenia, pneumonitis, autoimmune hepatitis, lymphoproliferation	Increased T cell differentiation towards interleukin-17 production; perturbed T regulatory cell function

PID: primary immunodeficiency; Iga: immunoglobulin A; CVID: common variable immunodeficiency; SLE: systemic lupus erythematosus; CID: combined immunodeficiencies; TCR: T cell receptor; IBD: inflammatory bowel disease; BCR: B cell receptor; EBV: Epstein-Barr virus; CMS: central nervous system; NK: natural killer; APECED: autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy; PEX: immune dysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, X-linked; URBA: lipopolysaccharide (LPS)-responsive beige-like anchor; CTLA4: cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; ALPSV: autoimmune lymphoproliferative syndrome type 5; ITK: interleukin-2 (IL-2)-inducible T cell kinase; XLP: X-linked lymphoproliferative disorder; SH2D1A: SH2 domain protein-1A; XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein; PI3K-d: phosphoinositide-3 kinases delta; CMV: cytomegalovirus; CMC: chronic mucocutaneous candidiasis; STAT: signal transducer and activator of transcription.

\* Including Omenn syndrome, leaky or hypomorphic severe combined immunodeficiency (SCID), and defects in various T cell surface receptors, lymphocyte structural, or T-B cell activation or signaling, which are usually less severe than SCID. Some of these disorders are also listed separately in this table because they belong to multiple categories of PID.

† Excluding hereditary angioedema.

#### References:

1. Picard C, Al-Herz W, Bouafra A, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015; 35:696.
2. Arkwright PD, Abhinav M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood* 2002; 99:2694.
3. Todoric K, Koontz JM, Maltzer D, Tarrant TK. Autoimmunity in immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13:361.

La deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1, no se encuentra detallada en esta tabla, pero hay varios reportes de casos en los cuales se presenta con manifestaciones de enfermedad inflamatoria intestinal, se realizó una búsqueda de casos reportados de estas dos patologías juntas, la búsqueda fue realizada en PubMed y EBSCO, utilizando las palabras: “LAD – 1”, “leukocyte adhesión deficiency type 1”, “and”, “IBD”, “Autoimmunity”, encontrándose 4 artículos publicados, que cumplen con estos criterios. El primero se trata de un caso de un paciente de 22 años masculino que fue diagnosticado de LAD-1 a las 3 semanas de vida con abscesos peri-rectales, leucocitosis e infecciones recurrentes, a los 13 años recibe el diagnóstico de enfermedad de Crohn por medio de histopatología, para el cual fue necesario resección del íleo por estenosis formadas y obstrucción intestinal. Este paciente presenta remisión de la enfermedad de Crohn posterior a trasplante de células hematopoyéticas de cordón (Jain, et.al. 2013).

El siguiente caso es una paciente de 12 años quien recibe el diagnóstico de LAD – 1 por infecciones en piel y mucosas desde su nacimiento, con un cuadro compuesto por fiebre, dolor abdominal, vomito, pérdida de peso y poli-artralgia, fue diagnosticada con colitis tipo Crohn, por diferencia en los hallazgos histopatológicos característicos de la enfermedad de Crohn. Se menciona que esta paciente presenta un porcentaje de expresión de CD18 < 0,5%, correspondiendo a LAD tipo 1 forma severa. Esta paciente presenta remisión de la colitis con tratamiento a base de infliximab un anti-TNF alfa.

La colitis en LAD-1 se caracteriza por prevalencia de células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos en el tejido inflamatorio con neutrófilos escasos (Marsili, et.al. 2014) se menciona que los pocos pacientes reportados con LAD -1 que sobreviven hasta la adolescencia sin haber recibido trasplante de medula ósea desarrollan enfermedad inflamatoria intestinal (Marsili, et.al. 2014).

En un caso reportado en el 2001, se describe un paciente masculino que recibe el diagnóstico a los 10 años de edad de LAD – 1 moderado, tras mala cicatrización de una herida quirúrgica por una traqueotomía dado una complicación de Croup. A los 18 años en una colonoscopia se observan ulceraciones intestinales mucosas, a partir de aquí realiza un episodio de estenosis ileocecal necesitando una hemi colectomía, recibe el diagnóstico de colitis, dado que el estudio histopatológico es diferente del de la enfermedad de Crohn. En este caso se reporta una buena respuesta de la enfermedad a los glucocorticoides (Uzel, et.al. 2001).

El último caso se trata de un paciente masculino quien desde los 3 meses de edad se presenta con infecciones recurrentes, lesiones de lenta cicatrización en sitios de colocación de vacunas, y otras lesiones en piel, y mucosa oral, un absceso peri-anal recurrente, se menciona una biopsia de una lesión ulcerosa en el labio en donde se encuentra pocos neutrófilos, a la edad de 5 años se realiza un estudio con bario con resultados semejantes a una ileocolitis tipo Crohn, presente posteriormente otro absceso peri-anal y una fistula peri-anal. A los 7 años recibe trasplante de médula ósea presentando resolución de todos los síntomas gastrointestinales (D'Agata, et.al. 1996).

En otro reporte de caso se presenta un paciente con LAD – 1 y enfermedad de Hirschsprung.

Llama la atención de que la mayoría de casos reportados en los cuales se presenta enfermedad inflamatoria intestinal son en casos de LAD 1 en su forma leve a moderada, sin embargo pocos casos con la forma severa se han descrito pero no se pudo encontrar los reportes de caso respectivos.

### **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) de inicio temprano:**

Dos desordenes se describen, la colitis ulcerativa (UC por sus siglas en inglés) la cual afecta el colon y la enfermedad de Crohn (CD), que puede afectar todo el tracto gastrointestinal. La edad de inicio es usualmente desde los 15 a los 30 años, tiene una amplia variedad de manifestaciones clínicas que no dependen de la edad de inicio, sin embargo a edades más tempranas se presenta con retraso del desarrollo. La patogenia de estas enfermedades todavía no son completamente descritas (Higuchi, et.al. 2017).

Dentro de estas enfermedades se describe la EII de inicio temprano en infantes, se menciona que puede estar causada por defectos en el sistema inmune sumado a defectos genéticos, por lo que se le da el nombre de “Enfermedad inflamatoria intestinal monogénica”. Se la define como la aparición de inflamación intestinal antes de los 6 años de vida (Higuchi, et.al. 2017). En la figura # 4, se describe las inmunodeficiencias asociadas a EII, estas son las mismas para EII monogénica.

**Tabla # 10.** Puntos clave para sospecha de EII monogénica.

<b>Edad muy temprana de inicio de signos y síntomas tipo EII</b>	Es más probable en un inicio antes de los 2 años de edad.
<b>Historia familiar</b>	Consanguinidad. Predominancia en sexo masculino. Múltiples miembros de la familia afectados. *
<b>Hallazgos endoscópicos e histológicos atípicos</b>	Apoptosis epitelial extrema. Pérdida de centros germinales.
<b>Resistencia a terapia convencional</b>	Corticoesteroides, y/o terapia biológica.
<b>Lesiones cutáneas, distrofia de uñas o anomalías del pelo.</b>	Epidermolísis bullosa, eccema, foliculitis, <b>pioderma, abscesos*</b> , pelo tipo lana con tricorrexis nodosa.
<b>Enfermedad peri-anal de inicio muy temprano o severa.</b>	Ulceraciones, fistulas y abscesos. *
<b>Anormalidades en órganos linfoides</b>	Abscesos en nódulos linfáticos, esplenomegalia.
<b>Infecciones recurrentes o atípicas</b>	Intestinales y no intestinales. *
<b>Linfohistiocitosis hemofagocítica</b>	Inducida por infecciones virales como Epstein Barr, Citomegalovirus o el síndrome de activación de macrófagos.
<b>Autoinmunidad asociada</b>	Artritis, serositis, colangitis esclerosante, anemia y disfunción endocrina como diabetes tipo 1 y tiroiditis.
<b>Inicio temprano de tumores</b>	Linfoma no-Hodgkin, tumores cutáneos, hamartoma, tumores tiroideos.

(Higuchi, et.al. 2017).

De acuerdo a estas manifestaciones clínicas que se presentan, podemos observar que aquellas marcadas con (\*) son manifestadas por el paciente reportado, en cuanto a la historia familiar, se conoce que sus hermanos fallecidos padecían LAD – 1, teniendo en una de ellos el diagnóstico certero, también sabemos que antes de fallecer uno de sus hermanos tuvo un cuadro de obstrucción intestinal que podría estar relacionada a esta asociación. Dada la probabilidad de presentar estas dos entidades juntas, se debe



considerar la probabilidad de una EII de aparición temprana o monogénica. Este diagnóstico se lo realiza con las características clínicas y exámenes histopatológicos de biopsia de la mucosa gastrointestinal, a pesar que hay variaciones importantes en los exámenes de laboratorio ninguno es específico para realizar el diagnóstico. En el paciente descrito hay un reporte de histopatología de colon distal, sin embargo el reporte no otorga detalles sobre la existencia de células inflamatorias en la mucosa colónica. Una identificación temprana otorga información para posibles complicaciones y manejo.

### **7. Tratamiento de LAD – I severo.**

El tratamiento definitivo de LAD tipo I en su forma severa consiste en el trasplante de células hematopoyéticas, si se realiza este antes de que infecciones severas ocurran la sobrevida y pronóstico es muy bueno, llegando a una sobrevida del 75% hasta la edad adulta (Etzioni, A. 2017).

Se han descrito varias medidas de soporte para estos pacientes, que pueden mejorar la cicatrización de las heridas y prevenir que sean fuente de infecciones más severas hasta que se pueda realizar el tratamiento definitivo. Existen estudios en anticuerpos monoclonales, el Ustekinumab, inmunoglobulina intravenosa, gamma globulina subcutánea, utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), transfusión de granulocitos, terapia génica, a parte del manejo con antibióticos profilácticos, cuidados de heridas y prevención de infecciones generales.

Anticuerpos monoclonales, Ustekinumab.

En LAD se ha identificado una mala regulación del eje IL-23/IL-17 en los tejidos que son susceptibles a infección, como piel y mucosas. Normalmente ante el contacto con un microorganismo en estos tejidos hay respuesta de IL-23 desde los macrófagos y células dendríticas, este estímulo hace que los linfocitos produzcan IL-17 el cual estimula síntesis y liberaciones de citosinas en las células endoteliales y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), promoviendo la respuesta inflamatoria. Normalmente los neutrófilos en los tejidos después de destruir los microorganismos sufren apoptosis y fagocitosis por los macrófagos, dando una señal para que se termine el eje IL-23/IL-17 y por ende la respuesta inflamatoria. Al no haber neutrófilos que cumplan esta función, no hay regulación negativa del eje por lo tanto hay una respuesta hiperinflamatoria que se mantiene crónicamente por el estímulo constante de microorganismos en los tejidos de

estos pacientes (Etzioni, A. 2017). Se reporta un caso en el cual un paciente con LAD – 1 forma moderada, presenta enfermedad periodontal severa recurrente y una ulcera sacra de difícil manejo. En biopsia de estos tejidos se observa infiltrados linfocíticos abundantes con tinción para IL-17 intenso, también al realizar una citometría de flujo de las células de las lesiones se confirma niveles elevados de células productoras de IL-17. El Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad p40 común de IL-12 e IL-23, inhibiendo su señalización y por lo tanto inhibiendo a IL-17. Es un medicamento utilizado para el manejo de psoriasis, en este paciente se utilizó este medicamento con las dosis que se utilizan para el tratamiento de psoriasis (45mg subcutáneo, misma dosis 4 semanas después y cada 12 semanas), se pudo observar que la inflamación periodontal y la herida sacra mejoraron dramáticamente, llegando incluso a cicatrización completa de la ulcera a nivel sacro en 10 meses, también se pudo observar que durante el tratamiento el paciente no desarrolló ninguna nueva lesión cutánea ni oral (Moutsopoulos, et.al. 2017).

Inmunoglobulina Intravenoso e inmunoglobulina subcutánea.

Se reportan dos casos de pacientes con LAD – 1, el primero presentando desde los 3 meses de vida infecciones recurrentes, lesiones cutáneas y candidiasis oral, fue tratado inicialmente con la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) sin mejoría de los síntomas, al iniciar gamma globulina subcutánea se observó mejoría importante en las lesiones (Yamazaki, et.al. 2015).

El segundo caso reportado se trata de un paciente masculino de 10 meses de vida, que se presentó con onfalitis y mala cicatrización de heridas, este paciente también fue tratado inicialmente con G-CSF en la lesión peri-umbilical, sin mejora de la lesión, posteriormente al utilizar gamma globulina subcutánea se observó cicatrización de la herida. Mientras el paciente espera para un trasplante de células hematopoyéticas se mantiene en tratamiento con antibióticos profilácticos y gamma globulina intravenosa (Yamazaki, et.al. 2015).

La utilización de la inmunoglobulina no detiene la ocurrencia de infecciones pero la severidad de las infecciones si fue controlada en estos pacientes, el mecanismo propuesto es que las inmunoglobulinas pueden prevenir la diseminación de los microorganismos sistémicamente y se menciona una acción inhibitoria de la apoptosis de keratinocitos mediada por Fas que puede corresponder a la acción inmuno - moduladora a nivel local (Yamazaki, et.al. 2015).

Transfusiones de granulocitos y G-CSF, en un reporte de caso la utilización de estos aparentemente influyó en la cicatrización de las lesiones cutáneas en una paciente con diagnóstico de LAD-1 con lesiones tipo ectima gangrenoso por 1 año. Se menciona que la utilización de G-CSF tiene el objetivo de extender la vida media de los granulocitos, y en conjunto con una terapia antibiótica dirigida pueden ser un tratamiento eficaz (Mellouli, et.al. 2010). Sin embargo varios reportes mencionados anteriormente no han demostrado mejoría en las lesiones cutáneas en comparación con los otros tratamientos en estudio para estos pacientes.

Terapia génica, el objetivo de este es que las líneas celulares de los pacientes con LAD 1 expresen una forma de la proteína deficiente o alterada de manera normal, se realiza con la introducción del gen específico en el genoma de las células mediante el uso de vectores retrovirales. Esta terapia todavía se encuentra en estudios utilizando la forma canina de LAD.

El único tratamiento curativo para la forma severa de LAD es el trasplante de células hematopoyéticas; idealmente y con mejor sobrevida (llegando a un 100%) con donantes HLA compatibles, comparado con un 80% de sobrevida al utilizar donadores HLA no idénticos. La eficacia del tratamiento probablemente se ve relacionado con la importancia del bloqueo de las integrinas beta-2 en la recepción del injerto, lo cual ha sido demostrado utilizando anticuerpos anti-LFA 1 para prevenir rechazo de trasplante de médula ósea sin células T en un paciente con inmunodeficiencia severa combinada. Al realizar un trasplante con HLA no idéntico se ha visto que regímenes de condicionamiento de intensidad reducida presentan mejor sobrevida que regímenes denominados no-mielo ablativos que son menos intensos (Rezaei, et.al. 2008), (Etzioni, A. 2017).

En toda la literatura se describe la utilización de antibiótico profiláctico, el antibiótico de elección utilizado es Trimetoprim-Sulfametoxazol, con dosis de 5mg/kg vía oral una vez al día. Asociado a cuidado de infecciones estricto e higiene oral cuidadosa (Etzioni, A. 2017).

Diagnóstico prenatal y consejería genética: El estado de portador de la condición puede demostrarse con expresión reducida de CD18, con expresión de 40 a 60% de esta. El diagnóstico prenatal es posible mediante los estudios de mutaciones en secuenciación genética. Al identificar que los padres presentan la mutación, se puede realizar fertilización in vitro y realizar un análisis genético de los blastómeros, al identificar que

algún embrión no posee la mutación se los puede transferir. Este procedimiento se encuentra todavía en discusión por posibles problemas éticos (Rezaei, et.al. 2008).

### 8. *Discusión*

Como se describe, se trata de un paciente masculino neonato, de padres que no refieren compartir consanguinidad, con antecedentes familiares de aparente inmunodeficiencia primaria, y un diagnóstico de deficiencia de adhesión leucocitaria en una hermana (fallecida). El paciente se presenta con ano imperforado y fistula peri – anal a las 7 horas de vida, es recibido para corrección quirúrgica, en los siguientes días de su hospitalización se nota caída tardía del cordón umbilical, dehiscencia de suturas e infección en sitio quirúrgico, se realiza una colostomía, presentando esta herida también dehiscencia de suturas y signos de infección en la zona, con esto se sospecha de inmunodeficiencia primaria, al realizar la citometría de flujo se observa ausencia de expresión de CD18, por lo cual se descarta la Hiperadhesión leucocitaria y Deficiencia de Rac 2, la cual tiene un cuadro clínico muy similar y el diagnóstico de deficiencia de adhesión leucocitaria se lo toma como el más probable. Se nota leucocitosis marcada, hasta valores mayores a 100.000/microL con neutrofilia, en varios análisis se observan mielocitos y metamielocitos, sin embargo no se cumple el hiato leucémico, se puede observar la presencia de granulaciones tóxicas en los neutrófilos, coincidiendo con el proceso infeccioso, se descarta la probabilidad de leucemia ya que el paciente no cumple con los criterios y se atribuye a la patología de base sumado a una reacción leucemoide por la infección que se presenta.

El paciente presenta ictericia con elevación de la bilirrubina total e indirecta, esta se presenta al segundo día de vida resolviéndose en menos de 2 semanas, es manejado con fototerapia, presentado un buena respuesta, se la relaciona con ictericia neonatal no patológica, o probablemente asociada a la diabetes gestacional materna, no hay datos que sugieran la presencia de hemolisis.

El paciente también realiza un cuadro de sepsis por *Klebsiella pneumoniae BLEE*, candidiasis oral y formación de abscesos con material purulento en el miembro inferior derecho, con esto se considera la enfermedad granulomatosa crónica, pero el paciente no cumple todos los criterios de esta enfermedad, en la citometría de flujo en esta enfermedad la expresión de CD18 debe ser normal, y la confirmación se haría con oxidación con dihidrorodamina-123 (DHR), pero esta prueba no se realiza. Pioderma gangrenoso es una entidad que puede aparecer en el contexto de LAD – 1, pero no

representa un diagnóstico diferencial, para confirmar la presencia de PG se necesita una biopsia de las lesiones cutáneas y confirmar la presencia de neutrófilos en estos, en el contexto de LAD – 1 no se espera que haya neutrófilos en las lesiones y tampoco producción de pus, al encontrar pus en las lesiones del paciente sería importante hacer un estudio del material, sin embargo no se encontró estudios de este material en la historia clínica. En el Gram y cultivo realizado en el absceso de herida quirúrgica de la colostomía del paciente se reporta la presencia de leucocitos de 20 – 30/campo, sin embargo no se realiza un diferencial e identificación de las células presentes, por lo tanto la presencia o no de neutrófilos en las lesiones del paciente no está claro.

Como se mencionó el diagnóstico probable del paciente es LAD – 1 en su forma severa, y se llegará a confirmación de este al realiza estudios genéticos. Se resalta que el paciente presenta fistulas peri-anales y entero cutáneas en abdomen cerca de la colostomía y lesiones peri anales de difícil cicatrización, esta información asociada a la historia de obstrucción intestinal en un hermano (sin más especificaciones) y en otra hermana diarrea crónica, como se especifica en la tabla # 10 y una enfermedad sistémica se establece la posibilidad de una enfermedad inflamatoria intestinal monogénica que aparece en el contexto de una inmunodeficiencia primaria, casos reportados sobre esto son expuestos anteriormente. El diagnóstico puede realizarse mediante confirmación histológica de la mucosa gastrointestinal del paciente, datos que no se especifican con más detalle en la historia clínica.

En cuanto al tratamiento el paciente ha sido tratado con antibióticos de amplio espectro dada la infección que presenta, con mejoría clínica. Se utiliza el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el filgastrim, en las lesiones con mala cicatrización, se observa mejoría parcial de las lesiones. Es importante considerar la posibilidad de utilizar otros tratamientos estudiados como lo son el ustekinumab o la gamma globulina subcutánea para controlar las heridas, evitar que se infecten y lleven a infecciones severas. La profilaxis antibiótica utilizada en el paciente es la adecuada hasta que se pueda llegar a un tratamiento definitivo como es el trasplante de células hematopoyéticas.

### Referencias bibliográficas

1. Ambruso, D., Knall, C., Abell, A., et.al. (2000). Human neutrophil immunodeficiency síndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation. PNAS. Vol. 97. No. 9. Obtenido el 30 de septiembre 2017 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758162>.
2. Bacino, C. (2017). Birth defects: Epidemiology, types, and patterns. UpToDate. Obtenido el 30 de septiembre 2017 de [https://www.uptodate.com/contents/birth-defects-epidemiology-types-and-patterns?source=search\\_result&search=vacterl&selectedTitle=3~22](https://www.uptodate.com/contents/birth-defects-epidemiology-types-and-patterns?source=search_result&search=vacterl&selectedTitle=3~22).
3. Coates, T., (2017). Approach to the patient with neutrophilia. UpToDate. Obtenido el 01 de octubre 2017 de: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-neutrophilia?source=machineLearning&search=reaccion%20leucemoide&selectedTitle=1~48&sectionRank=1&anchor=H4288371819#H4288371819>.
4. D'Agata, I., Paradis, K., Bonny, Y., Seidman, E. (1996). Leucocyte adhesión deficiency presenting as a chronic ileocolitis. Obtenido el 01 de octubre del 2017 de <http://gut.bmj.com/>
5. Etzioni, A. (2017). Leukocyte-endothelial adhesion in the pathogenesis of inflammation. UpToDate. Obtenido el 24 de septiembre del 2017 de [https://www.uptodate.com/contents/leukocyte-endothelial-adhesion-in-the-pathogenesis-of-inflammation?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/leukocyte-endothelial-adhesion-in-the-pathogenesis-of-inflammation?source=see_link).
6. Etzioni, A. (2017). Leukocyte-adhesion deficiency. UpToDate. Obtenido el 21 de septiembre del 2017 de [https://www.uptodate.com/contents/leukocyte-adhesion-deficiency?source=search\\_result&search=leukocyte%20adhesion%20deficiency%20epidemiology&selectedTitle=1~24](https://www.uptodate.com/contents/leukocyte-adhesion-deficiency?source=search_result&search=leukocyte%20adhesion%20deficiency%20epidemiology&selectedTitle=1~24).
7. Higuchi, L., Bousvaros, A. (2017). Clinical presentation and diagnosis of inflammatory bowel disease in children. UpToDate. Obtenido el 30 de septiembre del 2017 de [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-inflammatory-bowel-disease-in-children?source=search\\_result&search=ibd&selectedTitle=2~150#H20369433](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-inflammatory-bowel-disease-in-children?source=search_result&search=ibd&selectedTitle=2~150#H20369433).
8. Jackson, J., Callen, J. 2017. Pyoderma Gangrenosum Clinical Presentation. Medscape. Obtenido el 01 de octubre del 2017 de <http://emedicine.medscape.com/article/1123821-clinical#b3>.

9. Jain, S., Godziak, P., Morgan, A., Burt, R. (2013). Remission of Crohn's disease after cord blood transplantation for leukocyte adhesion deficiency type 1. *Bone Marrow Transplantation* 48, 1006 – 1007. [www.nature.com/bmt](http://www.nature.com/bmt)
10. Marsili, M., Lougaris, V., Lucantoni, M., et.al. (2014). Successful Anti-TNF-alfa Treatment in a Girl with LAD-1 Disease and Autoimmune Manifestations. *Journal of Clinical Immunology* 34: 788-791.
11. Mellouli, F., Ksouri, H., Barbouche, R., et.al. (2010). Successful treatment of fusarium solani ecthyma gangrenosum in a patient affected by leukocyte adhesion deficiency type 1 with granulocytes transfusions. *BMC Dermatology* 10:10.
12. Moutsopoulos, N., Zerbe, C., Wild, T., et.al. (2017). Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. *The New England Journal of Medicine*; 376:1141-6.
13. Nervi, S., Schwartz, R., Sidor, M. 2016. Deficiencia de Adhesión Leucocitaria. *Medscape*. Obtenido el 22 de septiembre del 2017 de: <http://emedicine.medscape.com/article/887236-overview#a6>.
14. Rezaei, N., Aghamohammadi, A., Notarangelo, L. (2008). *Primary Immunodeficiency Diseases*. Springer- Verlag Berlin Heidelberg.
15. Rivera, I., Rakita, R., Mariscalco, M., et.al. (1995). Leukocyte adhesion deficiency mimicking Hirschsprung disease. *Journal pediatrics*. 127:755-7.
16. Rosenzweig, S., Holland, S. (2017). Chronic granulomatous disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*. Obtenido el 01 de octubre de [https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search\\_result&search=enfermedad%20granulomatosa%20cronica%20lad%201&selectedTitle=3~150](https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=enfermedad%20granulomatosa%20cronica%20lad%201&selectedTitle=3~150).
17. Rosenzweig, S., Holland, S. (2017). Chronic granulomatous disease: Treatment and prognosis. *UpToDate*. Obtenido el 01 de octubre 2017 de [https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-treatment-and-prognosis?source=search\\_result&search=enfermedad%20granulomatosa%20cronica%20lad%201&selectedTitle=2~150#H14](https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-treatment-and-prognosis?source=search_result&search=enfermedad%20granulomatosa%20cronica%20lad%201&selectedTitle=2~150#H14).
18. Schadt, C. 2016. Pyoderma gangrenosum: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. *UpToDate*. Obtenido el 01 de octubre del 2017 de <https://www.uptodate.com/contents/pyoderma-gangrenosum-pathogenesis->

- clinical-features-and-diagnosis?source=search\_result&search=pyoderma%20gangrenoso&selectedTitle=1~76.
19. Seidel, M. (2017). Autoimmunity in patients with primary immunodeficiency. UpToDate. Obtenido el 01 de octubre de [https://www.uptodate.com/contents/autoimmunity-in-patients-with-primary-immunodeficiency?source=search\\_result&search=Autoimmunity%20and%20immune%20dysregulation%20in%20primary%20immunodeficiency%20disorders&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/autoimmunity-in-patients-with-primary-immunodeficiency?source=search_result&search=Autoimmunity%20and%20immune%20dysregulation%20in%20primary%20immunodeficiency%20disorders&selectedTitle=1~150).
  20. Simpson, B., Hogg, N., Svensson, L., et.al. (2013). A New Leukocyte Hyperadhesion Syndrome of Delayed Cord Separation, Skin Infection, and Nephrosis. *Pediatrics* 2014; 133; e257. Obtenido el 23 de septiembre del 2017 de: <http://pediatrics.aappublications.org/content/133/1/e257.full.html>
  21. Uzel, G., Kleiner, D., Kuhns, B., Holland, S. (2001). Dysfunctional LAD-1 Neutrophils and Colitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 958- 964.
  22. Uzel, G., Tng, E., Rosenweig, S., et.al. (2008). Reversion mutation in patients with leukocyte adhesion deficiency type- 1 (LAD-1). *The American Society of Hematology*.
  23. Van Etten, R. (2017). Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. UpToDate. Obtenido el 01 de octubre 2017 de: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?source=see\\_link#H11](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?source=see_link#H11)
  24. Van de Vijver, E., Maddalena, A., Sanal, Ö., et.al. (2012). Hematologically important mutations: Leukocyte adhesion deficiency (first update). *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 48 (2012) 53-61. Elsevier. Recuperado de: [www.elsevier.com/locate/ybcm](http://www.elsevier.com/locate/ybcm). Fecha: 24 septiembre 2017.
  25. Yamazaki, M., Maravillas, J., Berrón, L., et.al. (2015). Successful adjunctive immunoglobulin treatment in patients affected by leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1). *Immunol Res* 61:260-268.



**Anexo.**

**Este trabajo se complementa con una presentación interactiva del caso clínico.**