

## INMUNODEFICIENCIAS-AUTOINMUNIDAD

### NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET) POR LAMOTRIGINA: RECUPERACIÓN TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA A ALTAS DOSIS

J.L. Corzo\*, C. Mayorga\*\*, C. Antúnez\*\*, J.A. Cornejo-García\*\*,  
M.J. Torres\*\*, F.J. García\*, A. Jurado\* y M. Blanca\*\*\*

\*Sección de Alergología. Departamento de Pediatría.

\*\*Unidad de Investigación de Enfermedades Alérgicas.

Hospital Carlos Haya. Málaga. \*\*\*Servicio de Alergología.

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Caso clínico:** Niño de 3 años que desarrolla un cuadro de NET (60 % del área corporal) tras lamotrigina ingresa en el departamento de pediatría. Se suspende la lamotrigina, comienza tratamiento con dexametasona que se suspende en 48 h sin mejoría. Se administra inmunoglobulina IV (IGIV) (2 g/kg) durante 24 h (15 ml/h) con gran mejoría.

**Métodos:** Se analizaron por RT-PCR y citometría de flujo muestras seriadas de sangre y líquido de ampolla, tras consentimiento paterno.

**Resultados:** Inicialmente en el fluido de las ampollas estaban invertidos los niveles de CD4/CD8 y la predominancia de los niveles de células T memoria y activadas. Estas células expresan CLA con mayor porcentaje que las células sanguíneas. En el séptimo día, hay un incremento de las células T memoria y las células T activadas, con un alto porcentaje expresando CLA en sangre periférica. En el día quince todos los marcadores comienzan a retornar a sus valores normales. Asimismo en los primeros días el patrón de citocinas es Th1 que tiende a retornar a Th0 con la mejoría del paciente. La expresión de la perforina y el Fas-ligand se observó sólo antes de IVIG.

**Conclusión:** Se demuestra la utilidad de altas dosis de IGIV en el tratamiento de la NET. En los niños pequeños esta forma de administración es mas rápida y menos dolorosa que las de uso habitual (4-5 días). Encontramos una negativización en la expresión de marcadores apoptóticos inmediatamente después de la administración de la IGIV.

### INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE: SÍNDROME DE OMENN

E.P. Díaz, A.M. Plaza, M.T. Giner, M.A. Martín Mateos y J.I. Sierra  
Hospital de Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Caso clínico:** Paciente varón de 3 meses y medio que presenta estancamiento ponderal, diarreas de 15 días de evolución y eritrodermia.

Exploración física: eritrodermia, paquidermia, alopecia parcial y linfadenopatías generalizadas.

AP: – Primer hijo de padres no consanguíneos.

– Dos brotes de lesiones maculopapulares-anulares (primer mes de vida). Biopsia cutánea: eosinofilia en dermis.

#### Exámenes complementarios:

– Evolución analítica (2-7 meses vida): Eosinofilia (2.000-7.000/mmcc). Zn, biotina: normales. RAST leche y fracciones, huevo y soja: negativos. PCR para VIH y CMV: negativas. Subpoblaciones linfocitos: Linfocitos B: < 3 %. Linfocitos T y T4 absolutos: normales. TTL ConA, PHA, PWM > 5. IgE: 180-10.000 kU/l. Normalidad de Ig G, A, M hasta tratamiento de infección por *Pneumocystis carinii*. Radiografía de tórax: ausencia de timo. Inmunofenotipaje de linfocitos T compatible con síndrome de Omenn (presencia de marcadores de activación). Biopsias: Cutánea: linfocitos T activados (dermis superficial-media). Ausencia de células B. Acanthisis y paraqueratosis. Ganglionar: depleción linfoide y proliferación nodular de células reticulares S-100 + (patognomónicos de Síndrome de Omenn). Estudio de DNA: normal.

Evolución infecciosa (6-7 meses): 2 neumonías (*P. Carinii*, *S. Aureus*), 1 sepsis (*Klebsiella P.*).

**Discusión:** 1) La asociación eritrodermia, estancamiento ponderal y diarreas, obliga a descartar la existencia de una inmunodeficiencia. 2) Realizar de forma precoz una biopsia ganglionar (patognomónica) permite adelantar la edad del TMO y mejora el pronóstico. 3) El estudio de DNA permite detectar mutaciones del gen RAG asociadas a algunos casos, pero no el diagnóstico de confirmación de este síndrome.

### SÍNDROME DE OMENN ATÍPICO

R. García Pérez, N. Maruri\*, A. Arrieta\*, M. Riñón\*,  
A. Bilbao y J.M. García Martínez

\*Pediatría e Inmunología. Hospital de Cruces (Bilbao).

**Introducción:** Defectos en el proceso de recombinación de receptores específicos de antígeno dan lugar al síndrome de Omenn. Cursa con expansión oligoclonal autorreactiva de linfocitos T activados, linfocitos B ausentes, eritrodermia, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, eosinofilia e hiperIgE. Describimos un paciente con evolución atípica.

**Caso clínico:** Varón con asma del lactante desde los 2 meses, evolución tórpida a pesar de corticoides sistémicos. BCG y DTP-P bien toleradas. Presenta neumonía recurrente y estancamiento ponderal. Diagnosticado de RGE, finalmente se efectúa Nissen (con 8 meses), practicándose estudio inmunológico.

**Resultados:** Linfopenia (< 1.500/mm<sup>3</sup>) y eosinofilia (500-1.500/mm<sup>3</sup>) persistentes, IgG 201, A28, M11 mg/dl, IgE < 2kU/l, anticuerpos antitetanos negativos, burst oxidativo normal. Poblaciones linfocitarias: CD2 79 %, CD3 28 %, CD4 19 %, CD8 7 %, CD16 45 %, CD19 < 0,1 %, CD4 + 45RA + 1 %, CD4 + RO + 18 %, CD3 + DR + 16 %. Estimulación con PHA: Índice 22 (control 104). Cariotipo 46XY, no células maternas. Biopsia intestinal: atrofia mucosa moderada, infiltración eosinófila, escasísimos plasmocitos. Poliovirus vacunal en heces, positivo.

Con gammaglobulina ev y cotrimoxazol profiláctico desde los 8 meses, mejoría respiratoria espectacular, parcial de la curva ponderal. Sigue con corticoides por transaminasas elevadas con anticuerpos antimitocondriales positivos. Está a la espera de trasplante de médula ósea, con 17 meses de edad.

Presenta sendas mutaciones *missense* (C1794T y G1323A) en RAG1, (Dra. A. Villa, INR, Milán), típicas del síndrome de Omenn.

**Comentarios:** Infecciones recurrentes, por oportunistas, o estancamiento ponderal/malabsorción deben hacer sospechar la presencia de inmunodeficiencias primarias, a pesar de curso clínico atípico.

Se debe intentar el estudio molecular de las IDP por la posibilidad de ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal, y en el futuro terapia génica.

---

## ASOCIACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (DMID) EN NIÑOS CON ALERGI A RESPIRATORIA (RINITIS Y ASMA)

M.A. Martín Mateos, M.T. Giner, A.M. Plaza, J.I. Sierra y M. Torres

Sección de Inmunología y Alergia. Sección de Endocrinología. Unidad Integrada de Pediatría. Hospital Clínico-Hospital de San Juan de Dios. Universidad de Barcelona.

**Objetivos:** 1) Exponer la experiencia, de la coexistencia de enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas. 2) Describir la historia natural de la aparición de las enfermedades alérgicas y autoinmunes. 3) Explorar el perfil inmunoalergológico de los pacientes.

**Material:** Once niños de edades comprendidas entre 8 y 16 años, de ambos sexos que padecen enfermedades alérgicas (asma, rinitis, urticaria, dermatitis atópica y angioedema) diagnosticados y tratados en nuestra sección, que desarrollaron tras un período de varios años enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo I, celiacía, tiroiditis y vitiligo).

**Métodos:** 1) Estudio alérgológico: Anamnesis, exploración clínica, exploración funcional respiratoria determinación de IgE total y específica, y *prick test*. 2) Estudio inmunológico: Inmunoglobulinas, poblaciones linfoides, autoanticuerpos anti-GAD (ácido glutámico decarboxilasa), anticuerpos antitiroideos, Ac. anti gliadina y antiendomisio. 3) Biopsia intestinal.

**Resultados:** De los 11 pacientes, 4 son varones y 7 niñas. Antecedentes familiares de alergia se observaron en 4 y de enfermedad autoinmune en 1. La clínica alérgica fue: asma en 9, rinitis en 5, urticaria y angioedema en 1, dermatitis atópica en 2. Las enfermedades autoinmunes asociadas fueron: DMID en los 11 niños, celiacía en 3, tiroiditis en 1 y vitiligo en 1. El inicio de la sintomatología alérgica, fue antes del año en 2, de 2 a 4 años en 8, y de 5 a 8 años en 1. El inicio de la enfermedad autoinmune fue siempre posterior, de 5 a 8 años en 3, de 9 a 14 años en 7 y a los 16 años en 1. La sensibilización alérgica demostrada fue a ácaros en 10, *Alternaria* en 2, y a *Aspergillus*, *Cladosporium*, faneras de gato, gramíneas y marisco en 1. El estudio inmunológico demostró: Inmunidad humoral y celular normal. IgE elevada en todos los casos (entre 419 y 8.350 kU/l). Anticuerpos antiGAD positivos en los 11 niños. Ac. antitiroideos en 1. Ac. anti gliadina y antiendomisio en 4, con biopsia intestinal patológica en 3.

---

## ENFERMEDAD DE BRUTON ATÍPICA

N. Trebolazabala, M.C. García Rodríguez\*\*, A. Arrieta\*, N. Maruri\*, A. Bilbao y J.M. García Martínez

\*Pediatría e Inmunología. Hospital de Cruces. Bilbao.

\*\*Inmunología. Hospital La Paz. Madrid.

**Introducción y objetivos:** Se han identificado mutaciones en el gen de la tirosinkinasa de Bruton (btk) en varones con déficit selectivo de formación de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos. Presentamos dos hermanos diagnosticados de inmunodeficiencia variable común (IDVC), estudiándose dicho gen.

**Pacientes y métodos:** Varón de 8 años, con tos productiva crónica y atelectasia persistente de la llingua. Inmunoglobulinas G, A, M, normales, anticuerpos antitétanos positivos. Poblaciones linfocitarias: CD3, 87 %; CD4, 47 %; CD8, 34 %; CD16, 4 %; CD19, 1 %. No respuesta a inmunización activa antineumocócica (con 10 y 13 años).

Varón de 11 años, hermano del anterior, con 3 episodios de neumonía retrocardíaca izquierda, evolución a bronquiectasias en LII. IgG 385, A16, M17 mg/dl, anticuerpos antitétanos positivos. Poblaciones linfocitarias: CD3, 79 %; CD4, 52 %; CD8, 33 %; CD16, 7 %; CD19, 1 %.

**Resultados:** Ambos presentaban afectación funcional respiratoria mixta leve. Diagnosticados de IDVC inician tratamiento con gammaglobulina e.v. con evolución clínica excelente. Se estudia el gen btk encontrándose una mutación missense en el exón 13 (K374N)

en ambos hermanos. La madre es portadora asintomática de la mutación y dos hermanas son sanas.

**Conclusiones:** Ante infecciones persistentes o recurrentes se debe pensar y profundizar en el estudio de inmunodeficiencias primarias, a pesar del curso clínico atípico, dada la posibilidad de evolución desfavorable evitable con tratamiento adecuado.

Se debe hacer estudio genético de enfermedad de Bruton (agammaglobulinemia ligada a X) en todos los varones afectos de déficit de Ac. antipolisacárido y linfocitos B bajos, para lograr diagnósticos exactos y proporcionar consejo genético a posibles portadoras.