



Linfocitopenia T CD4+ idiopática: reporte de caso

JORGE PULIDO-ARENAS¹, MANUELA TOBÓN-TRUJILLO², JAVIER R. GARZÓN³

Cómo citar: Pulido Arenas J, Tobón-Trujillo M, Garzón JR. Linfocitopenia T CD4+ idiopática: reporte de caso. Univ Med. 2016;57(4):502-7. doi: <http://doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-4.ltc1>

Resumen

Este artículo presenta el caso de un hombre mayor que ingresó con cuatro meses de evolución de hemiparesia izquierda progresiva con sospecha de etiología neoplásica. Se le realizó una biopsia cerebral estereotáctica que reveló lesiones granulomatosas con estructuras micóticas intracelulares compatibles con histoplasma. Adicionalmente, el paciente había requerido una orquidectomía debido a una masa testicular con una biopsia que evidenció lesiones granulomatosas. La prueba del VIH y la carga viral fueron negativas, el recuento de linfocitos CD4+ fue inferior a 300 células/ μ l, y fue positiva la reacción en cadena de la polimerasa para *M. tuberculosis* en el tejido testicular. Se realizó un nuevo recuento de linfocitos T CD4+ después de seis semanas del diagnóstico que nuevamente fue inferior a 300 células/ μ l, lo cual confirmó el diagnóstico de linfocitopenia T idiopática de CD4+.

Palabras clave: linfocitopenia T CD4+ idiopática, linfopenia, infecciones oportunistas, seronegatividad para VIH.

1 Médico internista, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Profesor instructor, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Médico internista, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

3 Médico internista-infectólogo, Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Title: Idiopathic T CD4+ Lymphocytopenia. Case Report

Abstract

We present the case of an elder man who was admitted for four months of left progressive hemiparesis with suspected neoplastic etiology. A stereotactic brain biopsy was performed with pathological findings of granulomatous lesions and intracellular fungal structures compatible with histoplasma. Additionally, the patient previously had an orchidectomy because of a testicular mass with a biopsy showing a granulomatous lesion. The HIV test and the viral load were negative, the CD4+ lymphocyte count was below 300 cells/ μ l and a *M. tuberculosis* PCR on testicular biopsy was positive. We performed a new CD4+ lymphocyte count after six weeks of diagnosis that once again were below 300 cells/ μ l, confirming the clinical suspicion of idiopathic T CD4+ lymphocytopenia.

Key words: T-lymphocytopenia, idiopathic CD4-positive, lymphopenia, opportunistic infections, HIV seronegativity.

Introducción

La linfocitopenia T CD4+ idiopática es una rara entidad no relacionada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que predispone a inmunosupresión y a múltiples complicaciones infecciosas, la mayoría por gérmenes oportunistas. A continuación describiremos un caso de linfocitopenia T CD4+.

Descripción del caso

El caso corresponde a un hombre de sesenta años de edad sin antecedentes

patológicos relevantes, quien consultó por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución, consistente en parestesias de los miembros inferior y superior izquierdos, acompañadas de disminución de la fuerza muscular ipsilateral. En el ingreso al centro de remisión, una tomografía axial computarizada mostró una lesión ocupante de cráneo, por lo que remitieron al paciente a nuestro hospital, para que el servicio de neurocirugía lo evaluara, por una alta sospecha de etiología neoplásica. Adicionalmente, se describió el hallazgo de una lesión nodular testicular derecha, por lo cual se le había realizado una orquidectomía. No se disponía del resultado de patología cuando ingresó a nuestro hospital.

Luego de ser remitido, se ampliaron los estudios con una resonancia magnética (figura 1) cerebral, que evidenció una lesión nodular cortical de 6 mm en la circunvolución precentral del lóbulo parietal izquierdo. Por tal razón, el paciente se llevó a biopsia esterotáxica. Los hallazgos quirúrgicos macroscópicos fueron sugestivos de una lesión neoplásica. El reporte preliminar de la patología mostró lesiones granulomatosas, con estudios de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* y *Toxoplasma gondii*, negativos y con tinciones positivas para histoplasma (figura 2), con lo que se diagnosticó histoplasmosis cerebral. Al paciente se le inició manejo con anfotericina B y se le rea-

lizaron estudios de inmunosupresión con ELISA VIH, el cual no fue reactivo, y TAC toraco-abdominal que, como único hallazgo, evidenció pequeñas lesiones nodulares en ambos campos pulmonares, las cuales no se estudiaron, por considerarse elevada la probabilidad de ser secundarias al mismo agente infeccioso.

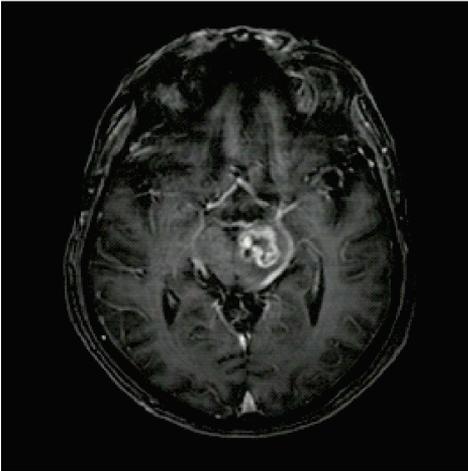


Figura 1. Resonancia magnética cerebral

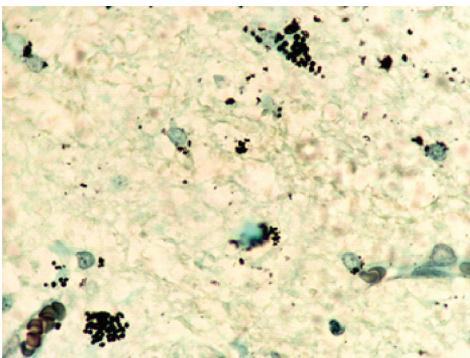


Figura 2. Coloración de plata. Aumento 100X con aceite de inmersión. Se reconocen las estructuras micóticas, pequeñas, intracelulares correspondientes a histoplasma, algunas en gemación

Teniendo en cuenta la alta probabilidad de que esta presentación de histoplasmosis se debiera a una reactivación, y ante la negatividad del examen de ELISA para VIH, se solicitó el recuento de linfocitos CD4+. Así se obtuvo un resultado de 190 células/ μ l. Teniendo en cuenta estos resultados y con la sospecha de linfocitopenia idiopática de CD4+, consideramos descartar que la lesión testicular no se debiera a otro microorganismo diferente. Por esta razón, se obtuvo el bloque de parafina de tejido testicular extraído en el hospital de remisión, en el cual se realizó PCR para *M. tuberculosis*, que fue positiva, y por esto se comenzó a manejar con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, el cual toleró de manera exitosa. Ante la evidencia de dos agentes infecciosos oportunistas, se realizó nuevamente el examen ELISA para VIH de cuarta generación, con un resultado no reactivo, y se ampliaron los estudios con carga viral para VIH, que también fueron negativos.

Durante la estancia hospitalaria, el paciente tuvo dos complicaciones infecciosas adicionales: 1) una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), complicada con endocarditis de la válvula tricúspide, la cual se trató de modo satisfactorio con daptomicina, durante seis semanas. 2) Una bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* tratada de manera exitosa con cefepime y tigeciclina.

Después de completar seis semanas de anfotericina B, se cambió el medicamento a itraconazol. Además, hubo un nuevo recuento de linfocitos T CD4⁺ en 293 células/μl, por lo que se confirmó el diagnóstico de linfocitopenia T CD4⁺ idiopática. La evolución fue satisfactoria y el paciente fue dado de alta en buenas condiciones; pero con secuelas neurológicas de hemiparesia izquierda.

Discusión

La linfocitopenia T CD4⁺ idiopática se define como un recuento de linfocitos CD4⁺ menor de 300 células/μl o menor del 20% del recuento total de linfocitos, en dos tomas con un mínimo de seis semanas entre cada una de ellas, en ausencia de evidencia paraclínica de infección por VIH1 o VIH2, alguna inmunodeficiencia conocida o terapias que predispongan a disminución en recuento de células CD4 [1].

Aunque su fisiopatología no está claramente definida, se han descrito algunas teorías al respecto, entre ellas un descenso en la producción de precursores de células T en la médula [2], secundario a una producción defectuosa de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interferón gamma (IFN-γ) [3,4], que lleva a disminuir su producción o aumento en su apoptosis, con un aumento en las concentraciones de interleucina 7 (IL-7), probablemente como mecanismo compensatorio [3]. Otras de las teorías propuestas hacen referencia a

la destrucción mediada por anticuerpos de las células circulantes o disfunción bioquímica del receptor de células T CD3 [2,4,5].

Lo descrito favorece la característica fenotípica de esta entidad, caracterizada por un leve descenso de linfocitos T CD8⁺, por la disminución de la relación CD4:CD8 y porque los linfocitos B pueden estar disminuidos en algunos pacientes; sin embargo, en todos se encuentran concentraciones normales de inmunoglobulinas [2]. Dentro de las células CD4, aquellas que se consideran vírgenes CD45RA⁺ son las que se encuentran gravemente disminuidas, comparadas con aquellas denominadas de memoria CD4RO⁺ [6].

Una vez evidenciada la afectación en el recuento de células CD4⁺, se deben diferenciar las entidades que con más frecuencia pueden predisponer a esta entidad, entre ellas las infecciosas, como virales (VIH, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, hepatitis B, influenza, HTLV 1 y 2, entre otras), fúngicas, parasitarias, y dentro de las más representativas se encuentran las infecciones por micobacterias no tuberculosas y por *Mycobacterium tuberculosis* con manifestaciones extrapulmonares [6,7].

Otras entidades que se encuentran relacionadas con esta entidad, y que deben descartarse racionalmente, son las de etiología oncológica (principalmente hematológicas, entre ellas linfoma de

no-Hodgkin, linfoma asociado a tejido de mucosas y micosis fungoides), autoinmunes (síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico) y farmacológicas (corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, entre otras) [6].

Clásicamente, esta enfermedad se ha descrito en población adulta. La edad media de inicio es 43 años, con un rango que varía ente los 17 y los 78 años [2]. Por esta razón, debe diferenciarse de otras inmunodeficiencias primarias de posible inicio en la edad adulta, como la inmunodeficiencia común variable o la deficiencia de adenosina deaminasa, de inicio en la adultez, entre otros [6].

El espectro clínico varía desde una alteración de laboratorio asintomática hasta condiciones que amenazan la vida, porque imitan el curso clínico de los pacientes con sida [2]. Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran las complicaciones infecciosas, sobre todo por gérmenes conocidos como oportunistas. Las más descritas, en orden de reporte, son criptococosis, micobacterias y herpes zoster multidermatoma; sin embargo, se pueden presentar otras manifestaciones, como la infección por *Histoplasma capsulatum*, como en el caso descrito [8].

Nuestro caso fue excepcional. La presentación simultánea de infecciones oportunistas en pacientes con inmunodeficiencia inexplicada y catalogados como linfocitopenia de CD4+ idiopática

es escasamente reportada en la literatura. En la publicación de Duncan y cols. [9] se mencionan tres casos: uno con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, otro con criptococosis del sistema nervioso central (SNC) y otro con histoplasmosis diseminada. Solo uno de los casos tuvo coinfección simultánea oportunista por criptococosis del SNC y tuberculosis pulmonar. A la fecha, no encontramos referencias con presentación simultánea de histoplasmosis del SNC y tuberculosis genitourinaria.

El tratamiento de la linfocitopenia CD4+ idiopática consiste en la profilaxis y el manejo de las infecciones oportunistas, de acuerdo con recomendaciones basadas en la experiencia de tratamiento de pacientes con VIH, pues —específicamente— no existen guías para esta condición. Por lo general, se recomienda la profilaxis primaria, según el conteo de CD4+ [10]. En casos con recuentos menores a 200 células/ μ l, se recomienda la trimetoprima-sulfametoxazol para prevenir infecciones por *P. jirovecii*. Si el recuento de CD4+ es menor a 100 células/ μ l debe considerarse la profilaxis para *Toxoplasma gondii*, y ante recuentos celulares más bajos (menores a 50 células/ μ l), se utilizan los macrólidos para evitar infecciones por bacterias del complejo *Mycobacterium avium*. De igual forma, se recomienda la vacunación contra el neumococo y la influenza estacional, sin importar el recuento celular. Se encuentran en estudio terapias experimentales para incrementar el recuento de células

CD4 como la IL-2 recombinante [11,12], la IL-7 [13] y el IFN- γ [4,14].

Referencias

- Centers for Disease Control (CDC). Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection: United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1992;41(30):541-45.
- Luo L, Li T. Idiopathic CD4 lymphocytopenia and opportunistic infection: An update. FEMS Immunol Med Microbiol. 2008;54:283-9.
- Isgrò A, Sirianni MC, Gramiccioni C, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia may be due to decreased bone marrow clonogenic capability. Int Arch Allergy Immunol. 2005;136:379-84.
- Netea MG, Brouwer AE, Hoogendoorn EH, et al. Two patients with cryptococcal meningitis and idiopathic CD4 lymphopenia: Defective cytokine production and reversal by recombinant interferon- γ therapy. Clin Infect Dis. 2004;39:e83-7.
- Salit RB, Hankey KG, Yi R, Rapoport AP, Mann DL. Detection of CD4(+) T-cell antibodies in a patient with idiopathic CD4 T lymphocytopenia and cryptococcal meningitis. Brit J Haematol. 2007;139:133-7.
- Walker UA, Warnatz K. Idiopathic CD4 lymphocytopenia. Curr Opin Rheumatol. 2006;18:389-95.
- Fantin B, Joly V, Elbim C, et al. Lymphocyte subset counts during the course of community-acquired pneumonia: evolution according to age, human immunodeficiency virus status, and etiologic microorganisms. Clin Infect Dis. 1996;22:1096-8.
- Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. Blood. 2008;112:287-94.
- Duncan RA, von Reyn CF, Alliegro GM, Toossi Z, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: Four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. N Engl J Med. 1993;328:393-8.
- AIDSinfo. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents [internet]. 2016 [citado 2016 sep 1]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultOITablesOnly.pdf>
- Cunningham-Rundles C, Murray HW, Smith JP. Treatment of idiopathic CD4 T lymphocytopenia with IL-2. Clin Exp Immunol. 1999;116:322-5.
- Warnatz K, Draeger R, Schleiser M, Peter HH. Successful IL-2 therapy for relapsing herpes zoster infection in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. Immunobiology. 2000;202:204-11.
- Moniuszko M, Fry T, Tsai WP, et al. Recombinant interleukin-7 induces proliferation of naive macaque CD4+ and CD8+ T cells in vivo. J Virol. 2004;78:9740-9.
- Holland SM, Eisenstein EM, Kuhns DB, Tuner ML et al. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma. A preliminary report. New Engl J Med. 1994;330:1348-55.

Correspondencia

Jorge Pulido-Arenas
Carrera 7 # 40-62, oficina 713
Hospital Universitario San Ignacio
Bogotá, Colombia
pulido.jorge@javeriana.edu.co
