

SÍNDROME DE IPEX – DISRREGULACIÓN INMUNE, POLIENDOCRINOPATIA, ENTEROPATIA LIGADA AL CROMOSOMA X IPEX SYNDROME – IMMUNODYSREGULATION, POLYENDOCRINOPATHY AND ENTEROPATHY, X – LINKED

Dra. Claudia Marcela Terán Antezana Médico Endocrinóloga - Caja de Salud de la Banca Privada
claudiamarcelateranantezana@yahoo.com

Dra. Ximena Karina Muzñer Jimenez Pediatra Neonato loga Intensivista C.S.B.P.

RESUMEN

Describimos el caso de un paciente Recién Nacido que desarrolla Diabetes Mellitus Neonatal el 2° día de vida, el 8° día inicia cuadro diarreico por Rotavirus y posteriormente Amebas, con persistencia de la diarrea a pesar del tratamiento de dichas patologías, presenta también anemia recurrente requiriendo varias transfusiones sanguíneas, cuadros sépticos a repetición con resistencia a los antibióticos, Ictiocitosis cutánea, elevaciones de Ig E y Eosinofilia como características propias de la patología.

Debido a la Diarrea persistente, Diabetes Mellitus de difícil control a pesar de la insulino terapia y constantes modificaciones en la dosis, presenta cuadros sépticos que lo llevan a la muerte.

ABSTRACT

We describe the case of a Newborn patient who develops Diabetes Mellitus Neonatal on 2nd day of life, the 8th day starts diarrhea for Rotavirus and then Amoebae, with persistence of the diarrhea despite treatment for these pathologies, presents recurrent anemia needing several blood transfusions, recurrent septic resistant to antibiotics, cutaneous Ictiocitosis, elevations of Ig E and Eosinofilia as proper characteristics of the pathology.

Due to the persistent Diarrhea, Diabetes Mellitus is difficult to control in spite of the insulin therapy and constant changes in the dose, presents septic that cause her the death.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de IPEX, Autoinmunidad, Sépsis

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de IPEX es una enfermedad secundaria a la mutación en el gen FOX P3 localizado en el cromosoma X, fundamental en la síntesis de linfocitos T4 reguladores cuya función principal es inhibir la autoinmunidad.

Este Síndrome se caracteriza por una devastadora autoinmunidad sistémica que se desencadena los primeros meses de vida, presentando una triada clásica, Diarrea líquida persistente, Dermatitis Eccematosa y Endocrinopatía, siendo la más común la Diabetes Mellitus insulino dependiente y menos frecuente el Hipotiroidismo.

La Diabetes Mellitus marca la gravedad del cuadro, que es más leve y con mayor sobrevida si en lugar de ésta el paciente presenta patología tiroidea. Esta enfermedad es propia de los varones, que pueden presentar otras enfermedades autoinmunes asociadas, tales como la Anemia Hemolítica Coombs +, Trombocitopenia autoinmune, Neutropenia autoinmune y Nefropatía tubular con elevaciones de Ig E y Eosinofilia como características propias de la patología. Debido a la Diarrea persistente, Diabetes mellitus de difícil control a pesar de la insulino terapia y constantes modificaciones en la dosis, presenta cuadros sépticos que lo llevan a la muerte.

PRESENTACIÓN DE CASO CLINICO

Paciente RN producto de la 1ª gestación, con embarazo normo evolutivo, en último control prenatal presencia de oligohidramnios severo con retardo del crecimiento intrauterino, evidenciado desde el 2º trimestre de gestación, por lo cual se programa cesárea.

Peso del RN 2550 gr, Apgar 9/9, al examen físico sin alteraciones; hemograma, glucemia, función renal, plaquetas normales, el 2º día presenta hiperglucemias mayores a 260 mg/dl las cuales son tratadas con insulina cristalina por bomba de infusión, el 3er. día presenta normo glucemia durante 24 hrs sin aplicación de insulina y el 4º día se reinstalan las hiperglucemias, diagnosticándose Diabetes Mellitus neonatal, realizándose exámenes complementarios con ecografía transfontanelar normal y ecografía de abdomen, la cual muestra páncreas de características normales, se descarta proceso séptico y alteraciones de la función tiroidea.

El 5º día de vida presenta evacuaciones líquidas, sin náusea ni vómitos, paciente afebril, se identifica rotavirus, iniciándose fórmula sin lactosa y pro bióticos, con mejoría del cuadro, completando el tratamiento durante 7 días; posterior a los cuales presenta nuevamente evacuaciones líquidas, descartándose rotavirus y parasitosis, con azúcares reductores que salen positivos, se cambia la fórmula en base a proteínas semihidrolizadas, con tolerancia solo por 48 hrs, presentando nuevamente deposiciones líquidas, deshidratación y acidosis metabólica.

La diabetes inicialmente fue tratada con insulina cristalina por bomba de infusión y a los 5 días se inicia insulina lantus (glargina- de larga duración) llegando a una dosis de 2,5 ui sc cada 24 hrs, con control parcial.

Se mantiene al RN con fórmula semihidrolizada e insulina lantus hasta el primer mes de vida, cuando es egresado del hospital con evacuaciones semipastosas, buena tolerancia a la dieta, adecuado aporte caloricoprotéico y normo glucemias. 48 hrs. post egreso, el paciente es reinternado con Acidosis Metabólica, deshidratación, distensión abdominal importante, diarrea aguda (verdosa sanguinolenta) y Diabetes Mellitus descompensada; se inicia ayuno, con hidratación parenteral, corrección con Bicarbonato de NA, antibioticoterapia (Cefotaxima, Amikacina) e insulino terapia por bomba de infusión.

Mediante los exámenes complementarios se descarta Intususcepción, confirmando Amebiasis intestinal, se inicia nutrición parenteral y Metronidazol.

- 24 hrs. post instauración del tratamiento existe mejoría del cuadro, iniciándose enzimas digestivas y dieta con pequeños volúmenes de leche semihidrolizada, el niño presenta tolerancia parcial a ésta, con glucemias muy variables, por lo cual se mantiene insulina cristalina por bomba de infusión reajustando la dosis según controles glucémicos. - 4 días post reinternación y con 1 mes y 6 días de vida se piensa en la posibilidad de Síndrome de IPEX; nos comunicamos con un centro de genética en Inglaterra para realizar estudios que confirmen la patología, pero ante la imposibilidad para el transporte de sangre en volúmenes necesarios y por la transfusión de paquete globular semanas antes, se nos dificulta realizar este estudio, los otros estudios complementarios, detectan Ig E elevada 534 ui/ml (VR: 0 a 10º ui/ml) eosinofilia de 27%, anemia con hemoglobina de 9,3 mg% , péptido C 0,55 (VR: 0,3 a 3,5), sangre oculta en heces –Weber + +.

Con base en estos exámenes de laboratorio, la

presencia de diarrea crónica, infecciones recurrentes, Diabetes Mellitus Insulinodependiente, Ictiositosis Cutánea y sexo masculino se considera que se trata de un síndrome de IPEX.

El 8° día de re internación y con 1 mes y 10 días de vida, el niño persiste con deposiciones líquidas semilíquidas, picos febriles, edema facial que posteriormente se generaliza, palidez con resequeidad y descamación cutánea localizada sobretodo en abdomen y extremidades. Presenta hemograma con leucocitosis confirmando cuadro séptico con resistencia a antibióticos; rotando el esquema a Ceftriaxona y Vancomicina; se administra Albumina humana por Hipoproteinemia secundaria a desnutrición y Prednisona a 1mg/kg/día por tratarse de Enfermedad Autoinmune; el cuadro séptico persiste y después de 3 días post nuevo esquema antibiótico presenta taquipnéa y palidez generalizada, requiriendo traslado a UTI del Hospital Germán Urquidi, donde permanece por el lapso de 3 semanas. Durante la internación en dicho centro se diagnostica por hemocultivo de punta de catéter Sepsis por Klebsiella, se inicia Imipenem y Fluconazol, se mantiene nutrición parenteral e infusión de Insulina cristalina por bomba inicialmente y luego mediante aplicación subcutánea de Insulina NPH 0,2 ui + Insulina cristalina 0,05 ui cada 12 hrs, con cambios de fórmula láctea en dos oportunidades por recidiva del cuadro diarreico; el paciente es estabilizado hemodinámicamente y dado de alta.

Retorna al servicio de pediatría de la Caja de Salud de la Banca Privada, hemodinámicamente estable, con remisión del proceso infeccioso, hipotrofia marcada pesando 2000 gr. mejor tolerancia oral a la leche altamente hidrolizada que se le inicio en UTI, anemia persistente con hemoglobina de 10gr. a pesar de las varias transfusiones de paquete globular, con reacción de Weber ++.

El 3er. día de reingreso post alta de UTI presenta nuevamente deposiciones líquidas, con coproparasitológico y coprocultivo negativos, sangre oculta en heces - Weber ++, se mantiene tratamiento con hidratación parenteral, leche altamente hidrolizada en pequeños volúmenes, insulino terapia y corticoterapia, paciente estable hemodinámicamente pero con glucemias variables, diarrea persistente y desnutrición marcada, el 9° día post retorno de UTI presenta nuevamente intolerancia a la leche con deposiciones líquidas verdosas, fétidas, palidez, tendencia a la deshidratación, con abdomen ligeramente distendido, glucemias descompensadas con períodos de hipoglucemia, por lo cual se disminuye la dosis de insulina.

Con 2 meses y 14 días de vida el niño presenta llanto débil, caquexia, diarrea persistente, anemia con hemoglobina de 8 gr., existe dificultad para conseguir vías de acceso para soluciones parenterales, se intenta realizar nueva venotomía para nutrición parenteral, sin éxito,

Con hipotermia, bradicardia e hipoglucemia, lo cual nos hace pensar en nuevo proceso séptico; se indica aplicación de catéter subclavio bajo anestesia (única vía no tomada).

Debido a la gravedad del caso y la poca perspectiva de vida, la madre solicita Alta Voluntaria, comunicándonos el fallecimiento del niño 10 hrs. posterior al alta solicitada.

DISCUSIÓN

La primera alteración relevante en el niño es el retardo del crecimiento intrauterino, que se debe a la deficiencia en la síntesis de insulina, hormona fundamental para el adecuado desarrollo intrauterino.

Si bien el Síndrome de IPEX se diagnostica por lo habitual dentro los primeros 6 meses de vida, nuestro paciente se convierte en un caso especial, ya que no existen reportes de niños desarrollando Diabetes el 2° día de vida.

Habitualmente en este Síndrome la Enteropatía, es una de las patologías que al ser crónica, descompensa fácilmente al paciente, asociándose con Síndrome de Mala Absorción que los lleva a la Desnutrición.

La forma de presentación clínica es heterogénea de un paciente a otro.

La enteropatía puede presentarse como enfermedad tipo Celíaca con agotamiento de células Caliciales y con reacción de tipo injerto contra huésped, presentando inflamación crónica de la mucosa, con atrofia subtotal de las vellosidades intestinales, infiltrado de neutrófilos y eosinófilos en la lámina propia, lo cual lleva a Síndrome de Mala Absorción con Ilio y distensión abdominal.

La Diabetes Mellitus Insulino dependiente es secundaria al daño autoinmune del páncreas, es irreversible y de difícil control debido a los constantes cuadros infecciosos, la irregularidad en la alimentación, la variabilidad en los volúmenes de la nutrición parenteral y el Síndrome de Mala Absorción; el control también se dificulta por la necesidad de bajas dosis de insulina, teniendo que usar aplicadores que dosifiquen media unidad de insulina, los cuales son difíciles de adquirir en nuestro medio, o diluyendo la insulina con agua destilada, procedimiento muy complejo para una persona sin entrenamiento de enfermería o médico y con riesgo de contaminación que podría llevar a nuevos cuadros sépticos.

La dermatopatía en nuestro paciente fue de tipo Ictiocitosis, pero en otros casos puede presentarse como Dermatitis Atópica, lesiones psoriformes o eczema.

Se describe en la literatura la existencia de casos que presentan patología tiroidea como la Tiroiditis e Hipotiroidismo en lugar de Diabetes Mellitus, en estos niños se observa mayor sobrevida y mejor respuesta al trasplante de médula ósea. El tratamiento para esta patología está basado en el aislamiento total, la inmunosupresión con Corticoides, Ciclosporina, Fludarabina, y Melfalan, como tratamiento temporal hasta realizarse el trasplante de médula ósea con células madre; posteriormente a este, se debe mantener la inmunosupresión con TÁCrolimus, Metrotrexato, Metilprednisolona u otros, asociando profilaxis con antimicóticos y Aciclovir. Aún así después del trasplante, se vieron complicaciones que causan la muerte, como la hemofagocitosis.

Esta patología al ser poco común y con casos contados a nivel mundial, nos motiva a difundir, por la escasa experiencia y limitaciones que tenemos para realizar estudios genéticos en nuestro medio.

Debemos mencionar nuestra constante inquietud para confirmar las alteraciones genéticas, que nos llevaron a contactarnos con profesionales del exterior por intermedio del programa Insulin for children dirigido por la Dra. Elizabeth Duarte, los cuales se brindaron a realizar estudios genéticos en forma gratuita, pero que por nuestras limitaciones sobre todo para el transporte de muestras de sangre o de ADN y por las transfusiones que requirió el paciente no se pudieron realizar.

Es importante destacar la colaboración y el apoyo permanente de parte de la Caja de Salud de la Banca Privada, la cual no limitó recursos económicos y humanos para la adecuada atención del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

2. Modern Pathology 2009, Departamento de Patología de la Universidad de Montreal, Natacha Patey Mariaud Serre, Danielle Canioni, Solene Ganouse
3. Heterogeneidad de la clínica en Pacientes con Síndrome de IPEX. Oscar Rubio Cabezas, Janey A. L. Minton, Richard Caswell PHD, Julian P Shield, Dorothee Deis of Care .Diabetes journals.
4. Pediatrics. Official Journal of the American Academy of Pediatrics. 2008 Hong Zhan, Jo Sinclair MSc, Stuart Adams PhD, Simon Murch MB.
5. Journal of pediatric Gastroenterology and Nutrition – Resultado clinic del syndrome de IPEX 2004 , Ruemmele FM, Brousse N, Chatenoud L., Ochs HD. Wildin R.
6. Inmunodisregulacion, poliendocrinopatia, ligada al X. Moudgil, Asha, Perriello, Pige, Brett; Przygodzki, Ronald
7. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy y enteropathy, X linked (IPEX) R S Wildin, S Smyk- Pearson and A H Filipovich.
8. Treatment of Syndrome de IPEX New England Journal of Medicine Olivier Bauud, M.D. Olivier Goulet M. D. Danielle Canioni M D.
9. Blood – Successful bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced – intensity conditioning Aarati Rao, Naynesh Kamani, Alexandra Filipovich, Susan Molleran
10. FOX P3 expression following bone marrow transplantation for syndrome after reduced-intensity conditioning.