

Inmunodeficiencia común variable. A propósito de un caso

Common variable immunodeficiency. Case report

Mediavilla A, García E, Lagrotta P

*Hematología Infantil. Hospital Nacional Dr. A. Posadas
El Palomar, Buenos Aires, Argentina*

pabloilagrotta@hotmail.com

Fecha recepción: 10/12/2018
Fecha aprobación: 20/12/2018



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 3: 322-325
Septiembre - Diciembre 2018

Palabras claves: inmunodeficiencia común variable

Keywords: common variable immunodeficiency

Resumen

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es un trastorno caracterizado por los bajos niveles de inmunoglobulina y una mayor susceptibilidad a infecciones. La fisiopatología de la enfermedad no es bien conocida y su presentación es muy heterogénea. A continuación se presenta el caso clínico de una paciente de 15 años de edad con diagnóstico de linfoma de Burkitt y plaquetopenia de 1 mes de evolución.

Abstract

Common variable immunodeficiency is a disorder characterized by low levels of immunoglobulin and

an increased susceptibility to infections. The pathophysiology is not well known and its presentation is very heterogeneous.

We present the case of a 15 year old patient with Burkitt's lymphoma diagnosis and one month thrombocytopenia onset.

Introducción

Se presenta un caso clínico de una paciente con diagnóstico de linfoma de Burkitt como síntoma inicial de una IDCV.

La IDCV es la causa más común de inmunodeficiencias primarias sintomáticas asociándose a compli-

caciones inflamatorias, granulomatosas y linfoproliferativas.

Caso clínico

Paciente de 15 años de edad, con cuadro de plaquetopenia de 1 mes de evolución derivada de centro periférico, en plan de estudio. Sin antecedentes de importancia hasta el momento de la consulta.

Antecedentes familiares: hermano con cáncer de testículo fuera de tratamiento hace 5 años.

Consulta por guardia de pediatría por dolor abdominal de 48 horas de evolución en hemiabdomen derecho, afebril. Se constata masa intrabdominal con importante ascitis. Se realiza paracentesis, se envía muestra a citometría de flujo donde se evidencian linfocitos B clonales, vinculables a linfoma de Burkitt. Se realiza biopsia de médula ósea bilateral, con conservación de las tres series, sin patología agregada.

Realiza tratamiento según protocolo LNH-BFM-04, cumpliendo 6 ciclos + rituximab, con remisión completa. Durante el tratamiento se evidencia hipogammaglobulinemia (0.54 g%), post segundo ciclo con rituximab se realiza infusión de gammaglobulina, intratratamiento, en 3 oportunidades. Se evidencia plaquetopenia constante durante el tratamiento, que sólo revierte post infusión de gammaglobulina.

En los controles de rutina por persistencia de plaquetopenia severa a 4 meses de finalización de la quimioterapia, y basados en la evidencia clínica de elevación del recuento plaquetario post-infusión de gammaglobulina, durante y al finalizar tratamiento, se sospecha patología asociada. Se realiza nueva biopsia de médula ósea (MO) con tejido hematopoyético 80 % con megacariocitos en número acorde a celularidad global, de formas y tamaños variables, con presencia ocasional de megacariocitos pequeños e hipolobulados, resto de las series normales, con ausencia de compromiso por proceso linfoproliferativo.

Se descartan causas de citopenias asociadas al tratamiento, así como causas secundarias de plaquetopenia.

Se decide realizar rituximab 375 mg/m² en número de 4 dosis, como tratamiento de púrpura inmune, con mala respuesta, persistiendo con plaquetopenia severa.

Frente a la sospecha de inmunodeficiencia primaria se realiza interconsulta con Inmunología quienes

solicitan poblaciones linfocitarias (en límites normales para su edad), dosaje de inmunoglobulinas (donde se constata déficit de IgM severo y de IgA leve), colagenograma (dentro de límites normales) y respuesta vacunal (normal).

Se realizan estudios al grupo familiar (madre, hermano y hermana de distinto padre), constatándose hermana con alteración en el laboratorio (FAL elevado), con sospecha de inmunodeficiencia.

Dado que la paciente presenta hipogammaglobulinemia, déficit de inmunoglobulinas, asociado a linfoma extranodal se realiza diagnóstico de IDCV

Inmunodeficiencia común variable

Definición: es un trastorno caracterizado por los bajos niveles de inmunoglobulina y una mayor susceptibilidad a infecciones. La fisiopatología de la enfermedad no es bien conocida y su presentación es muy heterogénea.

Se caracteriza por presentar:

- hipogammaglobulinemia con disminución de Ig A y/o Ig M
- defecto en la producción de anticuerpos específicos
- infecciones recurrentes
- enfermedades inflamatorias
- enfermedades autoinmunes
- síndromes linfoproliferativos asociados

Incidencia: es la inmunodeficiencia primaria más diagnosticada, con una incidencia de 1/25.000 a 1/50.000. Afectando ambos sexos por igual, con edad de presentación variable. Aún cuando algunos pacientes presentan síntomas durante los primeros años de vida, muchos inician el cuadro clínico luego de la segunda o tercera década de vida (edad promedio de comienzo de síntomas 18.1 +/- 15 años).

Etiología: las causas de la IDCV son desconocidas. Sólo en un 10-20 % de los casos presentan una historia familiar de inmunosupresión.

Estudios en pacientes portadores de esta enfermedad revelan un espectro de anormalidades en los linfocitos. Gran parte de los individuos presentan un número normal de linfocitos B, pero éstos no pasan por el proceso normal de maduración en células

plasmáticas, siendo incapaces de producir diferentes tipos de inmunoglobulinas y anticuerpos.

Otro grupo de pacientes carecen de linfocitos T ayudantes necesarios para la respuesta normal de los anticuerpos. Otro tercer grupo de pacientes tiene una cantidad excesiva de linfocitos T citotóxicos.

Clínica

1) *Cuadros infecciosos (60%)*: la mayoría de los pacientes desarrollan cuadros infecciosos recurrentes y graves que involucran vía aérea superior e inferior.

Los gérmenes más frecuentemente aislados son: H. influenzae, pneumococo y estafilococo. En forma menos frecuente se describen infecciones por TBC, infecciones genitales por HPV y forunculosis.

2) *Cuadros gastrointestinales (15%)*: es frecuente el registro de diarreas recurrentes o crónicas al momento de la consulta. Muchos de estos cuadros suelen ser interpretados como infecciosos y tratados con antibióticos en forma empírica.

Es importante el seguimiento en conjunto con el gastroenterólogo por el riesgo aumentado de estos pacientes de desarrollar enfermedades inflamatorias intestinales, lesiones tipo colitis ulcerosa o hiperplasia nodular linfóide intestinal. También son frecuentes las alteraciones en el hepatograma (40%). En estos pacientes se describen cuadros de hipertensión portal, hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria.

3) *Cuadros autoinmunes (28%)*. Se describe:

Enfermedad autoinmune	(%)
Púrpura trombocitopénica inmune	8.7
Anemia hemolítica autoinmune	7.2
Hipotiroidismo	8.7
Neutropenia	2.9
Vitiligo	2.9
Psoriasis	2.9
Lupus eritematoso sistémico	1.4
Síndrome antifosfolípídico	1.4
Enfermedad celíaca	1.4
Artritis reumatoidea juvenil	1
Vasculitis	1
Síndrome de Isaacs	0.4

4) *Linfoproliferativos y cáncer (11%)*: los pacientes pueden presentar adenomegalias o visceromegalias asociadas a expansión generalizada del tejido linfóide, en algunas ocasiones masiva. Los pacientes con IDCV presentan un riesgo aumentado de padecer patología oncológica. Entre las patologías más frecuentes se describen:

- *linfomas no Hodgkin*
- *linfomas de zona marginal*
- *linfomas tipo MALT*
- *adenocarcinoma de estómago*
- *cáncer de mama*

Son diagnosticados entre la cuarta y sexta década de vida, siendo más frecuente en el sexo femenino.

5) *Enfermedad granulomatosa (9%)*: los pacientes pueden sufrir en un 10-20% de los casos enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa, la cual puede evolucionar a una lesión restrictiva con alta mortalidad.

Diagnóstico

La IDCV se sospecha en individuos de cualquier grupo etario que presentan historia de infecciones recurrentes que comprometen principalmente la vía aérea superior o inferior. Se confirma el diagnóstico al encontrar:

- bajos niveles de Ig G y/o Ig A
- bajos niveles de Ig M (50%)
- niveles muy bajos o ausentes de anticuerpos para las vacunas (80%)
- inmunidad celular de linfocitos B normal o disminuida y disfunción de linfocitos T

Tratamiento

El tratamiento de la IDCV es similar al de otros trastornos caracterizados por niveles bajos de inmunoglobulinas séricas. El objetivo de control de infecciones se logra en forma individual con los distintos niveles de IgG sérica, con sustitución regular y eficiente de inmunoglobulinas por vía endovenosa (IV) o subcutánea (SC).

Gammaglobulina: 300-600 mg/kg mensual (IV)
100-150 mg/kg semanal (SC)

El tratamiento de las patologías autoinmunes no difiere de los habituales realizados en pacientes sin hipogammaglobulinemia.

Conclusión

Se presenta el caso clínico de una paciente con diagnóstico de linfoma de Burkitt como síntoma inicial de una IDCV.

La IDCV es una enfermedad poco frecuente, muy heterogénea y poco sospechada.

La presencia de infecciones recurrentes en pacientes con citopenias autoinmunes o granulomas inflamatorios debe hacer sospechar la enfermedad.

El diagnóstico temprano permite una terapia sustitutiva y mejor control de las infecciones, lo cual mejorará la sobrevida. A pesar de un diagnóstico temprano y el correcto tratamiento, éste no protegerá al paciente de las complicaciones granulomatosas ni inflamatorias.

Las enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas son complicaciones habituales y en algunos casos la forma de presentación de la enfermedad.

Dos fenotipos clínicos parecen evidentes, uno con linfoproliferación policlonal y otro sólo con infecciones. Los linfomas B y el cáncer de estómago son enfermedades asociadas a considerar.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Salzae U y col. Common variable Immunodeficiency - an update. *Arthritis Research and Therapy*. 2012, 14:223.
2. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency Hematology ASH Education Program. 2012 p. 301-305.
3. Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. *Am J Med*. 1976; 61:221-237.
4. Janeway C, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1953; 66:200-2.
5. Conley ME, Notarangelo LD, Etzionio A. Diagnostic criteria for primary Immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group of Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999; 93: 190-7.
6. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol*. 199; 118: 1-28.

7. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007; 27: 497-502.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR*. 2004; 53.1-29.
9. de Vries E, for the Clinical Working Party on the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*. 2011;167:108-19.
10. Ming JE, Stiehm R. Syndromic Immunodeficiencies. En: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds.) *Primary immunodeficiency diseases*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2008.
11. Yazdani R y col. Genetic defects and the role of helper T cells in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Adv Biomed Res*. 2014; 3:2.
12. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999; 92: 34-48.