

Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) y sus diferentes máscaras de presentación

Common variable immunodeficiency
and its different clinical presentation

Miguel Castro Rios

Centro de Hematología Clínica de San Isidro

miguelcastrorios@gmail.com

Fecha de recepción: 27/08/2014
Fecha de aprobación: 15/09/2014



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA
Número Extraordinario: 19-24
Octubre 2014

Palabras clave: inmunodeficiencia común variable.

Keywords: common variable immunodeficiency.

Introducción

La IDCV comprende el grupo mayor de inmunodeficiencias primarias sintomáticas, clínicamente relevantes del adulto y de origen desconocido. Se caracteriza por la deficiencia en la síntesis de las inmunoglobulinas (Ig) que se expresa con bajos niveles de concentración sérica de IgG (dos desvíos standard por debajo de la media para la edad) con disminución de IgA y/o IgM, y reducción o ausencia en la producción de anticuerpos (ATC) específicos a vacunas proteicas y con carbohidratos, habiendo excluido otras causas de hipogammaglobulinemia.

Es una inmunodeficiencia muy heterogénea con complejidad variable. Su defecto principal es la falla en la diferenciación de linfocitos B (LB), pero también con alteraciones en la población de células T (LT) y de células dendríticas (CD).

Por su relativa prevalencia y diferentes formas de presentación es un defecto inmune de gran impor-

tancia clínica. Se presenta entre los 20 a 40 años de edad (20 % en menores de 20 años) con dos picos en la niñez y adolescencia. Su diagnóstico temprano es imprescindible, ya que el inadecuado tratamiento de sus complicaciones puede ocasionar lesiones irreversibles.

La forma de presentación más común es a través de infecciones bacterianas severas, recurrentes y a veces crónicas, principalmente de membranas mucosas del tracto gastrointestinal (TGI) y tracto respiratorio (TR); con diarrea crónica y recurrente por giardias o salmonellas, gastritis aguda y crónica por *Helicobacter Pylori*, sinusitis, bronquitis, neumonía, bronquiectasias, herpes zoster, etc. Las infecciones pueden ser esporádicas y las oportunistas son raras, que cuando se presentan, debe sospecharse un defecto combinado.

Es un trastorno clínico e inmunológicamente heterogéneo que presenta enfermedades autoinmunes (AI) en un 25 a 50% de los casos, siendo las citopenias

la manifestación más común. Esta paradoja de AI e ID en el mismo individuo, en realidad son las dos caras diferentes de una misma moneda, que reflejan la disregulación inmune, pero interconectadas. La IDCV presenta también complicaciones inflamatorias, granulomatosas, linfoproliferativas mono o policlonales e incluso el desarrollo de cáncer.

Fisiopatogenia y alteraciones genéticas

Más del 90% de los casos no tienen un diagnóstico molecular definido u otra explicación causal. La mayoría son esporádicos y sólo el 10 a 20 % tiene una historia familiar positiva con una herencia autosómica dominante en la mayoría de estos.

En algunas familias se observan individuos con deficiencia de IgA sérica (DsIgA) o formas intermedias entre DsIgA/IDCV y otros progresan de DsIgA a IDCV indicando una predisposición genética.

El análisis de familias y de múltiples casos con IDCV/DsIgA revelan posibles locus genéticos en el Cr4q, Cr6 y Cr6q y estudios de arreglos genotípicos por SNP muestran una fuerte asociación con la región HLA.

La heterogeneidad y complejidad de la IDCV ha renovado los esfuerzos para identificar el defecto genético causal, así como la correlación del inmunofenotipo con el fenotipo clínico. Se han descrito defectos monogénicos asociados con la deficiencia de ATC en un pequeño subconjunto de IDCV, o en pacientes con hipogammaglobulinemia o algunas familias con historia de consanguinidad. Estos defectos genéticos incluyen mutaciones o polimorfismos de genes como *TNFRSF13B (TACI)* (activador de transmembrana e interactor del ligando de ciclofilina Ca modulada), *CD19*, *ICOS* (coestimulador inducible), *TNFRSF13C (BAFF-R)*, *CD81*, *CD20*, *MSH5*, *CD21* and *LRBA* (lipopolysaccharide response beige-like anchor protein). Sin embargo estos defectos genéticos únicos asociados a las complicaciones clínicas se han encontrado en un pequeño porcentaje de IDCV (3%), aumentando la posibilidad de defectos oligo o poligénicos en la mayoría. El estudio de asociación genómica en 363 pacientes con IDCV reveló que las variaciones del número de copias (CNV), incluyendo delección o duplicación de genes estaban presentes y llevó a la identificación de varios "genes noveles" que juegan un rol importante en la regulación inmunológica de la auto-tolerancia y la respuesta inmune que llevan

al fenotipo asociado.

La IDCV constituye una plétora de anomalías fenotípicas y funcionales en el sistema inmune adaptativo e innato que impiden un mapeo definitivo de todas las vías inmunopatogénicas y basado en los defectos más comunes halladas en las células T y B del sistema inmune adaptativo han sido introducidas diferentes formas de clasificación.

La diferenciación y supervivencia de las Th17 es fundamental en la diferenciación B y recientes estudios han demostrado una disminución de la célula Th 17 y la síntesis de sus citoquinas, que son un subconjunto de las CD4+ helper T que producen preferencialmente IL17A, IL17F, IL22 e IL21, necesarias para la defensa contra infecciones micóticas y bacterias extracelulares, cumpliendo un rol en las enfermedades inflamatorias.

La patología B se caracteriza por disminución del número de B periféricas en el 40 a 50 % de los casos que es el resultado de la falta de diferenciación B terminal de linfocitos de memoria B (LM B) y células plasmáticas (CP), con depleción de CP en órganos linfoides (intestino, ganglios y MO). Solo el 10% tienen severa reducción o ausencia de LM B, con progresión más severa, pero otros pacientes tienen aumento de células B, asociados con infiltración linfocítica policlonal y fenómenos de AI. Se han encontrado subgrupos con alteraciones en la activación B que es gatillada por la estimulación del receptor-B, CD40, citoquinas y un patrón de receptores de reconocimiento como los Toll-símil (TLRs).

La reducción de LM B se observa en el 80 a 90 % de los casos, hallazgo que no es específico y no es considerado como criterio diagnóstico, pero útil para clasificarla en grupos clínicos e inmunológicamente homogéneos. La clasificación de "Friburgo" y la de "Paris" distinguen 3 subgrupos basado en los LM B identificando subtipos clínicos, regímenes terapéuticos adaptados con vacunas, previniendo ciertas complicaciones y sirviendo de modelos de estudio para la investigación patogénica.

Las alteraciones en las células T comprende: reducción del número total de CD4+, de CD45ra, de T reguladoras como CD25+FOXP3+CD4+, expansión de cels B CD21^{low} (subconjunto de LB anérgicos, con señalización defectuosa y capacidad de hacer "homing" en sitios de inflamación) y de T CD8+ indicativos de activación crónica, asociados a disturbios en la producción de CK, menor número de LM B y dife-

rente curso clínico con infecciones por citomegalovirus (CMV) recurrentes o crónicas, expansión de linfocitos granulares grandes policlonales en combinación con esplenomegalia.

El grupo francés DEFI describe un subgrupo con insuficiencia T relevante denominado LOCID (*inmuno deficiencia combinada de comienzo tardío*) presentando T CD4+ menor de 200/ul, con síntomas GI, esplenomegalia y linfoma, son más enfermos y requieren terapia más intensiva. Pueden producirse infiltrados nodulares T en MO con significativa correlación con esplenomegalia.

Las citopenias se presentan previas, simultáneas o posteriores al diagnóstico, asociadas con bajo número de LM B (CD19+/CD27+, IgD -), bajo número de T regulatorias, expansión de LB CD21^{low} activados, que contienen una alta proporción de clones reactivos, sugiriendo un disturbio en la selección del repertorio B.

Varios modelos animales han demostrado alteraciones en la maquinaria de señalización y en el balance de receptores co-estimulatorios/co-inhibitorios que determina la selección de los clones B AI. La señalización de FcγRIIB inhibe la activación B, induce la apoptosis de las CP y la producción de ATC, y además induce una falta de inhibición de los monocitos/macrófagos gatillando respuestas inflamatorias y formación de granulomas. Este receptor inhibitorio juega un rol crucial en el mantenimiento de la tolerancia humoral, por eso la administración de Ig reduce los brotes de citopenias.

La mayoría de los pacientes tienen niveles elevados de BAFF (factor activador del LB) que es un biomarcador producido por monocitos y CD que es un factor de proliferación y supervivencia B crítico, anormalmente aumentados en el contexto de AI y especialmente en enfermedades reumáticas. Esta sobre-expresión BAFF produce un aumento de la supervivencia de B autoreactivas gatillando AI, y que podría además sostener la expansión CD21^{low} (aumentadas en LES, AR, Crioglobulinemia, etc) de todas las mutaciones genéticas asociadas a IDCV, pero no ha sido demostrado siempre su correlación con la incidencia de AI, como también la deficiencia de TACI, que es la manifestación más común en AI y podría contribuir a la supervivencia de células autorreactivas.

La disminución de las señales TCR interfieren en la selección negativa con un fuerte impacto en las señales de tolerancia impidiendo potencialmente la

generación de T_{reg}.

La AI es un aspecto clínico prominente de IDCV con disturbios en la homeostasis y selección de LB y T, señales alteradas del receptor antigénico, aumento de los niveles de BAFF y alteración de la señalización TLR, aumentando la producción de ATC. Sin embargo mecanismos patogénicos a nivel molecular no han sido identificados. El desarrollo de LB reactivos está regulado vía central (MO) y periférica y habría una falla en ambos mecanismos resultando en un proceso de selección negativa, previo a la maduración (hipermutación somática) o comprometidas en CM B/CP en órganos linfoides secundarios.

Manifestaciones clínicas y complicaciones

Las formas de evolución asociada a infecciones son en general de más fácil diagnóstico, pero el fenotipo clínico de la enfermedad divide a los pacientes en dos grupos principales: aquellos con historia de infección y aquellos que además tienen una variedad de complicaciones AI e inflamatorias; este último grupo con mayor dificultad de tratamiento porque necesitan inmunosupresión.

El estudio ESID de 334 pacientes seguidos por 25.5 años mostró que el 71% tuvo una o más complicaciones AI e inflamatorias y el 68 % en el US Group de 476 pacientes. (ver **Tabla 1**)

Tabla 1: IDCV - Frecuencia de complicaciones

• Solo infecciones	: 31.9 %
• Enfermedad pulmonar crónica	: 28.5% (funcional o estructural)
• Autoinmunidad	: 28.6%
• Enfermedad Gastrointestinal	: 15.4%
• Enfermedad granulomatosa	: 9.7%
• Enfermedad hepática/hepatitis	: 9.1%
• Linfomas	: 8.2%
• Esplenectomía	: 8.2%
• Otros cánceres	: 6.9 %

Citopenias Autoinmunes

Todas estas alteraciones en las poblaciones B y T, tiene como complicaciones AI más comunes: TI (10-12%) – AHAI (5-7%) – Leucopenia AI -Tiroiditis AI – Anemia Perniciosa – Vitiligo – Alopecia – Psoriasis – AR – LES. Su tratamiento es idéntico al de las enfermedades AI sin hipogammaglobulinemia.

Enfermedad Granulomatosa

La aparición de enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa (10-20%), de causa desconocida y multifactorial, implica un peor pronóstico que otras IDCV. Se producen granulomas no caseosos (8-20%), que remedan la sarcoidosis por el compromiso en hígado, piel, bazo, MO, TGI, cerebro y riñón (con esa frecuencia), pero también en cualquier tejido, donde nunca se encuentran gérmenes. Es una forma inusual de reacción inflamatoria con mayor predisposición a la aparición de fenómenos AI, sugiriendo patogénesis compartida y es la manifestación pulmonar de una enfermedad multiproliferativa sistémica generalizada, con enfermedad granulomatosa e infiltración intersticial linfocitaria (LIP, bronquiolitis folicular, y/o hiperplasia linfoide), que evoluciona a una lesión pulmonar restrictiva con temprana mortalidad. El diagnóstico es anatomopatológico, la terapia óptima desconocida y a menudo asociada con esplenomegalia, adenopatías, citopenias AI, enfermedad hepática y GI, con tendencia al desarrollo de linfomas.

Los pacientes con granulomas o AI tiene una significativa deficiencia del isotipo de switched CM B, esa profunda falta de maduración B está asociada también a defectos T, incluyendo la expansión de CD8+T y falta de CD4+T con respuesta proliferativa T defectuosa, en un medio ambiente genético, celular y de citoquinas que producen la formación de granulomas.

Complicaciones hepáticas y gastrointestinales

El 43% de los pacientes tienen hepatograma anormal, especialmente el aumento de la fosfatasa alcalina; de estos, el 30% tiene hiperplasia nodular regenerativa que lleva a hipertensión portal y colestasis. También se ha observado el desarrollo de cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune con hipertransamina-

semia persistente, de causa desconocida, con leves cambios periportales o granulomas. La Hepatitis C fue una vieja complicación de las infusiones IV de Ig humana.

La diarrea puede ser tipo sprue o sanguinolenta como la enfermedad inflamatoria intestinal. La atrofia vellosa de la IDCV no es gluten sensible, y la lesión de tipo Crohn o colitis ulcerosa es muy semejante. La hiperplasia nodular linfoide se produce en el duodeno e íleon, puede ser asintomática o asociada a diarrea.

Linfoproliferativos

Puede haber una expansión generalizada del tejido linfoide, con extensión a otros órganos (hígado, pulmón) y crecimiento de adenopatías cervicales, mediastinales, y a veces abdominales, con esplenomegalia (30 %), en ocasiones masiva. Ha sido demostrada una clara superposición clínica e inmunológica entre la IDCV, el síndrome de Evans y el síndrome proliferativo autoinmune (ALPS). La presencia de linfocitosis monoclonal B y linfoproliferativos benignos (40-50%), están a menudo asociados con esplenomegalia y linfadenopatía local o difusa (10-20%) con hiperplasia folicular e inflamación granulomatosa. El desarrollo de linfomas no Hodgkin, son generalmente de tipo B extranodales (EN), incluyendo Linfomas de Zona Marginal, principalmente de tipo MALT y Linfomas B rico en células T, con mayor frecuencia en mujeres, entre la 4ª a 6ª década de la vida y EB negativos, a diferencia de las inmunodeficiencias congénitas.

Cáncer

Hay un aumento en cinco veces de la frecuencia de cáncer (31,5% linfomas), con aumento del riesgo de cáncer gástrico (Inmunodeficiencia + gastritis crónica por HP) y un aumento de la radiosensibilidad (> frecuencia de tumores).

Tratamiento

El objetivo de control de infecciones se logra en forma individual con los distintos niveles de IgG sérica, con sustitución regular y eficiente de Ig por VI o SC en una dosis de Ig 300 a 600 mg/kg mensual IV cada 3 a 4 semanas o Ig 100 a 150 mg/kg SC por semana,

con un nivel de IgG a obtener previo a la siguiente infusión de 0,7g %. La forma de administración queda a conveniencia y elección del paciente.

La primera línea de tratamiento en citopenias AI y linfoproliferación policlonal son los corticoesteroides y en caso de falla, son otras opciones las drogas inmunosupresoras y el rituximab o esplenectomía. Las lesiones granulomatosas e inflamatorias del pulmón, hígado e intestino, responden mal al reemplazo con gamaglobulinas, los corticoides no inducen remisiones prolongadas y a menudo requieren inmunosupresión.

En enfermedad granulomatosa, la indicación de prednisona o metilprednisona con rituximab 375 mg/m²/semanal por 4 dosis con mantenimiento cada 4 a 6 meses por dos años, combinado con azatioprina 1-2 m/kg/día por dos años y en caso de intolerancia el uso de 6-mercaptopurina, ciclosporina, mofetil micofenolato y metotrexate, son uno de los esquemas aconsejados. También se utiliza la hidroxicloroquina y las drogas anti-TNF como el infliximab, pero faltan estudios prospectivos sobre la efectividad de drogas inmunosupresoras en IDCV. En caso de hiperesplenismo o AI, se ha utilizado la esplenectomía.

Conclusiones

La IDCV es una rareza con alta variabilidad clínica, con infecciones, citopenias AI y granulomas inflamatorios, existiendo un retraso en el diagnóstico de 4 a 9 años. Confirma el diagnóstico, la determinación cuantitativa de Ig séricas con disminución de por lo menos dos isotipos: IgG, IgA o IgM (IgG < 0,5 g% - IgA marcadamente reducida o indosable - IgM reducida en el 80 % de los pacientes). La terapia con Igs reduce significativamente el número de infecciones bacterianas y aumenta la supervivencia, requiriéndose dosis mayores de Ig en bronquiectasias y enfermedad inflamatoria intestinal para llegar al nivel adecuado, pero no protege las complicaciones inflamatorias características. En el caso de bronquiectasias realizar cultivos de esputo cada 3 a 6 meses. Siempre evaluar al diagnóstico las poblaciones CD3, CD4, CD8, CD19 y CD 56 y un proteinograma por inmunofijación, así como confirmar la respuesta a vacunas (tétanos, difteria, hepatitis, pneumococo). Durante el seguimiento es fundamental la vigilancia de nuevas complicaciones, realizando el dosaje

de Ig para determinar niveles post-infusión; RM o TAC al diagnóstico, hemograma y Rx de tórax cada 3 a 6 meses, TAC y/o ECO anual. Cuando hay compromiso pulmonar el estudio funcional respiratorio y difusión de dióxido de carbono son esenciales en el seguimiento y por la gran radiosensibilidad es preferible la RM a Rx Tx frecuentes. La búsqueda de linfoma por biopsia de médula ósea no ha sido reveladora y es difícil la decisión con respecto a la biopsia ganglionar, recordando que generalmente son linfomas EN (pulmón y TGI).

El tratamiento con Ig no previene la enfermedad pulmonar y GI progresiva, ni las formas granulomatosas o AI, tampoco la hiperplasia linfoide, la enfermedad infiltrativa o el desarrollo de linfoma o cáncer. Estas complicaciones son en la actualidad la mayor causa de morbi-mortalidad de la IDCV.

La expectativa de vida ha mejorado considerablemente en los últimos 30 años (de 12 a 50 años), la supervivencia acortada está significativamente asociada: con la edad al diagnóstico, los niveles basales de IgG, niveles elevados de IgM y linfopenia B periférica. Riesgo de muerte once veces mayor con complicaciones no infecciosas tales como linfoma, hepatitis crónica, enfermedad pulmonar estructural y enfermedad gastrointestinal crónica.

El desarrollo de mejores marcadores de actividad de las complicaciones secundarias y una mejor definición de los tratamientos servirá en el futuro para poder controlar o evitar las diferentes comorbilidades de la IDCV.

Bibliografía

- Salzer U y col. Common variable immunodeficiency – an update. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:223
- Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency *Hematology ASH Education Program*. 2012 p.301- 305.
- Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. *Am J Med* 1976; 61:221-237.
- 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

- Orange, J.S. y col. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1360-7.
- Wamatz K and Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Frontiers in Immunology.* 2012;3:1-6
- Podjasek Jenna and Roshini A. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Frontiers in Immunology.* 2012;3:1-7
- Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116:7-15.
- Chase Nicole y col. Use of combination chemotherapy for treatment of Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2013;33:30-39