

Inmunodeficiencia variable común. A propósito de un caso en La Habana

Common Variable Immunodeficiency. On purpose of a case in Havana

Maité Pérez Cutiño^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8677-0038>

Alaín Alonso Remedios² <https://orcid.org/0000-0002-6322-5480>

Araíz Consuegra Otero³ <https://orcid.org/0000-0003-0955-2656>

José Acosta Torres⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4300-1487>

Aylín Ruiz Román⁵ <https://orcid.org/0000-0002-5587-2362>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Salvador Allende”. Hospital Pediátrico Docente Cerro. La Habana. Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. ICBP “Victoria de Girón”. La Habana. Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Salvador Allende”. Hospital Pediátrico Docente Cerro. La Habana. Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Salvador Allende”. Hospital Pediátrico Docente Cerro. La Habana. Cuba.

⁵Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Salvador Allende”.

* Autor encargado de la correspondencia. Correo electrónico: mperezc@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es una inmunodeficiencia primaria por déficit de anticuerpos, relativamente frecuente. Es considerada un trastorno genético debido a la presencia de mutaciones en genes que codifican para determinado

componente del sistema inmune adaptativo. Se caracteriza por disminución de los niveles séricos de IgG, IgA y, en ocasiones, de IgM. El cuadro clínico es muy variable y se describen cuatro fenotipos clínicos.

Presentación del caso: Paciente de 16 años de edad, que desde el primer año de vida presentó múltiples cuadros infecciosos respiratorios altos y bajos, complicados y no complicados, principalmente de etiología bacteriana, los cuales requirieron ingresos y tratamientos antimicrobianos de amplio espectro. Se reportaron antecedentes personales y familiares de asma, dermatitis atópica y eczemas recurrentes. Además, presentó trastornos gastrointestinales de diferentes causas e intolerancia a la leche. En una ocasión fue ingresado por un síndrome adénico, que se interpretó como una mononucleosis infecciosa. Se le realizaron estudios inmunológicos a raíz de una neumonía complicada encontrando disminución de los niveles séricos de IgG y se corroboró por citometría de flujo disminución de la población linfocitaria CD19 positiva. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa con una buena respuesta.

Conclusiones: Ante cuadros infecciosos que se repiten, principalmente de origen bacterianos, es importante pensar en esta enfermedad, pues el diagnóstico y el tratamiento oportuno mejoran la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: inmunodeficiencia variable común; células T; células B; infecciones respiratorias.

ABSTRACT

Introduction: Common variable immunodeficiency (IDVC) is a relatively frequent primary immunodeficiency due to antibody deficiency. It is considered a genetic disorder due to the presence of mutations in genes that code for a particular component of the adaptive immune system. It is characterized by a decrease in serum levels of IgG, IgA and sometimes IgM. The clinical picture is highly variable and four clinical phenotypes are described.

Case presentation: A 16-year-old patient, who presented from the first year of life had high and low respiratory infections, complicated and uncomplicated. There were more than 10 episodes in a year, mainly of bacterial etiology, with multiple admissions and broad-spectrum antimicrobial treatments. Personal and family history of asthma, atopic dermatitis and recurrent

eczemas were reported. He also presented gastrointestinal disorders of different causes and milk intolerance. On one occasion, he was admitted for an adenian syndrome, which was interpreted as an infectious mononucleosis. Immunological studies were performed due to a complicated pneumonia finding a decrease in serum IgG levels and a decrease in the CD19 positive lymphocyte population was confirmed by flow cytometry. He was treated with intravenous gammaglobulins with good response.

Conclusions: In the presence of bacterial infections, mainly of bacterial origin, it is important to think about this disease, since diagnosis and timely treatment improve the patient's quality of life.

Key words: common variable immunodeficiency; B cells; T cells; respiratory tract infections.

Recibido: 17/12/2017

Aceptado: 13/05/2018

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de trastornos que reflejan un déficit cuantitativo o cualitativo en uno o más componentes del sistema inmunológico y están presentes desde el nacimiento. Estas entidades cursan con infecciones recurrentes y predisponen a enfermedades alérgicas, autoinmunes y cáncer.^(1,2)

Las IDP constituyen un grupo de más de 200 trastornos, siendo los más frecuentes el déficit selectivo de IgA y la inmunodeficiencia variable común (IDVC). Esta última entidad se sospecha en un paciente masculino o femenino que presenta una marcada disminución de IgG (al menos 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad), una marcada disminución en al menos uno de los isotipos IgM o IgA y cumple todos los criterios siguientes:

1. Inicio de la inmunodeficiencia a más de 2 años de edad.
2. Ausencia de isohemaglutininas y/o mala respuesta a las vacunas.
3. Se caracteriza por la reducción de los niveles sericos de IgG, IgA o IgM.⁽³⁾

1. Su diagnóstico es generalmente entre los 20 y 40 años con una prevalencia en adultos de 1:10 000 a 1:50 000.⁽¹⁾

Los pacientes con esta enfermedad manifiestan 4 fenotipos clínicos; los que no presentan ninguna complicación además de las infecciones, los pacientes que muestran citopenias (trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune o neutropenia), otros que muestran linfoproliferación policlonal (neumonitis intersticial, granulomas, linfadenopatía persistente inexplicable) y aquellos que muestran enteropatías persistentes inexplicables.⁽²⁾

El tratamiento de la IDVC generalmente incluye la terapia de remplazo con dosis de inmunoglobulinas humanas, administradas por vía subcutánea o intravenosa con una frecuencia mensual.^(4,5) Este tratamiento mejora la calidad de vida del paciente, aumenta su supervivencia y reduce la aparición de autoinmunidad, que suele presentarse en el 30 % de estos pacientes.⁽⁵⁾

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 16 años de edad, con antecedentes referidos pre, peri y posnatales; embarazo de bajo riesgo, parto distócico transpélvico a las 40 semanas. El peso al nacer fue 2770 g, un Apgar de 8-9 y sin complicaciones perinatales. Recibió las inmunizaciones establecidas acorde a su edad y lactancia materna exclusiva hasta los 2 meses.

El paciente, desde la etapa de lactante, comenzó con infecciones respiratorias, digestivas y cutáneas recurrentes. El primer episodio de infección respiratoria alta (IRA) no complicada fue al mes de nacido. A los 2 meses presentó laringitis, bronquiolitis y dos neumonías bacterianas. También se le diagnosticaron más de 6 episodios de otitis media bilateral supurada en los primeros seis meses de vida. Antes de cumplir su primer año de edad, se constataron más de 8 episodios de faringoamigdalitis de etiología no precisada y varios eventos de tos y sibilancia que se interpretaron como asma. Todas estas manifestaciones se acompañaron de fiebres recurrentes y una desnutrición proteico-energética. Al realizarle la cuantificación de inmunoglobulinas a los 4 años de edad se detectó disminución de la IgA (0,26 g/L) valor normal: 0,60-2,31 g/L, para lo cual se indicó tratamiento inmunoestimulante con factor de

transferencia (Hebertrans), del laboratorio productor del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba.⁽⁶⁾

A los 2 años fue valorado por el servicio de dermatología por una dermatitis atópica en cuero cabelludo, que le dejó como secuela una alopecia. A los 5 años el niño fue ingresado por un síndrome adénico con hepatoesplenomegalia, corroborado por ultrasonografía, y múltiples moluscos contagiosos en manos, cuello, cara y pies, acompañado de gran astenia, anorexia y episodios febriles. Entre los 6 y 10 años presentó múltiples cuadros de infecciones respiratorias recurrentes altas (sinusitis, faringoamigdalitis y otitis) y bajas indistintamente no graves (neumonías). Se valoró, además, con especialistas en urología por una dilatación pielocalicial izquierda. A los 14 años fue valorado nuevamente por los dermatólogos, en esta ocasión por una lesión hipocrómica en el borde superior de la mejilla, que se manejó como una manifestación más de su alergia de base.

En esta etapa se realizó subpoblación linfocitaria donde se observó una disminución de los linfocitos T CD4+ (21 %, valor normal: 25-48 %) y el resto de las subpoblaciones resultaron normales: CD3+ (55 %, valor normal: 48-75 %), CD8+ (34 %, valor normal: 10-39 %).

Cumplió nuevamente varios esquemas de tratamientos con factor de transferencia.⁽⁷⁾

A los 15 años, por los antecedentes referidos de infecciones recurrentes focalizadas al aparato respiratorio, digestivo y piel, fundamentalmente, el paciente se remitió a la consulta de inmunología.

El examen físico resultó positivo: lesiones eritematopapulosas en forma de rash distribuidas en todo el cuerpo, con prurito (dermatitis atópica), amígalas hipertróficas y ligeramente enrojecida, así como granulaciones en la faringe posterior. Se palparon varias adenopatías movibles, pequeñas, no adheridas a planos profundos y algunas dolorosas en las cadenas ganglionares del cuello y axilas. En el abdomen se constató una hepatomegalia de 1 cm, no esplenomegalia.

El hemograma completo con el diferencial de leucocitos se encontró dentro de límites normales. Eritrosedimentación: 5 mm, la química sanguínea; TGP: 38 U/L, TGO: 28 U/L, GGT: 26 U/L, glicemia: 4,4 mmol/L, ácido úrico: 269 mmol/L; todos dentro de límites normales. La LDH: 431 U/L resultó elevada (valor normal: 70-240 U/L). Los estudios serológicos para citomegalovirus, Epstein-Barr y toxoplasmosis resultaron negativos. Por tener el paciente el grupo sanguíneo AB no se procedió a realizar el título de isohemaglutininas. La cuantificación de inmunoglobulinas mostró

una disminución de la IgG sérica (3,1 g/L, valor normal: 6,32-19,7 g/L), la IgA se encontró también disminuida (0,58 g/L, valor normal: 0,89-3,14 g/L, mientras que la IgM resultó normal.⁽⁶⁾ Las subpoblaciones linfocitarias mostraron una reducción de los linfocitos CD19+ (5,05 %, valor normal: 8-24 %) en el estudio inicial (Fig. 1) y el resto de las subpoblaciones linfocitarias resultaron normales (CD3+CD4+: 40,24 %, valor normal: 25-48 % y CD3+ CD8+: 36,26 %, valor normal: 9-35 %).⁽⁷⁾

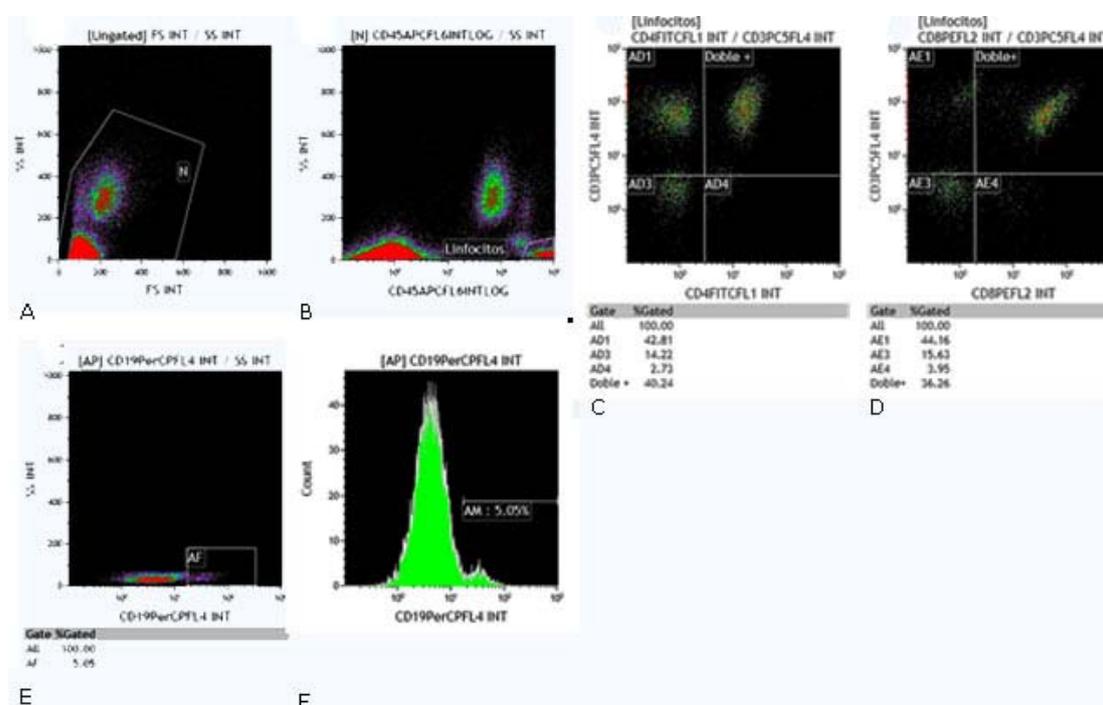


Fig. 1. Cuantificación de subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo de un paciente con el diagnóstico de una inmunodeficiencia variable común
A. Gráfico *Dot plot* del total de células en sangre periférica. **B.** Marcaje de las células CD45+. **C.** Marcaje de las células CD3+CD4+. **D.** Marcaje de células CD3+CD8+. **E.** Marcaje de células CD19+. **F.** Histograma que muestra la intensidad media de fluorescencia de las células CD19+.

Se realizó el diagnóstico de IDVC y se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (Intaglobín, bulbo 2,5 g / 50 mL), del laboratorio productor de la Empresa de Sueros y Productos Hemoderivados “Adalberto Pesant”, Cuba. Se administró este fármaco a razón de 200 mg/kg/dosis y se constató una buena respuesta clínica al tratamiento. Hasta el momento de

la escritura de este artículo, el paciente había recibido 6 ciclos y mantenía cifras de IgG superiores a los 5 g/L.

Evaluación del paciente luego del tratamiento

Paciente evolutivamente mejor, asintomático. Examen físico: negativo.

Complementarios evolutivos: Subpoblaciones linfocitarias (Fig. 2): CD3+CD4+: 25 % ligera disminución, valor normal: 28-57 %, el resto de las subpoblaciones en cifras normales para su edad: CD3+CD8+: 34,31 %, valor normal: 10-39 % CD19+: 9,96 %, valor normal: 6-19 % CD20+: 11,1 %, valor normal: 5-20 %.⁽⁷⁾ En la cuantificación de inmunoglobulinas se constató un incremento de la IgG: 5 g/L.⁽⁶⁾

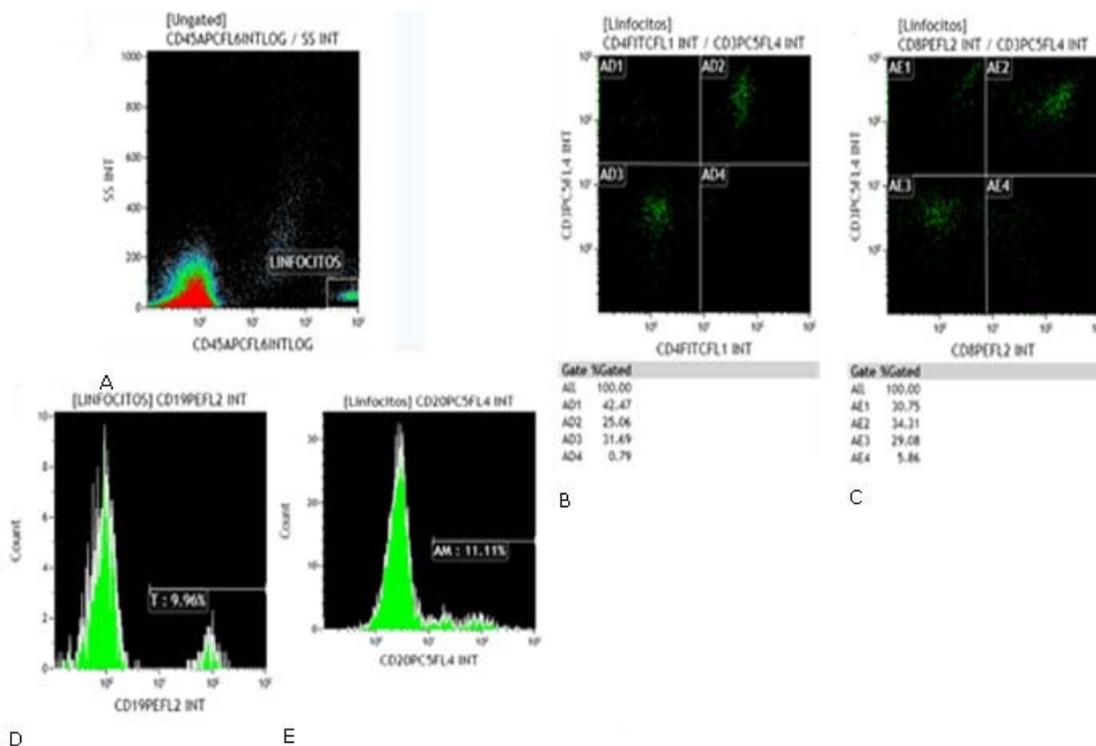


Fig. 2 Resultados de la cuantificación de subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo después de 6 meses de tratamiento con Intacglobin y factor de transferencia de un paciente con el diagnóstico de una inmunodeficiencia variable común. **A.** Marcaje del total de células CD45+. **B.** Conteo de linfocitos CD3+CD4+. **C.** Conteo de linfocitos CD3+CD8+. **D.** Conteo de linfocitos CD19+. **E.** Conteo de linfocitos CD 20+.

DISCUSIÓN

La edad de inicio de las infecciones (primer mes), la recurrencia de estas (más de 6 otitis media en el primer año de vida) y el hallazgo de una deficiencia de IgA transitoria que requirió tratamiento con factor de transferencia fueron las señales de alarma que permitieron sospechar la IDVC. Es de señalar que, a pesar del cuadro clínico descrito, el paciente no fue valorado por Inmunología hasta los quince años de edad.

En esta enfermedad predominan las infecciones bacterianas principalmente por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*) a repetición, principalmente del aparato respiratorio y digestivo. Las más frecuentes son las otitis, sinusitis, bronquitis y neumonías como se manifestó en el paciente.⁽⁸⁾

El diagnóstico de la IDVC se realiza por exclusión, teniendo en cuenta que estos pacientes pueden transitar por un déficit de IgA, tal como aconteció en este caso. Esta IDP debe plantearse en todo paciente que presente infecciones bacterianas a repetición, en especial del aparato respiratorio; se descartaron otras entidades que predisponen a este tipo de infecciones, como la fibrosis quística, el síndrome del cilio inmóvil, alergias o anomalías anatómicas, así como otras causas de hipogammaglobulinemias como la inducida por fármacos: agentes antipalúdicos, carbamacepina, glucocorticoides, sales de oro, penicilamina y fenitoína.^(3,9)

También se deben descartar otras IDP como la deficiencia de subclases de IgG, la deficiencia selectiva de IgA o la falta de respuesta de anticuerpos antipolisacáridos con niveles normales de inmunoglobulinas séricas. La falta de respuesta a la vacunación frente antígenos proteicos y polisacáridos y, en muchas ocasiones, una linfopenia, ayudan a complementar el diagnóstico.⁽⁸⁾

La ausencia de historia familiar de IDP, la edad de aparición de las manifestaciones clínicas y la presencia de linfocitos B circulantes, diferencian la IDVC de la agammaglobulinemia ligada al X y de otras formas de agammaglobulinemia con herencia autosómica recesiva. Se descartaron estas entidades y por exclusión se trata de una IDVC. A pesar de que el diagnóstico se realizó a los 16 años, no fue tardío, pues la mayoría de los casos reportados en la literatura son diagnosticados en la adolescencia y juventud.^(8,9)

Aunque en este paciente se constató una disminución ligera de la población de linfocitos CD4+, se descartó la inmunodeficiencia combinada severa: en primer lugar, por las manifestaciones clínicas, ya que las infecciones que se constataron fueron de comienzo temprano, muy recurrentes, pero no de gran severidad; en segundo lugar, por la etiología de estas infecciones, el paciente no presentó enfermedades infecciosas por gérmenes oportunistas como el *Acinetobacter*, *Pseudomona aeruginosa*, *Pneumocystis jiroveci* y, desde el punto de vista del laboratorio, los pacientes con IDVC no deben tener evidencia de deficiencia profunda de células T (< 10 % en pacientes jóvenes y adultos). Varios estudios reportados muestran que la pérdida de células T CD4+ vírgenes se correlacionan con las características clínicas de la IDVC.^(3,10,11) El tratamiento de elección en estos pacientes es el sustitutivo con inmunoglobulina humana. En la actualidad se utilizan preparaciones de aplicación intravenosa, con alto grado de seguridad en referencia a la posible transmisión de enfermedades víricas, buena tolerancia y una vida media aproximada de 21 días. Las dosis recomendadas oscilan entre los 200-400 mg/kg de peso cada 2-4 semanas; los niveles de IgG sérica entre dos dosis nunca deben ser inferiores a 500 mg/ml.^(9,12,13)

Conclusiones

La inmunodeficiencia variable común es un trastorno relativamente frecuente que se debe sospechar en cualquier niño con cuadros infecciosos a repetición de origen bacteriano, principalmente. Con estos pacientes se impone el estudio inmunológico; cuantificación de inmunoglobulinas, del sistema de complemento, el título de isohemaglutininas, la respuesta a antígenos vacunales, así como el estudio de las subpoblaciones linfocitarias, para determinar el porcentaje de expresión de células CD19/CD20+. El diagnóstico se realizó por exclusión y el tratamiento sustitutivo oportuno mejoró la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Vries E, Driessen G. Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. Eur J Pediatr [Internet] 2011;170(2):169-77. Acceso: 22/06/2017. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022152/pdf/431_2010_Article_1358.pdf

2. Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013;33(1):1-7. Acceso: 22/06/2017. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10875-012-9751-7.pdf>
3. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. 2016; 4(1):38-59. Acceso: 22/06/2017. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
4. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2011;7(Suppl 1):S11. Acceso: 22/06/2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245434/pdf/1710-1492-7-S1-S11.pdf>
5. Pecoraro A, Nigro E, Polito R, Monaco M, Scudiero O, Mormile I, et al. Total and high molecular weight adiponectin expression is decreased in patients with common variable immunodeficiency: correlation with ig replacement therapy. *Front. Immunol*. 2017;8:895.
6. Soldin SJ, Bailey J, Beatey J, Bjorn S, Hicks JM. Pediatric reference ranges for immunoglobulins G, A and M on the Behring nephelometer. *Clin Chem*. 1996;42:S308.
7. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WC, Groeneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocytes subpopulations. *J Pediatric*. 1997;130(3):388-93.
8. Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1197-8.e9.
9. Pedini V, Savore I, Danieli M. Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fsCig) in Autoimmune Cytopenias Associated with Common variable immunodeficiency. *IMAJ*. 2017;19:420-3.
10. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol*. 2007;178(6):3932-3943. Acceso: 22/11/2017. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3932>
11. Bateman EA, Ayers L, Sadler R, Lucas M, Roberts C, Woods A, et al. T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections. *Clin Exp Immunol*. 2012;170(2):202-211. Acceso: 22/11/2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04643.x>

12. Marasco C, Venturelli A, Rao L, Vacca A, Carratu M. Management of common variable immunodeficiency by subcutaneous IgG self-administration during pregnancy – a case report. *Clinical Case Reports*. 2017;5(8):1309-11.
13. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(2):101-15.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Contribuciones de de la autoría:

Maité Pérez Cutiño: autor principal, concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito.

Alaín Alonso Remedios: participó en el análisis e interpretación de los datos, análisis estadístico, y en la redacción y corrección del manuscrito, así como.

Araíz Consuegra Otero: apoyo administrativo, técnico, y material, realizó supervisión del estudio y revisión crítica del manuscrito con aporte intelectual importante.

José Acosta Torres: participó en la adquisición de los datos, supervisión del estudio

Aylín Ruiz Román: participó en la discusión del caso, realizó la revisión crítica del manuscrito con aporte intelectual importante.