

Multimed 2017; 21(6)

NOVIEMBRE-DICIEMBRE

CASO CLÍNICO

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA
HOSPITAL PROVINCIAL CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES
BAYAMO**

**Inmunodeficiencia variable común. Primer caso
registrado en la provincia de Granma**

**Common variable immunodeficiency. The first case in Granma
province**

**Esp. Inmunol. Reynel Marrón González,¹ MsC. Bárbara de la Caridad Addine
Ramírez.¹¹**

¹ Centro Médico Ambulatorio del Hospital General Docente Carlos Manuel de
Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

¹¹ Filial de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa. Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

La inmunodeficiencia variable común se considera la expresión fenotípica de un conjunto de defectos genéticos del sistema inmune con patrones hereditarios complejos. Sus manifestaciones se relacionan con la pérdida o disminución en las funciones de los linfocitos B. Es una inmunodeficiencia primaria, puede debutar en la adultez y concomitar con enfermedades alérgicas, autoinmunes o algunas enfermedades neoplásicas y en especial pueden existir antecedentes patológicos personales y familiares de déficit de IgA. Sus principales manifestaciones clínicas se asocian con enfermedades infecciosas frecuentes, con evolución tórpida y bajos niveles séricos de todos los isotipos de inmunoglobulinas. Se interconsulta el caso de un paciente con esta enfermedad, que acude a la consulta remitido por el servicio de Reumatología quien presentaba dolores articulares y decaimiento. Con el uso del método clínico y de los estudios inmunológicos que arrojaron la presencia

de valores en 0 en dos isotipos de inmunoglobulina y muy bajos en un caso, se diagnosticó la enfermedad y se realizaron otros estudios.

Palabras clave: enfermedades del sistema inmune, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de IgA, agammaglobulinemia, anciano.

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency is considered the phenotypic expression of a set of genetic defects of the immune system with complex hereditary patterns. Its manifestations are related to the loss or diminution in the functions of the B lymphocytes. It is a primary immunodeficiency, can debut in adulthood and concomitant with allergic diseases, autoimmune or some neoplastic diseases and in particular there can exist personal and familiar pathological antecedents of deficit of IgA. Its main clinical manifestations are associated with frequent infectious diseases, with a poor evolution and low serum levels of all immunoglobulin isotypes. The case of a patient with this disease, who comes to the consultation referred by the service of rheumatology with presence of articular pains and decay, is consulted. With the use of the clinical method and the immunological studies that showed the presence of values in 0 in two immunoglobulin isotypes and very low in one case, the disease was diagnosed and other studies were carried out.

Key words: immune system disease, common variable immunodeficiency, IgA's deficiency, agammaglobulinemia, aged.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia variable común (IDCV) representa un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por una defectuosa formación de anticuerpos. Los mecanismos exactos de producción permanecen sin aclarar, pero todos conducen a un trastorno funcional de los linfocitos B.^{1,2} Es una inmunodeficiencia de origen genético.^{2,3}

Entre las deficiencias específicas cuya macromanifestación fenotípica es la IDVC tenemos el déficit del coestimulador inducible (ICOS),^{4,5} de moléculas de superficie del linfocito B como clúster de diferenciación (CD) 19, CD81, CD20. También se involucran déficit de receptores como el receptor para citoquina familia del factor de necrosis tumoral (BAFF) o la mutación o polimorfismo para receptores de IL-10, IL-21, y el de receptoras de quimioquinas CXCR4.^{6,7}

La prevalencia de las inmunodeficiencias primarias (IDP) en los diferentes países varía. En países pertenecientes al Registro Europeo de Inmunodeficiencias como Noruega, la tasa es de 6,82 por 100.000 habitantes; otros como Australia que no incluyen déficit de inmunoglobulina A (IgA) o de producción de anticuerpos asintomáticos ni déficit de complemento, las tasas bajan a 2,82 por 100.000 habitantes. En el registro español 46,5 % son déficit de IgA y 25,1 % inmunodeficiencia común variable.¹ Muchos países carecen de reportes de IDP y otros las reportan como un conjunto por lo que las estadísticas específicas de la IDVC no están claras.

La gran mayoría de los pacientes con IDVC presentan hipogammaglobulinemia IgG e IgA con niveles variables de IgM. Afecta a ambos sexos por igual y la edad de comienzo de las manifestaciones clínicas por lo general es posterior al segundo año de vida. Es, además, la única inmunodeficiencia primaria que puede pasar desapercibida durante la niñez y la adolescencia para aparecer después de los 30 años de edad.⁸

Los pacientes presentan hipertrofia del tejido linfático.⁹ La infección crónica por *Giardia lamblia* o la hiperplasia nodular linfoidea a nivel intestinal puede manifestarse con diarrea crónica o síndrome de mal absorción.¹⁰ Los pacientes suelen desarrollar fenómenos autoinmunes como púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, neutropenia, alopecia *areata*, artritis reumatoide.^{11,12} Al igual que en la agammaglobulinemia se observan meningoencefalitis crónicas por enterovirus. La incidencia de tumores malignos linforreticulares y del aparato digestivo aumenta.¹³ En la mayoría de los casos el número de linfocitos B es normal. El compromiso celular varía desde mínimas alteraciones hasta cuadros más graves.²

Puede concomitar con enfermedades como la anemia megaloblástica por atrofia de las células parietales y con neoplasias digestivas altas derivadas de las lesiones atróficas y en especial pueden existir antecedentes patológicos personales y familiares de déficit de IgA. El número de pacientes con IDVC por lo general no supera el número de un individuo en la misma familia.^{14,15}

En América Latina a la IDVC corresponde el 8.2 % de los casos de IDP y en Cuba, donde se ha reconocido la existencia de un subregistro general de las IDP, solo se reporta un 3.4 % como pertenecientes al grupo de las IDVC.¹⁶ La provincia de Granma, presenta el caso del primer paciente diagnosticado con IDVC, por lo que

no existen antecedentes de este diagnóstico en la provincia. La implicación multidisciplinaria de este caso y la importancia del registro real de las IDP nos motivó a caracterizar la inmunodeficiencia variable común en un paciente masculino de 67 años de edad del Hospital General Docente Carlos Manuel de Céspedes en el año 2016.

CASO CLÍNICO

Paciente de 67 años de edad dispensarizado como enfermo por antecedentes de anemia megaloblástica, con seguimiento por hematología tratado con vitamina B12, con antecedentes de hipertensión arterial y obesidad, que acudió a la consulta de Inmunología del Centro Médico Ambulatorio del Hospital Carlos Manuel de Céspedes, remitido por el servicio de Reumatología para descartar posible enfermedad del colágeno con eritrosedimentación elevada y síntomas articulares. Acude porque presentaba dolores articulares que aumentaban con el paso del día y con el trabajo y eran menos intensos en la mañana, generalizados y con cansancio extremo a labores mínimas y dolor abdominal sin otra sintomatología digestiva y en ocasiones.

APP: hipertensión arterial (HTA), obesidad. Anemia megaloblástica.

APF: Madre y padre muertos: HTA; hermana con déficit de IgA.

Examen físico positivo

Aumento marcado del panículo adiposo.

Piel y mucosas húmedas e hipocoloreadas.

Se le realizaron exámenes complementarios de corte inmunológico que incluyeron en primera instancia perfil de inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares (ANA) e inmunocomplejos circulantes (ICC).

ANA: negativo

ICC: negativo

IgG: 6.4 g/l, IgA: 0 g/l, IgM: 0 g/l (bajo, no cuantificable, no cuantificable, respectivamente)

Se planteó la posibilidad de un caso de inmunodeficiencia variable común y se profundizó en el interrogatorio, revisión de historia clínica y se indicaron los siguientes estudios complementarios

negativo, proteínas de Bencen Jones: negativa, Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) por reacción en cadena de la polimerasa (PCR- acrónimo en inglés): negativo

Además, se realizó factor reumatoideo, proteína C reactiva, C3 y C4, células LE I, II, III, antígeno específico prostático (PSA- acrónimo en inglés), alfafetoproteína, prueba de tolerancia a la glucosa, creatinina, antígeno de hepatitis B y anticuerpos frente a hepatitis C, proteinuria de 24 horas, pH en heces fecales, ultrasonido abdominal, rayos X de columna lumbosacra, rayos X de tórax anteroposterior (AP) y todos fueron normales.

DISCUSIÓN

Los hallazgos como antecedentes de anemia y manifestaciones propias de afecciones reumáticas con antecedentes familiares directos de inmunodeficiencia (déficit de IgA) así como estudios complementarios con cuantificaciones séricas de inmunoglobulinas disminuidas, electroforesis de proteínas con patrón de agammaglobulinemia, anemia megaloblástica compatible con anemia perniciosa así como la negatividad de los estudios renales, hepáticos o tumorales y de las proteínas de Bencen Jones, correspondieron con una inmunodeficiencia variable común. Se sugirieron estudios por gastroenterología que no definieron anemia perniciosa ni la rechazaron, pero descartó neoplasia gástrica.

El diagnóstico diferencial incluyó la agammaglobulinemia de Bruton, descartada por edad del paciente con poca referencia infantil de enfermedades infecciosas, la existencia de algunos subtipos de inmunoglobulinas con valores bajos pero cuantificables y por la ausencia de antecedentes familiares de la misma.

El déficit de IgA, que no es planteable por existir déficit en otros isotipos de inmunoglobulinas, así como valores séricos normales o altos en algunas cuantificaciones. Se debe considerar; no obstante, que la IDVC puede ser una variante del adulto y sí es una inmunodeficiencia primaria.

Además de las causas anteriores otras que justifican una disminución proteica son la enteropatía perdedora de proteínas y los síndromes nefróticos.¹⁹ Se descartaron por no existir trastornos digestivos referidos o urinarios, no se encontraron proteínas en orina ni en heces fecales y los valores de creatinina fueron normales.

Generalmente las pérdidas proteicas de los diagnósticos referidos son con predominio de la albúmina la cual estaba dentro de valores normales tanto en la electroforesis de proteínas como en el estudio de proteínas totales y fraccionadas.

Dentro del diferencial se valoró también la posibilidad de un mieloma múltiple, pues los dolores, el agotamiento, la anemia megaloblástica, la eritrosedimentación acelerada y el aumento de linfocitos B en la biopsia de médula así lo sugerían. Se descartó en base a la disminución de las globulinas, pues es de esperar un aumento de células plasmáticas y no disminución de dichas células, pero con aumento de linfocitos B y baja de las globulinas. Las células B aumentan su número en respuesta a un mecanismo compensatorio que intentan restablecer valores normales de las globulinas, pero por déficit genético no maduran a células plasmáticas.¹⁸ La electroforesis de proteínas reveló un patrón con déficit de globulinas diferente a patrón de hiperproducción policlonal del mieloma. Por otra parte, los estudios radiológicos no revelaron afectación ósea excepto las derivadas de la edad y la obesidad. Las proteínas de Bencen Jones fueron negativas. De manera general los elementos aportados por la EFP se emplearon en todos los diagnósticos diferenciales debido a las alteraciones en las fracciones electroforéticas tienen sus implicaciones clínicas.⁴

Se destaca la importancia de descartar la infección por el VIH con PCR que es un examen directo y más específico, porque de tener una IDVC (déficit de anticuerpos) el diagnóstico negativo por enzima inmunoensayo ligado a fase sólida (siglas del inglés ELISA) no descartaría esta enfermedad.¹⁸

TRATAMIENTO

Medidas generales, dietéticas e higiénico ambientales que en ocasiones implican aislamiento en el hogar.

El tratamiento específico es de sustitución con inmunoglobulinas parenterales y uso de antibióticos de amplio espectro,²⁰ incluso de antibioticoterapia profiláctica.²¹

En este paciente, además, por concomitar con anemia megaloblástica, se asocian vitamina B12 y ácido fólico.

Se indicó seguimiento por inmunología, hematología, medicina interna, gastroenterología y reumatología.

Comentario: la presencia de eritro en 3 cifras motiva la continuidad del estudio de este paciente.

CONCLUSIONES

La IDCV es una inmunodeficiencia primaria que de manera patognomónica debuta en la adultez. Puede concomitar con enfermedades alérgicas, autoinmunes, con anemias como la megaloblástica o la hemolítica y algunas enfermedades neoplásicas y en especial pueden existir antecedentes patológicos personales y familiares de déficit de IgA. El diagnóstico diferencial incluye la agammaglobulinemia de Bruton, el déficit de IgA y todas las IPD humorales. Además de otras que justifiquen una disminución proteica como la enteropatía perdedora de proteínas y los síndromes nefróticos. El apoyo complementario fundamental para diagnóstico se encontró en la cuantificación de inmunoglobulinas, la electroforesis de proteínas y el estudio de la médula ósea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [citado 14 May 2016]; 5:54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001072/>.
2. Cunningham Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1989; 9(1):22–33.
3. Hernández Trujillo HS, Chapel H, Lo Re V 3rd, Notarangelo LD, Gathmann B, Grimbacher B, et al. Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2012 [citado 14 May 2016]; 169(1):57–69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390474/>.
4. Keller M, Glessner J, Resnick E, Perez E, Chapel H, Lucas M, et al. Burden of copy number variation in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014 [citado 14 May 2016]; 177(1):269–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089176/>.

-
5. Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2):314–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.051>.
 6. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:1354–60. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.040>.
 7. Shearer WT, Fleischer TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese M, *et al*. For the Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close-contacts. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 [citado 14 May 2016]; 133(4):961–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4009347/>.
 8. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, *et al*. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* (2014) 5:54. doi: 10.3389/fimmu.2011.00054
 9. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, *et al*. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol* [Internet]. 2014 [citado 14 May 2016]; 34(1):10–22. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-013-9954-6>.
 10. De Vries E, Driessen G. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2011 [citado 14 May 2016]; 170(2):169–77. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-010-1358-5>.
 11. Chapel H, Cunningham Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* [Internet]. 2009 [citado 14 May 2016]; 145(6): 709–27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2718064/>.

-
12. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013 [citado 14 May 2016]; 174(2):203-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828823/>.
13. Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26(5):570–8.
doi:10.1097/BOR.0000000000000091.
14. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, *et al*. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 [citado 14 May 2016]; 35(8):696–726. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659841/>
15. Chapel H, Prevot J, Bobby Gaspar H, Español T, Bonilla F A, Solis L, *et al*. Primary immune deficiencies– principles of care. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [citado 14 May 2016]; 5:627. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266088/>.
16. CEREDIH: The French PID Study Group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol*. 2010; 135(2):264–72.
doi:10.1016/j.clim.2010.02.021
17. Park JH, Resnick ES, Cunningham-Rundles C. Perspectives on common variable immune deficiency. *Ann NY Acad Sci* [Internet]. 2011 [citado 14 May 2016]; 1246:41–49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428018/>.
18. Cuba. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2014 [Internet]. La Habana: OPS-OMS/UNFPA/Unicef; 2015 [citado 14 May 2016]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>.

19. Stites DP, Iterr A. Inmunología básica y clínica. 10ª ed. México DF: El Manual Moderno; 2001.p.547-70.

20. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo, LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, *et al.* Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009 [citado 14 May 2016]; 124(6):1161–78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797319/>.

21. Espanol T, Prevot J, Drabwell J, Sondhi S, Olding L. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and treatment views Patient Prefer Adherence [Internet]. 2014 [citado 14 May 2016]; 8:621–9. Disponible en: <https://www.dovepress.com/improving-current-immunoglobulin-therapy-for-patients-with-primary-imm-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>.

Recibido: 20 de octubre de 2017.

Aprobado: 18 de noviembre de 2017.

Reynel Marrón González. Centro Médico Ambulatorio Hospital General Docente Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

E-mail: rmarron@infomed.sld.cu.