

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE: MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES. SERIE DE CASOS

RESUMEN

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por hipogammaglobulinemia de comienzo tardío, que se manifiesta principalmente con infecciones recurrentes.

Objetivo: describir las manifestaciones clínicas iniciales de pacientes con IDCV diagnosticados en el Hospital de Niños Sor María Ludovica entre 1981 y 2019.

Diecinueve pacientes fueron incluidos. Todos los pacientes tenían historia de infecciones recurrentes, siendo las más frecuentemente observadas la neumonía (74%) y la otitis media (42%).

Se documentó diarrea crónica en 9 pacientes (47%), con malabsorción asociada en 6 de ellos. El 32% de los pacientes presentó desnutrición severa y uno de ellos metaplasia gástrica. Un paciente presentó esplenomegalia y otro síndrome de Evans.

Bronquiectasias fueron observadas en el 42% de los pacientes al diagnóstico. Conocer las manifestaciones clínicas iniciales de la IDCV es fundamental para el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

AUTORES:

CABANILLAS D¹

PINO ARAYA C²

FINOCCHI A²

CAÑIZARES S³

VARGAS MF¹

REGAIRAZ L¹

¹ Unidad de Inmunología, H.I.A.E.P. Sor María Ludovica. La Plata.

² Residencia de Pediatría. H.I.A.E.P. Sor María Ludovica. La Plata.

³ Residencia de Pediatría. Hospital Ricardo Gutiérrez. La Plata.

Correspondencia: DIANA CABANILLAS:

cabanillasdiana@gmail.com

PALABRAS CLAVES:

Síndrome de inmunodeficiencia, inmunodeficiencia común variable, infecciones respiratorias, bronquiectasias, gammaglobulina endovenosa.

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency (CVID) is a primary immunodeficiency characterized by late onset hypogammaglobulinemia, that can manifest as recurrent infections, autoimmunity, digestive disorders and granulomatous disease.

Objectives: to describe the initial clinical findings of patients with CVID diagnosed at Hospital de Niños Sor María Ludovica, between 1981 and 2019. 19 patients were included, 14 were male (74%). All Patients Had a history of recurrent infections, most frequently pneumonia (74%) and acute otitis media (42%). 9 patients suffered from chronic diarrhea (47%), with associated malabsorption in 6 of them. Thirty-two presented with severe malnutrition and 1 patient with gastric metaplasia. One Patient Had Splenomegaly and 1 had Evans' syndrome. Bronchiectasis were found in 42% of patients at the time of diagnosis. Early suspicion of CVID from pediatricians is essential in order to arrive at a proper diagnosis.

KEYWORDS

Immunologic disease syndroms, common variable immunodeficiency, respiratory tract infections, bronchiectasis, intravenous immunoglobulins.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es una inmunodeficiencia humoral caracterizada por hipogammaglobulinemia asociada a infecciones y/o autoinmunidad ¹. Es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente, con una prevalencia estimada de 1:25.000 ².

La enfermedad se caracteriza por hipogammaglobulinemia de comienzo tardío (después de los 2 años de vida), que predispone a los pacientes afectados a sufrir infecciones recurrentes, principalmente de vía respiratoria alta y baja. Las manifestaciones clínicas no infecciosas abarcan eventos de autoinmunidad, enteropatía y enfermedad granulomatosa, principalmente del tubo digestivo ³.

La gammaglobulina como terapia sustitutiva es el pilar fundamental del tratamiento, ya que disminuye el número y la gravedad de las infecciones. Por este motivo su implementación precoz y su uso regular resultan indispensables para disminuir la morbi-mortalidad ¹. Su reconocimiento y derivación oportuna al especialista son elementos clave para el pronóstico del paciente.

Actualmente hay escasos trabajos publicados sobre la enfermedad en Latinoamérica, en su mayoría centrados en la población adulta ^{4,5}.

El objetivo de este reporte es describir las manifestaciones clínicas iniciales en una cohorte de pacientes con IDCV diagnosticados y seguidos en el Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata, entre los años 1981 y 2019.

PACIENTES Y MÉTODO

Se presenta un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo basado en la revisión de historias clínicas de pacientes atendidos en la Unidad de Inmunología del Hospital Sor María Ludovica de La Plata entre los años 1981 y 2019. De cada historia clínica se obtuvieron datos relativos a edad, fecha de inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico, antecedentes familiares, consanguinidad parental, manifestaciones gastrointestinales, enfermedades asociadas, y tipo y número de infecciones previas al diagnóstico y hasta un año posterior a la fecha de inicio del tratamiento.

Los criterios de inclusión usados en este estudio son los propuestos para la inmunodeficiencia común variable por la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID): edad mayor de dos años, disminución de la IgG y al menos un isotipo de las inmunoglobulinas (IgA y/o IgM), dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, producción de-

fectuosa de anticuerpos, ausencia de isohemaglutininas, y exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia³.

RESULTADOS

Del total de los pacientes con inmunodeficiencias humorales evaluados en nuestra unidad, diecinueve cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 14 (74%) eran varones y 5 mujeres. (Tabla 1)

Respecto a la distribución etaria 15 pacientes (78%) eran niños mientras que 4 eran adultos al diagnóstico.

Ningún paciente presentó antecedentes familiares de inmunodeficiencia, y sólo uno refirió consanguinidad parental.

La edad media al inicio de los síntomas fue de 2,1 años (rango: 0,09-18), mientras que la edad promedio al diagnóstico fue de 11,8 años (rango: 2-35); El retraso diagnóstico observado fue de 7,95 años (rango: 1-35).

Todos los pacientes tenían historia de infecciones recurrentes previas al diagnóstico. Las infecciones respiratorias altas y bajas fueron las observadas con mayor frecuencia. Catorce pacientes (74%) habían presentado un total de 79 eventos de neumonía antes del diagnóstico de inmunodeficiencia. 8/19 pacientes (42%) presentaron otitis media recurrente. Además, 3 pacientes presentaron sinusitis crónica y otros 4, bronquitis purulenta a repetición.

En aquellos en los cuales se realizó cultivo de secreciones respiratorias se obtuvo aislamiento bacteriológico en 4 ocasiones: *Moraxella catharralis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophylus influenzae* tipo B y *Bordetella pertussis*.

Se registraron infecciones de piel y partes blandas (erisipela y celulitis) en 2 pacientes. Tres pacientes presentaron muguet oral recurrente, uno de los cuales desarrolló candidiasis esofágica crónica.

Otras infecciones graves reportadas fueron: un evento de meningocefalitis sin aislamiento de germen y 2 eventos de sepsis por *Staphylococcus aureus*.

La afectación gastrointestinal incluyó: diarrea crónica en 9 pacientes (47%), con malabsorción asociada en 6 de ellos. De las muestras de materia fecal obtenidas 2 evidenciaron presencia de quistes de *Giardia intestinalis*. Dos niños tenían enfermedad celíaca al momento del diagnóstico de la inmunodeficiencia. 6 pacientes (32%) presentaron desnutrición severa y en un paciente se constató metaplasia gástrica.

De las manifestaciones no infecciosas se destaca 1 paciente con linfoproliferación (esplenomegalia) y 1 paciente con síndrome de Evans.

Se evidenció daño irreversible de órgano noble en 8 pacientes (42%). Todos presentaron bronquiectasias y uno de ellos daño esofágico severo (estenosis) secundario a candidiasis crónica.

Respecto a los hallazgos de laboratorio, el dosaje de inmunoglobulinas al diagnóstico mostró los siguientes valores promedio: IgG: 3,68 g/l (r: 1-5,60), IgA: 0,25 g/l (r:0-0,44) e IgM: 0,27 g/l (r: 0-2,18).

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con gammaglobulina endovenosa a dosis sustitutiva (400-600 mg/kg/dosis) inmediatamente después del diagnóstico.

Al año de haber iniciado el tratamiento de forma regular se observaron 5 eventos de neumonías en 4 pacientes (21%), todos ellos con bronquiectasias previas. 2 pacientes presentaron 6 eventos de bronquitis purulenta, 1 de ellos era portador de bronquiectasias. No se registraron eventos de otitis ni infecciones sistémicas al año del diagnóstico.

Tabla 1. Hallazgos clínicos en 19 pacientes con inmunodeficiencia común variable

P	Sexo	Edad al inicio de infecciones (años)	Edad al diagnóstico (años)	Infecciones de vías respiratorias (número)	Otras infecciones	Manifestaciones gastrointestinales	Enfermedades asociadas	Daño de órgano	Infecciones 1 año post-GGEV (número)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)
1	M	13,4	14,8	Bronquitis		Enfermedad celíaca	Dermatitis, anemia crónica	Bronquiectasias		4,52	0,11	0,27
2	M	15,8	25,1	Neumonías (6), otitis (1)		Diarrea crónica				3,00	0,10	0,14
3	M	4	10	Neumonía (1), otitis (27), sinusitis crónica		Diarrea crónica, malabsorción				5,53	0,16	0,09
4	F	0,5	4,6	Neumonía (1), otitis (10)						5,60	0,30	1,15
5	F	0,5	3,4	Otitis (6)						4,69	0,44	0,91
6	F	1	5,9	Neumonía (1)	Meningoencefalitis	Diarrea crónica, malabsorción				4,04	0,20	0,60
7	M	18,3	23,6	Neumonías (12), sinusitis	Erisipela	Diarrea crónica, malabsorción, Giardiasis	Esplenomegalia	Bronquiectasias	Neumonías (2)	3,20	0,25	0,25
8	M	1	6	Otitis (10), bronquitis						2,60	0,40	0,64
9	M	0,5	3,9	Neumonías (20)			Desnutrición		Bronquitis (2)	4,12	0,32	0,61
10	F	9	32,5	Neumonías (8)	Gingivostomatitis	Diarrea crónica, malabsorción.		Bronquiectasias	Esofagitis candidiásica	4,29	-0,07	0,15
11	M	1	3,1	Neumonía (1), otitis (5), coqueluche	Muguet recurrente, herpes bucal	Metaplasia gástrica	Desnutrición	Bronquiectasias	Bronquitis (4)	4,20	0,14	0,36
12	M	0,1	3,8	Neumonías (3)	Muguet recurrente				Laringitis,	3,31	0,23	0,83
13	M	1	6,3	CVAS permanente	Sepsis a S. aureus				CVAS permanente	4,00	0,30	0,24
14	M	1	6,8	Neumonías (2)						4,53	0,18	0,60
15	F	5	6	Neumonías (6), otitis (recurrente),		Diarrea crónica				1,14	0,32	0,11
16	M	0,5	35,2	sinusitis crónica, bronquitis a repetición	Celulitis, erisipela a repetición		Desnutrición	Bronquiectasias	Neumonía (1)	1,00	0	0,25
17	M	0,3	2,1	Neumonías (10), otitis (recurrente)		Diarrea crónica, malabsorción	Desnutrición, Síndrome de Evans, mielodisplasia	Bronquiectasias		3,30	0,10	0,20
18	M	0,2	16,3	Neumonía (1)	Muguet recurrente, esofagitis candidiásica, Hepatitis B	Diarrea crónica, enfermedad celíaca	Desnutrición	Bronquiectasias, Estenosis esofágica	Neumonía (1), Candidiasis.	4,90	0,70	0,00
19		0,3	14,1	Neumonías (7)	Sepsis a S. aureus,	Diarrea crónica, malabsorción, Giardiasis	Desnutrición	Bronquiectasias	Neumonía (1)	1,88	-0,07	2,18

P: paciente, M=Masculino, F= Femenino; CVAS: cuadro de vasaerreas superiores; GGEV=gamma globulina endovenosa

DISCUSIÓN:

Describimos una cohorte retrospectiva de 19 pacientes con diagnóstico de IDCV. La IDCV es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente. Se presenta en niños, jóvenes y adultos con infecciones respiratorias altas y bajas recurrentes, infecciones sistémicas, manifestaciones gastrointestinales, linfoproliferación y/o autoinmunidad ³.

Si bien están descritos casos familiares en nuestra serie, ningún paciente presentó antecedente familiar de inmunodeficiencia ⁶.

Respecto a la edad de presentación, se describe una curva bimodal de inicio de la enfermedad, con un pico en la primera infancia y otro entre la segunda y la tercera década de la vida.⁷ En nuestra cohorte la mayoría de los pacientes eran niños al momento del diagnóstico, posiblemente debido a que se realizó el trabajo en centro pediátrico.

Reportamos un retraso diagnóstico (tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de IDCV) de 7,95 años, superior al descrito en series de pacientes de Europa, en las que el retraso en el diagnóstico oscila entre 4 a 7 años, dependiendo de la región ¹. En Argentina una serie de pacientes adultos reporta un retraso de 11,9 años ⁵.

Las infecciones recurrentes son características de la enfermedad y afectan principalmente el tracto respiratorio alto y bajo. En nuestra serie la neumonía fue la infección más comúnmente observada afectando a 2/3 de nuestros pacientes al diagnóstico, comparable con lo descrito ^{8,9}.

De las manifestaciones infecciosas destacamos la ocurrencia de infecciones prevenibles por vacunación: infección respiratoria por *Haemophilus influenzae* B y por *Bordetella pertussis*. Esto ocurre por la imposibilidad que tienen las personas afectadas por la IDCV de formar anticuerpos protectores luego de un estímulo antigénico como la vacuna, y resalta la importancia de pensar en inmunodeficiencias primarias en huéspedes correctamente inmunizados que sufren infecciones prevenibles por vacunas ¹⁰.

El número y la gravedad de las infecciones disminuyeron notablemente a un año del inicio del tratamiento. Dada la naturaleza de esta inmunodeficiencia, la gammaglobulina es el tratamiento de elección y el más efectivo en la prevención de las infecciones recurrentes y la aparición de las bronquiectasias, cuando se implementa de forma precoz y se usa regularmente ¹¹.

La afectación gastrointestinal puede presentarse de forma variable, siendo la diarrea crónica una de las manifestaciones clínicas más frecuentes. La misma puede asociarse a malabsorción y condicionar desnutrición ¹². En nuestra serie se observó la presencia de diarrea crónica en 9 pacientes (47%) pero sólo en 2 se determinó la presencia de *Giardia intestinalis*.

En la cohorte analizada se encontraron 2 pacientes que presentaron enfermedad celíaca asociada. La enteropatía inflamatoria ocurre en el 10-12% de los pacientes con IDCV, la misma puede generar condiciones similares a las de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o enfermedad celíaca ¹³.

Teniendo en cuenta que el retraso diagnóstico promedio fue mayor al reportado por la literatura mundial, no sorprende que casi la mitad de los pacientes presentaran daño de órgano noble al momento del diagnóstico, principalmente bronquiectasias.

La mayoría de los pacientes que persisten sintomáticos luego del inicio de la gammaglobulina tenían daño de órgano noble al diagnóstico. El diagnóstico precoz, previo al desarrollo de daño de órgano resulta indispensable para mejorar la calidad de vida y para disminuir la morbi-mortalidad asociada.

CONCLUSIONES:

La IDCV se presenta con infecciones recurrentes, diarrea crónica, linfoproliferación y eventos de autoinmunidad, principalmente citopenias hemáticas.

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno con gammaglobulina supletoria mejora la calidad de vida de los pacientes afectados, al disminuir el número y gravedad de eventos infecciosos.

La sospecha temprana por parte del pediatra o del médico tratante es indispensable para arribar al diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13:201
2. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:545–56.
3. Bonilla F, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho B, Cunningham-Rundles C, Morena de la M, et al. International Consensus Document: Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;4:38-59.
4. Dorbeker-Azcona R, Mogica-Martinez M, Becerril-Ángeles M, Guevara-Cruz M, Espinosa-Padilla S, Yamazaki-Nakashimada M, et al. Características clínicas y terapéuticas de pacientes con inmunodeficiencia común variable en dos hospitales de tercer nivel de atención de la Ciudad de México. *Revista Alergia México.* 2013; 60:26-30.
5. Fernández Romero D, Juri M, Paolini M, et al. Inmunodeficiencia común variable, epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013; 73: 315-323.
6. Valizadeh A, Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Comparison of Clinical and Immunologic Phenotypes in Familial and Sporadic Forms of Common Variable Immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 2017 ;86(4):239-247
7. Aktas A, Akcali Z, Tarhan S. Clinical and radiological properties of common variable immunodeficiency patients: Case series. *Indian J Allergy, Asthma and Immunology,* 2014; 28(2): 98-102
8. Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immun.* 2014; 134(1):116-26.
9. Pandit C, Hsu P, van Asperen P, Mehr S. Respiratory manifestations and management in children with Common Variable Immunodeficiency. *Paediatr Respir Rev.* 2016;19:56-611.
10. Aghamohammadi A, Plebani A, Lougaris V, Durandy A, Condiño-Neto A, Kanegane H, Hammarström L. Predominantly Antibody Deficiencies. En: Rezaei N, Notarangelo L. *Primary Immunodeficiency Diseases.* 2nd Edition. Berlin: Springer. 2017. p 183-244.
11. Gernez Y, Baker M G, Maglione P J. Humoral immunodeficiencies: conferred risk of infections and benefits of immunoglobulin replacement therapy. *Transfusion,* 2018; 58(S3), 3056–3064.
12. Pecoraro A, Nappi L, Crescenzi L, D'Armiento F, Genovese A, Spadavo G. Chronic Diarrhea in Common Variable Immunodeficiency: a Case Series and review of the Literature. *Journal of Clinical Immunology* 2018; 38: 67–76.
13. Uzzan M, Ko HM, Mehndru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(4):17.