

# Presentación atípica de inmunodeficiencia variable común sin clínica infecciosa

**J. Carbone, E. Sarmiento, J.J. Rodríguez-Molina y E. Fernández-Cruz**

Unidad de Inmunología Clínica. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. España.

## RESUMEN

**Fundamento:** La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por la presencia de hipogammaglobulinemia con deficiencia de formación de anticuerpos. Los pacientes suelen cursar con infecciones bacterianas recurrentes, pero pueden asociar también otras alteraciones como enfermedades autoinmunes y neoplasias. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la edad adulta siendo frecuente el retraso en el diagnóstico. En este trabajo hacemos énfasis en la presentación atípica, sin clínica infecciosa inicial, de la IDVC.

**Observación clínica:** En 5 de 30 (16,6 %) pacientes diagnosticados de IDVC en nuestro centro en la Comunidad de Madrid, la primera manifestación de la inmunodeficiencia no fue un evento infeccioso. Tres pacientes debutaron con citopenias autoinmunes (púrpura trombocitopénica [n = 2] y anemia hemolítica [n = 1]), un paciente con anemia perniciosa y un paciente tuvo una diabetes insulino dependiente como la primera característica clínica de IDVC. Cuatro pacientes tuvieron cifras de IgG inferiores a 400 mg/dl.

### Correspondencia:

J. Carbone  
Servicio de Inmunología  
Hospital Gregorio Marañón  
Dr Esquerdo 46  
28007 Madrid  
Tel.: 91 4265180 - Fax: 91 5866698  
E-mail: carbone@teleline.es

**Conclusiones:** La detección de pacientes con formas atípicas de presentación es importante para evitar un diagnóstico tardío. La presentación de una IDVC con una enfermedad autoinmune en ausencia de infecciones recurrentes nos lleva a sugerir la realización de determinaciones basales de inmunoglobulinas en pacientes que se presentan con procesos autoinmunes.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia. Hipogammaglobulinemia. Autoinmunidad. Diagnóstico precoz.

## Atypical presentation of common variable immunodeficiency without infections

## ABSTRACT

**Background:** Common variable immunodeficiency (CVID) is a primary immunodeficiency disease, the hallmark of which is hypogammaglobulinemia and poor specific antibody responses. Patients usually have recurrent bacterial infections, but there are a number of other comorbid disorders, including autoimmune disease and neoplasms. Most patients are diagnosed as adults, and delay in identifying the antibody defect is common. In the present report, we illustrate atypical initial presentation without infections in CVID.

**Clinical observation:** In 5 out of 30 patients with CVID (16.6 %) diagnosed in our hospital in the Autonomous Community of Madrid, the first manifestation of immunodeficiency was not an infection. Three patients presented with immune cytopenias (thrombocytopenic purpura [n = 2] and hemolytic anemia

[n = 1]); one patient had pernicious anemia and one patient had insulin-dependent diabetes as the first clinical feature of CVID. Four patients had IgG levels below 400 mg/dl.

**Conclusions:** Atypical presentations of CVID must be recognized to prevent delayed diagnosis. Presentation of CVID as an autoimmune disease in the absence of recurrent infections prompts us to suggest baseline testing of immunoglobulin levels in patients presenting with autoimmune disorders.

**Key words:** Immunodeficiency. Hypogammaglobulinemia. Autoimmunity. Early diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es una de las inmunodeficiencias primarias más frecuentes. Es una enfermedad inmunológica compleja que cursa con deficiencia de formación de anticuerpos, defectos en los linfocitos T y otras células del sistema inmunológico así como con una disfunción inmunológica que se asocia a una mayor tendencia a la autoinmunidad, a infiltración linfoide de tejidos y a neoplasias<sup>1,2</sup>. Afecta por igual a hombres y mujeres y puede aparecer en individuos que previamente eran inmunológicamente normales.

El rango de manifestaciones clínicas es muy amplio. Aunque muchos casos debutan con neumonía recurrente, otros se presentan con sinusitis u otras infecciones de repetición y más raramente la forma de presentación puede ser una enfermedad autoinmune. Por esta razón, los pacientes pueden ser vistos por primera vez por médicos de familia, pediatras, internistas, hematólogos, neumólogos, gastroenterólogos, otorrinolaringólogos o reumatólogos entre otros. Muchos pacientes no son diagnosticados hasta años después de haber debutado clínicamente. El diagnóstico e inicio de tratamiento tempranos son fundamentales para evitar complicaciones graves y secuelas irreparables<sup>3,4</sup>. El objetivo del presente trabajo es la presentación de un grupo de pacientes con IDVC cuya forma de presentación es atípica, sin clínica infecciosa previa.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

En 5 de 30 (16,6 %) pacientes diagnosticados de IDVC en la Unidad de Inmunología Clínica de nuestro hospital entre los años 1992 y 2002, la primera manifestación no fue un evento infeccioso. El diag-

**Tabla I**

### Criterios para el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común

Ambos sexos

Marcado descenso (al menos 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad) de los niveles de IgG e IgA y que cumplen todos los siguientes criterios:

- Inicio antes de los 2 años de edad
- Ausencia de isohemaglutininas, defecto de anticuerpos específicos y/o pobre respuesta a vacunas
- Exclusión de otras causas conocidas de hipogammaglobulinemia

nóstico de IDVC se estableció según los criterios del grupo panamericano de inmunodeficiencias (PAGID) y de la sociedad europea de inmunodeficiencias (ESID) que se muestran en la tabla I<sup>5</sup>.

## Caso 1

Una mujer de 35 años acudió para evaluación por anemia hemolítica autoinmune (AHA) e hipogammaglobulinemia. Entre sus antecedentes destacaban: retraso ponderal acentuado y bajo rendimiento escolar; subluxación congénita de cadera; necrosis avascular de cadera y una artropatía deformante de manos y pies con hiperlaxitud articular. La paciente no había tenido infecciones. Inmunizaciones previas: vacuna antitetánica 5 años antes del ingreso. A los 22 años tuvo episodios autolimitados de diarrea y anemia crónica. Estudios de parásitos en heces y coprocultivos excluyeron causa infecciosa. Diversas pruebas realizadas mostraron la existencia de un síndrome de malabsorción intestinal e hiperplasia nodular linfoide (confirmada mediante gastroscopia y biopsia de mucosa duodenal). El proteinograma mostró una hipogammaglobulinemia del 0,8 % (valor normal [VN] 13-23 %) con albúmina normal. Las cifras de inmunoglobulinas (Ig) séricas fueron: IgG 160 mg/dl (VN 751-1.560 mg/dl), IgA e IgM no cuantificables (VN 82-453 y 46-304 mg/dl, respectivamente). La paciente fue diagnosticada de IDVC y se indicó terapia con gammaglobulina intramuscular que recibió hasta los 28 años. En el episodio del ingreso la paciente se presentó con cansancio y palidez cutánea. Al examen físico se observó esplenomegalia sin adenopatías. Los datos analíticos incluyeron: hemoglobina 8,1 g/dl, hematocrito 26,2 %, volumen corpuscular medio 77 fl, hemoglobina corpuscular media 29 pg, índice de distribución eritrocitaria 22,2 %, reticulocitos 8 %

(valor absoluto: 284  $10^9/l$ ), haptoglobina 9 mg/dl (VN 50-220 mg/dl), bilirrubina total 3,8 mg/dl, lactato deshidrogenasa 743 UI/ml, prueba de Coombs directo positiva 3 +.

Se volvió a constatar una panhipogammaglobulinemia con concentración de IgG menor de 200 mg/dl. El recuento de células B era normal (0,39  $10^9/l$ ) y el estudio de médula ósea no mostraba datos de un síndrome linfoproliferativo. La paciente asociaba anticuerpos anti-células parietales gástricas (anti-CPG, titulación 1/320) y anti-factor intrínseco positivos. Los niveles de ácido fólico y vitamina B12 eran normales. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg y gammaglobulina intravenosa (GGIV) a dosis sustitutiva (400 mg/kg cada 3 semanas). La paciente experimentó una respuesta parcial inicial al tratamiento pero cuando se reducía la dosis de prednisona presentó dos nuevos episodios de AHAI en un periodo de 9 meses, mostrándose refractaria al tratamiento con varios ciclos de GGIV a alta dosis (2 g/kg) y prednisona a dosis altas (1-2 mg/kg), por lo que fue sometida a una esplenectomía.

En el parénquima esplénico no se vieron granulomas, parásitos ni signos de infiltración neoplásica.

## Caso 2

Un varón de 59 años acudió a urgencias por la aparición de lesiones purpúricas y petequias en miembros inferiores. Se constató una trombopenia grave (recuento de plaquetas: 1  $10^9/l$ ), estableciéndose el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) e iniciándose tratamiento con corticoides con normalización de la cifra de plaquetas. Nunca había tenido infecciones relevantes. Años antes le habían diagnosticado una anemia perniciosa (anemia macrocítica asociada a anticuerpos anti-CPG positivos) y además se le detectaron anticuerpos antinucleares positivos. Estudios de laboratorio basales mostraron cifras bajas de IgG (441 mg/dl), IgA (35 mg/dl) e IgM (34 mg/dl). El estudio de formación de anticuerpos mostró niveles bajos de anticuerpos específicos anti-antígeno proteico (toxoide tetánico). En el estudio de inmunidad celular se observó linfopenia T CD4 + (35 %, 0,314  $10^9/l$ ) y una respuesta proliferativa baja frente al mitógeno fitohemaglutinina (PHA). Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada con tuberculina, candidina y estreptocinasa mostraron anergia cutánea. Tras excluir causas secundarias de hipogammaglobulinemia el paciente fue diagnosticado de IDVC y se inició terapia con GGIV a dosis de 400 mg/kg cada 3 semanas. Tras 5 años de tratamiento se decidió valorar nuevamente la capacidad de formación de anticuerpos debido a la ausencia de

infecciones en el historial del paciente, para lo cual se suspendieron las infusiones. Se observó un descenso de la cifra de IgG y recidiva de la PTI por lo que se reinició la terapia con GGIV.

## Caso 3

Un varón de 33 años ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del hospital por una neumonía bilateral extrahospitalaria e insuficiencia respiratoria grave. A los 13 años fue diagnosticado de diabetes mellitus insulino-dependiente. Hasta entonces no había tenido episodios infecciosos. Posteriormente tuvo dos neumonías: a los 17 años y cinco meses antes de su ingreso. Había tenido múltiples ingresos por cetoacidosis diabética asociados a complicaciones infecciosas. Cuatro años antes, en uno de estos ingresos, al revisar la historia clínica pasada, objetivamos una agammaglobulinemia por espectro electroforético que no se tuvo en cuenta. Los estudios de laboratorio realizados durante el ingreso en UCI mostraron una panhipogammaglobulinemia grave (IgG 147 mg/dl, IgA < 7 mg/dl, IgM 8 mg/dl) junto a deficiencia de formación de anticuerpos. No se objetivaron datos de pérdida proteica urinaria o digestiva. Se estableció el diagnóstico de IDVC y se inició terapia sustitutiva con GGIV.

## Caso 4

Un paciente varón de 33 años tuvo un cuadro de erupción purpúrica en miembros inferiores y trombocitopenia (6  $10^9/l$ ) después de una infección respiratoria de vías altas. Su historial anterior no registraba procesos infecciosos recurrentes con la única excepción de episodios autolimitados de herpes simple de localización labial. El paciente fue diagnosticado de PTI y se indicó tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg. Las pruebas de laboratorio realizadas antes de la inmunosupresión, mostraron una panhipogammaglobulinemia (IgG 288 mg/dl, IgA 29 mg/dl, IgM 28 mg/dl). Se demostró una falta de producción de anticuerpos anti-toxoide tetánico y anti-polisacárido de neumococo (< 0,04 y 0,55 mg/dl, respectivamente). No se produjeron cambios en los niveles de estos antígenos tras inmunización con toxoide tetánico y con vacuna anti-neumocócica. Con el diagnóstico de IDVC se inició terapia con GGIV. Durante un seguimiento de 4 años no se observó recidiva de la PTI ni clínica infecciosa. Se intentó valorar la capacidad de formación de anticuerpos, pero al prolongar los intervalos de infusión de GGIV se observó una progresiva disminución en la cifra de IgG que lle-

gó a ser inferior a 300 mg/dl por lo que se continuó con la pauta sustitutiva habitual de infusión de GGIV cada tres semanas.

### Caso 5

Una mujer de 47 años. Sin haber tenido antecedentes relevantes, se presentó con un cuadro de PTI (recuento de plaquetas: 28 10<sup>9</sup>/l). El examen físico mostró esplenomegalia. La paciente fue tratada con corticoides teniendo una buena respuesta clínica. Estudios realizados sin inmunosupresión mostraron una hipogammaglobulinemia con afectación de los tres isotipos de inmunoglobulinas (IgG 285 mg/dl, IgA 15 mg/dl, IgM 33 mg/dl).

Los anticuerpos específicos anti-toxoide tetánico y anti-polisacárido de neumococo eran bajos (0,01 y 0,85 mg/dl, respectivamente). Se observó una linfopenia B (células CD19 + : 1 %, valor absoluto 0,012 1 10<sup>9</sup>/l) y un defecto funcional de los linfocitos T con respuestas proliferativas bajas a los mitógenos PHA y concanavalina A así como frente al anticuerpo monoclonal anti-CD3.

*In vivo* se demostró anergia cutánea. Se estableció el diagnóstico de IDVC. Tras informar de los riesgos y beneficios de la terapia con GGIV, la paciente decidió no ser tratada con GGIV por lo que se inició control inmunológico periódico.

### DISCUSIÓN

Hasta agosto de 2002 se habían registrado 449 casos de IDVC en el registro español de inmunodeficiencias primarias<sup>6</sup>. Si consideramos una prevalencia que fluctúa entre 1/10.000 a 1/50.000, el número de casos no diagnosticados es importante, aún reconociendo que existe un porcentaje de casos no registrados. Los casos presentados nos permiten reconocer que la forma de presentación de este síndrome de inmunodeficiencia no siempre es un evento infeccioso. Una infiltración linfoide de tejidos (caso 1), citopenias autoinmunes (casos 1, 2, 4 y 5) o endocrinopatías de base inmunológica como la diabetes tipo 1 (caso 3) pueden ser la forma inicial de presentación de la IDVC. Los posibles mecanismos implicados en la presencia de procesos autoinmunes en pacientes con IDVC incluyen fallos en el aclaramiento de antígenos externos; la persistencia de autoanticuerpos por hipermutación somática anormal; fallos en la eliminación de clones autoreactivos; una predisposición genética para el mal manejo de antígenos y la disregulación de células T y de varias citocinas<sup>7</sup>.

**Tabla II**

**Datos indicativos de una deficiencia primaria de anticuerpos**

- Retraso inexplicado en el crecimiento
- Exceso de infecciones en localizaciones distintas o que requieren prescripción constante de antibióticos
- Infecciones graves, infrecuentes o persistentes incluso si las inmunoglobulinas son normales
- Necesidad de cirugía para infecciones crónicas
- Presencia de tejido linfoide anómalo como la hiperplasia nodular linfoide o la ausencia de amígdalas
- Formas de presentación atípica sin clínica infecciosa previa (enfermedad autoinmune [citopenias autoinmunes], infiltración linfoide de tejidos)

La posible existencia de estas formas atípicas de presentación de una IDVC debiera hacernos pensar en la conveniencia de contar con una determinación basal de inmunoglobulinas séricas en pacientes que presentan un proceso autoinmune sistémico. Tal determinación puede solicitarse incluso desde centros de atención primaria que la incorporen en sus listados de pruebas. Estudios complementarios, encaminados a demostrar la deficiencia de formación de anticuerpos, serán necesarios para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento oportuno en consultas especializadas. Debe tenerse en cuenta, además, el riesgo añadido que supone la inmunosupresión para el tratamiento del proceso autoinmune en pacientes con una inmunodeficiencia primaria. Por otro lado, el tratamiento de la inmunodeficiencia puede influir positivamente en el curso de la enfermedad autoinmune. Si tenemos en cuenta que en pacientes con IDVC que se presentan inicialmente con clínica infecciosa recurrente el retraso diagnóstico es común, tanto más puede ser dicho retraso en casos de presentación atípica si no se sospecha la posible existencia de una deficiencia de formación de anticuerpos (tabla II)<sup>2</sup>.

Tras una búsqueda bibliográfica en la base de datos *Medline* (descriptores: *common variable immunodeficiency [CVID]* y *diabetes*; extensión de la búsqueda 25 años) solo hemos encontrado un caso de IDVC cuya forma de presentación inicial fue una diabetes mellitus (caso 3)<sup>8</sup>. Existen más casos de pacientes que desarrollan una endocrinopatía autoinmune después de haber debutado típicamente con infecciones recurrentes<sup>9</sup>. En la misma base de datos no hemos encontrado la descripción de ningún otro caso de presentación inicial de IDVC con anemia perniciosa sin clínica infecciosa previa (caso 2) (descriptores: *CVID* y *pernicious anemia*).

## AGRADECIMIENTOS

A las Dras. Juana Gil y Margarita Rodríguez-Mahou del Servicio de Inmunología del Hospital por su contribución con los estudios de inmunidad celular y autoinmunidad respectivamente y a los Drs. Antonio Escudero (Servicio de Hematología), Antonio Cabrerá, Esther Donis y Arturo Polo (Servicios de Medicina Interna) por referir a los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Iglesias Alzueta J, Matamoros Flori N. Common variable immunodeficiency. Review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:113-8.
2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
3. De Gracia J, Vendrell M, Guarner L, Vidal R, Miravitles M, Mayordomo C, Morell F. The use of human gamma globulin in the treatment of common variable immunodeficiency. *Med Clin (Barc)* 1995;104:201-6.
4. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002;95:655-62.
5. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
6. Etxagibel A, Muñoz-Saá I, Pérez-Castellano M, Pujalte F, Pons J, Milá J, et al. Registry of primary immunodeficiencies in Spain. Proceedings of the Xth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies; 2002, October 17-20; Weimar, Germany.
7. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* 2002;16:61-4.
8. Lopez Cruz MC, Martín Mateos MA, Giner Muñoz MT, Plaza Martín AM, Sierra Martínez JI. Common variable immunodeficiency, insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:323-7.
9. Johnston SL, Virgo PF, Unsworth DJ. Type 1 diabetes mellitus masking primary antibody deficiency. *J Clin Pathol* 2000;53:236-7.