

Hipogammaglobulinemia grave en paciente con anemia hemolítica autoinmune

Sr. Director:

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es una inmunodeficiencia primaria cuya principal característica es la deficiencia de formación de anticuerpos¹. En muchos casos los pacientes presentan también defectos de la inmunidad celular². Además del componente de inmunodeficiencia, los pacientes pueden presentar una elevada prevalencia de procesos autoinmunes y neoplasias³. Aunque en la mayoría de los casos la forma de presentación es con infecciones recurrentes, algunos pacientes pueden debutar con infiltración linfóide de tejidos o con procesos autoinmunes. El retraso en el diagnóstico es común, incluso cuando la forma de presentación es con infecciones. Tal retraso puede ser aún mayor y conllevar complicaciones importantes cuando la forma de presentación es atípica, es decir, sin infecciones⁴. Presentamos un caso de IDVC con presentación atípica, con la finalidad de ilustrar la gran variabilidad que puede tener este síndrome en su presentación clínica. Tal información puede servir para una mayor y más pronta detección de nuevos casos.

Se presenta el caso de una paciente con anemia hemolítica autoinmune que fue remitida a la consulta de Inmunología Clínica en diciembre de 2001 para la evaluación y tratamiento de una panhipogammaglobulinemia grave.

Se trata de una mujer nacida de parto eutócico en 1967. Tuvo un retraso ponderal acentuado y tendencia a bajo rendimiento escolar. Por una subluxación congénita de cadera fue sometida a múltiples intervenciones quirúrgicas correctoras y a varias transfusiones de sangre, sin presentar reacciones adversas. Asocia una artropatía deformante con hiperlaxitud articular. El padre y un hermano son portadores de talasemia *minor*. No hay antecedentes de inmunodeficiencias en la familia, ni de consanguinidad. La paciente nunca había sufrido infecciones destacables. Recibió inmunizaciones según calendario y sin reacciones adversas. La última vacuna recibida fue la antitetánica en 1996. En 1989 acudió a un centro externo por anemia y episodios ocasionales y autolimitados de diarrea. Se realizaron estudios que documentaron malabsorción intestinal e hiperplasia nodular linfóide. No se encontraron parásitos en heces. Se detectó entonces una panhipogammaglobulinemia grave (inmunoglobulinas G [IgG] 160 mg/dl [valor normal -VN-: 751-1.560], IgA e IgM indetectables). Los niveles de albúmina fueron normales. Se indicó tratamiento con beriglobina 500 mg por vía intramuscular semanal que la paciente recibió hasta enero de 1995.

En noviembre de 2001 fue remitida al hospital por detección de anemia en un Centro de Atención Primaria (hemoglobina [Hb] 9,7 g/dl, hematocrito [Htc] 31,3%) con hiperbilirrubinemia (4,2 mg/dl). La paciente no utilizaba ninguna medicación. Al realizar el examen mostraba un peso de 50 kg, se encontraba consciente y orientada, pícnica, bien nutrida e hidratada; presentaba palidez con tinte subictérico en piel; no adenopatías; las auscultaciones cardíaca y pulmonar eran normales. En el abdomen no se palpaban masas ni visceromegalias. En cuanto a las extremidades presentaba hiperlaxitud articular con deformidad en hiperextensión de articulaciones interfalángicas proximales de manos y pies.

Las pruebas complementarias realizadas el 7-11-2001 mostraron los siguientes datos. Hemograma: hematíes 3.390.000/mm³, Hb 8,1 g/dl, Htc 26,2%, volumen corpuscular medio (VCM) 77,3, hemoglobina corpuscular media (HCM) 24, ADE 22,2; reticulocitos 8%, 284.200/mm³; leucocitos 5.800/mm³, neutrófilos 69,9%, linfocitos 24,2%, monocitos 4,8%, eosinófilos 0,5%; plaquetas 241.000/mm³. Bioquímica: bilirrubina total 3,8 mg/dl, bilirrubina directa 0,7 mg/dl; lactodeshidrogenasa (LDH) 743 UI/ml, proteínas totales 6,3 g/dl; glucosa, urea, creatinina, transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), fosfatasas alcalinas (FA) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) normales. Espectro electroforético (EEF): hipogammaglobulinemia (5,3%) con albúmina aumentada (68,7%); examen de orina normal; coagulación básica normal; serología del virus de la hepatitis B (VHB) y VHC negativa.

Los resultados del 27-11-2001 mostraron estos datos. Hemograma: Hb 6,6 g/dl, Htc 21,4%, amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) 23,2%; Coombs directo positivo 3+; haptoglobina 9 mg/dl; índice de saturación de transferrina (IST) 26%; transferrina 295 mg/dl; ferritina 25 µg/l; vitamina B₁₂ y folato normales; hierro 96 µg/dl. Radiografía (Rx) de tórax: cifoescoliosis dorsolumbar. Ecografía abdominal: esplenomegalia homogénea 14,2 cm. Aumento difuso de la ecogenicidad hepática. Tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal: aumento del tamaño del bazo. Sin adenopatías. Con el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune se inició tratamiento con prednisona 1 mg/kg de peso.

En situación basal se solicitó un estudio inmunológico cuyos resultados fueron los siguientes. Inmunidad humoral: IgG 186 mg/dl, IgA indetectable, IgM 439 mg/dl (VN: 46-304 mg/dl), IgE indetectable. Subclases de IgG: IgG1 111 mg/dl (VN: 490-1140), IgG2 23 mg/dl (VN: 150-640), IgG3 65 mg/dl (VN: 20-110), IgG4 indetectable. Anticuerpos antipolisacáridos de neumococo 0,35 mg/dl. Factores del complemento C3 53 mg/dl (VN: 79-152), C4 6 mg/dl (VN: 16-38). Factor B (FB) 16,7 mg/dl (VN: 19-50). No se detectó paraproteína en sangre. Subpoblaciones linfocitarias: el recuento de linfocitos T CD3+, CD4+,

CD8+, *natural killer* (NK) CD56+ y de linfocitos B CD19+ fue normal. Estudio de autoinmunidad: anticuerpos anticélulas parietales gástricas positivos a título de 1/320, anticuerpos antifactor intrínseco positivos. Con la presunción diagnóstica de IDVC se inició tratamiento sustitutivo con gammaglobulina intravenosa (GGIV).

En cuanto a la evolución durante la terapia sustitutiva con GGIV la paciente mostró hipercatabolismo de inmunoglobulinas (niveles de IgG preinfusión de GGIV por debajo del rango normal). Tras una respuesta inicial de la anemia hemolítica al tratamiento con corticoides, se produjo recurrencia de la citopenia autoinmune, requiriendo ingresos hospitalarios en septiembre y octubre de 2002. Recibió tratamiento con dosis altas de prednisona (1-2 mg/kg) y ciclos de GGIV a dosis alta (400 mg/kg/día durante 5 días). Ante la refractariedad del cuadro de anemia hemolítica, el 22-11-2002 se realizó una esplenectomía. No se encontraron datos de síndrome linfoproliferativo ni de enfermedad granulomatosa en el estudio de anatomía patológica del bazo. La paciente inició profilaxis antibiótica con penicilina. En el seguimiento clínico de 46 meses desde la esplenectomía no se produjo recidiva de la citopenia autoinmune. Durante el año 2005 la paciente fue diagnosticada de un proceso inflamatorio inespecífico intestinal. En 2006 la paciente desarrolló una trombosis mesentérica y portal y tuvo que ser intervenida por un cuadro de suboclusión intestinal. No se detectaron neoplasias ocultas ni infecciones oportunistas durante el seguimiento.

Las inmunodeficiencias en las que predomina una deficiencia de anticuerpos (inmunoglobulinas) constituyen el grupo más frecuente de inmunodeficiencias primarias. En la figura 1 se presenta la distribución de las distintas inmunodeficiencias primarias según información del registro europeo de inmunodeficiencias⁵. En la tabla 1 se resumen las características de los principales tipos de deficiencias primarias de anticuerpos. Típicamente estas inmunodeficiencias se caracterizan por la presentación de infecciones recurrentes, en distintas localizaciones, particularmente graves y muchas veces refractarias al tratamiento antibiótico. Los pacientes pueden además presentar tejido linfoide anormal, como la hiperplasia nodular linfoide intestinal.

La IDVC es un síndrome en el que pueden coexistir inmunodeficiencia y procesos autoinmunes. Las citopenias autoinmunes son especialmente frecuentes en pacientes con IDVC³. En algunos casos, la IDVC puede debutar con el proceso autoinmune sin que haya acontecido antes una mayor prevalencia de infecciones⁴. En el caso expuesto la forma de presentación del síndrome de IDVC fue una infiltración linfoide de tejidos y pos-

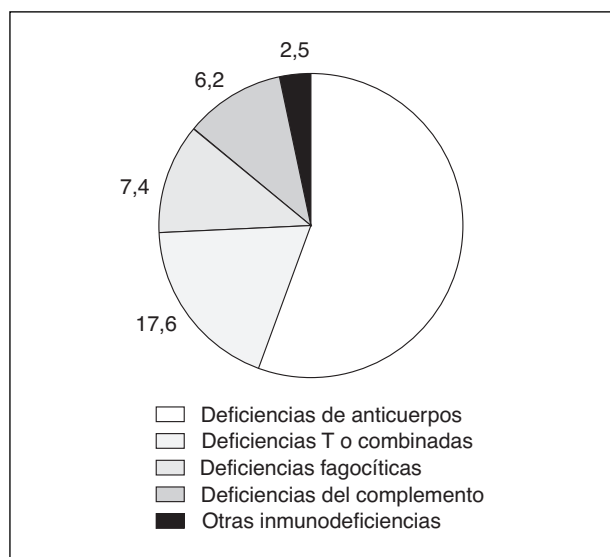


Fig. 1. Distribución de las inmunodeficiencias primarias. Según el Registro Europeo de Inmunodeficiencias Primarias.

teriormente una citopenia autoinmune. La presentación atípica, sin infecciones, de este síndrome de inmunodeficiencia, la hemos observado en el 17% de los pacientes con IDVC de nuestro centro⁴. Todo ello nos permite sugerir la conveniencia de contar con una determinación basal de inmunoglobulinas en pacientes que son diagnosticados de un proceso autoinmune sistémico, especialmente si el paciente tiene indicación de tratamiento con inmunosupresores.

El tratamiento de una hipogammaglobulinemia con déficit de formación de anticuerpos que cursa con infección recurrente debe incluir la terapia sustitutiva con GGIV. No está clara la indicación de la terapia sustitutiva con GGIV cuando el defecto inmunológico no se acompaña de infecciones⁶. En estos casos se debe tener en cuenta la gravedad de la hipogammaglobulinemia y el posible efecto inmunomodulador de la terapia con GGIV. Muchos pacientes con IDVC que presentan una citopenia autoinmune responden bien al tratamiento con corticoides y a altas dosis de GGIV³. La opción terapéutica de la esplenectomía se debe reservar para los casos en que el tratamiento médi-

TABLA 1
Principales tipos de deficiencia primaria de anticuerpos

Inmunodeficiencia	Principales características
Inmunodeficiencia variable común	Niveles bajos (2 DE por debajo del valor normal) de dos de los tres principales isotipos de Ig (IgG, IgA, IgM). Deficiencia de formación de anticuerpos. Exclusión de causas conocidas de hipogammaglobulinemia
Agammaglobulinemia ligada al sexo	Ocurre en niños menores de dos años. Niveles de linfocitos B menores al 2%. Demostración de mutación en el gen de la bTK. En algunos casos hay historia familiar
Deficiencia de subclases de IgG	Subclases de IgG bajas con niveles de IgG normales. Puede ser indicación de tratamiento con GGIV en pacientes con infección recurrente que no producen anticuerpos tras inmunización
Deficiencia específica de formación de anticuerpos	Ocurre en pacientes con historia típica de defecto de la inmunidad humoral y que no producen anticuerpos tras inmunización pese a tener niveles normales de IgG, IgA, IgM y de subclases de IgG
Deficiencia selectiva de IgA	Puede afectar a una de cada 300-700 personas. Los pacientes suelen ser asintomáticos. Definición: niveles de IgA < 7 mg/dl con IgG e IgM normales. Los pacientes con infección recurrente pueden tener asociado un defecto de subclases de IgG o de la formación de anticuerpos

bTK: *Bruton's tyrosine kinase*; DE: desviación estándar; GGIV: gammaglobulina intravenosa; Ig: inmunoglobulina.

co prolongado falla, considerando el elevado riesgo de sepsis fulminante por neumococo que tienen estos pacientes después de la esplenectomía. Recientemente se han descrito casos aislados de citopenia autoinmune en pacientes con IDVC, que se han beneficiado del tratamiento con el anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20^{7,8}.

Agradecimientos

A la Dra. Juana Gil del laboratorio de Inmunidad Celular por la realización del estudio de subpoblaciones linfocitarias; a la Dra. Margarita Rodríguez-Mahou del laboratorio de Autoinmunidad por la realización del estudio de autoanticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999; 92:34-48.
2. Spickett GP, Webster ADB, Farrant J. Cellular abnormalities in common variable immunodeficiency. *Immunodeficiency Review*. 1990;2:199-219.
3. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev*. 2002;16:61-4.
4. Carbone J, Sarmiento E, Rodríguez-Molina JJ, Fernández-Cruz E. Atypical presentation of common variable immunodeficiency without infections. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32:218-22.
5. Registry of primary immunodeficiencies in Europe. XIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Versailles, France; November 2004.
6. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:254-63.
7. Wakim M, Shah A, Arndt PA, Garratty G, Weinberg K, Hofstra T, et al. Successful anti-CD20 monoclonal antibody treatment of severe autoimmune hemolytic anemia due to warm reactive IgM autoantibody in a child with common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. 2004;76:152-5.
8. Carbone J, Escudero A, Mayayo M, Ballesteros M, Pérez-Corral A, Sánchez-Ramón S, et al. Partial response to anti-CD20 monoclonal antibody treatment of severe immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1051:666-71.

J. Carbone^a, E. Sarmiento^a, J. del Toro^b y A. Escudero^c

^aServicio de Inmunología. ^bServicio de Medicina Interna.

^cServicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.