

Alteraciones gastrointestinales en una paciente con inmunodeficiencia variable común

A. López Martín^a, H. Hallal^a, J.M. Barón^c, F.J. Vera^b, M. Jiménez^d y F.J. Conesa^b

^bServicio de Aparato Digestivo. ^cUnidad de Oncología. ^dServicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora del Rosell. Cartagena. Murcia.

RESUMEN

Aportamos el caso de una paciente de 33 años con diarrea intermitente de 8 años de evolución y diagnosticada de inmunodeficiencia variable común. Nuestra paciente presentó gastritis atrófica antral, atrofia parcial de vellosidades duodenales, hiperplasia nodular linfoide del intestino delgado y colitis linfocítica. Realizamos una revisión de la bibliografía.

GASTROINTESTINAL ALTERATIONS IN A FEMALE PATIENT WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

We present the case of a 33-year-old woman who complained of intermittent diarrhea over the previous 8 years and who was diagnosed with common variable immunodeficiency. The woman presented antral atrophic gastritis, partial atrophy of the duodenal villi, nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine and lymphocytic colitis. We also review the literature.

Los síndromes de inmunodeficiencia presentan tres características fundamentales: aumento de la susceptibilidad a las infecciones, las enfermedades autoinmunitarias y las neoplasias linforreticulares.

Las inmunodeficiencias primarias pueden ser congénitas o adquiridas y se clasifican en función de la herencia y el tipo de defecto, según se afecten las células T, las células B o ambas.

Las formas más graves de inmunodeficiencia primaria se inician en las primeras etapas de la vida y suelen causar la muerte en la niñez. En general, pueden presentarse a cualquier edad y sobrevivir hasta la edad madura o hasta edades posteriores. La inmunodeficiencia variable común (IVC) y la deficiencia de IgA podrían estar originadas por

el mismo defecto genético y ocupar así los extremos de su expresión clínica¹.

La IVC es una entidad definida por un grupo diverso de trastornos inmunológicos primarios, caracterizados por un defecto en la producción de anticuerpos, así como una alteración variable de la inmunidad celular, en ausencia de otras causas conocidas que determinen la presencia de hipogammaglobulinemia. En la población de origen europeo es la forma más frecuente de inmunodeficiencia primaria, y afecta por igual a ambos sexos. La edad más frecuente de presentación es entre la segunda y la tercera décadas de la vida².

Las hipótesis que explicarían las alteraciones fisiopatológicas del cuadro abarcan desde un defecto de los macrófagos para procesar los antígenos, la presencia de autoanticuerpos antilinfocitos B y CD4, la disminución de las células CD4, el incremento de las células CD8 y la presencia de células B defectuosas que no pueden diferenciarse a células plasmáticas.

Presentamos el caso de una paciente con inmunodeficiencia variable común con un curso clínico que presentó diversas alteraciones digestivas.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de una paciente de 33 años estudiada en nuestra consulta por presentar diarrea intermitente desde hace 8 años en forma de episodios de 1-2 semanas de duración, con una frecuencia de deposiciones de 4-6 al día, de consistencia líquida o blanda, sin restos hemáticos ni otra sintomatología acompañante. Durante este tiempo había recibido tratamiento con loperamida y el cuadro se había catalogado como síndrome de intestino irritable sin realizar estudios complementarios. En el último mes se añadió a la clínica descrita epigastralgia, astenia, mialgias y pérdida de peso no cuantificada. En la exploración física destacó la presencia de dolor localizado en hemiabdomen derecho. El hemograma, la actividad de protrombina, el fibrinógeno y la VSG fueron rigurosamente normales. De entre los parámetros bioquímicos destacaron: albúmina, 3,47 g/dl; gammaglobulinas, 240 mg/dl; IgG, 175 mg/dl (valores normales, 700-1.600 mg/dl); IgM, 26 mg/dl (valores normales, 40-230 mg/dl); IgA < 6,6 mg/dl (valores normales, 70-400 mg/dl); ferritina, 12 ng/ml. Otros datos bioquímicos como FA, GGT, GOT, GPT, LDH, CHE, CPK, amilasa, bilirrubina total, hormonas tiroideas, lipasa, gastrinemia, vitamina B₁₂, ácido fólico, alfa-1 antitripsina, actividad de complemento (CH 100, C3, C4), función renal, iones y metabolismo fosfocálcico, magnésico y lipídico fueron rigurosamente normales. La serología para VHB, VHC, VIH, CMV y EBV fueron negativas. Los anticuerpos anti-tiroideos y no específicos de órganos fueron igualmente negativos. El ácido 5-hidroxi-indol-acético en orina de 24 h fue de 5,7 mg (valores normales, 2-10 mg/l) y la cuantificación de microproteínas en orina de 24 h fue de 210 mg. El estudio de inmunidad celular y el cociente

^aEn la actualidad miembros de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Morales Meseguer. Murcia.

Correspondencia: Dr. A. López Martín.
Sección de Aparato Digestivo. Hospital Morales Meseguer.
Marqués de los Vélez, s/n. 30008 Murcia.

Recibido el 20-6-2001; aceptado para su publicación el 15-10-2001.

CD4/CD8 fueron normales. En el cultivo de producción de inmunoglobulinas *in vitro* no se detectó producción de IgG, IgA e IgM. En la gastroscopia se evidenciaron múltiples nódulos de pequeño tamaño en el duodeno, compatibles con hiperplasia nodular linfoide. En las biopsias duodenales se halló una atrofia vellositaria parcial con intenso infiltrado linfocitario del epitelio. La lámina propia se encontró expandida por numerosos linfocitos, entre los cuales se disponían algunos PMN, eosinófilos y, excepcionalmente, alguna célula plasmática. No se observó *Giardias*, pero sí folículos linfoides con centros reactivos prominentes. Las biopsias antrales fueron informadas de gastritis crónica folicular con metaplasia intestinal completa y ausencia de *Helicobacter pylori*. El tránsito de intestino delgado evidenció la presencia de hiperplasia nodular linfoide. La ecografía abdominal y la colonoscopia fueron normales. En las biopsias de colon se apreció un engrosamiento hialino de la membrana basal junto a un infiltrado linfocitario difuso de la lámina propia, que erosionaba a la basal y que se introducía entre los núcleos del epitelio, ambos compatibles con colitis linfocítica. El diagnóstico fue de «inmunodeficiencia variable común» asociada a colitis linfocitaria, atrofia parcial de vellosidades intestinales, antritis crónica e hiperplasia nodular linfoide. Se inició tratamiento con dieta sin gluten, infusión intravenosa de gammaglobulinas y metronidazol (a dosis de 250 mg por vía oral cada 8 h durante 10 días), tras lo cual, la paciente presentó una franca mejoría sintomática.

DISCUSIÓN

La IVC está constituida por un grupo de síndromes caracterizados por la deficiente formación de anticuerpos³. El diagnóstico se establece ante la presencia de hipogammaglobulinemia inferior a 400 mg/dl o una concentración sérica de IgG inferior a 375 mg/dl, con o sin descenso del resto de las inmunoglobulinas y descartando las causas de hipogammaglobulinemias secundarias⁴. Aunque la mayoría de los pacientes se presentan con patología infecciosa respiratoria y de los senos paranasales, en algunos casos los síntomas gastrointestinales representan la patología principal e incluso pueden ser la única manifestación de la enfermedad.

Puede manifestarse a cualquier edad, pero es más frecuente entre la segunda y cuarta décadas, como es el caso que presentamos, con igual incidencia en ambos sexos, a diferencia de la hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X, o enfermedad de Bruton, que predomina en varones con infecciones bacterianas recurrentes a partir de los 4 meses de edad, cuando se produce el descenso de los anticuerpos de la madre. En la enfermedad de Bruton existe un fallo en la maduración de las células B, a diferencia de la IVC, en la que el número de éstas puede ser normal o bajo. En ésta la causa de la enfermedad no se halla definida claramente y están implicados defectos de las células B y T a diferencia de la enfermedad de Bruton, en las que no se ha documentado el déficit específico de células T. En un 20% de los casos de IVC pueden asociarse enfermedades autoinmunes como la anemia hemolítica, la anemia perniciosa y la púrpura trombocitopénica idiopática. En la IVC la mortalidad es alta a pesar de tratamiento con inmunoglobulinas (un 20% a los 10 años), en contraste con la enfermedad de Bruton que presenta una tasa de mortalidad baja con mejor respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas i.v. Puede ser de presentación adquirida o congénita, pero la forma de transmisión no está totalmente identificada^{3,6}.

La concentración de inmunoglobulinas es variable, pero suele ser bastante constante el hallazgo de hipogammaglobulinemia < 400 mg/dl o una IgG < 375 mg/dl. La IgM y la IgA pueden encontrarse dentro de valores normales o

disminuidos. El número de linfocitos T y B circulantes suele estar dentro de la normalidad o ligeramente disminuido⁷. En el caso que presentamos se evidencia un descenso global de las cifras de inmunoglobulinas.

El fallo en la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas determina un claro descenso de éstas en sangre periférica y en tejido linfoide, como la lámina propia intestinal⁷⁻⁹.

Las manifestaciones gastrointestinales en la IVC incluyen diarrea hasta en un 60% de los casos, malabsorción, giardiasis, un cuadro similar a la anemia perniciosa (pero con un patrón de diferente, con una edad de presentación más temprana, ausencia de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio de las biopsias gástricas y ausencia de anticuerpos anticélulas parietales gástricas y de factor intrínseco), déficit de vitamina B₁₂, déficit de factor intrínseco, atrofia gástrica y estomatitis aftosa. Puede existir hepato y/o esplenomegalia. Se detecta un incremento en la frecuencia de neoplasias gastrointestinales y linforreticulares, colelitiasis, enfermedades pancreáticas y enfermedad inflamatoria intestinal¹⁰⁻¹². En la tabla I se recogen las enfermedades asociadas a la IVC.

Las células plasmáticas en la lámina propia intestinal están disminuidas o ausentes. Las vellosidades intestinales pueden ser normales o presentar una atrofia parcial. En el 20-60% de los casos se observa hiperplasia nodular linfoide de intestino delgado, estómago, colon y recto¹³⁻¹⁵. Este patrón podría explicarse porque los linfocitos B de estos pacientes son capaces de reconocer antígenos y pueden proliferar en respuesta a ellos, pero no pueden diferenciarse a células plasmáticas. Este patrón abortivo de diferenciación conduce con frecuencia a la hiperplasia nodular linfoide, que incluiría la presencia de esplenomegalia y la hiperplasia linfoide intestinal¹. En el caso que presentamos, la diarrea crónica y los hallazgos histológicos de hiperplasia nodular linfoide (HNL) en el duodeno, así como la atrofia vellositaria parcial con intenso infiltrado epitelial de linfocitos fueron los datos que nos hicieron sospechar, lo que fue apoyado por los tests inmunológicos.

La giardiasis y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado son los factores patogénicos que podrían explicar diarrea y malabsorción, si bien no se objetivaron en nuestro caso aunque sí están presentes en la mayoría de las series revisadas (tabla II)^{4,5,9,13,14,16-18}. En el caso que se

TABLA I. Enfermedades asociadas a la IVC

Autoinmunes: anemia hemolítica, anemia perniciosa, púrpura trombocitopénica idiopática
Hepatosplenomegalia
Artritis reumatoide e infecciosa
Tiroiditis
Hepatitis crónica activa
Leucopenia
Estomatitis aftosa
Atrofia gástrica
Neoplasias epiteliales gastrointestinales y linforreticulares
Colelitiasis
Enfermedades pancreáticas
Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
Conjuntivitis
Infecciones cutáneas
Otitis media
Amiloidosis

TABLA II. Cuadro sinóptico de las principales series revisadas con las manifestaciones clínicas asociadas a IVC

Autores	Nº pacientes	Manifestaciones digestivas
Hermans et al	50	Diarrea crónica (69%), malabsorción (42%), esplenomegalia (8%), otras: esteatorrea, giardiasis, aclorhidria, test Schilling anormal, atrofia vellositaria de intestino delgado
Hermaszewski y Webster	240	Diarrea con o sin malabsorción (40%), EII (4%), otras: hiperplasia nodular linfoide, esprue celíaco, gastritis atrófica y aclorhidria.
So y Mayer	Revisión de la bibliografía	47% una o más de las siguientes: hepatitis, giardiasis, EII, anemia perniciosa, neoplasia gástrica, malabsorción y diarrea
M. Rodríguez De Gracia	1 16	Diarrea crónica, hiperplasia nodular linfoide de intestino delgado, giardiasis, anemia y pérdida de peso
Washington K et al	43	Diarrea, malabsorción, giardiasis, gastroenteritis por <i>Campylobacter</i> y <i>Salmonella</i> , hiperplasia nodular linfoide, atrofia de vellosidades intestinales, ausencia de células plasmáticas en lámina propia, hepatosplenomegalia, adenocarcinoma de vesícula
Teahon et al	10	Atrofia vellositaria, giardiasis, hiperplasia nodular linfoide, linfoma, colitis aguda
Brown WR et al	5	Pangastritis leve (2 casos), gastritis corporo-antral atrófica (2 casos), <i>Helicobacter pylori</i> (1 caso), atrofia vellositaria (4 casos), colitis ulcerosa (1 caso), pancolitis (5 casos), colitis izquierda (3 casos)
Twomey JJ et al	10	Atrofia gástrica (1 caso), atrofia vellositaria yeyunal (2 casos), hiperplasia nodular linfoide en recto (2 casos), otras: diarrea, malabsorción y giardiasis
		Anemia perniciosa (4 casos), diarrea, giardiasis y alteraciones autoinmunes

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

expone se objetiva el hallazgo de colitis linfocítica, que coincide con la descripción que hacen otras series^{14,16}. En este sentido se ha planteado un paralelismo entre los aspectos patológicos de la colitis linfocítica y la lesión del intestino delgado en el esprue celíaco (sobre todo por el infiltrado inflamatorio de la superficie y la lámina propia), por lo que algunos autores proponen la posibilidad de que un antígeno de la dieta pueda llegar hasta el colon y provocar la respuesta inflamatoria.

El hecho de que el mayor número de linfocitos intraepiteliales se sitúe en el epitelio superficial avala la hipótesis de que estos linfocitos T potencialmente inmunorreactivos interactúen con un antígeno luminal, cualquiera que sea su origen (de la dieta, bacteriano o propio)^{19,20}. Sin embargo, en el cuadro de IVC, la patogenia más frecuentemente implicada en la diarrea y la malabsorción consiste en giardiasis y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado^{4,7,9,11,16,17}.

En cuanto al tratamiento, la pauta más eficaz consiste en gammaglobulina i.v. desde el momento del diagnóstico y de por vida, a pesar de estar los pacientes asintomáticos. Se puede intentar una tanda de antibióticos de prueba con tetraciclinas o amoxicilina durante 4-6 semanas, dirigida a tratar un sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

En ocasiones, la cimetidina a altas dosis puede mejorar la síntesis de gammaglobulinas¹⁶. También es de utilidad la dieta sin gluten cuando se detecta atrofia vellositaria.

Las gastroenteritis recurrentes por *Giardia* no se previenen con el tratamiento con gammaglobulinas i.v.^{2,4,7,9,21}.

En nuestro caso, se obtuvo una notable mejoría sintomática con la infusión i.v. de gammaglobulinas y la administración de metronidazol, a dosis de 250 mg/8 h *per os*, durante 10 días y dieta sin gluten.

BIBLIOGRAFÍA

- Cooper MD, Lawton AR. En: Isselbacher KJ, editor. Harrison. Principios de medicina interna. 13.^a ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana, 1994;II: p. 1793-802.
- Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaff JS, Cunningham-Rundles C. NIH Conference. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993;118:720-30.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995;333:431-40.
- De Gracia J, Morell F, Español T, Orriols R, Riba A, Guarner ML, et al. Inmunodeficiencia común variable: estudio de 16 casos. *Med Clin (Barc)* 1988;91:332-7.
- Lai Ping So A, Mayer L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Semin Gastrointest Dis* 1997;8:22-32.
- Seisenger-Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 6.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2000;V:37-8.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
- Siegal FP, Siegal M, Good RA. Role of helper, suppressor and B cell defects in the pathogenesis of the hypogammaglobulinemias. *N Engl J Med* 1978;229:172-8.
- Hermaszewski RA, Webster ADB. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86:31-42.
- Sperberg KE, Mayer LL. Gastrointestinal manifestations of common variable immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 1988;8:3:423-34.
- Hermans PE, Díaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. *Am J Med* 1993;86:31-42.
- Alonso FF, Codoceo AR, Polanco AI, Aguado GA, Fontan CG. Estudio de los péptidos gastrointestinales reguladores de la secreción gástrica en pacientes con deficiencias primarias de anticuerpos. *Rev Esp Enf Dig* 1999;91:47-53.
- Rodríguez MR. Paciente con manifestaciones gastrointestinales y síndrome de inmunodeficiencia variable común. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;86:679-81.
- Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1240-52.
- Twomey JJ, Jordan PH, Laughter AH, Meuwissen HJ, Good RA. The gastric disorder in immunoglobulin-deficient patients. *Ann Intern Med* 1979;72:499-504.
- Teahon K, Webster AD, Price AB, Weston J, Bjarnason I. Studies on the enteropathy associated with primary hypogammaglobulinemia. *Gut* 1994;35:1244-9.
- Brown WR, Butterfield D, Savage D, et al. Clinical, microbiological and immunological studies in patients with immunoglobulin deficiencies and gastrointestinal disorders. *Gut* 1972;13:441-9.
- Twomey JJ, Jordan PH, Jarrold T, et al. The syndrome of immunoglobulin deficiency and pernicious anemia. A study of ten cases. *Am J Med* 1969;47:340-50.
- Stampfl DA, Friedman LS. Collagenous colitis pathophysiological considerations. *Dig Dis Sci* 1991;36:705-11.
- Järnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995;109:449-55.
- Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9:22-33.