

# Inmunodeficiencia común variable: secuencia diagnóstica

Cantisano C<sup>1</sup>, Quiroz H<sup>1</sup>, Balbaryski J<sup>1</sup>, Díaz H<sup>1</sup>, Gaddi E<sup>1</sup>

## Resumen

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) está caracterizada por trastornos en la inmunidad humoral con inicio posterior a 24 meses de edad. El incremento en las infecciones bacterianas y una respuesta serológica disminuida frente a antígenos proteicos y polisacáridos, son característicos en esta patología. Se presenta el caso de una paciente con infecciones respiratorias recurrentes y marcada alteración en la respuesta de anticuerpos. Entre la aparición de la sintomatología y el diagnóstico probable de la patología transcurrieron casi 10 años, con importantes secuelas en el parénquima pulmonar. El tratamiento con globulina intravenosa permitió la mejoría de la sintomatología y de los parámetros inmunológicos.

**Palabras clave:** IDCV,  $\gamma$  globulina intravenosa

## Summary

*Common variable immune deficiency (CVID) is characterized by humoral immune deficiency with onset after age 24 months. Increased susceptibility to infections and diminished response to protein and polysaccharide antigens are common. A case of a patient with recurrent respiratory infections and impaired antibodies response is presented. An almost 10 years delay between symptoms onset and the probable diagnosis of the disease was observed, with patient presenting severe lung disease. Immune globulin replacement therapy improved clinical symptoms and immunological parameters.*

**Key words:** CVID, intravenous  $\gamma$  globulin

## Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de más de 200 enfermedades originadas por alteraciones genéticas que afectan el desarrollo y/o función de los componentes del sistema inmune. Las manifestaciones clínicas dependen del compromiso humoral, celular, fagocítico o del complemento, presente en los distintos tipos de IDP. En todas ellas

se observa mayor susceptibilidad a infecciones, procesos inflamatorios, autoinmunes y neoplásicos. La edad de aparición es variable, pudiendo sospecharse IDP en período neonatal, primera y segunda infancia, adolescencia, jóvenes y adultos<sup>1,2</sup>. Precisamente, en estos tres últimos periodos de la vida puede manifestarse con mayor frecuencia la inmunodeficiencia común variable (IDCV). La misma está caracterizada por deficiencia inmune humoral con inicio posterior a 24 meses de edad, es independiente del sexo, y su prevalencia es 1 en 10000-100000 individuos. Esta alteración se relaciona con incremento en las infecciones, en especial por gérmenes capsulados, con una respuesta serológica disminuida frente a antígenos proteicos y polisacáridos<sup>3,4</sup>.

Debido a las diferentes manifestaciones clínicas, inmunológicas, genéticas, etarias, infectológicas, etc., observadas tanto en la IDCV como en otras IDP, el diagnóstico de las mismas tiene distintos criterios, pasando de posible a probable, mientras que el estudio genético de la mutación establece el diagnóstico definitivo. Puesto que estas diferencias conducen a que entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de la IDP pueda transcurrir un tiempo variable, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad, presentamos el caso de una paciente derivada a la División Inmunología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde para su evaluación.

## Caso clínico

Recién nacida de término, con peso adecuado para la edad gestacional (3800 g), nacida por cesárea por falta de descenso, recibió alimentación materna durante un mes. Su primera manifestación patológica fue bronquiolitis a los 45 días de vida, luego se sucedieron crisis de bronco-obstrucción cada 3 meses y neumonías, por lo cual se decidió el inicio de aerosolterapia con budesonide y salbutamol. A pesar del tratamiento no se observó mejoría, transcurriendo varios años sin cambios en su condición clínica. La realización a los 9 años de una tomografía axial computada de tórax demostró bronquiectasias bibasales y del lóbulo medio, y cicatrices lineales en lóbulo inferior derecho e izquierdo (Figura 1). Ante la recurrencia de las infecciones y las complicaciones observadas fue derivada a nuestra División con 11 años de edad.

Al año se le había realizado un perfil humoral con niveles de inmunoglobulinas séricas (Igs) M y G

1 División Inmunología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

**Dirección Postal:** Claudio Cantisano. Gral. Mansilla 138, Avellaneda (1870), Buenos Aires, Argentina.  
E-mail: ccantisano@intramed.net

FIGURA N°1

Imagen tomográfica de tórax de la paciente al ingreso.

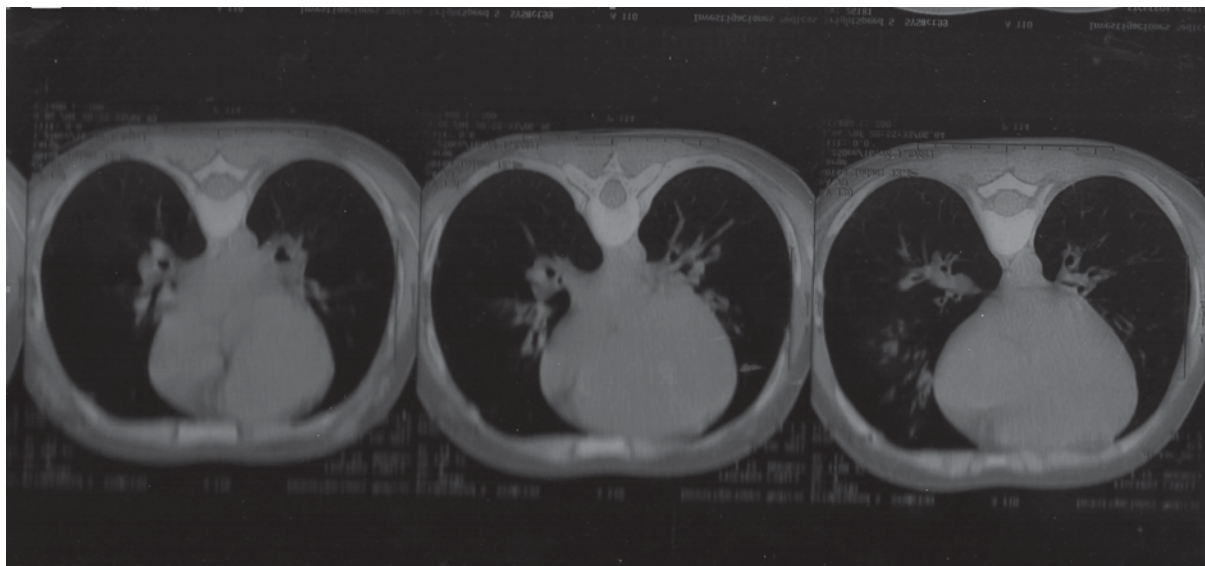
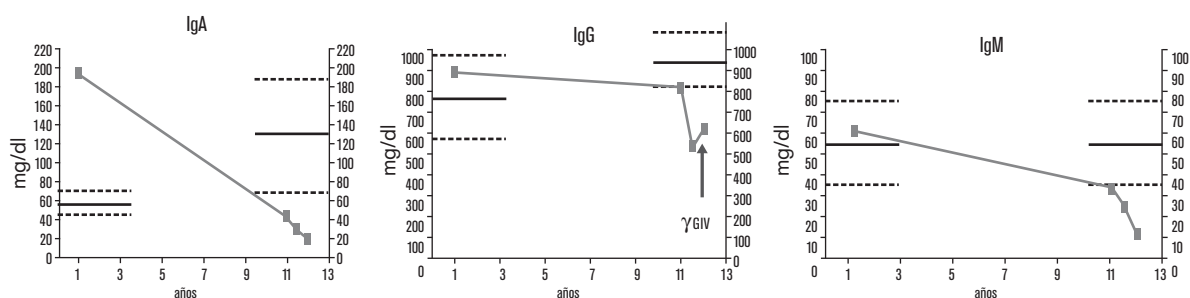


FIGURA N°2

Comportamiento secuencial de los niveles de Igs A, G y M. Se detallan los intervalos de referencia ( $X \pm DS$ ) correspondientes a 1 y 11 años de edad y el momento de implementación de la terapia de reemplazo con  $\gamma$ GIV.



dentro de intervalos de referencia, pero con incremento de IgA. La evaluación de las Igs de ingreso demostró un pronunciado descenso de los tres isotipos con respecto al único dato disponible, valores confirmados mediante determinaciones realizadas posteriormente (Figura 2). Se comprobó ausencia de isohemaglutininas y disminución en las subclases de IgG 2, 3 y 4. Se observó un perfil celular normal de linfocitos (L) T y células "Natural Killer", con discreto aumento de LB. Los niveles de las fracciones C3, C4 y del complemento hemolítico 50, presentaron valores normales (Tabla 1), como también la prueba del "nitro blue tetrazolio" (NBT), para valorar el estallido respiratorio de los fagocitos.

La evaluación de la producción de anticuerpos específicos demostró marcada deficiencia frente al Toxoide Tetánico (antígenos proteicos): 0.03 UI/ml, (valor de referencia  $> 0.15$  UI/mL), y a los polisacáridos del *Streptococcus pneumoniae*, luego de la inmunización con vacuna de 23 serotipos: 28 mg/L (valor de referencia  $> 114$  mg/L).

El estudio de subpoblaciones de LT CD3+CD4+ y CD3+CD8+ demostró una disminución porcentual, con respecto al valor de referencia, de células naíve CD45RA+CD62L+ y un discreto aumento en las de memoria central CD45RA-CD62L+ y efectora CD45RA-CD62L-.

Las subpoblaciones de LB CD19+ mostraron el franco aumento de la subpoblación naíve IgD+CD27-, con marcada disminución en las de memoria IgD+CD27+ e IgD-CD27+ (Tabla 2).

El cuadro clínico y la presencia de hipogammaglobulinemia de dos o más isotipos con una pobre respuesta anticorpórea, en presencia de niveles bajos de LB de memoria, condujeron al diagnóstico probable de IDCIV. La niña comenzó tratamiento sustitutivo mensual con globulina intravenosa

**TABLA N°1**

Valores porcentuales y absolutos de linfocitos T CD3, CD4, CD8, B, células NK, niveles de inmunoglobulinas A, G, M y E, y fracciones del complemento, de la paciente al ingreso.

	Paciente		Valores de referencia	
	%	mm3	% (mediana-rango)	mm3 (mediana-rango)
LTCD3+	65	1789	69 (65-72)	1880 (1543-2484)
LTCD4+	32	881	35 (32-38)	1017 (771-1180)
LTCD8+	31	853	29 (25-32)	809 (629-1128)
LBCD19+	23	633	13 (10-16)	346 (278-481)
NKCD16/56+	10	275	12 (10-19)	345 (241-555)
IgA mg/dl		44		131 ± 60
IgG mg/dl		815		946 ± 124
IgM mg/dl		38		59 ± 20
IgE IU/ml		<5.0		< 60
C3 mg/dl		145		70-170
C4 mg/dl		26.5		20-50
CH50 IU/ml		195		>140

LOS VALORES DE REFERENCIA DE LAS POBLACIONES LINFOCITARIAS ESTÁN EXPRESADOS COMO MEDIANA E INTERVALO DE PERCENTILES 25 Y 75. LOS DE LAS INMUNOGLOBULINAS A, G Y M COMO  $X \pm DS$ , Y LAS FRACCIONES DEL COMPLEMENTO COMO INTERVALO. LOS VALORES CORRESPONDEN AL INTERVALO ETARIO DE 80-210 MESES.

**TABLA N°2**

Niveles porcentuales de las subpoblaciones de linfocitos TCD4, TCD8 y B.

	Paciente	Valor de referencia
( $X \pm DS$ )		
Linfocitos T CD4		
CD4+ CD45RA+ CD62L+	39	54.4 ± 7.4
CD4+ CD45RA- CD62L+	35	25.2 ± 7.8
CD4+ CD45RA- CD62L-	18	10.7 ± 5.3
CD4+ CD45RA+ CD62L-	8	4.9 ± 3.4
Linfocitos T CD8		
CD8+ CD45RA+ CD62L+	33	52.8 ± 11.2
CD8+ CD45RA- CD62L+	36	16.0 ± 7.1
CD8+ CD45RA- CD62L-	20	6.9 ± 3.1
CD8+ CD45RA+ CD62L-	11	13.9 ± 7.7
Linfocitos B		
CD19+ IgD+ CD27-	91	68.0 ± 8.0
CD19+ IgD+ CD27+	4	11.0 ± 4.0
CD19+ IgD- CD27+	1	14.0 ± 7.0
CD19+ IgD- CD27-	1	4.3 ± 1.8

a 400 mg/kg/dosis. La respuesta terapéutica demostró disminución de los síntomas bronco-obstructivos con ausencia de infecciones de vías respiratorias bajas. Quedan por realizar estudios funcionales "in vitro" para evaluar la respuesta de LT y B, y fundamentalmente el estudio molecular, que al detectar el tipo de mutación presente, permite el diagnóstico definitivo de esta patología.

## Discusión

Se presenta el caso de una paciente con infecciones respiratorias frecuentes y grave compromiso inmune humoral, caracterizado por niveles en descenso de sus Igs y falla en la respuesta de anticuerpos. Las inmunodeficiencias humorales incluyen un grupo heterogéneo de alteraciones en la producción de Igs, abarcando entidades como la agammaglobulinemia (tanto la forma ligada al cromosoma X como la autosómica recesiva) en donde se observan de modo constante ausencia total de LB e Igs, hasta cuadros con compromiso inmune más variable como la deficiencia selectiva de IgA (DSIgA), la IDCV y la deficiencia selectiva de subclases de IgG. La presencia de niveles adecuados de LB, aún con valores disminuidos de Igs, descartó una posible agammaglobulinemia.

Los niveles de IgA superiores a 7 mg/dl, límite diagnóstico de DSIgA, y la anormal respuesta anticorpórea, condujo a pensar en otras formas de deficiencia de anticuerpos. Lo llamativo en esta paciente era el dato inicial de IgA notoriamente elevado para el año de edad, y probablemente asociado a la estimulación crónica de la mucosa respiratoria. Este valor, junto con los de IgM e IgG, registró un progresivo descenso a lo largo de los años, relacionado con algún defecto génico responsable de la falla en la producción de anticuerpos por parte del LB. Al momento de la consulta, la paciente con 11 años de edad, presentaba compromiso pulmonar grave con un dato francamente patológico de Igs. Estos hallazgos, además del deterioro cuantitativo y funcional de los LB de memoria, sugirieron el diagnóstico probable de IDCV, sumado a un defecto en las subclases de IgG, no siempre presente en esta patología. Los niveles normales del complemento descartaron defectos en las vías de este sistema, caracterizados por infecciones recurrentes a gérmenes capsulados. El funcionamiento normal del sistema enzimá-

tico productor de agentes oxidantes por parte de los fagocitos, eliminó la sospecha de enfermedad granulomatosa crónica.

Una fracción significativa de IDCV resulta de defectos génicos heterogéneos simples o múltiples que afectan la función inmune humoral, y aproximadamente 10 a 20% de los pacientes tienen una causa hereditaria identificable. Los defectos asociados con IDCV se deben a alteraciones de los genes TACI, ICOS, CD19 y BAFFR, influenciando cada uno de ellos el tipo de desregulación inmune observada<sup>5,6,7,8</sup>. La confirmación de mutaciones en alguno de estos genes conduce al diagnóstico definitivo de la patología, que en nuestro caso sólo llegó al diagnóstico probable de la misma, quedando por realizar los estudios moleculares.

Una manifestación frecuente asociada a IDCV, son los fenómenos autoinmunes, fundamentalmente citopenias y artritis, influenciados a su vez por otros modificadores génicos como ciertos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad y factores del medio ambiente<sup>9,10</sup>. En la paciente, hasta el momento, no se ha registrado ninguna alteración de este tipo.

Frente al diagnóstico probable de IDCV se inició terapia de reemplazo con globulina endovenosa logrando una buena respuesta. La misma se caracterizó por el menor número de procesos febriles e infecciones respiratorias bajas, el buen progreso pondero-estatural y la disminución en la dosis de broncodilatadores. Ante la presencia de infecciones se deberían adicionar antibióticos, y frente a la aparición de manifestaciones autoinmunes tratarlas con esquemas terapéuticos apropiados.

Es importante para el pediatra tener conocimiento de los signos y síntomas clínicos asociados a IDP, como también de los resultados de estudios inmunológicos generales. Frente a datos no concluyentes, es necesaria la interconsulta con el médico inmunólogo a fin de ampliar el espectro de patologías posibles, acortando el tiempo de diagnóstico e instaurando un tratamiento sustitutivo precoz, conducente a disminuir las secuelas de las mismas.

## Bibliografía

1. Conley M, Notarangelo L, Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. Clin Immunol 1999; 93:190-7.
2. Notarangelo L, Fischer A, Geha R, Casanova J, et al. Primary Immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:1121-78.
3. Cunningham-Rundles Ch, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. Clin Immunol 1999; 92: 34-48.
4. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, et al. Common variable immunodeficiency patient classifi-

cation based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol.* 2003; 23: 385-400.

5. **Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, et al.** Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood.* 2006; 107: 3045-52.
6. **Castigli E, Wilson S, Garibyan L, et al.** TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet.* 2005; 37: 829-34.
7. **Salzer U, Grimbacher B.** TACIly changing tunes: farewell to a yin and yang of BAFF receptor and TACI in humoral immunity? New genetic defects in common variable immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 496-503.
8. **Van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, et al.** An antibody- deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1901-12.
9. **Knight A, Cunningham-Rundles C.** Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev.* 2006; 5: 156-9.
10. **Arason G, Jorgensen G, Ludviksson B.** Primary immunodeficiency and autoimmunity: Lessons from Human diseases. *Scand J Immunol.* 2010; 71: 317-28.