

## INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN 69 PACIENTES

DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO<sup>1,3</sup>, MARÍA C. JURI<sup>1,3</sup>,  
MARÍA V. PAOLINI<sup>3</sup>, ALEJANDRO MALBRÁN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, <sup>2</sup>Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico de Buenos Aires,

<sup>3</sup>Unidad de Inmunología, Hospital Dr. Carlos G. Durand, Buenos Aires

**Resumen** La inmunodeficiencia común variable (IDCV) se caracteriza por una alteración en la producción de anticuerpos y una mayor susceptibilidad a infecciones por bacterias extracelulares capsuladas, principalmente del tracto respiratorio. Analizamos las características clínicas de 69 pacientes, evaluados en un período de 10 años en tres centros de la ciudad de Buenos Aires. Al inicio del estudio se encontraban en seguimiento 14 pacientes y al finalizar 60; la mayoría fueron derivados por infecciones o hipogammaglobulinemia, y casi la mitad con diagnóstico establecido de inmunodeficiencia. Sesenta y cinco (94.2%) pacientes presentaron infecciones por gérmenes capsulados, cuatro (6.1%) sepsis y dos tuberculosis. La edad promedio de comienzo de los síntomas infecciosos fue de 18.1 años, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 29.6 años y el retraso diagnóstico de 11.9 años. En 41 (59.4%) pacientes se registró el antecedente de diarreas recurrentes o crónicas. En 22 (31.9%) se diagnosticaron 13 enfermedades autoinmunes, siendo las más frecuentes las hematológicas y el hipotiroidismo. Ocho pacientes tuvieron linfoproliferación policlonal histológica, cuatro (5.8%) como enfermedad granulomatosa de hígado, laringe y piel, y cuatro como neumonía intersticial linfocítica (NIL). Diecinueve (27.5%) pacientes presentaron esplenomegalia y 23/57 (40.3%) imágenes sugestivas de procesos granulomatosos o linfocíticos en la TAC de tórax (incluidos los 4 con NIL). Tres (4.3%) pacientes desarrollaron linfoma B, cuatro (5.8%) adenocarcinoma de estómago y uno cáncer de mama. El estudio tuvo una mediana de seguimiento de 54 meses, rango 1-353 y durante el período del mismo murieron cuatro pacientes (5.8%).

**Palabras clave:** inmunodeficiencia común variable, hipogammaglobulinemia

**Abstract** *Common variable immunodeficiency. Epidemiology and clinical manifestations in 69 patients.* Common variable immunodeficiency (CVID) is characterized by an impaired antibody production and an increased susceptibility to recurrent infections of the respiratory tract, mainly by extracellular encapsulated bacteria. We analyzed the clinical characteristics of 69 patients evaluated over a period of 10 years at three centers in the city of Buenos Aires. At the onset of the study 14 patients were on follow up, and at its end the number of patients reached to 60. Most of them consulted for infection or hypogammaglobulinemia and nearly half had an established diagnosis of immunodeficiency. Sixty-five (94.2%) patients had infections by encapsulated bacteria, four (6.1%) sepsis and two tuberculosis. The average age of onset of infectious symptoms was 18.1 years; the average age at diagnosis was 29.6 years and the delay to diagnosis 11.9 years. Forty one (59.4%) patients reported a history of recurrent or chronic diarrhea. In 22 (31.9%) 13 autoimmune diseases were diagnosed, being the most frequent the hematological disorders and hypothyroidism. Eight patients had histological polyclonal lymphoproliferation, four (5.8%) with granulomatous disease affecting the liver, the larynx and/or the skin; and four as lymphoid interstitial pneumonitis (LIP). Nineteen (27.5%) patients had splenomegaly and 23/57 (40.3%) images suggestive of lymphocytic or granulomatous processes (including the 4 with LIP) in the chest CT. Three (4.3%) patients developed B cell lymphoma, four (5.8%) stomach adenocarcinoma and one breast cancer. The study had a median follow-up of 54 months, range 1-353 and four patients (5.8%) died during the follow up.

**Key words:** common variable immunodeficiency, hypogammaglobulinemia

La inmunodeficiencia común variable (IDCV), descrita por Janeway en 1953<sup>1</sup>, comprende a un grupo de enfermedades caracterizadas por una alteración en la producción de anticuerpos<sup>2</sup>. Es la inmunodeficiencia primaria más diagnosticada, con una incidencia de 1/25 000 a 1/50 000,

afecta a ambos sexos por igual y las manifestaciones clínicas pueden comenzar a cualquier edad<sup>3</sup>. Aproximadamente el 90% de los pacientes presentan infecciones por bacterias extracelulares capsuladas del tracto respiratorio. Otra característica de estos pacientes es su mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, granulomatosas y oncológicas, principalmente linfomas y adenocarcinoma gástrico<sup>4-8</sup>.

En la mayoría de los casos de IDCV no se conoce su etiología. Se han descrito varios defectos genéticos, la

Recibido: 13-XII-2012

Aceptado: 10-IV-2013

**Dirección Postal:** Dr. Diego S. Fernández Romero, Peña 2562 4° 10, 1425 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54 -11) 4 382 8302

e-mail: dfromero@live.com.ar

mayoría en familias aisladas en un pequeño porcentaje de pacientes. Ellos incluyen mutaciones en los genes del co-estimulador inducible (ICOS)<sup>9</sup>, CD19<sup>10, 11</sup>, CD20<sup>12</sup>, CD81<sup>13</sup> y en el receptor del factor de activación B (BAFF-R)<sup>14</sup>. En 8 a 10% de los pacientes se describen mutaciones en el gen del activador transmembrana y modulador del calcio e interactor del ligando de ciclofilina (TACI), pero mutaciones similares se encuentran en parientes no afectados y controles normales, sugiriendo asociación pero no causalidad<sup>15-21</sup>.

El diagnóstico de la IDCV se basa en la disminución significativa de la concentración en suero de IgG asociada a la disminución de IgA y/o IgM, en pacientes mayores de dos años en los que se descartan otras causas de inmunodeficiencia humoral<sup>22</sup>.

El tratamiento de reemplazo con gammaglobulina endovenosa (IVIG) o subcutánea ha mejorado significativamente el pronóstico de la IDCV al disminuir la frecuencia y severidad de las infecciones, principalmente respiratorias bajas, con la consiguiente disminución de la morbilidad y mortalidad por la enfermedad<sup>23-27</sup>.

Dado que la frecuencia de las manifestaciones clínicas es diferente para cada serie de pacientes<sup>8</sup>, decidimos estudiar la población de pacientes con IDCV de tres centros de referencia de inmunodeficiencias de adultos de la ciudad de Buenos Aires con el fin de establecer sus características epidemiológicas y clínicas, y comparar estos datos con los ya descriptos.

## Materiales y métodos

El estudio incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de IDCV asistidos en la Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Británico de Buenos Aires y la Unidad de Inmunología del Hospital Dr. Carlos G. Durand entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2011<sup>28</sup>.

El diagnóstico de IDCV se realizó en base a criterios establecidos<sup>3, 22</sup>. Los niveles de anticuerpos séricos IgG, IgM e IgA fueron determinados por nefelometría o inmunodifusión radial. Las poblaciones linfocitarias se estudiaron por citometría de flujo. Los análisis clínicos fueron realizados múltiples veces en distintos laboratorios de acuerdo con la disponibilidad de los mismos y la cobertura de los pacientes.

Analizamos las historias clínicas consignando el sexo y la edad, las fechas de la última consulta y la del diagnóstico, y la edad del inicio de los síntomas. Calculamos el tiempo de evolución de la enfermedad, la edad al diagnóstico y el retraso diagnóstico. Analizamos las manifestaciones clínicas, el tratamiento, los valores de inmunoglobulinas (Igs) y las poblaciones linfocitarias antes de la reposición con IVIG.

Para la descripción de la evolución clínica de la enfermedad, consideramos pacientes en seguimiento a todos aquellos que fueron evaluados en los centros respectivos en los dos meses previos a la finalización de la recolección de datos, o bien que se encuentran en contacto a distancia con los centros. Los pacientes fallecidos y los perdidos del seguimiento fueron evaluados hasta el momento de la defunción o de la última consulta.

## Resultados

Evaluamos 69 pacientes, 36 (52.2%) mujeres y 33 (47.8%) varones con una edad promedio en el momento de la última consulta registrada de  $42.1 \pm 15.3$  años, rango 19 a 84. Al inicio del estudio se encontraban en seguimiento 14, durante el desarrollo se agregaron 55, abandonaron el seguimiento cinco y fallecieron cuatro, quedando 60 en seguimiento al finalizar el estudio.

De los 69 pacientes, cuatro (5.8%) consultaron por infecciones recurrentes, ocho (11.6%) por hipogammaglobulinemia, 22 (31.9%) por infecciones e hipogammaglobulinemia, uno (1.4%) fue derivado por una enfermedad autoinmune y 34 (49.3%) con diagnóstico establecido de inmunodeficiencia. De estos últimos, 31 habían sido diagnosticados inicialmente como IDCV, dos como inmunodeficiencia indeterminada y uno como inmunodeficiencia humoral congénita. A un paciente derivado por infecciones recurrentes se le realizó inicialmente el diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al X (XLA) y luego se cambió al de IDCV en base al número de linfocitos B circulantes.

Todos los pacientes presentaron niveles de IgG por debajo de dos desvíos estándar del valor normal, con un nivel promedio de  $210 \pm 144.9$  mg/dl, rango 12 a 597. Todos presentaron valores disminuidos de IgA con un nivel promedio de  $9.2 \pm 9.4$  mg/dl, rango 0 a 43, el 73% con niveles por debajo de 10 mg/dl. Seis (8.7%) presentaron niveles normales de IgM y el resto disminuidos con un nivel promedio de  $22.6 \pm 15.1$  mg/dl, rango 0 a 63.

En el análisis de las poblaciones linfocitarias de 63 pacientes, 19 (30.2%) presentaron un porcentaje disminuido de linfocitos T (LT) CD4+, y 13 (20.6%) un aumento del porcentaje de LT CD8+. Los linfocitos B, CD 19+, analizados en 61 pacientes, definieron tres grupos, uno, de 20 pacientes (32.8%), con un porcentaje menor al normal y con una media de  $3.1\% \pm 1.5$ , rango 0 a 5, otro, de 39 (63.9%), con valores normales, con una media de  $11.2\% \pm 4.5$ , rango 6 a 22 y, finalmente, dos pacientes (3.3%) con mayor número que lo normal sin otras manifestaciones clínicas que infecciones. Uno (1.6%), en el que se descartó XLA, presentó linfocitos B indetectables. Los linfocitos NK (CD56+) se encontraron disminuidos en 11 (17.5%) pacientes.

Ni los niveles normales de IgM, ni los desvíos de la normalidad en los recuentos linfocitarios, ni los grupos establecidos por el número de linfocitos B circulantes se asociaron con autoinmunidad, linfomas o enfermedad linfoproliferativa policlonal.

Sesenta y cinco (94.2%) de los 69 pacientes presentaron las infecciones características por gérmenes capsulados. De los cuatro (5.8%) restantes, dos (2.9%) presentaron manifestaciones autoinmunes, uno (1.4%) neumonía intersticial linfoidea (NIL) y el último se encuentra asintomático y fue diagnosticado en el estudio de una inmunodeficiencia familiar. En cinco (7.2%)

pacientes la IDCV se comportó como una enfermedad familiar (Tabla 1).

De 65 pacientes con infecciones características, la edad promedio de comienzo de los síntomas infecciosos en 54 de ellos fue  $18.1 \pm 15.5$  años, rango 1 a 67; no hubo diferencia significativa entre mujeres y varones ( $P = 0.51$ ). De los 11 en quienes no se pudo determinar la edad de comienzo de los síntomas, cinco refirieron que fue durante la infancia (Fig. 1). En uno la enfermedad granulomatosa precedió a las infecciones y en cuatro las infecciones fueron precedidas por una enfermedad autoinmune.

La edad promedio del diagnóstico de los que presentaron infecciones fue de  $29.6 \pm 15.5$  años, rango 4 a 67, no hubo diferencia significativa entre mujeres y varones ( $P = 0.75$ ). El retraso diagnóstico fue de  $11.9 \pm 10$  años, rango 0 a 40, no hubo diferencia significativa entre mujeres y varones ( $P = 0.81$ ).

Todos los pacientes con antecedentes de infecciones características por gérmenes capsulados presentaron infecciones respiratorias, 48 (73.8%) altas y bajas, 11 (16.9%) solo bajas y seis (9.2%) solo altas. De los 59 (90.8%) que presentaron infecciones respiratorias bajas, siete (11.9%) refirieron un solo episodio, mientras que el resto presentó más de uno y 12 (20.3%) refirieron múltiples episodios no pudiendo precisar el número. Tres (4.6%) presentaron el primer episodio de infección respiratoria baja posteriormente al diagnóstico.

A 57 (82.6%) pacientes se les realizaron estudios tomográficos (TAC) de tórax. De estos, a 26 de 50 (52%) con antecedentes de infecciones respiratorias y a dos de siete (28.6%) sin antecedentes de infecciones, se les diagnosticaron bronquiectasias.

Cuatro (6.1%) pacientes presentaron sepsis, tres de ellos por *Staphylococcus aureus*, con buena respuesta al tratamiento antibiótico; en el cuarto la sepsis se informó como causa de muerte.

A tres (4.6%) pacientes se les diagnosticó tuberculosis (TBC), dos con baciloscopia negativa y compromiso ganglionar, y otro con baciloscopia positiva y compromiso pulmonar. De los dos con compromiso ganglionar uno mejoró con el tratamiento. La biopsia ganglionar del que no mejoró con el tratamiento tuberculostático mostró granulomas caseosos con baciloscopia y cultivo negativos para micobacterias, por lo que se interpretó finalmente como una enfermedad granulomatosa asociada a IDCV.

En una mujer que presentó infección genital por HPV con verrugas diseminadas y neutropenia se descartó un síndrome de WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia y mielocatosis) por estudios genéticos.

En 41 (59.4%) pacientes se registró el antecedente de diarreas recurrentes o crónicas; 24 (58.5%) de estos continuaban con diarrea en el momento de la última consulta. La mayoría de los episodios de diarreas recurrentes fueron interpretados como infecciosos y tratados

TABLA 1.— Pacientes con IDCV y enfermedad familiar

Paciente	Sexo	Enfermedad del paciente	Familiar afectado	Inmunodeficiencia del familiar	Enfermedad del familiar
1	F	Inf.	Madre	IDCV	Inf.
2	F	Asintomático	Madre	IDCV	Autoinmune
3	M	Inf. – Neo	Hijo	Hipogam	No
4	M	Inf. – Neo – Gran. Pul	Hijo	Def. de IgA	Inf.
5	F	Inf. – Autoinmune- NIL	Hermano	IDCV	Autoinmune

F: femenino, M: masculino, Inf.: infecciosas, Neo: neoplásicas, Gran. Pul: granuloma pulmonar, NIL: neumonía intersticial linfocitaria, Hipogam: hipogammaglobulinemia, Def. de IgA: deficiencia selectiva de IgA.

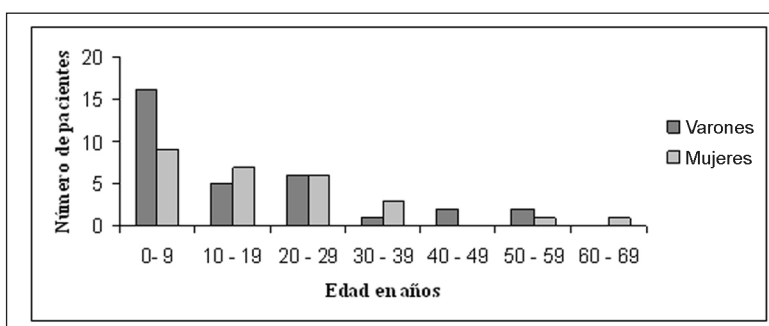


Fig. 1.— Edad de comienzo de síntomas infecciosos en 59 pacientes con IDCV

con antibióticos en forma empírica sin la realización de coprocultivos. En seis pacientes se realizaron estudios anatomopatológicos del colon. Tres mostraron una enfermedad inflamatoria intestinal, dos de ellos continuaban sintomáticos en el momento de la última consulta y el restante se encontraba libre de síntomas sin tratamiento específico luego de seis años. De los tres restantes, todos sintomáticos en el momento de la última consulta, en dos se diagnosticó una hiperplasia nodular linfoide y en el restante una enfermedad granulomatosa.

En 22 (31.9%) pacientes, 14 (20.3%) mujeres y ocho (11.6%) varones, se diagnosticaron 13 enfermedades autoinmunes, siendo las más frecuentes las hematológicas y el hipotiroidismo. Nueve presentaron la combinación de dos enfermedades, la asociación más frecuente fue entre púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y anemia hemolítica autoinmune (AHA) en forma no simultánea en tres casos (Tabla 2). En cuatro (5,8%) la enfermedad autoinmune precedió a los síntomas infecciosos, en dos con PTI en dos y 55 años respectivamente, en uno con PTI y AHA en 13 años y en uno con lupus eritematoso sistémico en nueve años. En dos (2.9%), uno con vasculitis livedoide y otro con síndrome de Isaac, la enfermedad autoinmune fue la única manifestación de la inmunodeficiencia.

En cuatro (5.8%) pacientes se diagnosticó una enfermedad granulomatosa por biopsia, en uno de ellos la enfermedad granulomatosa precedió en tres años a los síntomas infecciosos (Tabla 3).

TABLA 2.– *Enfermedades autoinmunes en pacientes con IDCV*

Enfermedad autoinmune	N = Pacientes (%)
PTI	6 (8.7)
AHA	5 (7.2)
Hipotiroidismo	6 (8.7)
Neutropenia	2 (2.9)
Vitiligo	2 (2.9)
UC	2 (2.9)
Psoriasis	2 (2.9)
LES	1 (1.4)
SAF	1 (1.4)
Enfermedad celíaca	1 (1.4)
ARJ	1 (1.4)
Vasculitis livedoide	1 (1.4)
Síndrome de Isaacs	1 (1.4)

*PTI: púrpura trombocitopénica inmune, AHA: anemia hemolítica autoinmune, UC: urticaria crónica, LES: lupus eritematoso sistémico, SAF: síndrome antifosfolípido, ARJ: artritis reumatoidea juvenil.*

*La combinación de enfermedades autoinmunes se observó en 9 pacientes, 3 combinaron PTI y AHA no simultáneamente, 1 AHA y neutropenia, 1 neutropenia y psoriasis, 1 UC y vitiligo, 1 LES y SAF, 1 hipotiroidismo y UC y otro hipotiroidismo y vitiligo. El paciente con enfermedad de Isaac presentó anticuerpos anti-nucleares positivos.*

Veintitrés (40.3%) de los 57 pacientes a los que se les realizaron estudios tomográficos de tórax, mostraron imágenes sugestivas de procesos granulomatosos o linfocíticos, cinco (8.9%) presentaron nódulos pulmonares, cinco adenopatías mediastinales y 13 (22.8%) nódulos pulmonares y adenopatías mediastinales. A tres con nódulos pulmonares y adenopatías mediastinales y a uno con nódulos pulmonares se les diagnosticó una NIL por biopsia de pulmón, en uno de ellos fue la única manifestación de la enfermedad, en los otros tres se combinó con infecciones características y enfermedades autoinmunes (Tabla 4).

Diecinueve (27.5%) pacientes presentaron esplenomegalia, a todos se les realizó TAC de tórax, en 13 (63.1%) se constataron imágenes sugestivas de enfermedad linfoproliferativa. Tres de los cuatro a los que se realizó diagnóstico de enfermedad granulomatosa por biopsia y los cuatro con NIL presentaron esplenomegalia. Uno fue esplenectomizado por sospecha de linfoma de bazo, pero sólo tenía hiperplasia linfoide. La presencia de esplenomegalia se asoció en forma altamente significativa con la granulomatosis/linfoproliferación torácica, ( $P < 0.001$ ) y tuvo una asociación posible con linfopenia CD4+, ( $P < 0.09$ ). No encontramos asociación con el desarrollo de linfoma ( $P < 0.17$ ), enfermedades autoinmunes ( $P < 0.51$ ) o linfocitosis CD8+ ( $P < 0.54$ ).

De los 69 pacientes, ocho (11.6%) presentaron enfermedades neoplásicas, cuatro (5.8%) adenocarcinoma de estómago, tres (4.3%) linfoma B y una mujer cáncer de mama.

En los pacientes con cáncer de estómago, una mujer y tres varones, la edad promedio al momento de la última consulta fue  $63.2 \pm 14.7$  años, significativamente mayor que la del resto de los pacientes con IDCV ( $P < 0.001$ ). El tiempo promedio entre el diagnóstico de la inmunodeficiencia y el cáncer de estómago, calculado en tres pacientes, fue de  $18 \pm 4.6$  años, rango 14 a 23 (Tabla 5). Uno tenía como antecedente gastritis crónica atrófica diagnosticada 10 años antes que el cáncer de estómago, el resto no tenía antecedentes de patologías gástricas. En todas las biopsias el tipo histológico fue adenocarcinoma. Tres presentaron enfermedad localizada en el estómago y uno metástasis hepáticas, ganglionares y peritoneales.

La paciente con cáncer de mama comenzó con síntomas infecciosos a los 20 años y se le diagnosticó el tumor a los 52 años. No tenía antecedentes familiares de cáncer de mama.

En dos mujeres y un varón se diagnosticó linfoma, todos de estirpe B. Uno comenzó con adenopatías generalizadas y biopsias seriadas informadas como hiperplasia folicular linfoide 15 años antes del diagnóstico de linfoma. Los otros dos tenían enfermedades autoinmunes, uno de ellos sin antecedente de infecciones (Tabla 6).

La mediana de seguimiento del estudio fue de 54 meses, rango 1-353. Durante el mismo murieron cuatro

TABLA 3.– Pacientes con IDCV y enfermedad granulomatosa diagnosticada por biopsia

Paciente	Sexo	Edad de comienzo infecciones (años)	Edad de diagnóstico granulomatosis (años)	Biopsia	TAC de tórax	Enfermedad Autoinmune
1	F	4	1	Hígado	NP – AM	PTI – AHA
2	F	14	20	Hígado	Bronq.	-
3	M	Infancia	26	Ganglio	NP – AM	-
4	F	31	52	Piel – Laringe	Bronq.	Hipotiroidismo

F: femenino, M: masculino, NP: nódulos pulmonares, AM: adenopatías mediastinales, Bronq: bronquiectasias, PTI: púrpura trombocitopénica inmune, AHA: anemia hemolítica autoinmune.

TABLA 4.– Pacientes con IDCV y NIL

Paciente	Sexo	Edad de comienzo infecciones (años)	Edad de diagnóstico NIL (años)	TAC de tórax	Enfermedad Autoinmune
1	M	25	41	NP – AM	PTI – AHA
2	M	1	20	NP – AM	AHA
3	F	No	62	NP – AM	-
4	F	8	16	NP	PTI

F: femenino, M: masculino, NP: nódulos pulmonares, AM: adenopatías mediastinales, PTI: púrpura trombocitopénica inmune, AHA: anemia hemolítica autoinmune.

TABLA 5.– Pacientes con IDCV y cáncer de estómago

Paciente	Sexo	Edad de comienzo infecciones (años)	Tiempo de evolución IDCV (años)	Edad de diagnóstico CA. Est. (años)	Tiempo IDCV-CA. Est. (años)
1	M	13	42	49	36
2	M	ND	-	63	-
3	M	20	31	49	29
4	F	67	17	84	17

F: femenino, M: masculino, ND: sin datos, CA. Est: cáncer de estómago, Tiempo IDCV-CA. Est : tiempo entre el comienzo de los síntomas infecciosos y el diagnóstico del cáncer de estómago.

TABLA 6.– Pacientes con IDCV y linfoma B

Paciente	Sexo	Edad de comienzo infecciones (años)	Tiempo de evolución IDCV (años)	Edad de diagnóstico linfoma B (años)	Tiempo IDCV linfoma. (años)
1	M	4	19	23	19
2	F	53	9	61	8
3	F	ND	-	66	-

F: femenino, M: masculino, ND: sin datos, Tiempo IDCV-Linfoma: tiempo entre el comienzo de los síntomas infecciosos y el diagnóstico del linfoma B.



(5.8%) pacientes, tres varones y una mujer (Fig. 2). Uno murió a los 34 años por infección respiratoria baja en el contexto de bronquiectasias severas e insuficiencia respiratoria, otro a los 57 años por sepsis, el tercero a los 23 años por linfoma B de alto grado y el restante a los 68 años en un accidente de marcapaso. Este último no tenía antecedentes de infecciones y solo presentaba vasculitis livedoide como manifestación clínica.

## Discusión

Describimos las características epidemiológicas y clínicas de un grupo de 69 pacientes con diagnóstico de IDCV asistidos durante la última década. La edad promedio al momento del diagnóstico y la distribución por sexo es similar a lo comunicado por otros autores<sup>5-8, 29</sup>. Durante los años del estudio, la población de pacientes aumentó más de cuatro veces, en concordancia con la tendencia descrita por los autores y por otros estudios<sup>29, 30</sup>.

Efectuado este estudio en centros de referencia<sup>28</sup>, no sorprende que el motivo de consulta más frecuente haya sido el diagnóstico de inmunodeficiencia humoral en casi la mitad de los casos, seguido por las infecciones recurrentes y la hipogammaglobulinemia, similar a lo descrito por los autores para inmunodeficiencias humorales<sup>30</sup>.

La baja concentración sérica de IgG e IgA concuerda con hallazgos de otras series<sup>4, 7, 29</sup>. En la literatura, la concentración normal de IgM ha sido reportado en el 12 al 18% de los casos y se ha relacionado con el desarrollo de infiltrados linfoplasmocitarios policlonales, linfomas B o hepatitis<sup>4, 8, 29</sup>, en nuestra población fue normal en el 8.7% de los casos y no pudimos confirmar estas asociaciones. Ninguno presentó IgM aumentada, que se reporta en el 19%, ni muy aumentada, que se reporta en el 5% en otras series<sup>8</sup>.

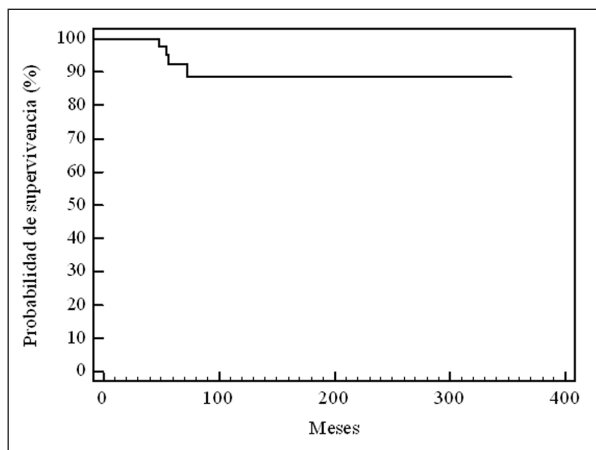


Fig. 2.— Curva de Kaplan y Meier. Probabilidad de supervivencia en 69 pacientes con diagnóstico de IDCV.

La proporción de pacientes con linfopenia T CD4+ y con aumento de linfocitos T CD8+ es similar a lo descrito en la literatura<sup>8</sup>. La asociación de la expansión de LT CD8+ con autoinmunidad informada en otras series<sup>8</sup> no fue confirmada en nuestro grupo. El número de linfocitos B se ha informado normal en el 54% de los casos, aumentado en el 12% y disminuidos en el 24%, de estos la mitad son menores al 1% o indetectables<sup>8, 29</sup>. En nuestra serie, el porcentaje tanto de linfocitos B normales (64%) como el de disminuidos (33%) fueron mayores a los reportados, en detrimento del grupo con linfocitos B aumentados. No observamos correlación clínica entre el número de linfocitos B circulantes y el desarrollo de autoinmunidad o linfoproliferación.

Según distintas series, 4 a 8.6% de los pacientes son asintomáticos<sup>6-8</sup>, en nuestro grupo solo uno fue asintomático; de los que presentan enfermedades características en la literatura, el 6% no presentan infecciones<sup>29</sup>, al igual que en nuestro grupo. El 31.9% sólo presenta infecciones sin otras enfermedades asociadas<sup>29</sup>.

El 7.2% de los pacientes tiene historia familiar de inmunodeficiencia y uno de ellos tiene un hijo con deficiencia de IgA sintomático, hallazgos similares a los descritos por otros grupos<sup>5, 31, 32</sup>.

En el 81.5% de los pacientes el comienzo de los síntomas infecciosos fue durante las tres primeras décadas de la vida, con un pico en la primera y una distribución similar en la segunda y tercera. Otras comunicaciones señalan que los síntomas pueden comenzar a cualquier edad, con un pico en la primera y segunda década de la vida<sup>4</sup>, en la primera y tercera<sup>5</sup> o en forma uniforme durante la vida<sup>6-8, 29</sup> (Fig. 1).

El retraso diagnóstico, de 11.9 años, fue más prolongado que el de otras series, de 6.9 a 8.9 años<sup>6-8, 29</sup>. Algunos autores no han notado modificación del retraso en las últimas décadas, mientras que otros reportan un notable acortamiento después de la década del noventa<sup>7</sup>. Contribuyen a esto que las inmunodeficiencias no son enfermedades sospechadas en adultos y que los primeros síntomas suelen ser considerados infecciones respiratorias banales por enfermos y médicos<sup>7</sup>. Dada la alta frecuencia de infecciones respiratorias bajas por gérmenes capsulados en la IDCV<sup>5-7</sup>, en pacientes con episodios infecciosos recurrentes debe plantearse este diagnóstico, más aún, si se asocia con infecciones respiratorias altas. Reducir el retraso diagnóstico es una necesidad, dado que el tratamiento adecuado disminuye la morbi-mortalidad.

La complicación de las infecciones respiratorias recurrentes es el desarrollo de bronquiectasias, halladas en la TAC de tórax en la mitad de los pacientes estudiados. Es de destacar que algunos pacientes con bronquiectasias no tienen antecedentes de infecciones graves<sup>6-8, 29</sup> y que el curso clínico de las mismas puede ser independiente de la reposición de gammaglobulina.

La sepsis es una complicación descrita en el 1.7 al 13% de los pacientes en algunas series<sup>4, 6, 7</sup> y no informada en otras<sup>28</sup>; en nuestro grupo la observamos en 4 (6.1%), y en uno se consideró como la causa de muerte. La tuberculosis es una complicación infrecuente comunicada sólo en una serie<sup>4</sup>, por lo cual la presencia de granulomas caseosos con baciloscopia negativa en el contexto de la IDCV plantea un dilema diagnóstico y terapéutico en una enfermedad que puede presentarse con granulomatosis<sup>4, 33-35</sup>.

La diarrea es una complicación frecuente que se observa en hasta el 41% de los casos y es debida generalmente a infecciones por *Giardia lamblia*. También es expresión de enfermedades linfoproliferativas como la hiperplasia folicular linfoidea, la enfermedad granulomatosa y la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>6-7</sup>. En nuestra serie se observó en más del 60% de los casos, y, en la mitad de ellos, como un problema periódico no resuelto.

Las enfermedades autoinmunes afectan entre el 17.4 y el 28% de los pacientes, compromete a ambos sexos por igual y en algunos grupos se asocia con un aumento de la mortalidad<sup>6, 8, 29</sup>. Observamos mayor frecuencia en el sexo femenino, afectando casi al doble de mujeres que de varones. Las enfermedades más frecuentes detectadas fueron la PTI y la afección tiroidea<sup>6-8, 36</sup>. El síndrome de Isaacs (neuromiotonía causada por anticuerpos dirigidos contra canales de potasio) y la vasculitis livedoide no han sido descritos previamente en la IDCV. Casi un tercio de los pacientes presentaron asociación de dos enfermedades autoinmunes. Según otros autores, las citopenias pueden ser la primera manifestación de la enfermedad hasta en el 10% de los casos<sup>6, 7</sup>. La PTI en la IDCV puede preceder al diagnóstico de hipogammaglobulinemia hasta en el 62% de los casos, por lo cual es necesario investigar hipogammaglobulinemia en pacientes con PTI<sup>37</sup>. En nuestro estudio, las enfermedades autoinmunes precedieron a las infecciones en varios años en más del 5% de los casos, y en dos fueron la única manifestación de la inmunodeficiencia.

La linfoproliferación policlonal, la invasión linfoidea tisular y la formación de granulomas constituyen la tercera complicación de este grupo de enfermedades y son de causa desconocida. Afectan entre el 8 y el 22% de los pacientes y se suelen comportar como una enfermedad sistémica, comprometiendo principalmente pulmón, ganglios, hígado, piel, bazo e intestino<sup>38</sup>. Comprometen el pulmón, en el 10% de los casos<sup>41</sup>, adonde se manifiestan como granulomas, NIL, hiperplasia linfoidea o bronquiolitis folicular, patrones histológicos que coexisten habitualmente y son, posiblemente, diferentes expresiones de un mismo fenómeno<sup>5, 38-42</sup>. En la TAC de tórax se evidencian como nódulos parenquimatosos, compromiso intersticial y adenopatías, denominadas en su conjunto GLILD (granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease)<sup>40</sup>. El diagnóstico, en estos casos, se realiza por biopsia pulmo-

nar<sup>38-42</sup>. En nuestro estudio el 32% de los pacientes tenían TAC compatible con GLILD<sup>40, 43-45</sup>, en cuatro de ellos se realizaron biopsias de pulmón y en todos se diagnosticó NIL. La asociación de IDCV y NIL es conocida desde hace más de 30 años<sup>46, 47</sup> y se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad<sup>8</sup>. Al igual que otros especialistas<sup>28, 41, 42</sup>, pensamos que si se realizaran biopsias a todos los pacientes con indicios tomográficos, aunque dicho procedimiento no tuviera indicación en todos los casos, la incidencia de enfermedades por linfoproliferación policlonal sería mayor. No pudimos confirmar la asociación descrita entre linfoproliferación policlonal y autoinmunidad<sup>40</sup> en nuestra población. La linfoproliferación puede preceder al diagnóstico de IDCV, como sucedió en un caso de esta serie, pudiendo ser interpretada como sarcoidosis, por lo cual en esta enfermedad debe considerarse el diagnóstico diferencial con IDCV<sup>38, 40, 42, 48-50</sup>.

La esplenomegalia que, junto con las poliadenopatías, es otra manifestación de linfoproliferación, se describe en el 3 a 66% de los pacientes en diferentes series europeas<sup>6-8</sup>, y se relaciona con citopenias, hepatopatías y enfermedad granulomatosa<sup>8, 25</sup>. En nuestro estudio fue observada en el 27.5% de los casos y se relacionó con imágenes patológicas en la TAC de tórax, con enfermedad granulomatosa diagnosticada por biopsia en el 75% y con NIL en el 100%.

En los pacientes con IDCV se ha descrito una mayor incidencia de neoplasias, principalmente linfomas B y cáncer de estómago<sup>4-6, 51</sup>. La incidencia de linfoma B, estimada en 10 a 16 veces mayor que en la población general<sup>6, 51, 52</sup>, se ha reportado en el 1.8 al 3.8% en series europeas, afectando más a mujeres en una proporción de 3/1<sup>4, 6, 52</sup>, y en el 8.2% en una serie americana<sup>29</sup>. Se relaciona con aumento de la mortalidad, constituyendo una de las principales causas de muerte<sup>8, 29</sup>. En nuestro estudio en tres pacientes (4.3%) se realizó el diagnóstico de linfoma B, dos mujeres con enfermedades autoinmunes y un varón con antecedentes de adenopatías generalizadas y linfocitos B indetectables. Las enfermedades linfoproliferativas aumentan cinco veces el riesgo de linfoma<sup>8</sup>.

El cáncer de estómago se ha descrito como una enfermedad asociada a la IDCV<sup>53, 54</sup> con una incidencia variable entre el 0.48% y el 3.2%<sup>4-6, 51-55</sup>; en nuestro estudio fue del 5.8%, constituyendo la serie con mayor incidencia descrita. El tiempo promedio entre el diagnóstico de la inmunodeficiencia y el cáncer de estómago en nuestra serie fue de 18 años mientras que en otras fue de 9 y 22 años<sup>51, 52</sup>. La edad de los pacientes con cáncer de estómago fue significativamente mayor que la del resto con IDCV. El diagnóstico del cáncer de estómago se realizó a una edad promedio de 61 años y si bien hay casos en niños<sup>56</sup>, en otras series la edad promedio fue de 56 y 69 años<sup>51, 52</sup>. Estos datos sugieren que el cáncer de estómago afecta principalmente a los pacientes después de los 50

años. La utilidad de una estrategia para el diagnóstico precoz de esta complicación no ha sido documentada<sup>57</sup>.

La mortalidad en la IDCV ha disminuido notoriamente desde el uso de IVIG<sup>5, 58</sup>, y ha continuado disminuyendo en los últimos años posiblemente debido al mejor seguimiento y al uso precoz de antibióticos<sup>29</sup>. La mortalidad publicada en una serie americana fue del 19.6% con un seguimiento de 40 años<sup>29</sup> y en una serie italiana del 6% en un período de 11 años<sup>6</sup>. Las causas de muerte son la enfermedad pulmonar crónica, los linfomas, la enfermedad hepática y la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>8, 29, 41</sup>. En nuestra serie la mortalidad fue de 5.8%, con una mediana de seguimiento de 54 meses y las causas de muertes fueron las esperadas.

En conclusión, nuestros datos muestran que la IDCV afecta mayoritariamente a pacientes en la edad media de la vida. Las infecciones respiratorias son la manifestación clínica más frecuente. Las enfermedades autoinmunes y las enfermedades linfoproliferativas son complicaciones habituales y en algunos casos la forma de presentación de la enfermedad. Dos fenotipos clínicos parecen evidentes, uno con linfoproliferación policlonal y otro solo con infecciones. Los linfomas B y el cáncer de estómago son enfermedades asociadas a considerar.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

- Janeway C, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1953; 66: 200-2.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-7.
- Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 1-28.
- Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86: 31-42.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27: 308-16.
- Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1547-54.
- Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112: 277-86.
- Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003; 4: 261-8.
- 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.
- Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun* 2007; 8: 663-70.
- Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell independent antibody responses. *J Clin Invest* 2010; 120: 214-22.
- van Zelm MC, Smet J, Adams B, et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest* 2010; 120: 1265-74.
- Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, et al. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13945-50.
- Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005; 37: 820-8.
- Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005; 37: 829-34.
- Pan-Hammarström Q, Salzer U, Du L, et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet* 2007; 39: 429-30.
- Zhang L, Radigan L, Salzer U, et al. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: clinical and immunologic outcomes in heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1178-85.
- Salzer U, Bacchelli C, Buckridge S, et al. Relevance of biallelic versus monoallelic TNFRSF13B mutations in distinguishing disease causing from risk-increasing TNFRSF13B variants in antibody deficiency syndromes. *Blood* 2009; 113: 1967-76.
- Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 199-227.
- Almejún MB, Sajaroff E, Galicchio M, et al. Immunological characteristics and two novel mutations in TACI in a cohort of 28 pediatric patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2012; 32: 89-97.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: S1-S63.
- Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 1979; 36: 237-43.
- Roifman CM, Lederman HM, Lavi S, et al. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med* 1985; 79: 171-4.
- Busse PJ, Razvi SF, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001-4.
- de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 745-53.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20: 94-100.
- Guía de recursos en Enfermedades raras. IntraMed.net.



- 1era edición. 2009. [http://www.intramed.net/userfiles/file/guia\\_web.pdf](http://www.intramed.net/userfiles/file/guia_web.pdf)
29. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119: 1650-7.
  30. Fernández Romero DS, Juri MC, Paolini MV, Malbrán A. Inmunodeficiencias humorales. Un estudio en tres centros de inmunología clínica de adultos en la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 350-6.
  31. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-31.
  32. Vorechovsky I, Webster AD, Plebani A, et al. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1096-109.
  33. Pierson JC, Camisa C, Lawlor KB, Elston DM. Cutaneous and visceral granulomas in common variable immunodeficiency. *Cutis* 1993; 52: 221-2.
  34. Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Caseating cutaneous granulomas in a child with common variable immunodeficiency. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 170-3.
  35. Malbrán A, Juri MC, Fernández Romero DS. Common variable immunodeficiency and granulomatosis treated with infliximab. *Clin Immunol* 2010; 134: 359-60.
  36. Cunningham-Rundles, C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008; 28, S42-S5.
  37. Michel M, Chanet V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 254-63. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009; 133: 198-207.
  38. Katzenstein A. Katzenstein's and Askin's surgical pathology of nonneoplastic lung disease. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997.
  39. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127: 613-7.
  40. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 415-21.
  41. Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 370-5.
  42. Park JE, Beal I, Dilworth JP, et al. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *Eur J Radiol* 2005; 54: 359-64.
  43. Torigian DA, LaRosa DF, Levinson AI, et al. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease associated with common variable immunodeficiency: CT findings. *J Thorax Imaging* 2008; 23: 162-9.
  44. Hampson FA, Chandra A, Sreaton NJ, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clinical Radiology* 2012; 67: 587-95.
  45. Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin North Am* 1973; 57: 809-43.
  46. Peralta G, Villagomez R, Bosio M, Quadrelli S, Chertcoff J, Vigovich F. Neumonía intersticial linfoidea asociada a inmunodeficiencia común variable. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 462-4.
  47. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 251-61.
  48. Arnold DF, Wiggins J, Cunningham-Rundles C, Misbah SA, Chapel HM. Granulomatous disease: distinguishing primary antibody disease from sarcoidosis. *Clin Immunol* 2008; 128: 18-22.
  49. Kanathur N, Byrd Jr. RP, Fields CL, Roy TM. Noncaseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *South Med J* 2000; 93: 631-3.
  50. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JF, Thompson RA. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet* 1985; 2: 263-6
  51. Møllekjær L, Hammarstrom L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: A combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 495-500.
  52. Hermans PE, Huizenga KA: Association of gastric carcinoma with idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. *Ann Intern Med* 1972; 76: 605-9.
  53. Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, Angus B, White H, Larkin A, et al. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: A multicentre study. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 314-21.
  54. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, et al. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood* 2010; 26: 1228-34.
  55. Conley ME, Ziegler MM, Borden S 4th, Huff DS, Boyle JT. Multifocal adenocarcinoma of the stomach in a child with common variable immunodeficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 456-60.
  56. Dhalla F, da Silva SP, Lucas M, et al. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol* 2011; 165: 1-7.
  57. Healy MJ. Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom. XII. Statistical analyses: prevalence, mortality and effects of treatment. *Spec Rep Ser Med Res Council* 1971; 310: 115-23.

----

38. "People die from very real things."

38. "La gente se muere de cosas muy reales."

William J. Mayo (1861-1939)

*Aphorisms of Dr. Charles Horace Mayo (1865-1939) and Dr. William James Mayo. Collected by Fredrick A. Willius. Rochester (Minnesota): Mayo Foundation, 1990. p 56*