

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

TESIS

Alteraciones endoscópicas e histológicas de colon en pacientes con
Inmunodeficiencia Común Variable

Presenta
Dr. Luis Ivan Arrazola Vázquez.

Para obtener el grado de especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Asesor de tesis:
Dra. María Dolores Mogica Martínez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Métodos.....	10
Resultados.....	12
Discusión.....	20
Conclusión.....	24
Bibliografía.....	25

HOJA DE AUTORIZACION

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. Martín Becerril Angeles.
Jefe del servicio de Alergia e Inmunología Clínica

Nombre del alumno: Dr. Luis Ivan Arrazola Vázquez

RESUMEN

Título.- Alteraciones endoscópicas e histológicas de colon en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable.

Objetivo.- Identificar las anomalías endoscópicas e histológicas de colon en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) con sintomatología gastrointestinal crónica (SGC).

Material y Método- Diseño: Se incluyeron a todos los pacientes con IDCV con SGC asignados al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del hospital IMSS La Raza. Se sometieron a una sola evaluación colonoscópica con toma de biopsia, sin la presencia de infección clínica y/o sangrado gastrointestinal activo dentro de la semana previa a la cita de realización de colonoscopia. Análisis estadístico: Estadística descriptiva.

Resultados.- Se realizaron un total de 15 colonoscopías con toma de biopsia. Se reportaron un total de 8 colonoscopías anormales (53%). De éstas, 2 correspondieron a colitis inespecífica localizada, 2 a sigmoiditis inespecífica, 2 a Pancolitis inespecífica, 1 caso a Pancolitis ulcerativa y un caso a ascariasis. Las biopsias anormales fueron 8 (53%), de las cuales 4 correspondieron a colitis crónica leve, 3 a colitis crónica moderada y una con colitis ulcerativa. Se observó una correlación positiva entre los SGC y las alteraciones endoscópicas e histológicas reportadas.

Conclusión.- Se evidenció una correlación positiva entre los SGC y las anomalías colonoscópicas e histológicas encontradas en pacientes con IDCV.

Palabras clave: Inmunodeficiencia Común Variable, sintomatología gastrointestinal crónica, colonoscopia.

Abstract

Title.- Endoscopic and histological alterations of the colon in patients with common variable immunodeficiency.

Objective.- Identifying endoscopic and histologic abnormalities of the colon in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with chronic gastrointestinal symptoms (GSC).

Methods.- The study included all patients with CVID and SGC allocated to the department of Allergy and Clinical Immunology hospital IMSS La Raza. It underwent a single colonoscopy with biopsy for patients with the following inclusion criteria: Patients with CVID of any age, to sign informed consent and without the presence of clinical infections and / or active gastrointestinal bleeding within one week prior to the appointment of conducting colonoscopy. Statistical analysis: Descriptive.

Results.- A total of 15 colonoscopies with biopsy were performed. It reported a total of 8 abnormal results (53%). Of these, 2 were nonspecific local colitis, nonspecific sigmoiditis to 2, 2 to Nonspecific Pancolitis, 1 case Ulcerative pancolitis and a case to ascaridiasis. Biopsies were abnormal 8 (53%), of which 4 were mild chronic colitis, 3 to moderate chronic colitis and one with ulcerative colitis. There was a positive correlation between GSC and endoscopic and histological alterations reported.

Conclusion.- There was a positive correlation between GSC and colonoscopy alterations and histologic abnormalities found in patients with CVID.

Keywords: Common variable immunodeficiency, chronic gastrointestinal symptoms, colonoscopy.

INTRODUCCION

Las inmunodeficiencias primarias son una amplia gama de desordenes que afectan la función del sistema inmune y se caracterizan comúnmente por una elevada incidencia de trastornos infecciosos. Su incidencia se calcula en 1 a 10 000 hasta 1 a 2000 de niños nacidos vivos. Son clasificadas de acuerdo al mecanismo de inmunidad que se afecte, así como a las alteraciones genéticas particulares encontradas. Dentro de las inmunodeficiencias que afectan a la función de los linfocitos, se subdividen en tres grupos; las que involucran a las células B, o también llamadas deficiencias humorales; las que afectan a la inmunidad celular, o de células T, y un tercer grupo, donde se encuentran afectados los dos mecanismos, o también llamadas inmunodeficiencias combinadas. En el grupo de las deficiencias de anticuerpos, se encuentra englobada la Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV), representando una de las dos causas más frecuentes reportadas en la literatura mundial. Esta se identifica en uno de cada 75000 nacidos vivos aproximadamente ^{1,2}. La enfermedad se caracteriza por niveles bajos de anticuerpos, principalmente IgG e IgA en suero, acompañadas de otras alteraciones funcionales de linfocitos; tanto B como T ². En general, el número total de éstas células se encuentran en niveles normales o parcialmente reducidos. Usualmente los niveles de IgG son <3g/L y de IgA < 0.05g/L; los niveles de IgM también se encuentran reducidos en la mitad de éstos pacientes ³.

Los defectos genéticos no se conocen en su totalidad y sólo se identifican en un 25% de los casos, entre éstos, los más frecuentes son mutaciones particulares en los genes que codifican algunas moléculas de superficie como CD19 y BAFF-R; así como genes implicados en la función normal de algunas enzimas como la ICOS y TACI ². Los hallazgos celulares más frecuentes son un decremento en la proliferación y activación

de los linfocitos T; producción anormal de citocinas; la expresión irregular de moléculas de superficie como CD40L, entre otros ^{2,4}.

Se ha observado también, un incremento en el riesgo de éstos pacientes de padecer patología autoinmune, siendo interesante la asociación entre inmunodeficiencia y autoinmunidad en un mismo paciente determinado. Hasta el momento, es poco lo que se sabe de estas asociaciones, sin embargo en modelos experimentales de enfermedad inflamatoria intestinal en estos pacientes, se han identificado anormalidades en la síntesis y expresión de interleucinas y de sus receptores en el órgano blanco, como IL-2 e IL-10. Estas anormalidades se han recientemente correlacionado con la presencia de clínica de enfermedad autoinmunitaria intestinal inflamatoria en pacientes con IDCV.

En cuanto a la amplia clínica de la enfermedad descrita, se encuentran las infecciones, los trastornos malignos y el desarrollo de enfermedad autoinmunes.

Las infecciones prevalentes en todos los pacientes afectados de ésta enfermedad, son primordialmente por bacterias encapsuladas de vía respiratoria tanto superior como inferior, infecciones gastrointestinales e infestaciones parasitarias, y en menor proporción las infecciones de vías urinarias, óseas y de tejidos blandos. Estas infecciones se explican por la deficiencia humoral, principalmente de IgG y de IgA secretora, que como se sabe universalmente, ejercen efectos de inmunidad adaptativa frente a bacterias, con función específica como activación de complemento por vía clásica, así como la opsonización y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, entre otras.

Los fenómenos de autoinmunidad se presentan en hasta un 20 por ciento de los pacientes y son variados, desde anemia hemolítica y plaquetopenia autoinmunitaria, hasta afección digestiva como enfermedad inflamatoria intestinal, por citar algunas.

Es conocida la alta prevalencia de síntomas gastrointestinales en la gran mayoría de los pacientes, y casi la totalidad de los enfermos presentan en algún momento de la evolución de la enfermedad, éste tipo de sintomatología ⁶. Entre los síntomas más frecuentes descritos, se encuentran la diarrea crónica, dolor abdominal crónico, mala absorción, entre otros. Desde hace ya algunos años, se han venido reportando estudios, la mayoría de ellos, sólo reportes aislados de casos; concernientes a las alteraciones funcionales y anatomopatológicas del sistema gastrointestinal en éstos pacientes ^{7,8,9}. Tales anomalías son variadas, desde tejido linfoproliferativo anormal, inflamación inespecífica, defectos enzimáticos de mucosa, infecciones e infestaciones parasitarias, neoplasias malignas, entre otras ^{7,8,9}. En relación a la patología infecciosa, se han descrito infiltrados persistentes de células T CD8+ específicas frente a algunos virus, entre estos; herpes virus, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, en biopsias de mucosa gástrica e intestinal de pacientes con IDCV. De igual forma, también se ha informado casos de infecciones crónicas por especies de *Campylobacter*, *Clostridium* y *Giardia*. La sintomatología dominante de éstos pacientes es el sangrado intestinal crónico intermitente y la disentería, ambas manifestaciones acompañadas de dolor abdominal persistente ^{5, 7, 13}. Es también parcialmente conocida la relación entre enfermedad inflamatoria intestinal y la inmunodeficiencia común variable. De estos estudios descriptivos, la información obtenida ha sido en su mayor parte, derivada de resecciones intestinales amplias y de necropsias, en pacientes afectados de enfermedad intestinal severa, y es mínimo el conocimiento de esta relación en pacientes con enfermedad leve o moderada, siendo éste nuestro contexto clínico. Ambas variantes de la enfermedad inflamatoria intestinal se han encontrado prevalentes en pacientes con IDCV, siendo un tanto más frecuente la colitis ulcerativa que la Enfermedad de Crohn, y los hallazgos histopatológicos en estos pacientes son los propios de estas enfermedades aisladas,

como la inflamación inespecífica de la mucosa intestinal, las úlceras, los divertículos y el sangrado en capa ^{14, 15}.

El objetivo primario de este trabajo es la identificación de las posibles anomalías endoscópicas e histológicas de colon en pacientes con IDCV que reporten sintomatología gastrointestinal crónica como dolor abdominal, diarrea y sangrado intestinal bajo.

MATERIAL Y METODOS

Objetivo.- Identificar las alteraciones endoscópicas e histológicas de colon en pacientes con IDCV.

Diseño.

Se incluyeron en el presente estudio, a todos los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable, según los criterios establecidos para Inmunodeficiencias Primarias, en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital CMN IMSS La Raza, y que reportaron síntomas gastrointestinales crónicos en algún momento de su enfermedad primaria.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes masculinos o femeninos, de cualquier edad, con diagnóstico establecido de IDCV, adscritos al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del CMN IMSS La Raza.
- Pacientes que hayan concedido el consentimiento informado para la realización del estudio.
- Pacientes con síntomas intestinales en algún momento de su evolución, como diarrea crónica, dolor abdominal crónico y sangrado intestinal bajo.
- Pacientes sin síntomas ni signos clínicos de infección activa a ningún nivel 72 hrs previas a la endoscopia de colon.
- Pacientes sin sangrado evidente ni referido por el paciente a ningún nivel 72 hrs previas a la endoscopia de colon.

A todos los pacientes se les realizó estudio endoscópico en el departamento de Endoscopia del Centro Médico Nacional “La Raza”. El equipo a utilizar fue uno de dos endoscopios diagnóstico/terapéuticos disponibles en ese servicio; siendo éstos Endoscopio largo Pentax modelo EC 3830L y EC 3840 L. Se realizó toma de biopsias por el endoscopista en todos los pacientes sometidos a exploración colonoscópica. Tales muestras de tejido, fueron sujetas de evaluación microscópica por un médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica del Hospital CMN IMSS La Raza, siguiendo las técnicas de tinción estandarizadas para muestras de tejido obtenido por endoscopia.

Todos los pacientes se encontraron libres de signos y síntomas de infección activa y no presentaron datos de sangrado evidente a ningún nivel. A todos los pacientes participantes se les administró una dosis de gammaglobulina humana intravenosa a dosis según su peso (400mg/kg), al menos 72 hrs antes de su evaluación colonoscópica.

Para el estudio histopatológico, se evaluaron las muestras tomadas por colonoscopia, en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de especialidades IMSS La Raza por un solo anatomopatólogo.

RESULTADOS

El estudio se llevo a cabo del 17 de enero al 31 de marzo de 2008. La totalidad de los pacientes (n=23) reportó la presencia de síntomas gastrointestinales en algún momento de su enfermedad primaria. Sin embargo, fueron excluidos 8 pacientes; 2 por no conceder el consentimiento informado por parte del familiar a cargo, 2 por razones personales (ambos por falta de disponibilidad de tiempo libre para la cita de colonoscopia relacionada con el trabajo y/o escuela) y 4 pacientes por la presencia de infecciones dentro de las 72 hrs previas a la realización de la evaluación endoscópica. Se realizaron un total de 15 estudios colonoscópicos con toma de biopsia a 15 pacientes con el diagnóstico establecido de Inmunodeficiencia Común Variable. Las características principales de los pacientes incluidos en el análisis final se resumen en la figura 1. Las causas de exclusión del resto de nuestra serie de 23 pacientes se enlistan en la tabla 1.

Tabla 1.- Causas exclusión de pacientes

Causa	No. Pacientes
No consentimiento informado	2
Infección previa a la colonoscopia	4
Razones personales	2

De los 4 pacientes excluidos por infecciones previas a la colonoscopia, 3 fueron de carácter respiratorio (un cuadro de rinosinusitis aguda y dos pacientes con neumonía) y un paciente presentó diarrea infecciosa con disentería.

Según la distribución por género, 5 pacientes fueron hombres (33.3%) y 10 pacientes mujeres (66.6%). Los rangos de edad si situaron entre los 9 y 65 años, con una

edad promedio de 27.3 años. El tiempo de evolución promedio con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable fue de 4.73 años (rango 2-9 años).

La sintomatología gastrointestinal crónica dominante en estos pacientes fue el dolor abdominal (100%), seguida de la diarrea crónica y el sangrado intestinal crónico (80 y 33.3%, respectivamente). El tiempo de evolución de la sintomatología gastrointestinal en la mayoría de los casos fue mayor a 24 meses (73.3%) [Fig. 1]. Solo 5 (33.3%) pacientes no tuvieron el antecedente de hospitalizaciones previas, mientras que 10 pacientes (66.6%) si reportaron como positivo este parámetro.

Fig. 1.- Características generales de los 15 pacientes incluidos en el estudio.

No.	Edad	Sexo	Fecha Dx	Diagnóstico	Edad Dx	AHF	APN	Hospitalizaciones previas	Tx actual	Dolor abdominal	Diarrea cronica	Sangrado intestinal	Evolución
1	9 años	M	10 01 2001	IDCV	4 años	Negativos	Ictericia	Si (sinusitis cronica, diarrea cronica)	IGIV	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses
2	30 años	F	07 02 2001	IDCV	26 años	Negativos	Ninguno	si (sinusitis cronica)	IGIV	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses
3	42 años	F	18 04 2002	IDCV	39 años	Negativos	Ninguno	Si (rinoseptoplastia, diarrea aguda)	IGIV	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses
4	14 años	F	27 09 2000	IDCV	5 años	Negativos	Hipoxia	si (sinusitis cronica)	IGIV	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses
5	15 años	M	24 04 1999	IDCV	9 años	Negativos	Ninguno	Si(diarrea aguda)	IGIV	Positivo	Negativo	Negativo	12-24 meses
6	21 años	M	24 06 2004	IDCV	19 años	Negativos	CCUR	Si(fibrosis pulmonar)	IGIV	Positivo	Positivo	Positivo	>24 meses
7	16 años	F	29 05 2002	IDCV	11años	Negativos	Ninguno	Si (sangrado intestinal)	IGIV	Positivo	Positivo	Positivo	>24 meses
8	36 años	F	29 09 2000	IDCV	30 años	Positivos	IVRSI	no	IGIV	Positivo	Negativo	Negativo	<12 meses
9	23 años	M	14 04 2003	IDCV	18 años	Negativos	Ninguno	Si(abceso perianal)	IGIV	Positivo	Positivo	Positivo	12-24 meses
10	65 años	M	25 11 2005	IDCV	63 años	Positivos	Furunculosis	Si (granuloma de piel)	IGIV	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses
11	45años	F	05 10 2006	IDCV	42 años	Negativos	Ninguno	no	IGIV	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses
12	31 años	F	03 03 2000	IDCV	24 años	Negativos	Ninguno	No	IGIV	Positivo	Positivo	Positivo	>24 meses
13	11 años	F	15 04 2000	IDCV	7 años	Negativos	Ninguno	Si (colitis eosinofílica, neumonia)	IGIV	Positivo	Positivo	Positivo	>24 meses
14	34 años	F	16 05 2002	IDCV	29 años	Negativos	Ninguno	No	IGIV	Positivo	Negativo	Negativo	>24 meses
15	18 años	F	07 07 2004	IDCV	15años	Negativos	Ninguno	No	IGIV	Positivo	Positivo	Negativo	12-24 meses

IDCV: Inmunodeficiencia Común Variable, CCUR: Caída de cordón umbilical retrasada, IVRSI: Infecciones de vías respiratorias superiores en la infancia, IGIV: Inmunoglobulina G intravenosa.

De estos 10 pacientes con hospitalizaciones previas, 6 (60%) reportaron como causa de sus hospitalizaciones, las relacionadas a la sintomatología gastrointestinal, siendo especialmente frecuentes y prolongadas en 2 de estos casos (paciente No.7 y 13). Las características de éstos pacientes con hospitalizaciones previas se resumen en la tabla 2.

Tabla 2.- Características de pacientes con hospitalizaciones previas por sintomatología gastrointestinal.

No. Paciente	Edad	Sexo	Evolución IDCV	Colonoscopia	Biopsia	HA/DH	Tx actual
1	9 a	M	5 años	Ascaridiasis	Normal	1/3	IGIVM
3	42 a	F	3 años	CI	CE	1/1	IGIVM
5	15 a	M	6 años	Normal	Normal	1/1	IGIVM
7	16 a	F	5 años	PU	CUCI, NNE	3/11	IGIVM, PDN, SS
9	23 a	M	4 años	PI	CI, NNE	1/3	IGIVM
13	11 a	F	6 años	PI	CE	4/4	IGIVM, PDN, KT

IDCV: Inmunodeficiencia Común Variable, HA: Hospitalizaciones en último año, DH: Días de hospitalización (promedio), CI: Colitis inespecífica, PI: Pancolitis Inespecífica, PU: Pancolitis ulcerativa, CUCI: Colitis ulcerativa crónica inespecífica, CE: Colitis eosinofílica, NNE: Número normal de eosinófilos, IGIVM: Inmunoglobulina G intravenosa mensual, PDN: Prednisona oral, SS: Sulfasalacina oral, KT: Ketotifeno.

De los 15 estudios colonoscópicos realizados, se reportaron como anormales un total de 8 (53.3%). Uno de éstos (paciente No.1), con características macroscópicas normales pero con la presencia de ascaridiasis [Gráfica. 1].

Gráfica 1.- Porcentaje de colonoscopias normales y anormales (n=15).

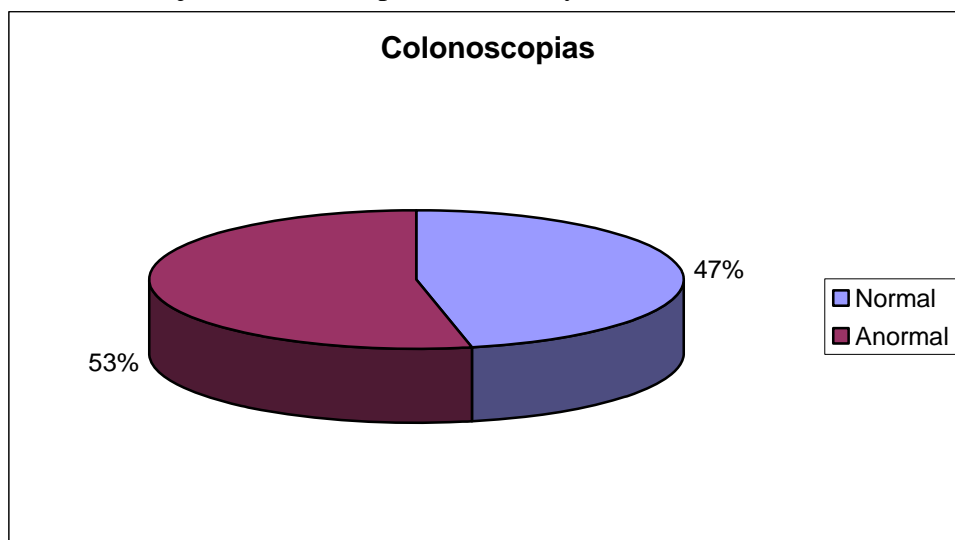


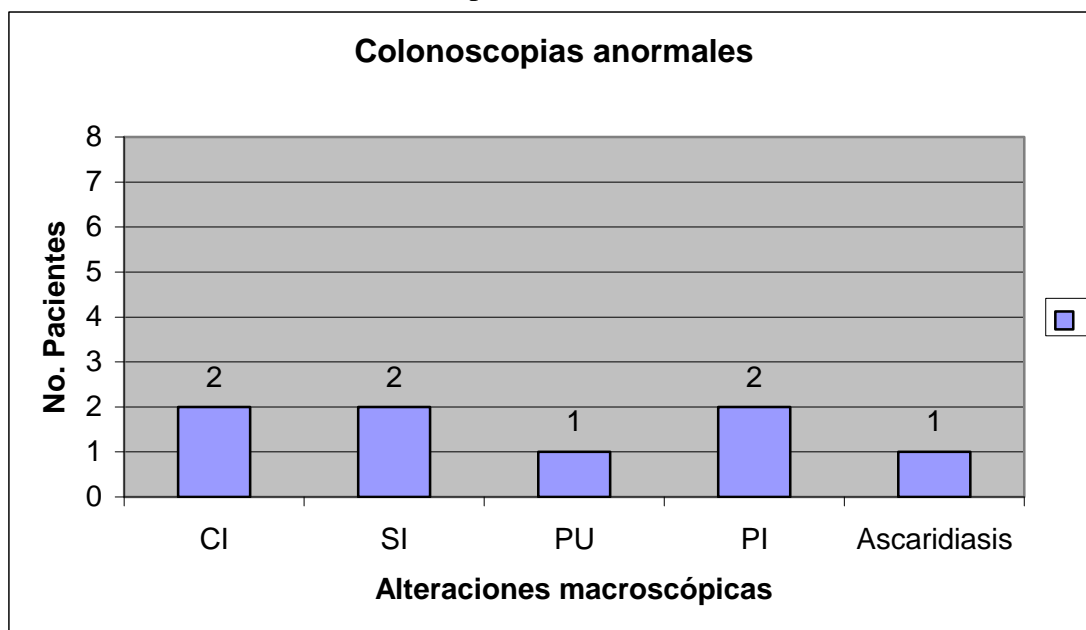
Fig. 2.- Correlaciones entre sintomatología gastrointestinal y hallazgos colonoscópicos y biopsias de los 15 pacientes incluidos en el estudio.

No.	Dolor abdominal	Diarrea cronica	Sangrado intestinal	Evolución de SGI	Colonoscopia	Biopsia
1	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses	Colon normal en toda la extensión. Ascaridias	Celularidad normal, relaciones conservadas
2	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses	Sigmoiditis leve inespecifica	Colitis cronica moderada, hiperplasia linfoide, eosinofilos escasos
3	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses	Colitis inespecifica	Colitis cronica inespecifica leve difusa, eosinofilos 10xc
4	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses	Normal en toda la extensión	Celularidad normal, relaciones conservadas
5	Positivo	Negativo	Negativo	12-24 meses	Normal en toda la extensión	Celularidad normal, relaciones conservadas
6	Positivo	Positivo	Positivo	>24 meses	Normal en toda la extensión	Celularidad normal, relaciones conservadas
7	Positivo	Positivo	Positivo	>24 meses	Pancolitis ulcerativa	CUCI en fase activa
8	Positivo	Negativo	Negativo	<12 meses	Colon normal en toda su extension	Celularidad normal, relaciones conservadas
9	Positivo	Positivo	Positivo	12-24 meses	Pancolitis inespecifica	Colitis cronica moderada, hiperplasia linfoide, eosinofilos escasos
10	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses	Normal en toda la extension	Celularidad normal, relaciones conservadas
11	Positivo	Positivo	Negativo	>24 meses	Normal en toda la extension	Celularidad normal, relaciones conservadas
12	Positivo	Positivo	Positivo	>24 meses	Sigmoiditis leve inespecifica	Colitis cronica inespecifica, escasos eosinofilos
13	Positivo	Positivo	Positivo	>24 meses	Pancolitis inespecifica	Colitis cronica moderada, hiperplasia linfoide, eosinofilos escasos
14	Positivo	Negativo	Negativo	>24 meses	Colitis inespecifica generalizada, hemorroides	Colitis cronica leve difusa inespecifica, eosinofilos 10xc
15	Positivo	Positivo	Negativo	12-24 meses	Colon normal en toda la extension	Colitis cronica inespecifica leve, escasos eosinofilos

SGI: Sintomatología gastrointestinal, CUCI: Colitis Ulcerativa Crónica inespecifica.

Los diagnósticos colonoscópicos de estos 8 estudios anormales fueron: colitis inespecífica localizada (n=2), sigmoiditis inespecífica (n=2), pancolitis ulcerativa (n=1), pancolitis inespecífica (n=2), ascaridiasis con colon normal (n=1) [Gráfica. 2]. En un estudio colonoscópico, además de reportarse con sigmoiditis inespecífica, se observaron hemorroides internas [Fig. 2]. Esta última anomalía anatómica no se incluyó en el análisis puesto que no se considera una alteración propiamente de colon. No se reportó ninguna complicación inmediata ni tardía relacionada con los estudios colonoscópicos realizados a nuestros pacientes.

Gráfica 2.- Distribución de colonoscopias anormales (n=8).



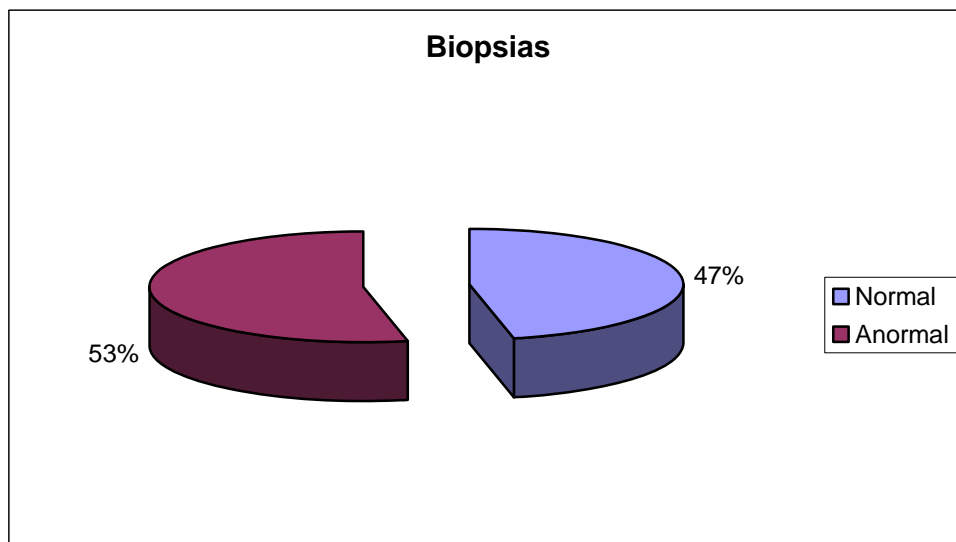
CI: Colitis inespecífica localizada, SI: Sigmoiditis inespecífica, PU: Pancolitis ulcerativa, PI: Pancolitis inespecífica.

Con relación a las biopsias, todas las muestras tomadas por colonoscopia de cada paciente, fueron objeto evaluación histológica (n=15). Se reportaron como anormales, un total de 8 resultados (53.3%), mientras que 7 pacientes (46.6%) se dieron con celularidad normal y relaciones histológicas conservadas. De estos 8 pacientes con resultados anormales, los reportes con el diagnóstico de colitis crónica inespecífica fueron 7 (87.5%) y un paciente con datos compatibles con CUCI (12.5%). Según el

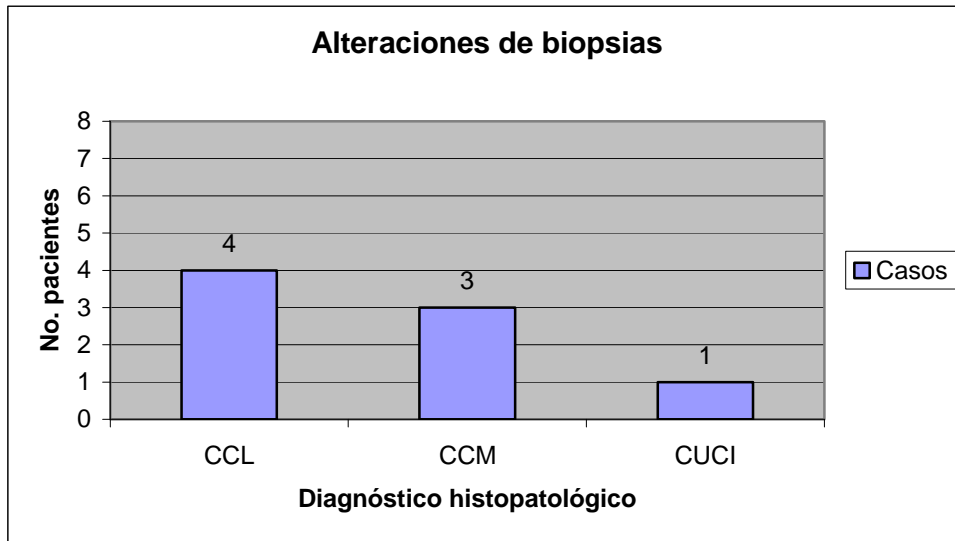
grado de inflamación de las muestras evaluadas con reporte de colitis crónica inespecífica (n=7), 4 (57.1%) correspondieron a grado leve, mientras que 3 (42.85%) se reportaron con grado de inflamación moderada.

Dentro de los pacientes con colitis crónica, 3 (42.8%) mostraron un número anormal aumentado de eosinófilos (>10xc), siendo un dato sugestivo de diagnóstico de colitis eosinofílica. De estos tres casos de colitis crónica con aumento de eosinófilos, 2 se reportaron con un grado de inflamación leve, y un solo caso con grado moderado. Este último paciente (paciente No. 13), ya contaba con el diagnóstico de colitis eosinofílica de 1 año de evolución, y se había tratado con esquemas previos de prednisona y ketotifeno orales [Tabla 2]. Las anormalidades histológicas se muestran con detalle en las gráficas 3 y 4.

Gráfica 3.- Reporte de biopsias.

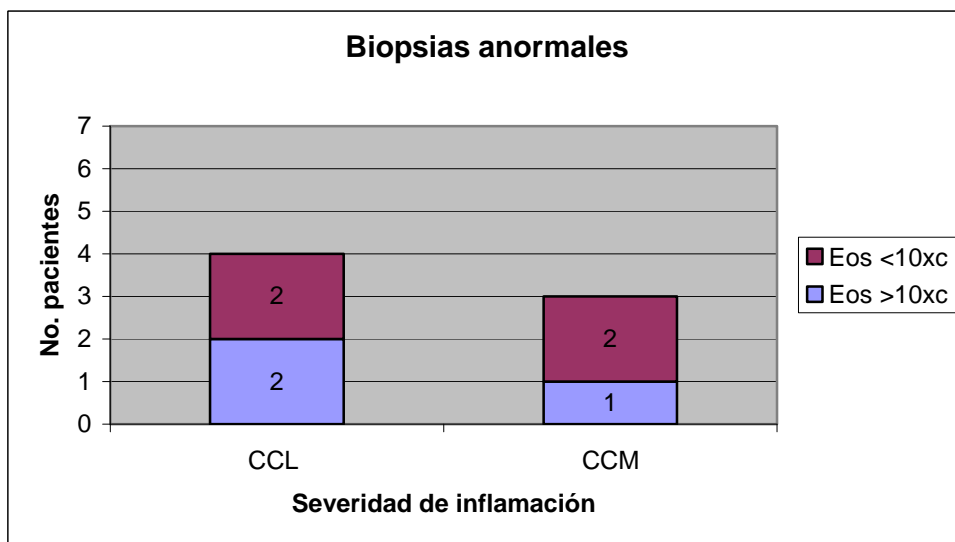


Gráfica 4.- Reporte de biopsias anormales (n=8). Diagnóstico histopatológico.



CCL: Colitis crónica leve, CCM: Colitis crónica moderada, CUCI: Colitis ulcerativa crónica inespecífica.

Gráfica 5.- Biopsias con diagnóstico histopatológico de colitis crónica inespecífica. Relación entre el grado de severidad de la inflamación y el número de eosinófilos por campo.



CCL: Colitis crónica leve, CCM: Colitis crónica moderada, Eos <10xc: Eosinófilos menos de 10 por campo, Eos >10xc: Eosinófilos mas de 10 por campo.

DISCUSION

La Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) es una entidad de base genética desconocida, y que se encuentra clasificada dentro de las deficiencias primarias de anticuerpos. Estas enfermedades del sistema inmune, son en general infrecuentes ^{1,2}, y las infecciones respiratorias por gérmenes piógenos encapsulados son la regla en la amplia mayoría de los casos. Sin embargo, recientes observaciones, han puesto de manifiesto la relativa alta frecuencia de anormalidades inherentes al sistema gastrointestinal, y que no son del todo de carácter infeccioso ^{5, 8}. Como es de esperarse, el conocimiento actual internacional sobre esta última condición, es hasta cierto punto limitado, y la amplia mayoría de estudios se basan en un número reducido de pacientes ^{7, 8, 9,10}. Este conocimiento queda aún más reducido, si se tiene en cuenta que en nuestro país no se encuentran disponibles estudios publicados relacionados al tema. El presente trabajo se diseñó en función de estas condiciones, y considerando que nuestro número de pacientes es en particular alto, la información obtenida es de especial interés para el mejor entendimiento de la comorbilidad entre la IDCV y las alteraciones gastrointestinales crónicas.

Los síntomas gastrointestinales crónicos evaluados en el presente trabajo fueron el dolor abdominal, la diarrea y el sangrado intestinal bajo. Tal sintomatología se considera prevalente en estos pacientes según estudios previos ^{5,9, 11} y según los resultados, son equiparables con nuestra población. La mayoría de los pacientes interrogados reportaron la asociación de dolor abdominal con diarrea crónica, y sólo un 33% manifestó la presencia de sangrados intestinales crónicos, adjuntos a los otros dos síntomas evaluados. El tiempo de evolución de la sintomatología gastrointestinal en más del 90% de los casos fue superior a los 2 años, y en correlación con el tiempo de evolución de la enfermedad primaria (IDCV), el tiempo de coexistencia de ambas

entidades fue mayor al 50%. Dos tercios de todos los pacientes incluidos reportaron hospitalizaciones previas, y más de la mitad de estas hospitalizaciones estuvieron relacionadas con agudizaciones de la sintomatología gastrointestinal crónica. Dos pacientes encasilladas en este grupo en particular, y con enfermedad intestinal severa, ameritaron varios internamientos con estancia intrahospitalaria prolongada.

Con respecto a las colonoscopias, se observaron resultados discrepantes. Ocho pacientes mostraron alteraciones endoscópicas identificables y 7 arrojaron datos compatibles con normalidad en toda la extensión colónica. De estos 8 estudios anormales a la visualización macroscópica, todos guardaron correlación positiva con alteraciones histopatológicas de las biopsias, identificándose 4 casos con colitis inespecífica crónica leve, 3 casos con colitis inespecífica crónica moderada y un caso con datos de colitis ulcerativa crónica inespecífica. En el mismo sentido, 3 muestras de tejido intestinal de estos pacientes, fueron reportadas con infiltrado eosinofílico, 2 con grado de inflamación leve y uno con grado moderado.

En contraparte, un solo paciente (14.2%) con reporte de colon normal a la endoscopia, expresó anormalidades en la evaluación histológica. Sin embargo, solo se reportaron alteraciones mínimas, compatibles con colitis inespecífica con grado mínimo de inflamación y sin infiltrado eosinofílico.

Como era de esperarse, se observó una correlación positiva entre las alteraciones colonoscópicas e histológicas y el tiempo de evolución y características de los síntomas gastrointestinales. En más del 80% de los pacientes con dolor abdominal y diarrea crónica de más de 2 años de evolución, se reportaron anormalidades colonoscópicas y alteraciones histológicas. En el mismo sentido, los dos pacientes con mayores alteraciones colonoscópicas e histopatológicas, reportaron la presencia de los tres síntomas crónicos evaluados (dolor abdominal, diarrea y sangrado intestinal), y el

tiempo de su evolución con tal sintomatología, fue superior a los 2 años. Estos mismos 2 pacientes, son los que refirieron el mayor número hospitalizaciones y el mayor número de días de internamiento, así como el mayor consumo de medicamentos para su tratamiento (antibióticos, antiinflamatorios, antihistamínicos).

En un solo caso se consideró infecciosa la causa de los síntomas intestinales crónicos, ya que se evidenció la presencia de *ascaris lumbricoides* en la evaluación endoscópica y los resultados histopatológicos se reportaron como normales. En el mismo sentido, los síntomas de este paciente remitieron después del tratamiento antiparasitario.

Estos hallazgos nos hacen suponer, que la gran mayoría de los casos con correlación positiva entre la sintomatología gastrointestinal crónica y las anomalías colonoscópicas e histológicas, no corresponden a enfermedad de etiología infecciosa, obedeciendo probablemente a origen autoinmune. Esta relación entre IDCV y autoinmunidad gastrointestinal, solo puede afirmarse en un solo caso, tratándose de la paciente con pancolitis ulcerativa crónica, siendo corroborada por las muestras histológicas. Otro punto que llama la atención, es la relativa alta incidencia en éste número reducido de pacientes, con datos sugestivos infiltración eosinofílica. El diagnóstico concreto de colitis eosinofílica se encuentra basado actualmente en varios criterios establecidos, dentro de los cuales figuran un número mayor de 20 eosinófilos por campo en la evaluación histopatológica. Sin embargo, debido a que tal infiltración puede estar limitada solo en 20% de los casos a la mucosa intestinal, no puede descartarse el diagnóstico en estos pacientes ¹⁶.

En un sentido estricto, existen algunas limitaciones de nuestro estudio. Al parecer, la más evidente, es el número relativamente limitado de pacientes evaluados, sin tomar en cuenta que nuestra serie de pacientes es una de las más extensas no solo a

nivel nacional, sino también de Latinoamérica. En adición, la mayor parte de los estudios publicados con relación al tema, cuenta con un número similar de pacientes a los evaluados en el presente estudio ^{5, 7, 8, 9, 10, 11}.

Otra de las limitaciones, es la inherente a la sola evaluación colonoscópica, quedando descubierta la posible participación proximal del tubo digestivo en los síntomas de los casos evaluados. Este enfoque fue dado debido a las características de la sintomatología gastrointestinal propia de nuestros pacientes, haciéndonos pensar que el sustrato anatomopatológico se encontraba en el colon, como lo constatan algunos de los estudios previos ^{8, 10, 13, 14, 15}. Sumado a esto, este estudio puede quedar de base, para futuras evaluaciones, estas enfocadas a la determinación de patología gastrointestinal alta, en los pacientes que resultaron con colonoscopias y evaluaciones histológicas de colon normales. Otras limitaciones detectadas, fueron la falta de controles de coprocultivo y coproparasitoscópicos, así como la determinación de la posibilidad de enfermedad alérgica alimentaria. Sin embargo, los objetivos planteados en el presente trabajo, escapan de estas últimas evaluaciones comentadas.

En resumen, los resultados del presente trabajo, aportan información inicial valiosa en nuestro contexto, enfocada a pacientes con el diagnóstico establecido de Inmunodeficiencia Común Variable, haciendo susceptible en el principio costo-beneficio, la valoración colonoscópica en los sujetos con síntomas gastrointestinales crónicos.

CONCLUSION

Los resultados del presente trabajo ponen de manifiesto la alta frecuencia de anomalías colonoscópicas e histológicas en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable y sintomatología gastrointestinal crónica. La correlación es francamente positiva entre estas variables; mientras más síntomas intestinales reporten y mayor sea el tiempo de evolución de éstos, más probable es que se encuentren alteraciones tanto colonoscópicas como histopatológicas. El mayor número de biopsias anormales, correspondió a colitis inespecífica, y solo un caso (14.3%) presentó erosiones y úlceras; siendo hallazgos compatibles con el diagnóstico de CUCI. En tres casos (38%) se identificaron hallazgos sugestivos de infiltración eosinofílica, siendo por mucho, un porcentaje mayor al referido en la población general.

En conclusión, la totalidad de nuestros pacientes con IDCIV tuvieron el antecedente de sintomatología gastrointestinal crónica en algún momento de la evolución de la enfermedad primaria, y más de la mitad de estos, tienen alteraciones histopatológicas de grado variable identificadas por biopsia y susceptibles de tratamiento. Este conocimiento nos será de gran utilidad en la planeación de la terapéutica y seguimiento no solo en pacientes asignados a nuestro hospital, sino también como información vital para el resto de la población afectada de esta inmunodeficiencia primaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonilla F, Bernstein L, Khan D, Ballas Z, Chinen J, Frank M, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2005; 94: 1005-1076.
2. Blanco-Quirós A, Solís-Sánchez B, Garrote-Adrados J. Common Variable Immunodeficiency. Old questions are getting clearer. *Allergol et Immunopathol* 2006; 34: 263-75.
3. Kockron C, Errante P, Barros M, Baracho G, Camargo M, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias* 2004; 76: 707-726.
4. Farrington M, Grosmaire L, Nonoyama S, Frank M, Bonilla F, Khan D, et al. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994; 91: 1099-1103.
5. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* 1999; 45: 77-81.
6. Van Zelm M, Reisel I. An antibody deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Eng J Med* 2006; 354: 1874-1877.
7. Raeiszadeh M, Kopycinski J, Paston J, Wheat W, Cool C. The T cell response to persistent herpes virus infections in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2006; 146: 234-42.
8. Byrne F, Royston D. Association of common variable immunodeficiency with atypical collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15: 1051-3.
9. Washington K, Stenzel T, Buckley H, et al. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 1240-52.

10. Strauss G, Ghishan F, Mitros F, et al. Rectosigmoidal colitis in common variable immunodeficiency disease. *Dig Dis Sci.* 1980; 25: 798-801.
11. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, Vecchione A, Tomaio T, Aiuti F. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* 1999; 45:77-81.
12. Carsetti R, Rosado M, Donnanno S. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 412-417.
13. Stack E, Washington K, Avant R, Eisen M. Cytomegalovirus enteritis in common variable immunodeficiency. *South Med J.* 2004; 97: 96-101.
14. Jones H, Peppin J, Hook H, Hamman G. Common variable immunodeficiency masquerading as Crohn's ileocolitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 151-2.
15. Byrne MF, Royston D, Patchett E. Gastrointestinal manifestations of common variable immunodeficiency diagnosed by video- and capsule endoscopy. *Endoscopy.* 2005; 37: 603-4.
16. Zuo L, Rothenberg M. Gastrointestinal Eosinophilia. *Immunol Allergy Clin N Am;* 2007; 27: 443–455.