



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS COMO
MANIFESTACIÓN INICIAL EN EL PACIENTE
PEDIÁTRICO CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN
VARIABLE”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
AGUILAR OLVERA DULCE MARÍA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
HEMATOLOGÍA PEDIATRICA**

TUTORES:

DR. ROGELIO ALEJANDRO AGUILAR PAREDES

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO

CIUDAD DE MÉXICO

2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**“ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS COMO MANIFESTACIÓN INICIAL EN
EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN
VARIABLE”**



**DR. JOSÉ NICÓLAS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS**



**DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO
ASESOR METODOLÓGICO**

ÍNDICE

Introducción	1
Marco teórico	3
1. Antecedentes	3
1.1 Definición	3
1.2 Epidemiología	3
1.3 Fisiopatogenia y genética	4
1.4 Autoinmunidad	6
1.5 Manifestaciones clínicas	10
1.5.1 Infecciones	10
1.5.2 Enfermedades autoinmunes	11
1.5.3 Citopenia autoinmunes	12
1.5.3.1 Anemia y trombocitopenia	13
1.5.4 Manifestaciones gastrointestinales	14
1.5.5 Enfermedades alérgicas	14
1.5.6 Síndrome linfoproliferativo	14
1.5.7 Enfermedad granulomatosa	15
1.5.8 Respuesta a vacunas	16
1.5.9 Malignidad	16
1.6 Diagnóstico	17
1.6.1 Diagnóstico diferencial	17
1.6.2 Laboratorio	18
1.7 Complicaciones	18
1.8 Tratamiento	19
1.8.1 Tratamiento en enfermedades inmunológicas y hematológicas	19
2. Planteamiento del problema	20

Pregunta de investigación	20
3. Justificación	21
4. Objetivos	23
5. Material y métodos	24
5.1 Clasificación de la investigación	24
5.2 Métodos	24
5.3 Tamaño de la muestra	24
5.4 Criterios de Inclusión	25
5.5 Criterios de Eliminación	25
5.6 Ubicación del estudio	25
5.7 Variables	26
5.8 Análisis estadístico e interpretación de los datos	30
6. Consideraciones éticas	30
7. Resultados	31
8. Discusión	41
9. Conclusión	47
10. Referencias bibliográficas	48

Introducción

La Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) comprende el grupo mayor de inmunodeficiencias primarias sintomáticas, clínicamente relevantes en el paciente pediátrico y de origen desconocido. Es una inmunodeficiencia muy heterogénea con complejidad variable. Su defecto principal es la falla en la diferenciación de linfocitos B (LB), pero también con alteraciones en la población de células T (LT) y de células dendríticas (CD). Por su relativa prevalencia y diferentes formas de presentación es un defecto inmune de gran importancia clínica. Se presenta en un 20 % en menores de 20 años con dos picos en la niñez y adolescencia. Su diagnóstico temprano es imprescindible, ya que el inadecuado tratamiento de sus complicaciones puede ocasionar lesiones irreversibles. La forma de presentación más común es a través de infecciones bacterianas severas, recurrentes y a veces crónicas, principalmente de membranas mucosas del tracto gastrointestinal (TGI) y tracto respiratorio (TR). Las infecciones pueden ser esporádicas y las oportunistas son raras, que cuando se presentan, debe sospecharse un defecto combinado. Es un trastorno clínico e inmunológicamente heterogéneo que presenta enfermedades autoinmunes (AI) en un 25 a 50% de los casos, siendo las citopenias la manifestación más común. Esta paradoja de Autoinmunidad e Inmunodeficiencia en el mismo individuo, en realidad son las dos caras diferentes de una misma moneda, que reflejan la disregulación inmune, pero interconectadas.

Dentro de las anormalidades hematológicas autoinmunes, las citopenias son las manifestaciones más comúnmente identificadas. El 30% de los pacientes con IDCV se presentan inicialmente con una enfermedad autoinmune. Los estudios de cohorte en Estados Unidos de Norteamérica y Francia reportan a la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) en un 13%, Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA) en 7%, neutropenia en 3.5%. Otras enfermedades como Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) en 3.6%, vitíligo en 3.9%, tiroiditis autoinmune y Diabetes Mellitus tipo I en 3.5% y Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en menos del 1%.

La IDCV presenta también complicaciones inflamatorias, granulomatosas, linfoproliferativas mono o policlonales e incluso el desarrollo de neoplasias. La primera manifestación es esplenomegalia y linfadenopatías difusas (40 -50%). Hasta en un 10% de los casos se asocia con linfoma, de los cuales la estirpe más frecuente es el Linfoma Hodgkin de células B. Dentro de las neoplasias identificadas el carcinoma gástrico es el más común y a su vez vinculado con infecciones por el Virus de Epstein Barr, Citomegalovirus y Helicobacter Pilory. El riesgo para el desarrollo de neoplasias en este grupo de pacientes, se ha reportado hasta 30 veces más en relación a la población general, sin conocerse del todo las bases genéticas involucradas.

Es de interés el estudio de la interacción entre el sistema inmune, el mecanismo de defecto molecular en pacientes con IDCV puede llegar a contribuir.

MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición

La inmunodeficiencia común variable es una inmunodeficiencia primaria, que puede presentarse con múltiples fenotipos clínicos, se caracteriza por una falla en la producción de anticuerpos. Se caracteriza por la deficiencia en la síntesis de las inmunoglobulinas (Ig) que se expresa con bajos niveles de concentración sérica de inmunoglobulina G (IgG) con dos desviaciones standard por debajo de la media para la edad, con disminución de inmunoglobulina A (IgA) y/o inmunoglobulina (IgM), y reducción o ausencia en la producción de anticuerpos (ATC) específicos a vacunas proteicas y con carbohidratos, habiendo excluido otras causas de hipogammaglobulinemia.¹

1.2 Epidemiología

La incidencia de la IDCV se ha calculado en alrededor de 1:25,000 a 1:75,000 nacidos vivos en las diferentes series de pacientes publicadas. Se han descritos dos picos de inicio de la enfermedad, de 1 a 5 años y de 16 a 20 años de edad. No existe predominio de género. La mayoría de los pacientes con IDCV son caucásicos (50-70%), un menor porcentaje mestizos (20%) y raros son los afectados de origen afroamericano (2%). En una cohorte iraní de 65 pacientes diagnosticados entre 24 y 537 meses de edad, encontraron que la supervivencia global a cinco años es de 60%.⁶ En un estudio realizado por Llobet, en una cohorte de 16 niños entre siete meses y 16 años, encontraron que 60-69% fueron hombres. La edad de diagnóstico osciló entre siete meses y 15 años y la edad media de diagnóstico, 7.5 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento osciló entre dos y 112 meses siendo la media de 45 meses. En los Estados Unidos de América se reporta un retraso en el diagnóstico de entre cinco a seis años, mientras que en Europa es de alrededor de cuatro años.²

En el Instituto Nacional de Pediatría en 1983. Se realizó un estudio en el que siete fueron hombres y dos mujeres, la edad promedio de inicio de infecciones fue a los 4.3 años, la edad del diagnóstico fue en promedio a los 10.3 años, lo que se traduce en un retraso diagnóstico de seis años. Las infecciones más frecuentes fueron sinusitis, neumonía, otitis y gastroenteritis. Los agentes infecciosos aislados fueron, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridians*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Candida albicans*. Otras infecciones menos frecuentes fueron meningitis, sepsis, endocarditis y estomatitis. En dos pacientes diferentes se observó autoinmunidad manifestada como PTI y vitiligo. Dentro de las complicaciones, 44% tuvieron bronquiectasias. El nivel promedio de IgG fue 191(8.26-496) mg/dL, IgM 25.6 (1.9-160) mg/dL, IgA 24.4 (0.41-100) mg/dL. A todos se les administra gammaglobulina intravenosa mensual. Un paciente murió por sepsis y el resto ha sido seguido hasta los 18 años de edad.³

1.3 Fisiopatogenia y Genética

Debido a la naturaleza polimórfica de esta enfermedad, ha sido difícil catalogarla en un patrón de transmisión hereditario específico, ya que la mayoría de los casos son esporádicos. Sólo en 10 a 15% de los casos se identifica un patrón de herencia definido.⁴ Se han encontrado algunos datos que apoyan la presencia de factores hereditarios como son las familias con varios miembros afectados con IDCV o con deficiencia exclusiva de IgA, o los pacientes que debutan con deficiencia de IgA y evolucionan con el tiempo a IDCV.⁵

El defecto responsable de la IDCV está localizado en la fase terminal de la maduración del linfocito B, y afecta la producción de anticuerpos producidos por las células plasmáticas o el cambio de isotipo de IgM a IgG. La alteración es generalmente intrínseca a la población de LB aunque en algunos casos la función reguladora de las LT puede estar afectada. A la fecha, se han encontrado mutaciones de 5 genes en pacientes con IDCV como son: TACI (Transmembrana activator and CAML interactor) o TNFRSF13B (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13B), ICOS (Inducible T-cell costimulator) BAFF-R (B cell activating factor receptor) o TNFRSF13C (Tumor necrosis factor receptor

superfamily, member 13C), BAFF (B cell activating factor) (tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C), CD19,2 y recientemente en MSH5. ⁶

Más del 90% de los casos no tienen un diagnóstico molecular definido u otra explicación causal. La mayoría son esporádicos y sólo el 10 a 20 % tiene una historia familiar positiva con una herencia autosómica dominante en la mayoría de estos. En algunas familias se observan individuos con deficiencia de IgA sérica (DslgA) o formas intermedias entre DslgA/IDCV y otros progresan de DslgA a IDCV indicando una predisposición genética. El análisis de familias y de múltiples casos con IDCV/DslgA revelan posibles locus genéticos en el Cromosoma 4q, Cromosoma 6 y Cromosoma 6q y estudios de arreglos genotípicos por SNP muestran una fuerte asociación con la región Antígeno leucocitario Humano (HLA). La heterogeneidad y complejidad de la IDCV ha renovado los esfuerzos para identificar el defecto genético causal, así como la correlación del inmunofenotipo con el fenotipo clínico. Se han descrito defectos monogénicos asociados con la deficiencia de ATC en un pequeño subset de IDCV, o en pacientes con hipogammaglobulinemia o algunas familias con historia de consanguinidad. Estos defectos genéticos incluyen mutaciones o polimorfismos de genes como TNFRSF13B, TACI, activador de transmembrana e interactor del ligando de ciclofilina Ca modulada, CD19, ICOS (coestimulador inducible), TNFRSF13C, BAFF-R, CD81, CD20, MSH5, CD21 and LRBA (lipopolysaccharide response beige-like anchor protein). Sin embargo estos defectos genéticos únicos asociados a las complicaciones clínicas se han encontrado en un pequeño porcentaje de IDCV (3%), aumentando la posibilidad de defectos oligo o poligénicos en la mayoría. El estudio de asociación genómica en 363 pacientes con IDCV reveló que las variaciones del número de copias (CNV), incluyendo delección o duplicación de genes estaban presentes y llevó a la identificación de varios genes nóveles que juegan un rol importante en la regulación inmunológica de la auto-tolerancia y la respuesta inmune que llevan al fenotipo asociado.

1.4 Autoinmunidad

La IDCV constituye una plétora de anomalías fenotípicas y funcionales en el sistema inmune adaptivo e innato que impiden un mapeo definitivo de todas las vías inmunopatogénicas y basado en los defectos más comunes halladas en los LT y LB del sistema inmune adaptivo han sido introducidas diferentes formas de clasificación. La diferenciación y supervivencia de las células Th17 es fundamental en la diferenciación B y recientes estudios han demostrado una disminución de la célula Th 17 y la síntesis de sus citoquinas, que son un subconjunto de las CD4+ helper T que producen preferencialmente Interleucina 17A, Interleucina 17F, Interleucina 22 e interleucina 21, necesarias para la defensa contra infecciones micóticas y bacterias extracelulares, cumpliendo un rol en las enfermedades inflamatorias. La patología B se caracteriza por disminución del número de B periféricas en el 40 a 50 % de los casos que es el resultado de la falta de diferenciación B terminal de linfocitos de memoria B (LM B) y células plasmáticas (CP), con depleción de CP en órganos linfoides (intestino, ganglios y MO). Solo el 10% tienen severa reducción o ausencia de LM B, con progresión más severa, pero otros pacientes tienen aumento de células B, asociados con infiltración linfocítica policlonal y fenómenos de AI. Se han encontrado subgrupos con alteraciones en la activación B que es gatillada por la estimulación del receptor-B, CD40, citoquinas y un patrón de receptores de reconocimiento como los Toll-símil (TLRs). La reducción de LM B se observa en el 80 a 90 % de los casos, hallazgo que no es específico y no es considerado como criterio diagnóstico, pero útil para clasificarla en grupos clínicos e inmunológicamente homogéneos. La clasificación de “Friburgo” y la de “Paris” distinguen 3 subgrupos basado en los LM B identificando subtipos clínicos, regímenes terapéuticos adaptados con vacunas, previniendo ciertas complicaciones y sirviendo de modelos de estudio para la investigación patogénica.

Cuadro 3. Clasificación de los pacientes con IDCV según las clasificaciones de Freiburg, París y la Euroclass		
Clasificación Freiburg	Clasificación París	Clasificación Euroclass
<p>Grupo I: incluye pacientes con < 0.4 % células B CD27+ IgD- (células B de memoria con cambio de isotipo) de los linfocitos totales.</p> <p><i>Tipo Ia:</i> > 20 % de las células B CD19+, CD21 bajo. (Se asocia con esplenomegalia y procesos autoinmunes).</p> <p><i>Tipo Ib:</i> < 20 % de las células B CD19+, CD21 bajo.</p> <p>Grupo II: Incluye pacientes con > 0.4 % de células B CD27+ IgD- (células B de memoria con cambio de isotipo) de los linfocitos totales.</p> <p>Grupo III: incluye pacientes con < 1 % de células B.</p>	<p>Grupo BM0: pacientes con menos 11 % de células B de memoria (CD27+), tanto células B con cambio y sin cambio de isotipo (se asocia a pacientes con manifestaciones linfoproliferativas, esplenomegalias, enfermedad granulomatosa y autoinmunidad).</p> <p>Grupo BM1: pacientes con < 8 % de células B de memoria (con cambio de isotipo (CD27+ IgD+); con porcentaje normal o incrementado de las células B de memoria sin cambio de isotipo (CD27+; IgD+) (se asocia a pacientes con manifestaciones linfoproliferativas, enfermedad granulomatosa y autoinmunidad).</p> <p>Grupo BM2: pacientes con células B de memoria de ambos tipos (células B de memoria con cambio de isotipo, CD27+IgD- y células B de memoria sin cambio de isotipo células B CD27+IgD+) en una proporción igual a la de la población general</p>	<p>A. Tipo B-: < 1 % de células B circulantes</p> <p>B. Tipo B+: > 1 % de células B circulantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. CD21 bajo: > 10 % de células B CD21 bajo • <i>1a. smB+:</i> > 2 % de CD27+IgD- IgM- (células B con cambio de isotipo) • <i>1b. smB-:</i> < 2 % de CD27+IgD- IgM- (células B con cambio de isotipo) (se asocia con alta incidencia de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa). • <i>1bi: TrHi:</i> > 9% de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales) (asociado con linfadenopatías) • <i>1bii: TrNor:</i> < 9 % de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales). • 2. CD21 bajo: < 10 % de células B CD21 Bajo • <i>2a. smB+:</i> > 2 % de CD27+IgD- IgM- (células B con cambio de isotipo) (menor incidencia de enfermedad granulomatosa que otras subclases). • <i>2b. smB-:</i> < 2 % de CD27+IgD- IgM- (células B con cambio de isotipo) (se asocia con alta incidencia de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa). • <i>2bi: TrHi:</i> > 9 % de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales) (asociado con linfadenopatías) • <i>2bii: TrNor:</i> < 9 % de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales)

Cuadro1. Clasificación de los pacientes con IDCV

Las alteraciones en las células T comprende: reducción del número total de CD4+, de CD45ra, células T regulatorias como CD25+FOXP3+CD4+ , expansión de células B CD21 bajas (subset de LB anérgicos, con señalización defectuosa y capacidad de hacer “homing” en sitios de inflamación) y de LT CD8+ indicativos de activación crónica, asociados a disturbios en la producción de CK, menor número de LM B y diferente curso clínico con infecciones por citomegalovirus (CMV) recurrentes o crónicas, expansión de linfocitos granulares grandes policlonales en combinación con esplenomegalia. El grupo francés DEFI describe un subgrupo con insuficiencia T relevante denominado LOCID (inmuno deficiencia combinada de comienzo tardío) presentando T CD4+ menor de 200/ul, con síntomas GI, esplenomegalia y linfoma, son más enfermos y requieren terapia más intensiva. Pueden producirse infiltrados nodulares T en MO con significativa correlación con esplenomegalia. Las citopenias se presentan previas, simultáneas o posteriores al diagnóstico, asociadas con bajo número de LM B (CD19+/CD27+, IgD -), bajo número de T regulatorias, expansión de LB CD21low activados, que contienen una alta proporción de clones reactivos, sugiriendo un disturbio en la selección del

repertorio B. Varios modelos animales han demostrado alteraciones en la maquinaria de señalización y en el balance de receptores co-estimulatorios/co-inhibitorios que determina la selección de los clones B AI. La señalización de FcγRIIB inhibe la activación de células B, induce la apoptosis de las CP y la producción de ATC, y además induce una falta de inhibición de los monocitos/macrófagos gatillando respuestas inflamatorias y formación de granulomas. Este receptor inhibitorio juega un rol crucial en el mantenimiento de la tolerancia humoral, por eso la administración de Ig reduce los brotes de citopenias. La mayoría de los pacientes tienen niveles elevados de BAFF (factor activador del LB) que es un biomarcador producido por monocitos y CD que es un factor de proliferación y supervivencia B crítico, anormalmente aumentados en el contexto de AI y especialmente en enfermedades reumáticas. Esta sobre-expresión BAFF produce un aumento de la supervivencia de B autoreactivas gatillando AI, y que podría además sostener la expansión CD21 (aumentadas en LES, AIJ, Crioglobulinemia, etc) de todas las mutaciones genéticas asociadas a IDCV, pero no ha sido demostrado siempre su correlación con la incidencia de AI, como también la deficiencia de TACI, que es la manifestación más común en AI y podría contribuir a la supervivencia de células autorreactivas. La disminución de las señales TCR interfieren en la selección negativa con un fuerte impacto en las señales de tolerancia impidiendo potencialmente la generación de T reg. La AI es un aspecto clínico prominente de IDCV con disturbios en la homeostasis y selección de LB y LT, señales alteradas del receptor antigénico, aumento de los niveles de BAFF y alteración de la señalización TLR, aumentando la producción de ATC. Sin embargo mecanismos patogénicos a nivel molecular no han sido identificados. El desarrollo de LB reactivos está regulado vía central y periférica y habría una falla en ambos mecanismos resultando en un proceso de selección negativa, previo a la maduración (hipermutación somática) o comprometidas en CM B/CP en órganos linfoides secundarios.^{7,8}

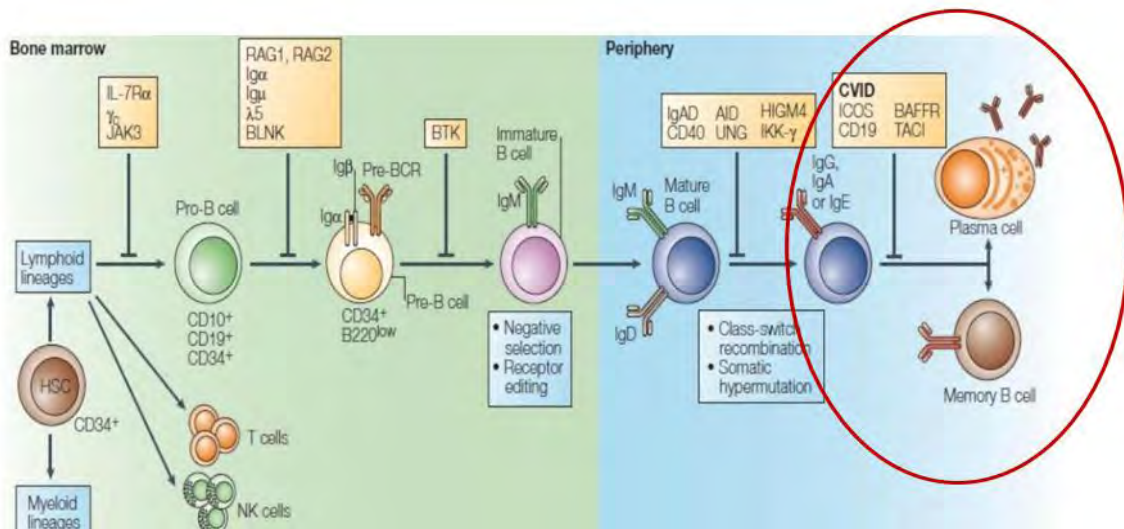


Imagen 1. Fisopatología de IDCV

Cuadro 4.1. Manifestaciones clínicas de los defectos en los genes asociados a la IDCV: patrón de herencia autosómica recesiva														
Gen	Expresión en proteína	Herencia	Inicio de síntomas	Manifestaciones clínicas										
				IVR	IGI	Diarrea crónica	IO	Autoinmunidad	EPM	HPM	BQT	HLB	MG	
Defectos con patrón de herencia autosómica recesiva (AR)														
<i>ICOS</i>	Ausente	AR	Infancia a edad adulta	Sí	Sí	No	Sí	Citopenia autoinmune, enfermedad reumática, enfermedad inflamatoria crónica	enfermedad intestinal	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>TNFRSF13B (TACI)</i>	Casi siempre normal	MA, BA	Primera infancia a edad adulta	Sí	Sí	No	No	Citopenia autoinmune, enfermedad reumática, enfermedad inflamatoria crónica	enfermedad intestinal	Sí (esplenectomía)	No	Sí	Sí	Sí
<i>TNFRSF13C (BAFFR)</i>	Casi siempre normal	MA, BM	Infancia a edad adulta tardía	Sí	Sí	Sí	No	Citopenias autoinmune, enfermedad inflamatoria crónica	enfermedad intestinal	No	No	Sí	Sí	No
<i>CD19</i>	Baja o ausente	AR	Primera infancia	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No
<i>CD81</i>	Ausente	AR	Infancia	Sí	No	No	No	Trombocitopenia autoinmune	No	No	No	No	No	No
<i>CR2 (CD21)</i>	Ausente	AR	Primera infancia	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No	No
<i>MS4A1 (CD20)</i>	Ausente	AR	Infancia	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
<i>TNFRSF7 (CD27)</i>	Baja o ausente	AR	Infancia	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
<i>LRBA</i>	Baja o ausente	AR	Infancia	Sí	Sí	No	Sí	Enfermedad intestinal inflamatoria crónica severa, diabetes mellitus tipo 1	enfermedad autoinmune,	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>PRKCD</i>	Baja o ausente	AR	Primera infancia	Sí	Sí	No	Sí	Características parecidas a eritematoso sistémico	lupus	Sí	Sí	No	Sí	No
<i>RAC2</i>	Ausente	AR	Infancia	Sí	No	No	No	Endocrinopatía autoinmune	No	No	No	Sí	Sí	Sí

IVR, infección de vías respiratorias; IGI, infección gastrointestinal; IO, infecciones oportunistas; EPM, esplenomegalia; HPM, hepatomegalia; BQT, linfocitopenia de células T; HLB, linfocitopenia de células B; MG, mononucleosis infecciosa; MA, mialgia; BA, bialélica; AR, autosómica recesiva; EBV, virus de Epstein-Barr; HLH, linfocitopenia hemofagocítica; CMV, citomegalovirus

Cuadro 2. Manifestaciones Clínicas de los genes asociados a la IDCV

Otras complicaciones que resultan de la desregulación inmune en IDCV incluyen enfermedades autoinmunes, en su mayoría inmunes PTI, anemia hemolítica autoinmune, o ambos (síndrome de Evans) o más raramente, neutropenia autoinmune

Este grupo de pacientes también es probable que tengan muy pocos isotipos cambiaron las células B de memoria en la sangre periférica.³⁶ Como hemos encontrado que ocurren más episodios de episodios recurrentes de PTI y AHAI antes de que se inicie el tratamiento de reemplazo de Ig que después, Ig en estas dosis pueden ejercer un efecto protector. Mayores dosis de Ig (1 g / kg de peso corporal) administrado semanalmente durante un breve período de tiempo puede usarse para complementa la terapia basal si la enfermedad autoinmune persiste. Esteroides (1 g de metilprednisolona) seguidos de dosis moderada de esteroides orales disminuidos durante varias semanas o más también a menudo resuelve PTI Y AHAI.

Otras enfermedades autoinmunes también ocurren en CVID, incluyendo perniciosa anemia, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, vasculitis, tiroiditis, alopecia, vitíligo, hepatitis, uveítis de cirrosis biliar primaria, síndrome de Sicca y lupus eritematoso sistémico; el tratamiento para estos es la terapia estándar.

1.5 Manifestaciones Clínicas.

Las formas de evolución asociada a infecciones son en general de más fácil diagnóstico, pero el fenotipo clínico de la enfermedad divide a los pacientes en dos grupos principales: aquellos con historia de infección y aquellos que además tienen una variedad de complicaciones AI e inflamatorias; este último grupo con mayor dificultad de tratamiento porque necesitan inmunosupresión. El estudio ESID de 334 pacientes seguidos por 25.5 años mostró que el 71% tuvo una o más complicaciones AI e inflamatorias y el 68 % en el US Group de 476 pacientes.⁹

1.5.1 Infecciones

Entre las manifestaciones clínicas destacan la presencia de infecciones recurrentes (86%).⁵ Las más frecuentes son a nivel respiratorio (57 a 81%) y

gastrointestinal (57 a 77%), asociándose ambas en muchos casos.^{6,7} Dentro de las infecciones respiratorias se ha reportado otitis media (63%), neumonía (85%) y sinusitis (66%).⁸ Los agentes patógenos aislados han sido principalmente bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* (30%) y *Hemophilus influenzae*. Se ha descrito además una susceptibilidad a *Mycoplasma* en estos pacientes.^{9,10} Además, en diferentes estudios clínicos internacionales se ha reportado una mayor susceptibilidad a cursar con infecciones en otros órganos. Los porcentajes descritos son variables, infecciones cutáneas (26%), conjuntivitis (19%), meningitis (9 - 25%), sepsis (2-16%), pielonefritis(12%), mastoiditis (10%), osteomielitis (2%), artritis séptica (3%) y celulitis periorbital (3%). En el caso de que los pacientes no sean diagnosticados y tratados de manera oportuna y adecuada, las infecciones pulmonares de repetición conducen a la aparición de bronquiectasias (31-34%) y bronquitis crónica (31%).¹¹ Ambas predisponen a padecer infecciones graves por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las infecciones del tubo digestivo ocupan el segundo lugar después de las infecciones pulmonares. Los agentes infecciosos a este nivel son *Campylobacter jejuni*, Rotavirus y *Giardia lamblia*, siendo este último más frecuente en casos de diarrea (50%).¹² Las infecciones virales no son frecuentes, pero se han reportado algunas infecciones por virus del herpes zoster, citomegalovirus y hepatitis C.^{8,9,10} En los pacientes con IDCV, la infección por herpes virus tipo 8 se ha asociado a la presencia de síndromes linfoproliferativos.^{11,12} Se han reportado también infecciones por agentes oportunistas como citomegalovirus, *Pneumocystis jiroveci*, micobacterias atípicas y *Cryptococcus*.¹²

1.5.2 Enfermedades autoinmunes

La asociación con enfermedad autoinmune en IDCV se ha reportado en 15 a 31% de los pacientes, el sexo femenino se ve más afectado que el sexo masculino. Las manifestaciones más frecuentes son la púrpura trombocitopénica y la anemia hemolítica autoinmune (5-16%). Algunos pacientes debutan con estos síndromes como primera manifestación de IDCV. Otras alteraciones autoinmunes informadas

con menor frecuencia son la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, hiper e hipoparatiroidismo, anemia perniciosa, anemia aplásica, alopecia areata, psoriasis, hepatitis autoinmune, vitiligo, cirrosis biliar primaria, enfermedad celíaca, diabetes mellitus insulino-dependiente y presencia de anticuerpos anti-IgA circulantes.^{2,5,7}

1.5.3 Citopenias Autoinmunes.

Todas estas alteraciones en las poblaciones B y T, tiene como complicaciones AI más comunes: PTI (10- 12%), AHAI (5-7%), Leucopenia AI, Tiroiditis AI, Anemia Perniciosa, Vitiligo, Alopecia, Psoriasis, AR, LES. Su tratamiento es idéntico al de las enfermedades AI sin hipogammaglobulinemia. ¹³

Ha sido demostrada una clara superposición clínica e inmunológica entre la IDCV, el síndrome de Evans y el síndrome proliferativo autoinmune (ALPS). La presencia de linfocitosis monoclonal B y linfoproliferativos benignos (40-50%), están a menudo asociados con esplenomegalia y linfadenopatía local o difusa (10-20%) con hiperplasia folicular e inflamación granulomatosa. El desarrollo de linfomas no Hodgkin, son generalmente de tipo B extranodales (EN), incluyendo Linfomas de Zona Marginal, principalmente de tipo MALT y Linfomas B rico en células T, con mayor frecuencia en mujeres, entre la 4ª a 6ª década de la vida y Epstein Barr negativos, a diferencia de las inmunodeficiencias congénitas. Cáncer Hay un aumento en cinco veces de la frecuencia de cáncer (31,5% linfomas), con aumento del riesgo de cáncer gástrico (Inmunodeficiencia + gastritis crónica por HP) y un aumento de la radiosensibilidad (> frecuencia de tumores).¹⁴

La Inmunodeficiencia común variable es una rareza con alta variabilidad clínica, con infecciones, granulomas inflamatorios y alteraciones hematológicas autoinmunes, existiendo un retraso en el diagnóstico de 4 a 9 años. Es reportada su asociación con alteraciones hematológicas autoinmunes como presentación inicial, condicionando un reto para su diagnóstico. El desconocimiento de la enfermedad explica la falta de diagnóstico oportuno y las complicaciones severas de los pacientes que logran sobrevivir. ¹⁵

1.5.3.1 Anemia y trombocitopenia

Autoinmunidad de las células sanguíneas que afecta tanto a las plaquetas como a los glóbulos rojos, ya sea de forma independiente o simultáneamente, es la complicación autoinmune más frecuente en IDCV. ¹⁴

La neutropenia autoinmune también puede ocurrir aunque con menos frecuencia. Entre 10% y el 20% de los pacientes tienen citopenia autoinmune; entre estos pacientes, la citopenia frecuentemente es la primera pista para el diagnóstico de IDCV. La citopenia se asocia con frecuencia con esplenomegalia, que probablemente sea la causa de citopenia en algunos, pero también puede existir en ausencia de esplenomegalia. Se diagnostica citopenia autoinmune de la misma manera en pacientes con IDCV que en pacientes no inmunodeficientes.¹

Existen datos limitados sobre el tratamiento adecuado de la citopenia autoinmune en IDCV, en parte debido al pequeño número de pacientes y también porque la mayoría de los pacientes presentan con PTI antes de ser diagnosticado con IDCV. Como resultado, el tratamiento con citopenia autoinmune es similar al tratamiento de pacientes sin IDCV; pero debería considerarse el hecho de que los pacientes ya ha aumentado la susceptibilidad a la infección. Inicio del reemplazo de inmunoglobulinas no parece resolver PTI; sin embargo, es importante garantizar un reemplazo adecuado porque los tratamientos con PTI son potencialmente inmunosupresores. El tratamiento inicial de PTI consiste en un tratamiento prolongado con corticosteroides orales. Si el corticosteroide se cree que es ineficaz, se puede evaluar una dosis alta de GGIV, aunque muchos pacientes permanecen refractarios. Si la condición permanece refractaria, se puede considerar el rituximab como tratamiento de segunda línea. El Tratamiento con rituximab a dosis estándar en un estudio retrospectivo logró una respuesta duradera en el 50% de los pacientes con citopenia refractaria. El fenotipado de células B debe realizarse antes del inicio de rituximab.¹⁶

Los inmunomoduladores y la esplenectomía están reservados como último recurso en pacientes que han fallado todas las otras terapias, y generalmente están desfavorecidas debido al riesgo de infección subsecuente. El tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune es idéntico a PTI; aunque la respuesta a dosis altas de GGIV es menor en AHA1 y recaída debe ser anticipada.¹⁷

1.5.4 Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales están presentes en 50% de los casos con IDVC. Las más frecuentes son diarrea crónica y malabsorción intestinal.² Otros síndromes descritos han sido enfermedad inflamatoria intestinal, esprúe celíaco, linfangiectasia intestinal, enfermedad de Hirschsprung, hepatitis crónica, hepatitis aguda, quiste hepático y obstrucción de vías biliares. La biopsia intestinal de los pacientes con IDCV muestra atrofia de vellosidades junto con infiltración linfocitaria de la lámina propia (hiperplasia nodular linfoide).^{12,13,14}

1.5.5 Enfermedades alérgicas

La IDCV se ha asociado a rinitis alérgica, asma, urticaria, eccema, alergia a medicamentos y anafilaxia.¹⁵

1.5.6 Síndrome linfoproliferativo

Los pacientes con IDCV presentan un síndrome linfoproliferativo, que se manifiesta con granulomas multisistémicos y son una causa de incremento de la morbimortalidad. El pulmón es el órgano que se afecta con mayor frecuencia y severidad clínica. El hígado, ganglios linfáticos, riñón, médula ósea, cerebro, piel, bazo y tracto gastrointestinal pueden también estar involucrados y tener infiltrados por células inflamatorias. Clínicamente, los pacientes pueden presentar hepatoesplenomegalia y adenomegalias. También han sido descritos como cuadros parecidos a sarcoidosis, especialmente cuando se localizan en pulmón. La presencia de granulomas se observa en 10 a 22% de los pacientes y la edad de presentación es entre los 18 y 34 años. Aunque los granulomas son más frecuentes en los adultos, un tercio de los pacientes pediátricos pueden

presentarlos e incluso pueden ser el primer dato clínico de IDCV. Esta complicación se asocia con un retraso en el diagnóstico de la inmunodeficiencia y una disminución en la supervivencia. La prevalencia de autoinmunidad, particularmente anemia hemolítica autoinmune, es mayor (> 50%) en pacientes con IDCV y granulomas.^{15,16}

1.5.7 Enfermedad Granulomatosa

La aparición de enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa (10-20%), de causa desconocida y multifactorial, implica un peor pronóstico que otras IDCV. Se producen granulomas no caseosos (8-20%), que remedian la sarcoidosis por el compromiso en hígado, piel, bazo, MO, TGI, cerebro y riñón (con esa frecuencia), pero también en cualquier tejido, donde nunca se encuentran gérmenes. Es una forma inusual de reacción inflamatoria con mayor predisposición a la aparición de fenómenos AI, sugiriendo patogénesis compartida y es la manifestación pulmonar de una enfermedad multiproliferativa sistémica generalizada, con enfermedad granulomatosa e infiltración intersticial linfocitaria (LIP, bronquiolitis folicular, y/o hiperplasia linfoide), que evoluciona a una lesión pulmonar restrictiva con temprana mortalidad. El diagnóstico es anatomopatológico, la terapia óptima desconocida y a menudo asociada con esplenomegalia, adenopatías, citopenias AI, enfermedad hepática y GI, con tendencia al desarrollo de linfomas. Los pacientes con granulomas o AI tiene una significativa deficiencia del isotipo de switched CM B, esa profunda falta de maduración B está asociada también a defectos T, incluyendo la expansión de CD8+T y falta de CD4+T con respuesta proliferativa T defectuosa, en un medio ambiente genético, celular y de citoquinas que producen la formación de granulomas. Complicaciones hepáticas y gastrointestinales El 43% de los pacientes tienen hepatograma anormal, especialmente el aumento de la fosfatasa alcalina; de estos, el 30% tiene hiperplasia nodular regenerativa que lleva a hipertensión portal y colestasis. También se ha observado el desarrollo de cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune con hipertransaminasemia persistente, de causa desconocida, con

leves cambios periportales o granulomas. La Hepatitis C fue una vieja complicación de las infusiones IV de inmunoglobulina humana. La diarrea puede ser tipo sprue o sanguinolenta como la enfermedad inflamatoria intestinal. La atrofia vellosa de la IDCV no es gluten sensible, y la lesión de tipo Crohn o colitis ulcerosa es muy semejante. La hiperplasia nodular linfoide se produce en el duodeno e íleon, puede ser asintomática o asociada a diarrea. Linfoproliferativos Puede haber una expansión generalizada del tejido linfoide, con extensión a otros órganos (hígado, pulmón) y crecimiento de adenopatías cervicales, mediastinales, y a veces abdominales, con esplenomegalia (30 %), en ocasiones masiva.¹⁷

1.5.8 Respuesta a vacunas

Los pacientes con IDCV presentan una pobre respuesta a vacunas de antígenos polisacáridos y proteicos. Rezaei, en un estudio de 25 pacientes con IDCV, encontraron falta de títulos protectores posterior a la vacunación con la vacuna de meningococo. Los pacientes tuvieron mayor predisposición a infecciones a nivel pulmonar por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* a nivel pulmonar y a desarrollar bronquiectasias.^{17,18}

1.5.9 Malignidad

La malignidad es un evento ocasional en IDCV y es una causa importante de mortalidad temprana. Más del 20% de los pacientes adultos con IDCV desarrollan alguna forma de cáncer, esto es menos frecuente en pacientes pediátricos. La forma más común es el linfoma, pero los cánceres no hematopoyéticos han sido informados. Los primeros estudios indicaron un riesgo 33 veces mayor de presentar linfoma o cáncer gástrico en pacientes con CVID110; Sin embargo, estudios más recientes han identificado solo un riesgo modestamente aumentado de linfoma.¹⁹

Existe mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas y sólidas (mama, próstata, ovario, piel y colon). La linfoproliferación maligna en pacientes con inmunodeficiencias primarias puede estar relacionada a la infección por virus Epstein Barr, defectos en la regulación inmune o inestabilidad genética.¹⁸

1.6 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para la IDCV han sido descritos por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID). El diagnóstico probable de paciente de cualquier género con disminución importante de IgG (al menos 2 DS por debajo de la media para la edad) y disminución importante de al menos uno de los isotipos IgM o IgA, y que cumpla los siguientes tres criterios:

- Inicio de la inmunodeficiencia después de los dos años de edad.
- Ausencia de isohemaglutininas y pobre respuesta a vacunas.
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia

Cuadro 1. Criterios diagnósticos en la IDCV

Paciente masculino o femenino que tienen una marcada disminución de IgG (al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad) y de al menos uno de los isotipos IgM o IgA. Cumple todos los siguientes criterios:

1. El inicio de los síntomas de la inmunodeficiencia se da después de los dos años de edad
2. Ausencia de isohemaglutininas o pobre respuesta a vacunas
3. Definir otras causas de hipogammaglobulinemias

Inducida por fármacos

- Agentes antipalúdicos, captopril, carbamacepina, glucocorticoides, fenclofenaco, sales de oro, penicilamina, fenitoina, sulfasalazina

Enfermedades genéticas

- Ataxia telangiectasia
- Defectos en la combinación del cambio de isotipo (CD40L, CD40, AID, UNG)
- Inmunodeficiencias combinadas severas autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X
- Agammaglobulinemia (ligada al cromosoma X y formas autosómicas recesivas)
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune (XLP)
- Algunos desórdenes metabólicos
- Anomalías cromosomales (síndrome de cromosoma 18q, monosomía 22, trisomía 8 o 21)

Enfermedades infecciosas

- Infección congénita con HIV, rubéola, CMV o *Toxoplasma gondii*
- Virus de Epstein-Barr

Malignidad

- Leucemia linfocítica crónica
- Inmunodeficiencia con timoma
- Linfoma no-Hodgkin

Trastornos sistémicos

- Inmunodeficiencia causada por hipercatabolismo de inmunoglobulina
- Inmunodeficiencia causada por excesiva pérdida de inmunoglobulinas (nefrosis, quemaduras severas, linfangiectasias, diarrea severa)

Cuadro 3. Criterios Diagnósticos de IDCV

1.6.1 Diagnóstico diferencial.

Es importante recalcar que el diagnóstico de IDCV, especialmente en la infancia, sólo se puede realizar después de haber excluido otras inmunodeficiencias como síndrome de Hiper IgM, agammaglobulinemia ligada a X, síndrome linfoproliferativo ligado a y específicamente en menores de 2 años de edad se debe excluir la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. Asimismo, cuando los niveles de inmunoglobulinas se encuentran disminuidos es necesario descartar causas secundarias de hipogammaglobulinemia, como quemaduras, enteropatías perdedoras de proteínas, proteinuria en rango nefrótico, neoplasias o debido al uso de medicamentos como captopril, cloroquina, primaquina, carbamazapina, fenitoína, fenclofenaco, sulfazalacina, sales de oro y penicilamina.²⁰

1.6.2 Laboratorio

Cuando la presentación clínica de un paciente es compatible con una inmunodeficiencia humoral, es necesario realizar estudios de laboratorio apropiados, como biimetría hemática completa con diferencial, examen general de orina, perfil metabólico, inmunoglobulinas séricas incluyendo IgG, IgA, IgM, IgE y serología para virus inmunodeficiencia humana. En casos seleccionados de acuerdo con el cuadro clínico, solicitar electrolitos en sudor, citometría de flujo para subpoblaciones linfocitarias y niveles de complemento sérico. Una vez que la clínica y los laboratorios básicos apoyan una IDCV, se deben cuantificar y clasificar las poblaciones celulares por citometría de flujo para determinar anomalías en las diferentes subpoblaciones de los linfocitos B. El hallazgo de mutaciones en TACI, ICOS, CD19, BAFF-R, MSH5, ayudan a confirmar el diagnóstico; sin embargo, hay que recordar que existen aún casos en los que aún no se identifica una mutación genética a pesar del cuadro clínico característico de IDCV.^{21,22}

1.7 Complicaciones

Las complicaciones en los pacientes con IDCV, son secundarias a las infecciones, autoinmunidad, granulomas y neoplasias que padecen. Los procedimientos quirúrgicos asociados son adenoidectomía, amigdalectomía, biopsias de ganglios, timpanocentesis, fenestración de senos paranasales, mastoidectomía, fístulas gastrointestinales y esplenectomía.²³ Las causas de muerte son linfoma, infecciones pulmonares crónicas asociadas a cor pulmonale, perforación intestinal, insuficiencia hepática o infecciones graves.²³

1.8 Tratamiento

El tratamiento de elección en los pacientes con IDCV es la restitución con gammaglobulina humana intravenosa o subcutánea de 300-600 mg/kg/dosis, cada tres a cuatro semanas. La terapia con gammaglobulina intravenosa (GGIV) en pacientes con IDCV disminuye significativamente la incidencia de neumonías, admisiones hospitalarias por infecciones y previene la enfermedad pulmonar crónica. Los antimicrobianos son parte integral del tratamiento de la IDCV, debido a que la GGIV por sí sola no es suficiente para prevenir o erradicar las infecciones activas.^{24,25}

1.8.1 Tratamiento en enfermedades inmunológicas y hematológicas

El tratamiento para la autoinmunidad y neoplasia en los pacientes con IDCV es similar a la terapéutica convencional. El reemplazo con GGIV parece reducir la frecuencia de recurrencia de PTI y AHAI también, lo que indica la posibilidad de un agente que puede tratar la inmunodeficiencia y la autoinmunidad simultáneamente. Por el contrario, otro estudio concluyó que PTI no responde a GG IV terapia de reemplazo.²⁶

Otros modos de terapia incluyen corticosteroides, así como inmunosupresores agentes tales como azatioprina y ciclofosfamida.²⁷ Los corticosteroides a menudo son la primera opción para tratar las enfermedades autoinmunes y condiciones inflamatorias. Tratamientos alternativos están disponibles para pacientes que han

fallado la terapia con esteroides, o que experimentan efectos secundarios del uso de esteroides crónicos. La esplenectomía también tiene se informó que es eficaz en el tratamiento de PTI y AHAI, pero la estrategia debe enfocarse con al riesgo de infección por bacterias encapsuladas en pacientes con IDVC.²⁶ Otras drogas, como azatioprina, danazol, ciclofosfamida, vincristina, factor estimulante de colonias de granulocitos recombinantes de rituximab (G-CSF) también han sido utilizados en casos individuales de IDVC con complicaciones hematológicas.^{27,28} Aunque el tratamiento inmunosupresor a menudo resulta útil, debe tener en cuenta el aumento del riesgo de infecciones graves.²⁸

Las lesiones granulomatosas e inflamatorias del pulmón, hígado e intestino, responden mal al reemplazo con gammaglobulinas, los corticoides no inducen remisiones prolongadas y a menudo requieren inmunosupresión. En enfermedad granulomatosa, la indicación de prednisona o metilprednisona con rituximab 375 mg/m²/semanal por 4 dosis con mantenimiento cada 4 a 6 meses por dos años, combinado con azatioprina 1-2 m/kg/día por dos años y en caso de intolerancia el uso de 6-mercaptopurina, ciclosporina, mofetil micofenolato y metotrexate, son uno de los esquemas aconsejados. También se utiliza la hidroxicloroquina y las drogas anti-TNF como el infliximab, pero faltan estudios prospectivos sobre la efectividad de drogas inmunosupresoras en IDCV. En caso de hiperesplenismo o AI, se ha utilizado la esplenectomía.^{29,30}

No se recomienda la administración de vacunas en pacientes que reciben terapia de reemplazo con gammaglobulina, como la vacuna anti-varicela y contra sarampión, rubéola y parotiditis, debido a que pueden ser inactivadas en presencia de anticuerpos neutralizantes contenidos en las formulaciones de inmunoglobulina. Las vacunas inactivadas pueden administrarse, sin embargo, no son efectivas debido a la deficiencia de anticuerpos. Se recomienda la vacuna inactiva de la influenza en forma anual, debido a que por lo general, no existen anticuerpos contra influenza en concentraciones protectoras en la gammaglobulina administrada.³¹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inmunodeficiencia común variable tiene una prevalencia aproximada de 1 en 25 000 a 50 000 sujetos de la población general. De esta población hasta el 76% tienen un inicio en la infancia. En México el número aproximado de personas que sufren inmunodeficiencia común variable ha sido poco estudiado.

En el Instituto Nacional de Pediatría, la IDCV dentro de las inmunodeficiencias primarias es la causa más frecuente de consulta.

Existen datos limitados sobre la frecuencia de asociación de enfermedades autoinmunes y IDCV, por lo que el tratamiento adecuado de la citopenia autoinmune en IDCV es poco claro, en parte debido al pequeño número de pacientes y también porque la mayoría de los pacientes se presentan con trombocitopenia inmune primaria (PTI) antes de ser diagnosticados con IDCV.

Ya que frecuentemente las alteraciones autoinmunes hematológicas preceden el diagnóstico de IDCV, deben realizarse en estos casos niveles de inmunoglobulinas, y en todo paciente con IDCV la prueba de antiglobulina directa en búsqueda de hemólisis, la anemia hemolítica autoinmune (Síndrome de Evans) y neutropenia autoinmune son frecuentes en este subgrupo de pacientes y cobran gran importancia ya que pueden empeorar el pronóstico, por lo que en todo paciente con un diagnóstico de enfermedad hematológica autoinmune deberán realizarse niveles de inmunoglobulinas. En pacientes con IDCV, el curso y el resultado de las enfermedades autoinmunes no parecen ser influenciado por la terapia de apoyo de GG IV y el manejo de estas entidades debe ser específico, el tratamiento debe tener en cuenta el mayor riesgo de infecciones en pacientes con IDCV.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las alteraciones hematológicas que presentan los pacientes con inmunodeficiencia común variable como manifestación inicial?

3. JUSTIFICACION

La IDCV es el grupo más grande de inmunodeficiencias primarias (IDP) sintomáticas, con una incidencia de 1:10000 y 1:50000. No hay predisposición según el sexo y la edad, el comienzo de los síntomas es por lo general entre la segunda y tercera décadas de la vida y solo un pequeño grupo tiene manifestaciones en la infancia. El diagnóstico se define por la severa reducción de al menos dos isotipos de inmunoglobulina, la mala respuesta a la vacunación, el inicio de manifestaciones después del segundo año de vida y la exclusión de diagnóstico diferencial definido.

Aunque hay variación en la prevalencia de enfermedades autoinmunes de diferentes estudios, las condiciones autoinmunes más comunes asociados con CVID son citopenias hematológicas, que pueden estar presentes en hasta el 25% de los pacientes con IDCV con alguna forma de autoinmunidad. Incluyendo trombocitopenia inmune primaria (PTI), presente en hasta 7% de los pacientes con IDCV, anemia hemolítica autoinmune (AHAI), presente en hasta 4%, y neutropenia autoinmune, que ocurre en aproximadamente el 1% de los pacientes con IDVC. Cabe señalar que estos son típicos tasas encontradas en 1 estudio y que existe una considerable variabilidad cuando se consideran múltiples estudios La combinación de AHAI e ITP (Síndrome de Evans) también se ha informado en pacientes con IDCV

La clave para entender la relación de las alteraciones hematológicas autoinmunes radica en darse cuenta de que el sistema inmune está en constante equilibrio y contrapeso, con factores estimulantes e inhibidores que afectan los factores comunes celulares, conduciendo ciertos aspectos de las vías que pueden conducir a la autoinmunidad por un lado, y la inmunodeficiencia por el otro.

Dado que las enfermedades hematológicas con frecuencia precede al diagnóstico de IDCV, los niveles de inmunoglobulinas debe realizarse en este grupo de pacientes.

Por este motivo el propósito de este estudio es determinar las alteraciones hematológicas como manifestación inicial en pacientes pediátricos con Inmunodeficiencia común variable con objetivo de realizar una intervención temprana con una terapéutica adecuada y en este aspecto podría mejorar el panorama, además de la calidad de vida de los portadores de IDCV y alteraciones hematológicas.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las principales alteraciones hematológicas como manifestación inicial en pacientes pediátricos con Inmunodeficiencia Común Variable, de enero del 2000 a diciembre de 2017 del Instituto Nacional de Pediatría, mediante la recolección de información del expediente clínico.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar las principales características demográficas de la población de estudio (sexo y edad).
2. Describir las características clínicas de la población en estudio (antecedentes heredo-familiares, enfermedades concomitantes, comorbilidades).
3. Identificar las principales patologías autoinmunes en la población en estudio
4. Determinar la frecuencia de alteraciones hematológicas como diagnóstico inicial en IDCV
5. Determinar cuáles son las principales alteraciones hematológicas en la población en estudio.
6. Describir las características y el resultado de las alteraciones hematológicas que ocurre en pacientes con IDCV,
7. Determinar el desenlace del tratamiento de las alteraciones hematológicas en el curso de IDCV

8. Describir el desenlace clínico de los pacientes que presentan IDCV asociado a alteraciones hematológicas.
9. Caracterizar el tipo de terapia farmacológica recibida en la población en estudio.
10. Determinar el tiempo de retraso de diagnóstico de IDCV en pacientes con alteraciones hematológicas como manifestación inicial.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1 Clasificación de la Investigación

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

5.2 Métodos

En esta investigación se diseñó de manera específica en una hoja de recolección de datos, que permitió recolectar la información correspondiente a las variables del estudio. Los datos que se obtuvieron de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con Inmunodeficiencia Común Variable del Servicio de Hematología e Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, en un periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre de 2017. Posteriormente se recolectó la información y por se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo de la información recolectada.

5.3 Tamaño de la muestra

Se incluyó todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable en un periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre de 2017.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Unidad de Medición
----------	------	-----------------------	--------------------

5.4 Criterios de Inclusión

1. Todos los expedientes de los niños de 0 a 18 años con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable en base a los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea y América de Inmunodeficiencia Común Variable asistieron al servicio de Hematología e Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero del 2000 a diciembre de 2017.
2. Expedientes de pacientes que recibieron manejo terapéutico de forma consecutiva y cuenten con un mínimo de seis meses de seguimiento para asegurar los datos a analizar.

5.5 Criterios de Eliminación

1. Expedientes que no cuenten con vigencia.
2. Expedientes incompletos.
3. Expedientes con modificación del diagnóstico de inmunodeficiencia común variable a otra patología.

5.6 Ubicación del estudio

Esta investigación se realizó en el servicio de Hematología e Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

5.7 Variables

Sexo	Nominal Cualitativa	Del latín <i>genus</i> / <i>generis</i> , agrupación de los seres vivos, según características que comparten entre ellos.	1.Femenino, 2.Masculino
Edad	Cuantitativa Discreta	Del latín <i>aetas</i> refiere al tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo al momento del estudio	Años
Peso	Cuantitativa	Medida resultante de masa ocupa por el cuerpo humano.	Kg
Talla	Cuantitativa	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la cabeza,	Cm
Edad de Diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable	Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta momento del diagnóstico de inmunodeficiencia común variable	Años
Edad de Diagnóstico de Alteraciones Hematológicas	Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta momento del diagnóstico de la alteración hematológica	Años
Tipo de Enfermedad Autoinmune	Nominal Cualitativa	Es una enfermedad causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo	1. Hematológica 2. Gastroenterológica 3. Endocrinológica 4. Reumatológica
Enfermedad Autoinmune Hematológica	Nominal Cualitativa	Es una enfermedad causada por el sistema inmunitario con manifestación hematológica, que ataca las células del propio organismo	1. AHAI 2. PTI 3. Neutropenia 4. Síndrome de Fisher Evans

Antecedentes Familiares	Cualitativa Nominal	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 3. No consignado
Antecedentes Personales Patológicos	Cualitativa Nominal	Antecedentes de patologías, previas a la enfermedad, que pueden o no guardar relación. Referente al estado de salud del paciente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. No tiene 2. Enfermedades Autoinmunes 3. Enfermedades gastrointestinales 4. Enfermedades reumatológicas 5. Enfermedades Hematológicas 6. Enfermedades Pulmonares 7. Enfermedades Gastrointestinales 8. Enfermedades Cardíacas 9. Neoplasias 10. Infecciones y Sepsis de repetición. 11. Enfermedades Genéticas
Manifestaciones Clínicas	Cualitativa Nominal	Son las manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica,	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones 2. Manifestaciones Pulmonares 3. Manifestaciones Gastrointestinales 4. Manifestaciones Autoinmunes 5. Manifestaciones Hematológicas 6. Manifestaciones Cardíacas 7. Enfermedades Hepáticas 8. Enfermedad Granulomatosa 9. Síndrome Linfoproliferativo 10. Otras Neoplasias
Niveles de Inmunoglobulinas iniciales	Cualitativa Nominal	Análisis que mide el nivel de ciertas inmunoglobulinas , o anticuerpos, en la sangre.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Anormal 3. No se realizo
Niveles de	Cualitativa	Análisis que mide	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal

Inmunoglobulina últimos	Nominal	el nivel de ciertas inmunoglobulinas , o anticuerpos, en la sangre.	<ol style="list-style-type: none"> 2. Anormal 3. No se realizo
Inmunoglobulinas	Cualitativa Nominal	Proteína presente en el suero sanguíneo y otras secreciones con capacidad para combinarse específicamente con el antígeno que se encuentra en el origen de su producción.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración de de IgG 2. Alteración de de IgA ó IgM 3. Alteración de todas las inmunoglobulinas
Mutaciones génicas	Cualitativa Nominal	Mutación dentro de un gen	<ol style="list-style-type: none"> 1. TACI 2. TNFRSF13B 3. Ninguna 4. No realizada
Control de la enfermedad	Cualitativa Nominal	Reducción de factores de riesgo de complicación de la enfermedad, detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Absoluto 2. Parcial 3. No control
Tipo de Terapia	Cualitativa Nominal	Un tratamiento, que se lleva a cabo para alcanzar la esencia de algo. Medios que posibilitan la curación o el alivio de las enfermedades o los síntomas que una dolencia provoca.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ig G IV 2. Ig G SC 3. TCPH 4. Profilaxis Antibiótica 5. Profilaxis antifungica 6. Profilaxis Antiviral
Terapia de la Alteración Hematológica	Cualitativa Nominal	Medios que posibilitan la curación de la alteración Hematológica	<ol style="list-style-type: none"> 1.Esteroides 2.Inmunosupresores 3.Anticuerpos Monoclonales 4.FEC G 5.Quimioterapia 6. Otras drogas
Duración de la terapia	Cuantitativa	Tiempo en que se permanece con la medicación	Meses
Terapia no farmacológica	Cualitativa Nominal	Uso de terapéutica que no involucra el uso de fármacos	<ol style="list-style-type: none"> 1.Presente 2. Ausente

Respuesta a la terapia	Cualitativa Nominal		
Desarrollo de afecciones secundarias	Cualitativa Nominal	Enfermedades o patologías que se presentan posterior o como consecuencia de una enfermedad primaria.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cardiacas 2. Pulmonares 3. Renales 4. Abdominales 5. Infecciosas 6. Neurológicas 7. Metabólicas
Hb	Cuantitativa Nominal	Valor de Hb al diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminuida para su edad 2. Normal para su edad
VCM	Cuantitativa discreta	Valor de volumen corpuscular medio al diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminuido 2. Incrementado 3. Normal
Reticulocitos	Cualitativa nominal	Valor de reticulocitos al diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Incrementado 3. Disminuido
DHL	Cualitativa nominal	Valor de enzima deshidrogenasa Láctica al Diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Incrementada 3. Disminuida
Bilirrubina Indirecta	Cualitativa Nominal	Valor de Bilirrubina directa en sangre	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Incrementada 3. Disminuida
Leucocitos	Cualitativa Nominal	Valor de leucocitos al diagnóstico	Valor al Diagnóstico
Neutrófilos	Cualitativa Nominal	Valor de neutrófilos al diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normales 2. Elevados 3. Disminuidos 4. No reportados
Linfopenia	Cualitativa Nominal	Valor de Linfocitos al diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normales 2. Elevados 3. Disminuidos 4. No reportados
Plaquetas	Cualitativa Nominal	Valor de Plaquetas al diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normales 2. Elevados 3. Disminuidos 4. No reportadas
Antiglobulina Directa	Cualitativa Nominal	Valor de Antiglobulina Directa al Diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Positivo 3. Negativo 4. No se realizo.
Inmunoglobulinas	Cualitativa Nominal	Inmunoglobulinas al diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Incremenada 3. Disminuida

Síndrome Linfoproliferativo	Cualitativa Nominal		<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 3. Se desconoce
Neoplasias Asociadas	Cualitativa Nominal		<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Infecciones	Cualitativa Nominal	Número de Infecciones desde el diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. <3 2. 3-5 3. >5
Muerte	Cualitativa nominal dicotómica	Muerte durante el tratamiento y evolución de la enfermedad	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Causa de la Muerte	Cualitativa nominal	Causa que desencadenó la muerte	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infección 2. Neoplasia 3. Síndrome Linfoproliferativo 4. Enfermedad Hematológica.

5.8 Análisis estadístico e interpretación de los datos

Se realizó una base de datos en Excel el cual se exportó al paquete estadístico SPSS V.21 con el cual se conformó un análisis descriptivo, donde se reportó medidas de tendencia central y dependiendo de acuerdo al tipo de variables se reportarán frecuencias absolutas, en porcentajes o en rangos. Se describió respuesta de las citopenias al tratamiento establecido, considerando respuesta total si se normaliza los niveles de la serie afectada (plaquetas, eritrocitos o leucocitos) respuesta parcial y sin respuesta.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

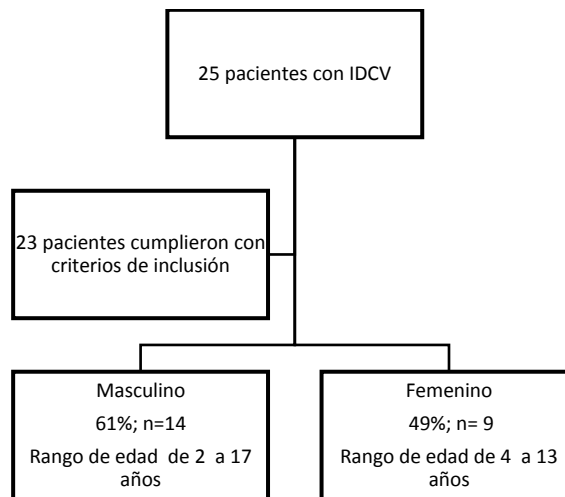
Se utilizaron los expedientes de manera adecuada manteniendo la confidencialidad, orden y sin agregar información adicional del paciente para obtener un conjunto de datos que serán manejados con el único propósito de generar información la cual será verídica y conforme los datos de los expedientes

7. RESULTADOS

7.1 Características demográficas de la población con Inmunodeficiencia Común Variable (género y edad).

Se estudiaron un total de 25 pacientes diagnosticados con inmunodeficiencia común variable en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de estudio, 23 cumplieron criterios de inclusión (92%), de los cuales se observó un predominio del género masculino (61%; n=14; Cuadro 1), con un rango de edad de 2 a 17 años de edad, con edad media de 7.5 años.

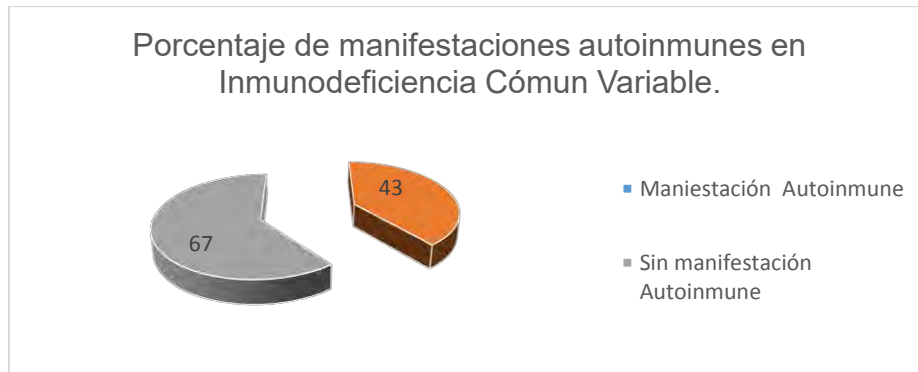
Cuadro 1: Distribución de pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable en el Instituto Nacional de Pediatría.



7.2 Manifestaciones Inmunológicas en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable

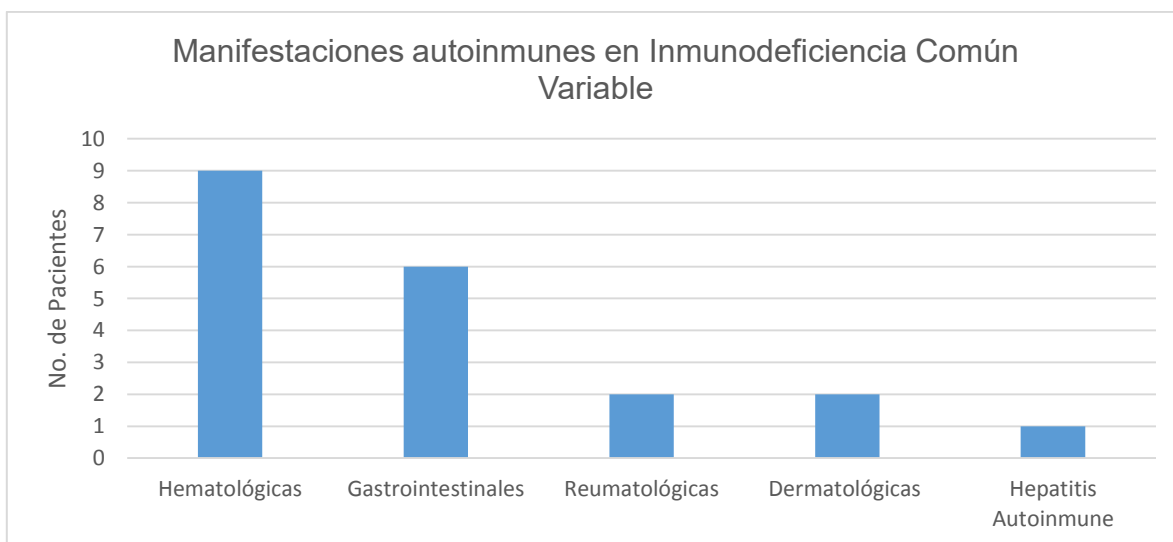
De los 23 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable 10 se presentaron alguna patología autoinmune (43%).

Gráfica 1: Porcentaje de Manifestaciones Autoinmunes en la población con Inmunodeficiencia común Variable.



Del 43% de población que presenta manifestaciones autoinmunes, las alteraciones hematológicas son reportadas con mayor frecuencia (90%; n=9), seguidas por las alteraciones gastrointestinales (60%; n=6), las alteraciones reumatológicas se reportaron en menor frecuencia; lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa (20%; n=2); las alteraciones menos frecuentes son las patologías dermatológicas como vitíligo (20%, n=2), existe un reporte de 1 caso de hepatitis autoinmune (10%, n=1).

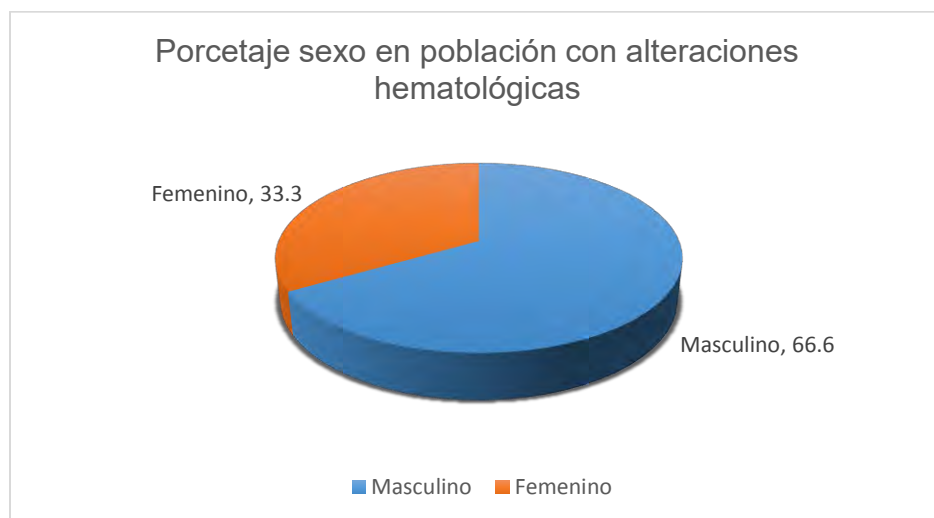
Gráfico 2: Alteraciones Autoinmunes en la población con Inmunodeficiencia Común Variable.



7.3 Características demográficas de la población con alteraciones hematológicas e Inmunodeficiencia Común Variable (género y edad).

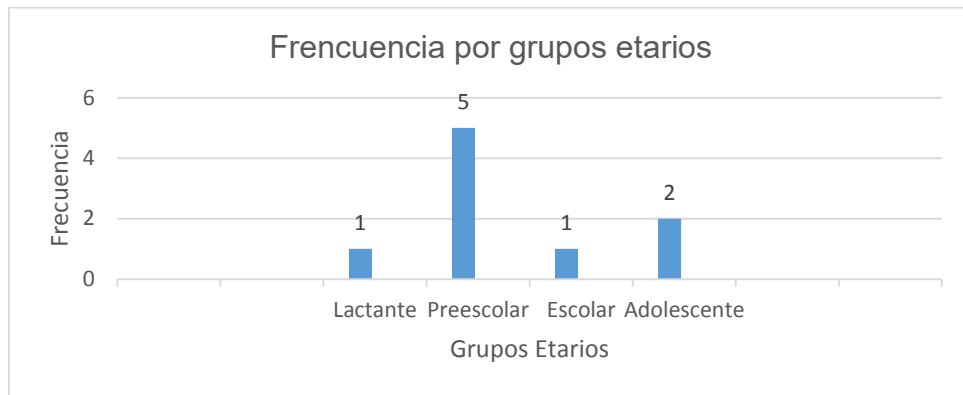
De los 9 pacientes que presentaron Alteraciones Hematológicas, el género masculino fue más frecuente (66.6%; n= 6), respecto al sexo femenino (33.3%; n=3).

Gráfica 3: Porcentaje de sexo en población con alteraciones hematológicas en Inmunodeficiencia Común Variable.



De la población estudiada se determinó un rango de edad de inicio de los síntomas de 1 año a 15 años con una media de 6.5 ± 0.5 años. Donde el grupo etario de preescolares fue el mayoritario (55.5%, n= 5) en la población pediátrica con alteraciones hematológicas. La media de edad de diagnóstico es de 8.5 ± 1.5 años, con una edad máxima de edad de 17 años y edad mínima de 2 años.

Gráfica 4: Frecuencia de grupos etarios en población con alteraciones hematológicas en Inmunodeficiencia Común Variable.



7.4 Características clínicas del paciente con alteraciones hematológicas en edad pediátrica con Inmunodeficiencia Común Variable (antecedentes heredo-familiares, manifestaciones clínicas inmunológicas y no inmunológicas, parámetros hematológicos).

En nuestro estudio se determinó que la mayoría de la población no cuenta con antecedentes heredofamiliares de inmunodeficiencia común variable, (11.1%, n=1). El único paciente que cuenta con antecedentes heredofamiliares, el familiar es de 1er grado.

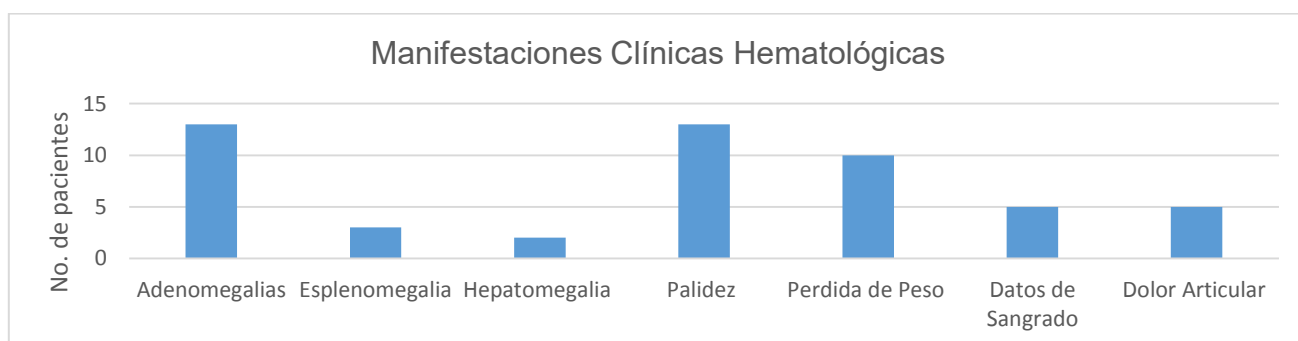
Dentro de las manifestaciones clínicas no inmunológicas se presentó otitis media aguda (66.6%; n=6) complicada con mastoiditis reportada en dos pacientes, en la misma frecuencia se reportó sinusitis (66.6%, n=6), seguido de síndrome de supuración broncopulmonar con presencia de bronquiectasias en más de la mitad de los casos (55.5%; n=5), seguido por diarrea crónica (44.4%; n=4), en otras infecciones se reportó con mayor frecuencia infección de vías respiratorias (88.8% n=8). Se reportó un caso de Linfoma no Hodgkin Difuso de Células B (4.3%).

Tabla 1: Porcentaje de Manifestaciones no Inmunológicas.

Manifestaciones Inmunológicas	Clínicas no	Porcentaje de Presentación
Otitis		66.6%
Sinusitis		66.6%
Síndrome de Supuración Broncopulmonar		55.5%
Diarrea Crónica		44.4%
Infecciones de vías respiratorias Altas		88.8%
Linfoma no Hodgkin		11.1%

Del total de la población con inmunodeficiencia común variable, las manifestaciones clínicas hematológicas se reportan adenomegalias cervicales (56%; n= 13), y la palidez generalizada con mayor frecuencia, la esplenomegalia (13%; n=3), hepatomegalia (8.6%; n=2) fueron reportadas en la minoría de los pacientes. La pérdida de peso se presentó en menos de la mitad de los casos (43%; n=10), los datos de sangrado (purpura húmeda y seca) y el dolor articular se presentaron en la misma frecuencia (21%; n= 5).

Gráfica 5: Manifestaciones clínicas hematológicas en el total de población con inmunodeficiencia común variable.



Los parámetros hematológicos al momento del diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable, se observó que las medias fueron para Hb 9,5 g/dl, con un VCM 88 fL, los parámetros de hemolisis fueron reportados en 8 pacientes, los reticulocitos corregidos se reportan con una media de 0.9%, sin embargo no fueron reportados en la mayoría de los pacientes, el coombs directo se reportó en 8 pacientes, con resultado positivo solo en 2 de ellos (8.6%; n= 2), DHL elevada en 3 casos (13%; n= 3), la determinación de niveles de bilirrubinas reportadas en 15 pacientes, mostro elevación en 3 de ellos, dependiente de bilirrubina indirecta (13%; n= 3). Del total de pacientes a los que se realizaron parámetros de hemolisis, solo dos de ellos fueron diagnosticados con Anemia Hemolítica Autoinmune. Respecto a las medidas de tendencia centra, se reportó una media: leucocitos 5.7 10³/μL, neutrófilos 2.0 10³/uL y plaquetas 153 x 10³/uL del total de pacientes con inmunodeficiencia común variable.

Tabla 2: Características epidemiológicas y parámetros hematológicos en el total de población con Inmunodeficiencia Común Variable.

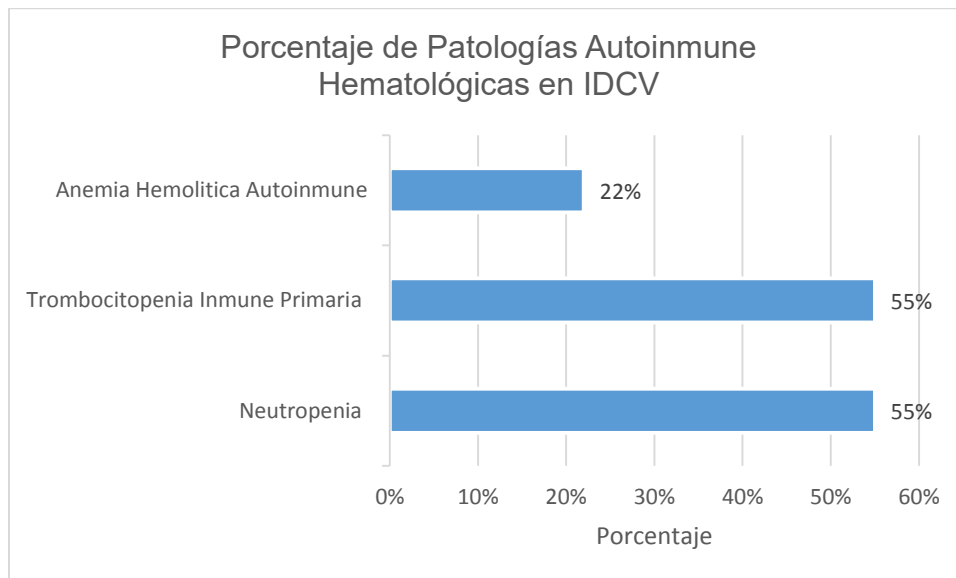
Características epidemiológicas y parámetros hematológicos	Valores
Edad Diagnóstico (media (DE)) años	8.5 ± 1.5 años
Rango de edad (Mín - Máx) años	1 – 15
Sexo (n (%))	
Femenino	33,3%; n= 3
Masculino	66.6%; n= 6
Edad de inicio de síntomas (media (DE)) años	6.5 ±0.5 años
HB (media (DE)) g/dl	9,5 (2,8)
VCM (media (DE)) fL	88 (3.9)
Leucocitos (media (DE)) 10 ³ /μL	5.7 (2.5)
Neutrófilos (media (DE)) 10/uL	2.0 (2.296)
Plaquetas (media (DE)) 10/uL	153 (4.97)

Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Elaboración propia

Las patologías hematológicas que se presentaron con mayor frecuencia: neutropenia autoinmune (55%; n=6), trombocitopenia inmune primaria (55%; n= 5), anemia hemolítica autoinmune (22%; n= 2), no se documentaron pacientes con síndrome de Fisher Evans, sin embargo se documenta 1 caso de anemia hemolítica con asociación a trombocitopenia moderada.

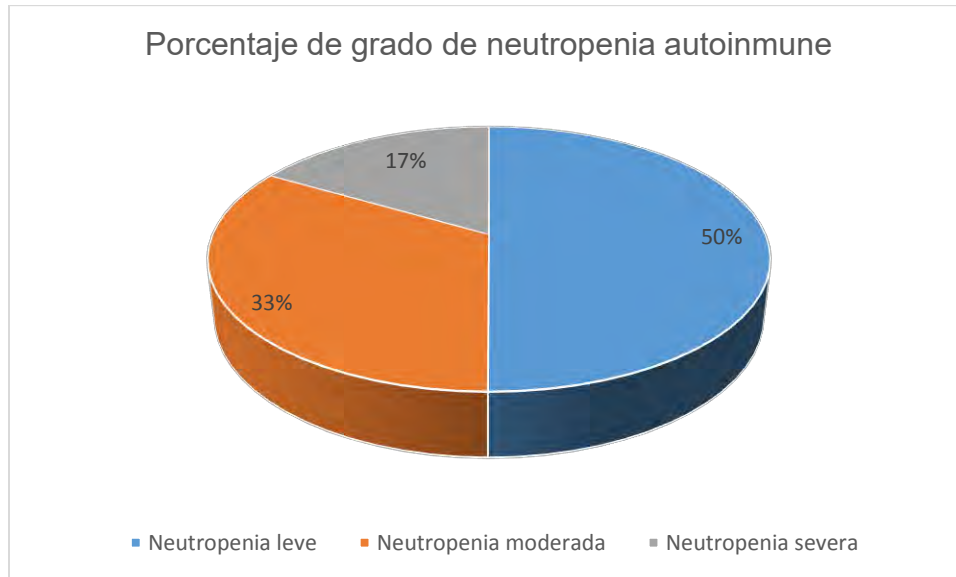
Gráfica 6: Porcentaje de presentación de patologías hematológicas en los pacientes con Inmunodeficiencia común variable.



La neutropenia autoinmune fue la patología hematológica más frecuente reportada en un 66%, no se encontró ningún caso de neutropenia profunda, neutropenia severa se reportó en la mitad de los casos (50%; n=3), neutropenia moderada (33.3%; n=2), neutropenia leve (16.6%; n=1). El 50% de los pacientes recibieron abordaje y tratamiento con diagnóstico de neutropenia cíclica.

Existen más de dos citopenias reportadas en el mismo paciente, neutropenia y trombocitopenia observado en 2 pacientes (22.2%; n= 2).

Gráfico 7: Porcentaje de acuerdo a grado de neutropenia presentada en pacientes con Inmunodeficiencia común variable.



La trombocitopenia Inmune primaria fue reportada en segundo lugar (55%; n= 5) el diagnóstico se realizó en todos los pacientes previo al diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable. El 80% de los pacientes mostró una trombocitopenia severa. El tratamiento inicial en el 80% de los pacientes fue esteroide (n=4), de los pacientes que recibieron esteroide, uno de ellos recibió pulsos de esteroide 30mg/kgd en varias ocasiones, azatioprina 3mg/kgd, inmunoglobulina G a dosis de 2gr/kgdo, el 40% (n=2) de los pacientes recibió manejo con inmunoglobulina G, el tratamiento exclusivo con esta terapia se reportó en 20% (n=1). La terapia combinada se recibió en el 40% de los pacientes. Se mostró respuesta parcial en el 60% (n=3) todos los pacientes que recibieron manejo exclusivo con esteroide, con recaída a los 6 y 8 meses, se presentó respuesta completa de la trombocitopenia inmune primaria posterior al inicio de la inmunoglobulina G, un paciente mostró respuesta después de 12 meses de iniciada la terapia.

La Anemia Hemolítica Autoinmune se reportó en la minoría de los casos (22%; n=2), el primer paciente fue diagnosticado previo a conocerse con inmunodeficiencia común variable, el segundo paciente fue diagnosticado durante el segundo mes de tratamiento de la enfermedad de base y en el primero de los casos el tratamiento consistió en pulsos de esteroide, con inicio de inmunoglobulina G 6 meses posterior al diagnóstico.

Tabla 3: Patologías Hematológicas en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable.

Patologías Hematológicas en pacientes con IDCV	Valores
Neutropenia Autoinmune	
Leve	(17%; n=1)
Moderada	(33%; n=2)
Severa	(50%; n=3)
Neutropenia/Trombocitopenia	(22%; n=2)
Trombocitopenia Inmune Primaria	
Esteroides	(80%; n=4)
Inmunoglobulina G	(40%; n=2)
Inmunosupresor	(20%; n=1)
Combinado	(40%; n=2)
Anemia Hemolítica Autoinmune	
Esteroides	(50%; n=1)
Inmunoglobulina	(50%; n=1)

Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Elaboración propia

Se reportó anemia por deficiencia de hierro (21%; n=5), solo la mitad de los pacientes con este diagnóstico reciben tratamiento con hierro elemental a dosis terapéuticas.

Las alteraciones hematológicas se presentaron previo a realizar el diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable en 8 pacientes (88.8%), solo un caso de anemia hemolítica autoinmune se presentó posterior al diagnóstico. La edad diagnóstico promedio fue de 8 años (DE +/-2.0), el tiempo promedio de retraso del diagnóstico fue de 2.0 años (DE +/- 2.5).

La determinación de inmunoglobulinas se realizó en 5 de 8 pacientes con alteraciones hematológicas como manifestación inicial. La Inmunoglobulina G se encontraron por debajo de 2 desviaciones estándar en el 88.8% de los pacientes, la inmunoglobulina A y la inmunoglobulina M se encontraron por debajo de 2 desviaciones estándar en el 66%.

El reporte de la mutación LRBA fue reportada en una minoría de los pacientes (13%; n=3) en pacientes con citopenias autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal.

La edad del inicio de tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana fue de 8.2 años (DE +/- 2.0).

El tratamiento de elección en los pacientes con IDCV fue la restitución con gammaglobulina humana intravenosa o subcutánea con un rango mínimo de 400mg/kgdo y un rango máximo de 800 mg/kgdosis. La población mayoritaria utilizaba dosis mensuales (69%; n= 16), la dosis recibida cada 21 días se reportó en un 30%.

La terapia con gammaglobulina intravenosa, en pacientes con IDCV y alteraciones hematológicas, no fue una terapia exclusiva, ya que en el 77% de los pacientes se utilizó terapia combinada, con esteroide, solo en el 8.6% de los pacientes se utilizó terapia inmunosupresora. El seguimiento de los pacientes posterior al inicio de gammaglobulina intravenosa disminuyó significativamente la presencia de infecciones como neumonías, admisiones hospitalarias por infecciones.

8. DISCUSIÓN.

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es una de las inmunodeficiencias primarias (IDP) más frecuentes y comprende un heterogéneo grupo de pacientes, con presentación a diferentes edades y con herencia autosómica recesiva. Estudios aleatorizados reportan que no hay predisposición según el sexo y la edad, generalmente se diagnostica en la segunda y cuarta década de la vida, y solo un pequeño grupo tiene manifestaciones en la infancia, siendo frecuente el retraso entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de certeza. La Autoinmunidad afecta alrededor de un 20%-30% de los pacientes y puede ser la primera manifestación de Inmunodeficiencia, con frecuente las alteraciones hematológicas destacan en la presentación de esta Enfermedad.

Nuestro objetivo es presentar el grupo de niños diagnosticados de IDCV con alteraciones hematológicas como presentación inicial tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

Se trata de 23 pacientes, diagnosticados con inmunodeficiencia común variable entre los 1 y los 17 años de edad, con edad media de 7.5 años, con una franja etaria concentrada en la edad preescolar, que recuerda a estudios retrospectivos anteriormente reportados donde la edad menor a 6 años es el grupo etario principal, algunos reportes datan de edades menores a 2 años en donde el primer diagnóstico a descartar es hipogamaglobulinemia transitoria, en nuestro estudio se reportó un paciente en este grupo de edad en el cual fue excluido este diagnóstico. Se observa predominio en el sexo masculino hasta en un que también ha sido reportado anteriormente.

La presencia de autoinmunidad ha sido reportada con mayor frecuencia en la edad adulta, son pocos los estudios realizados en la edad pediátrica, en este estudio se reporta un 43%, superior al encontrado en la literatura, Blancas reporta una asociación con enfermedad autoinmune de 15-31%. Otras series reportan incluso de 25 a 50 %, La coexistencia de inmunodeficiencia y la autoinmunidad parece paradójica; mientras que la producción de anticuerpos en respuesta a los patógenos y las vacunas se ve gravemente afectada o incluso

falta, la generación de autoanticuerpos podría, al mismo tiempo, ser excesiva en este aspecto.

Es importante subrayar que en más del 60% de los pacientes con IDVC, el diagnóstico de citopenia puede preceder por muchos años a la detección de hipogammaglobulinemia. En un estudio, se encontró autoinmunidad antes del diagnóstico de IDCV en el 17,4% de 224 pacientes, y en el 2.3% del 17.4% de estos pacientes, enfermedad autoinmune fue la única manifestación clínica en el momento del diagnóstico de IDVC. Se reporta en este estudio autoinmunidad antes de diagnóstico en un 34% del total de pacientes con inmunodeficiencia común variable.

La literatura reporta como enfermedades autoinmunes más comunes a las alteraciones hematológicas, dentro de ellas la trombocitopenia inmune (PTI) y citopenias autoinmune. Lo mismo ocurrió en nuestro estudio, donde las alteraciones hematológicas son las más frecuentes en 90% de todas las alteraciones inmunológica reportadas, seguidas por las alteraciones gastrointestinales, reumatológicas y dermatológicas. De los casos diagnosticados de autoinmunidad se reportaron Enfermedad inflamatoria intestinal 8 E. Crohn, hepatitis autoinmune y vitíligo, lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa.

En un estudio multicentrico y aleatorizado, 326 pacientes con IDCV, la prevalencia de citopenias hematológicas fue del 11% (n = 35), 15 con trombocitopenia inmune primaria, 9 con anemia hemolítica autoinmune y 11 con síndrome de Evans. Esta serie es bastante grande en comparación al estudio que reportamos donde la neutropenia autoinmune se reporta con igual frecuencia que la trombocitopenia inmune primaria, distinto a lo reportado en todos los estudios en donde la trombocitopenia inmune primaria es la principal alteración hematológica, la neutropenia autoinmune ha sido reportada en muy pocas series y en menor frecuencia la anemia hemolítica autoinmune (22%; n= 2), no se documentaron

pacientes con síndrome de Fisher Evans, sin embargo se documenta 1 caso de anemia hemolítica con asociación a trombocitopenia moderada.

Las alteraciones hematológicas resultaron más frecuentes en el sexo masculino, con una franja etaria concentrada en la edad preescolar, que concuerda con la literatura revisada, se observa otro pico en la adolescencia, lo cual puede corresponder a un diagnóstico tardío y no a la edad de presentación. El inicio de los síntomas se presentó con una media de 6.5 ± 0.5 años, con una media de edad de diagnóstico de 8.5 ± 1.5 años, con un retraso de diagnóstico e inicio de tratamiento es de 2.2 años.

Así pues, en general la sospecha de IDP y por consiguiente su estudio se produce con bastantes meses de demora. El tiempo de seguimiento de los pacientes oscila desde 2 a 19 años (media 8 años). 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

Los antecedentes familiares en este grupo no fue significativo, ya que se reportó en un solo paciente antecedente familiar de primer grado (11.1%; n=1), contrario a lo reportado en otros estudios en pacientes adultos en donde se reportan otras inmunodeficiencias primarias en uno o varios familiares, dato apoya la relación que diversos investigadores que proponen como dos formas de distinta gravedad de un defecto primario similar.

El diagnóstico se basa en una cifra de inmunoglobulinas baja y la presencia de clínica infecciosa, excluyendo otro tipo de inmunodeficiencia. Fue realizado en el 62.5% de los pacientes con alteraciones hematológicas como manifestación inicial. En la mayoría de los casos la Inmunoglobulina G se encontró por debajo de lo normal (88%), la Inmunoglobulina A y la Inmunoglobulina M se encontró por debajo de lo normal en más de la mitad de los pacientes (66%)

En los datos de laboratorio cabe destacar los valores de IgG al hacer el diagnóstico: entre 200 y 400 mg/dl, con cifras límite de 125 y 625 mg/dl, debido a la variabilidad propia de la edad en que se determinaron. Las cifras de IgA al hacer

el diagnóstico eran indetectables en 5 casos (31 %) y muy bajas en otros 6. La IgM al diagnóstico era normal o ligeramente baja. En cuanto a la inmunidad celular, el porcentaje de linfocitos B (CD19) osciló entre 4 y 29%, es decir, valores normales o bajos. Se descartó el diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al X en los que presentan linfocitos B inferiores al 2 %. Las mutaciones TACI, LBRA fueron incostantes en todos los pacientes debido a que la prueba de ha implementado recientemente, por lo que no es posible realizar la asociación con autoinmunidad específicamente con citopenias autoinmunes y enfermedad inflamatoria al momento de este estudio.

Entre las manifestaciones clínicas no hematológicas antes del, destaca la presencia de infecciones, siendo las más frecuentes las respiratorias altas y bajas de repetición (88 %) y las gastrointestinales (66 %), asociándose ambas en muchos casos. Este predominio de la incidencia de infecciones respiratorias ya se anotó en el momento del diagnóstico, con 66.6 % sinusitis y otitis, 55.5% presentaron síndrome de supuración broncopulmonar, 44.4 % infecciones gastrointestinales. En menor frecuencia se detecta sepsis, osteomielitis, infecciones urinarias, no se reportó infección a nivel de sistema nervioso central.

En los pacientes con IDCV se ha descrito una mayor incidencia de neoplasias, principalmente linfomas B y cáncer de estómago. La incidencia de linfoma B, estimada en 10 a 16 veces mayor que en la población general, se ha reportado en el 1.8 al 3.8% en series europeas, afectando más a mujeres en el 8.2% en una serie americana. Se relaciona con aumento de la mortalidad, constituyendo una de las principales causa de muerte. En nuestro estudio en un paciente (4.3%) se realizó el diagnóstico de linfoma B, con antecedente enfermedad autoinmunes como presentación inicial adema de adenopatías generalizadas. Las enfermedades linfoproliferativas aumentan cinco veces el riesgo de Linfoma No Hodgkin.

Respecto a las manifestaciones clínica hematológicas, la presencia de adenomegalias y la palidez de tegumentos, son reportadas como las más frecuentes, pérdida de peso, visceromegalias se encontró en menor frecuencia,

sin embargo es importante considerar estos datos clínicos como presentación clínica sin tratarse de un trastorno mieloproliferativo. Ha sido reportado que las citopenias autoinmunes se asocian frecuentemente con esplenomegalia; sin embargo, hiperesplenismo es incapaz de explicar completamente esta asociación

Según otros autores, las citopenias pueden ser la primera manifestación de la enfermedad hasta en el 10% de los casos, en nuestro reporte hasta el 21% del total de pacientes se presentaron con citopenias autoinmunes, contrario a lo reportado en otros estudios la neutropenia autoinmune se presenta como alteración hematológica que antecede al diagnóstico de IDCV en igual frecuencia que la trombocitopenia inmune primaria, en los 5 casos de neutropenia inmune primaria se reporta un retraso en el diagnóstico en un rango de 3 a 26 meses, 2 pacientes se diagnosticaron como neutropenia cíclica previo a conocerse con IDCV, ninguno de los pacientes recibió factor estimulante de colonias G. El curso de trombocitopenia inmune primaria fue crónico (duración > 12 meses) en 80 % de los pacientes. El 60% de los pacientes logró una duración completa respuesta después del inicio de la terapia de reemplazo de IgIV a dosis de 500 mg/kg y solo en 1 paciente se obtuvo respuesta completa posterior a dosis mayores de IgIV administrado a una dosis de 800 mg/kg. Se reporta un paciente que su recuento de plaquetas fue $> 50 \times 10^9 / L$ sin manifestaciones hemorrágicas después de 12 meses de tratamiento, actualmente con terapia combinada con inmunosupresión (azatioprina, inmunoglobulina G). En el caso de Trombocitopenia inmune primaria el curso de la enfermedad parece ser influenciado por el uso de inmunoglobulina G, en dos pacientes se obtuvo respuesta completa previo al inicio de inmunoglobulina, sin embargo se amerita de manejo inmunosupresor incluso antiglobulina D, con alto riesgo de presentar infecciones secundario a la terapia utilizada, en nuestro estudio se reportó un caso con osteomielitis.

La anemia hemolítica fue reportada en menor frecuencia lo cual difiere de los reportes en pacientes pediátricos, es importante mencionar que un paciente se

presentó con esta patología posterior a 3 meses del inicio de inmunoglobulina, en la actualidad en abordaje para lupus eritematoso sistémico.

El seguimiento de los pacientes posterior al inicio de gammaglobulina intravenosa disminuyó significativamente la presencia de infecciones como neumonías, admisiones hospitalarias por infecciones. Respecto a las patologías hematológicas autoinmunes la evolución fue hacia la remisión en el 88.8% de los pacientes, solo un paciente se encuentra actualmente con respuesta parcial de la trombocitopenia, en abordaje de alteración autoinmune de tipo reumatológico.

En los casos de las patologías autoinmunes no hematológicas, todos ellos evolucionaron favorablemente con el tratamiento adecuado y actualmente sólo precisan tratamiento sustitutivo con GGIV y manejo inmunosupresor en una minoría de la población.

9. CONCLUSIONES

La manifestación clínica más frecuente en los casos diagnosticados de IDVC han sido las infecciones respiratorias de repetición, asimismo las manifestaciones autoinmunes, en más de un tercio de los casos fue la primera manifestación clínica de la IDCV.

Debido a que las patologías hematológicas autoinmunes frecuentemente revelan o precede el diagnóstico en IDCV, todos los pacientes diagnosticados con trombocitopenia inmune primaria, neutropenia autoinmune y anemia hemolítica autoinmune debe realizarse abordaje inmunológico completo para determinar los niveles de subtipo de inmunoglobulina independientemente su edad. Realizando además una prueba de antiglobulina directa y parámetros de hemólisis, con búsqueda de hemólisis en los pacientes que se presenten con neutropenia y trombocitopenia que excluya causas infecciosas, hereditarias y nutricionales, ya que fue reportado existen más de dos citopenias autoinmunes reportadas.

Es importante comenzar a considerar a la neutropenia como una de las primeras manifestaciones autoinmunes que revelan IDCV. La anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans) y neutropenia autoinmune son frecuentes en este subgrupo de pacientes y pueden empeorar el pronóstico.

Las manifestaciones clínicas como adenopatías, visceromegalias son significativas para considerar el diagnóstico de IDCV. La determinación de inmunoglobulinas en todo paciente con datos de neutropenia crónica mayor a 3 meses, trombocitopenia inmune primaria de curso persistente crónico, anemia hemolítica autoinmune debe llevarse a cabo sin ninguna excepción.

En pacientes con IDCV, el curso y el resultado de neutropenia autoinmune parecen ser influenciado de forma directa por la terapia de apoyo con inmunoglobulina G, disminuyendo el riesgo de complicaciones infecciosas. Con respecto al manejo de trombocitopenia inmune primaria se puede considerar tratamiento de primera línea con esteroides, sin embargo la evolución de los pacientes generalmente evolucionara hacia la cronicidad incluyendo complicaciones infecciosas graves, por lo que el manejo con inmunoglobilina G de restitución específicamente se requiere a menudo.

Debe tomarse en consideración el mayor riesgo de infecciones en este grupo de pacientes, en consideración a la terapéutica utilizada en caso de contar con diagnóstico previo de IDCV, la restitución con inmunoglobulina es imprescindible.

Se deberá de considerar otras alteraciones inmunológicas ya abordaje integral de estas patologías, cuando se cuenta con alteración hematológica en pacientes con IDCV.

Por último resaltar la necesidad del conocimiento de esta patología para el hematólogo pediatra, para lograr un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado y

así evitar secuelas y complicaciones que pueden llevar a la muerte, mejorando la calidad de vida en este tipo de pacientes.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common variable immunodeficiency disorders in children: Delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr* 2009; 154(6): 888-94.
2. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: A new look at an old disease. *Lancet* 2008; 372: 489-502.
3. Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: Molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(3): 401-9.
4. Deane S, Selmi C, Naguwa SM, Teuber S, Gershwin E. Common variable immunodeficiency: Etiological and treatment issues. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 311-24.
5. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, Rizzo LV. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc* 2004; 76(4): 707-26.
6. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12(7): 825-32.
7. Llobet MP, Bertrán JM, Español T. Common variable immunodeficiency in children. *Allergol Immunopathol* 2002; 30(1): 42-6.
8. Aydogan M, Eifan AO, Gocmen I, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical and immunologic features of pediatric patients with common variable immunodeficiency and respiratory complications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(4): 260-5.

9. Blanco-Quirós A, Solís-Sánchez P, Garrote-Adrados JA, Arranz-Sanz E. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer. *Allergol Immunopathol*. 2006; 34(6): 263-75.
10. Salzer U, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency: The power of co-stimulation. *Semin Immunol* 2006; 18(6): 337-46.
11. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005; 202(4): 479-84.
12. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92(1): 34-48.
13. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, Chapel H. UK Primary Immunodeficiency Network. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(3): 410-23. 582 Blancas-Galicia L, et al. Inmunodeficiencia común variable. *Rev Invest Clin* 2010; 62 (6): 577-582
14. Malphettes M, Oksenhendler E, Galicier L, Fieschi C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Rev Med Interne* 2008; 29(1): 28-32.
15. Cunningham-Rundles C, Routes JM, Hostoffer R, Sullivan KE. Uncommon conundrum in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2005; 116(3): 208-10.
16. Aghamohammadi A, Pouladi N, Parvaneh N, Yeganeh M, Movahedi M, Gharagolou M, et al. Mortality and morbidity in common variable immunodeficiency. *J Trop Pediatr* 2007; 53(1): 32-8.
17. Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, Moin M, Pourpak Z, Nejati M, et al. Serum bactericidal antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccination as a basis for clinical classification of common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(4): 607-11.

18. European Society for Immunodeficiencies. esid.org 19. Piqueras B, Lavenu-Bombled A, Bergeron-Van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, Prebré P, Schmitt C, Oksenhendler E. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol* 2003; 23: 385-400.
19. Oraei M, Aghamohammadi A, Rezaei N, et al. Naive CD41 T cells and recent thymic emigrants in common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(3):160–7.
20. Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, Chavoshzadeh Z, Jadid L, Rezaei N, Moin M. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39(2): 114-120
21. Anzilotti C, Kienzler A-K, Lopez-Granados E, et al. Key stages of bone marrow B-cell maturation are defective in patients with common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2015.
22. Lin L-J, Wang Y-C, Liu X-M. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in China. *Chin Med J* 2015;128(3):310–5.
23. Ramirez-Vargas N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42(3):235–40.
24. Ochs HD. Common variable immunodeficiency (CVID): new genetic insight and unanswered questions. *Clin Exp Immunol* 2014;178(Suppl 1):5–6.
25. Seppänen M, Aghamohammadi A, Rezaei N. Is there a need to redefine the diagnostic criteria for common variable immunodeficiency? *Exp Rev Clin Immunol* 2014;10(1):1–5.

26. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(1):116–26.
27. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Latif A, et al. Long-term evaluation of a historical cohort of Iranian common variable immunodeficiency patients. *Exp Rev Clin Immunol* 2014;10(10):1405–17.
28. Arandi N, Mirshafiey A, Abolhassani H, Jeddi-Tehrani M, Edalat R, Sadeghi B, et al. Frequency and expression of inhibitory markers of CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) regulatory T cells in patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol* 2013;77:405–12.
29. Carter CR, Aravind G, Smalle NL, Cole JY, Cherukuri A, Savic S, et al. Do defective B cells contribute to reduced Treg cells and autoimmunity in patients with Common Variable Immunodeficiency? *Immunol Lett* 2012;148:39–40.
- 30.A. Tahiat *et al.*, [Common variable immunodeficiency (CVID): clinical and immunological features of 29 Algerian patients]. *Pathol Biol (Paris)* 62, 377-381 (2014)
31. N. Ramirez-Vargas *et al.*, Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergologia et immunopathologia* 42, 235-240 (2014).

