

Inmunodeficiencias primarias en el adulto. Un reto diagnóstico para medicina interna

Sara Elva Espinosa-Padilla,* Lizbeth Blancas-Galicia,* Laura Berrón-Ruiz,* Francisco Javier Espinosa-Rosales*

*Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría.

CASO CLÍNICO

Femenino de 42 años con los siguientes antecedentes: un hermano con enfermedad de Graves. Negó antecedentes de tabaquismo, exposición a metales, tóxicos y COMBE.

Refirió que a los siete años fue sometida a amigdalectomía por hipertrofia amigdalina, aunque negó infecciones de repetición. Tuvo parotiditis a los cinco y ocho años de edad.

A los 22 años presentó fenómeno de Raynaud recurrente y posteriormente artritis transitoria de rodillas. A los 26 años tuvo lesiones de placas y pápulas eritematosas, no pruriginosas en cara y piernas. Se le realizó biopsia de las lesiones de piernas y se reportaron como granuloma anular (Figura 1). Recibió tratamiento con esteroides tópicos y tuvo resolución espontánea aproximadamente 18 meses después, dejando máculas hipo-pigmentadas en el sitio de las lesiones.

A los 27 años se realizó una radiografía de tórax pre-nupcial que reportó un infiltrado difuso bilateral retículo-nodular (Figura 2). La paciente negó tener síntomas respiratorios hasta ese momento y debido a los hallazgos de la radiografía se solicitó una tomografía axial computarizada de tórax que demostró engrosamiento intersticial de parénquima pulmonar con linfadenopatía (dato no demostrado). Se solicitó biometría hemática en donde se reportó hemoglobina de 11 g/dL y linfopenia, además de los siguientes estudios inmunológicos: factor reumatoide, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, anti-DNA de doble cadena, anti-RNP (ribonucleoproteína) y ANCA, que resultaron negativos. Se realizó biopsia

de ganglio mediastinal que reportó linfadenitis granulomatosa de etiología a determinar (Figura 3). Se realizaron tinciones de PAS y Ziehl-Neelsen que fueron negativas. En ese momento se le diagnosticó sarcoidosis y recibió tratamiento con prednisona oral por 10 meses a 1 mg/k/día y luego en dosis de reducción. No recibió tratamiento inmunosupresor. Durante el tratamiento con prednisona, desarrolló síndrome de Cushing secundario y diarrea crónica intermitente, la cual mejoraba cuando le prescribían antibiótico. A los 30 años tuvo herpes ocular.

Por todos estos antecedentes, a la edad de 33 años, llegó con médico reumatólogo quien a la exploración

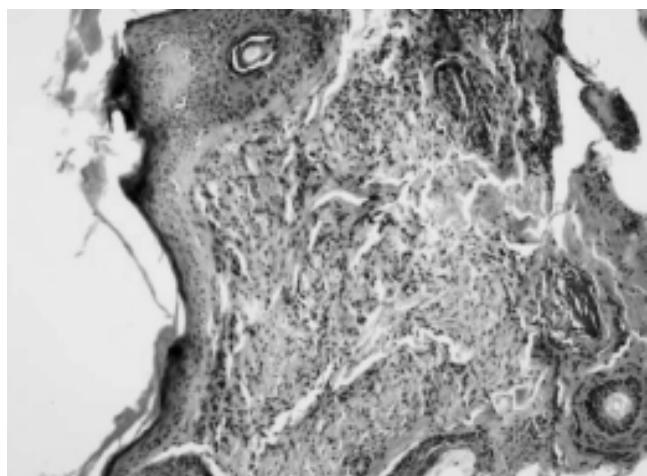


Figura 1. Biopsia de lesiones cutáneas en piernas. A nivel de la dermis media se identifican agregados de histiocitos epitelioides, mezclados con escasos linfocitos y células gigantes multinucleadas, formando granulomas, sin necrosis caseosa y con degeneración de la colágena compatible con un granuloma anular.



Figura 2. Radiografía de tórax. Se aprecia un infiltrado difuso bilateral retículo-nodular.

física encontró manchas hipocrómicas en piernas y cara, lesiones deprimidas peri-oculares secundarias al herpes y polo esplénico 5 cm por debajo del reborde costal.

Poco después presentó lesiones ulceradas en cérvix y aftas orales recurrentes, y se pensó en una probable enfermedad de Behcet. A los 34 años desarrolló hepatitis A, en el quinto mes de embarazo, y siguió con diarrea crónica intermitente, se hizo búsqueda de microorganismos y fueron negativos. Recibió múltiples tratamientos con antibióticos con mejoría transitoria. A los 35 años presentó un cuadro de fatiga y disnea de medianos esfuerzos, con dificultad respiratoria intermitente y se diagnosticó reactivación de la sarcoidosis. Se reinició prednisona que se

mantuvo durante dos años en dosis variable. De los 36 a los 38 años presentó seis eventos de neumonía, todos requirieron de hospitalización y tratamiento antibiótico intravenoso y a los 38 años tuvo múltiples cuadros de sinusitis (más de seis) para los que recibió antibióticos. Durante este tiempo se le realizó espirometría en donde se observó un patrón restrictivo. En marzo de 2008 (38 años) un PET-CT reveló engrosamiento intersticial peri-bronco-vascular, septal y subpleural, hepato-esplenomegalia y adenomegalias mediastinales. Además, nódulos pulmonares múltiples y aumento de captación en ganglios sub-mandibulares, cervicales, de mediastino, intestino y bazo.

En diciembre 2008 la paciente persistía con infecciones sino pulmonares recurrentes y disnea cada vez más acentuada, por lo que viajó a Estados Unidos en donde se inició nuevamente abordaje diagnóstico. Le realizaron cultivos de lavado bronquioalveolar que fueron positivos para *Haemophilus influenzae* y *Candida*. Se solicitaron niveles de inmunoglobulinas reportándose IgG < 6 mg/dL, IgM < 5 mg/dL e IgA < 1 mg/dL. Por toda su historia clínica, evolución, resultados de laboratorio y que se excluyeron otras causas de hipogammaglobulinemia, se hizo el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable y se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a dosis de 400-500 mg/kg/mes con lo que cedieron los cuadros de diarrea, las infecciones pulmonares y presentó mejoría de la sintomatología respiratoria.

En la unidad de investigación en inmunodeficiencias se realizó citometría de flujo para poblaciones, subpoblaciones de linfocitos B y algunas de las proteínas que se han reportado implicadas en la patogénesis de la IDCV (Cuadro 1). Como la paciente ya había iniciado gammaglobulina intravenosa mensual no se realizaron pruebas funcionales de respuesta a

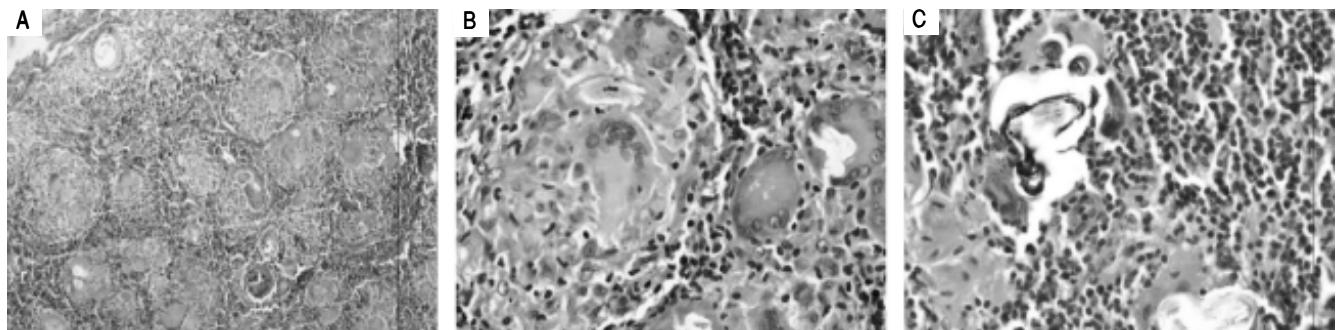


Figura 3. Biopsia ganglio mediastinal. En la visión panorámica (A) se observa sustitución de arquitectura a expensas de numerosos granulomas epiteliodes sin necrosis central y células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño y Langhans. Los acercamientos (B, C) muestran dentro del citoplasma de las células gigantes, cuerpos redondos concéntricos calcificados, material amorfo refringente y cuerpos asteroides.

Cuadro 1. Resultados de citometría de flujo realizados a la paciente en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría.

Linfocitos ^a	Porcentaje	Número absoluto/mm ³	Valores de referencia adultos*
CD3+	88	1,030	1,200 (700-2,100)
CD3+CD4+	51	525	700 (300-1,400)
CD3+CD8+	46	474	400 (200-900)
CD19+	3	35	200 (100-500)
CD16/56+	9	105	300 (90-6,000)
Subpoblaciones de linfocitos B	Porcentaje		Valores de referencia en adultos*
Naive	90		65.5 (48.4-79.7)
Memoria sin cambio de isotipo	7		11 (7-23.8)
Memoria con cambio de isotipo	1		16.1 (8.3-27.8)
Doble negativos	6		4.5 (2.2-10)
Transcicionales	2		2.5 (0.9-5.7)
Plasmablastos	2		1.1 (0.4-2.4)
CD21 ^{low}	21		6.2 (3.2-19)
Proteína ^b		IMF	IMFcontrol
BAFF-R		19	45
CD20		520	362
ICOS-L		42	34
TACI		97	44
ICOS sin activar		5	2
ICOS activado		27	28

^a Poblaciones de linfocitos T (CD3+), LT CD4+, LT CD8+, linfocitos B (CD19+) y linfocitos NK (CD16/56). ^b Proteínas implicadas en la patogénesis de la IDCV en intensidad media de fluorescencia. * Los valores fuera del paréntesis representan la mediana (rango 5-95 percentiles). BAFF-R: B-cell activating receptor factor. TACI: transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin-ligand interactor. ICOS-L: inducible T-cell coestimulator-ligando. ICOS: inducible T-cell coestimulador.

vacunas con antígenos proteicos o polisacáridos. Al momento de este reporte la paciente se encontraba clínicamente asintomática y no presentó ninguna infección grave desde que inició el tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina intravenosa. El objetivo de publicar este caso es destacar el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable como un diagnóstico diferencial en todo paciente adulto con manifestaciones que sugieren enfermedad autoinmune y que cursan con infecciones de repetición, ya que en muchos casos estos eventos preceden a las manifestaciones infecciosas.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que originan defectos en el desarrollo, función o ambos, de las células del sistema inmune. Generalmente, se manifiestan como infecciones recurrentes que representan un reto diagnóstico. En la mayoría se trata de trastornos monogénicos que siguen una herencia

de tipo mendeliano; sin embargo, en otros casos tienen un origen poligénico más complejo.¹ La Organización Mundial de la Salud y el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, las dividen en ocho grupos de acuerdo con el fenotipo característico:²

- Inmunodeficiencias combinadas de células B y T.
- Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos.
- Síndromes de inmunodeficiencias.
- Enfermedades con afectación en la regulación inmunológica.
- Defectos congénitos del número y función de los fagocitos o ambos.
- Defectos en la respuesta inmune innata.
- Desórdenes autoinflamatorios.
- Deficiencias en el complemento.

La inmunodeficiencia común variable se encuentra en el segundo grupo de esta clasificación.

La prevalencia de las IDP en la población general se desconoce, aunque la prevalencia global se ha estimado en 1:10,000 individuos excluyendo la deficiencia asintomática de IgA, otros reportes indican una prevalencia más alta de las IDPs.³ Boyle, *et al.*, en 2007, realizaron una encuesta telefónica con base poblacional y representatividad nacional en Estados Unidos de Norteamérica y obtuvieron una estimación probabilística de la prevalencia de pacientes con diagnóstico establecido de inmunodeficiencia primaria de 0.0863% (IC95% 0.0352 a 0.1215%), es decir, un paciente con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria por cada 1,200 habitantes.⁴

Las inmunodeficiencias primarias no son trastornos exclusivos de la edad pediátrica. La información derivada de la encuesta de la Immune Deficiency Foundation (IDF) refleja que cerca de 10% de los pacientes con IDP son menores de seis años, 20% tienen entre seis y 12 años de edad, 10% son adolescentes entre 13 y 17 años de edad; 60% son adultos y de hecho 25% son mayores de 45 años de edad; 5% corresponde a población de 65 años y más.^{5,6}

Las IDP con defecto predominante en la producción de anticuerpos en Latinoamérica, al igual que en el resto del mundo, son las que se diagnostican con mayor frecuencia.⁵ En México, de 2000 a 2005, se reportó una tasa de natalidad de 22.3 por cada 1,000 habitantes, con un total de 2,368,260 nacimientos por año; en dicho periodo, únicamente se informaron 399 casos, lo que indica una incidencia muy baja debido probablemente al sub-diagnóstico de este grupo de enfermedades.⁷

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE (IDCV)

La IDCV es una inmunodeficiencia primaria, con hipogammaglobulinemia y número normal o disminuido de linfocitos B. Puede presentarse con múltiples fenotipos clínicos. Es la IDP más frecuentemente reportada a nivel internacional.⁸ Janeway, *et al.*, describieron el primer caso en 1953 y fue hasta 1973 que se introdujo el término de IDCV por Cooper, *et al.*^{9,10}

La incidencia de la IDCV se ha calculado en alrededor de 1:25,000 a 1:75,000 nacidos vivos en las diferentes series publicadas de pacientes.¹¹⁻¹³ Se han descrito dos picos de inicio de la enfermedad, de uno a cinco años y de 16 a 20 años de edad. Sin embargo, en una cohorte de 413 pacientes europeos, la edad de inicio resultó ser una curva continua (aunque hubo una disminución en la tasa de diagnóstico en la octava década) con una edad media de

35.3 años y la mediana de 33 años.¹⁴ En México, la mediana de edad al inicio de los síntomas es de 13 años y al diagnóstico es de 19 años.¹⁵ No existe predominio de género.¹⁶

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para IDCV son definidos por la Sociedad Europea para Inmunodeficiencias (ESID) como:

- Probable IDCV. Aquellos individuos con hipogammaglobulinemia y disminución de IgA o IgM al menos dos desviaciones estándar de la media para la edad.
- Posible IDCV. Aquellos individuos disminución de algún isotipo (IgG, M, o A) al menos dos desviaciones estándar de la media para la edad.

Además, en ambos casos deben cumplir con los siguientes criterios: ser mayores de dos años, falla para responder a antígenos específicos y excluir otras causas de hipogammaglobulinemia.¹⁷

Inmunopatología

Las características inmunológicas de los pacientes con IDCV son diversas y pueden afectar a los linfocitos B, T, NK, macrófagos y monocitos, tanto en número como en su función. Los linfocitos B en sangre periférica pueden ser normales o estar disminuidos. Las anomalías de linfocitos T son comunes e incluyen disminución en número y/o función (en la producción de citocinas, función cooperadora, señalización, expresión de moléculas co-estimuladoras, incremento en funciones supresoras, etc.).^{18,19}

Etiología

Los defectos genéticos responsables de cuadros de IDCV identificados a la fecha incluyen mutaciones en genes involucrados en la estimulación de los linfocitos B (CD19, CD20, CD81, CD21, TNFRSF13C) y genes involucrados en la co-estimulación dependiente de linfocitos T (ICOS). Es interesante hacer notar que los individuos que sufren de mutaciones en ICOS pueden presentar todo el espectro de manifestaciones desde infecciones hasta fenómenos autoinmunes.²⁰⁻²³ Se han identificado polimorfismos en TNFRSF13B (que codifica para TACI) y MSH5, asociados con formas autosómicas dominantes y simples de IDCV. Para TNFRSF13B la mayoría de los individuos que presentan dos alelos afectados desa-

rrollan IDCV, mientras que aquellos que sólo presentan la mutación en un alelo tienen un riesgo alto de desarrollar IDCV y fenómenos autoinmunitarios.²⁰

Clasificación

Los pacientes con IDCV se han clasificado en subgrupos con el fin de buscar una guía Clínica de manejo para identificar pacientes con una enfermedad más o menos grave, complicaciones potenciales como autoinmunidad o megalias, etc. Estas clasificaciones también pretenden continuar la investigación sobre la misma enfermedad y su relación con la Clínica. Estos subgrupos se basan en:²⁴

- Poblaciones de linfocitos B.
 - Poblaciones de linfocitos T.
 - Manifestaciones clínicas.
 - Clasificación por poblaciones de linfocitos B. En esta clasificación se toman en cuenta linfocitos B totales y sus poblaciones: de memoria, con cambio de isotipo y transicionales. Warnatz, *et al.*, definieron tres subgrupos: Ia, Ib y II. El grupo I son pacientes con < 0.4% de linfocitos B de memoria con cambio de isotipo (CD19+CD27+IgM-IgD-), el grupo II son pacientes con > 0.4%. El grupo I se subdivide en Ia y Ib de acuerdo con la población de CD21^{low}; Ia > 20% de CD21^{low} y Ib < de CD21^{low}.²⁵ Esta disminución de las células B de memoria con cambio de isotipo se ha relacionado con la presencia de granulomas, mientras que la disminución de las células B de memoria IgM⁺ correlaciona con un alto riesgo de sufrir infecciones principalmente aquellas producidas por neumocos.²⁵
 - Clasificación por poblaciones de linfocitos T. Se dividen tres grupos con base en el número de linfocitos T “Naive” (CD4+ CD45RA+):²⁶
 - a)<15%.
 - b)16-30%.
 - c)>30%.
- Los pacientes con los números más bajos de linfocitos T se asocian con enfermedad granulomatosa y esplenomegalia.
- Clasificación clínica. Se describen cinco fenotipos clínicos:²⁷
 - a) Sin complicaciones.
 - b) Con autoinmunidad.

- c) Infiltración linfocítica policlonal.
- d) Enteropatía.
- e) Malignidad linfoide.

Manifestaciones clínicas

Entre las manifestaciones clínicas que tienen los individuos con IDCV destacan la presencia de infecciones recurrentes (86%), aunque son frecuentes también autoinmunidad, malignidad y procesos inflamatorios.²⁸

Infecciones

Las más frecuentes son a nivel respiratorio (57 a 81%) y gastrointestinal (57 a 77%), asociándose ambas en muchos casos.^{8,14}

Dentro de las infecciones respiratorias se han reportado otitis media (63%), neumonía (85%) y sinusitis (66%). Los agentes patógenos aislados han sido principalmente bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* (30%) y *Haemophilus influenzae*. Se ha descrito, además, una susceptibilidad a micoplasma en estos pacientes.²⁸ También se han reportado infecciones en otros órganos: infecciones cutáneas (26%), conjuntivitis (19%), meningitis (9-25%), sepsis (2-16%), pielonefritis (12%), mastoiditis (10%), osteomielitis (2%), artritis séptica (3%) y celulitis periorbital (3%).²⁸

Las infecciones virales no son frecuentes, pero se han reportado algunas infecciones por virus del herpes zoster, citomegalovirus y hepatitis C.²⁹

Complicaciones respiratorias

Se puede presentar sinusitis crónica y pérdida de la audición. Las bronquiectasias se reportan entre 4 y 76% según diferentes series y se presentan como resultado de infecciones respiratorias bajas de repetición.^{14,17,29,30}

Autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes en IDCV pueden estar presentes entre 25 a 48% de los pacientes. Las manifestaciones más frecuentes son las citopenias autoinmunes. Algunos pacientes presentan éstas incluso antes del diagnóstico de IDCV.^{14,17,29,30} Por lo tanto, la IDCV debe ser considerada como diagnóstico diferencial en el paciente adulto que inicia con púrpura trombocitopénica o anemia hemolítica.³¹ Otras manifestaciones autoinmunes incluyen la presencia de anticuerpos anti-IgA, anemia perniciosa,

tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide, vitíligo y vasculitis.¹²

Granulomas

Los granulomas que con frecuencia se observan en múltiples órganos y sistemas en pacientes con IDCV se asocian a una mayor morbi-mortalidad. Los pulmones son el sitio más frecuentemente afectado. Otros órganos donde con frecuencia pueden aparecer granulomas son ganglios, hígado, piel, bazo y tracto gastrointestinal. La enfermedad granulomatosa puede afectar entre 10 y 20% de los pacientes y la edad de presentación oscila entre los 18 y 34 años.^{32,33}

La presencia de enfermedad granulomatosa puede preceder el diagnóstico de IDCV³⁴ y el retraso en el diagnóstico puede afectar el pronóstico. Histológicamente, la presencia de granulomas no caseosos puede semejar la sarcoidosis.³⁴ Existe alguna evidencia de que el virus herpes 8 puede ser el responsable de la enfermedad granulomatosa sistémica y trastornos linfoproliferativos que se pueden presentar en algunos pacientes con IDCV.³⁵ La prevalencia de autoinmunidad es más elevada en pacientes con IDCV y enfermedad granulomatosa.³⁴

Neoplasias

Tres estudios de series grandes de pacientes con IDCV sugieren que existe un riesgo mayor de desarrollar neoplasias tanto hematológicas como tumores sólidos (mama, próstata, ovario, piel y colon). En particular la incidencia de linfoma no-Hodgkin y cáncer gástrico es mayor en pacientes con IDCV.^{17,36,37}

Diagnóstico diferencial

Otras causas de hipogammaglobulinemia deben ser excluidas en el diagnóstico diferencial de IDCV (Cuadro 2).

Tratamiento

El tratamiento para los pacientes con IDCV es la administración de gammaglobulina intravenosa o subcutánea como reemplazo de la deficiencia de anticuerpos, el uso de antibióticos para tratar las infecciones y la terapia de las complicaciones no infecciosas.

La dosis utilizada de gammaglobulina es, por lo general, entre 400 y 600 mg/kg de peso cada tres a cuatro semanas con el objetivo de mantener los nive-

les de IgG pre-infusión por arriba de 500 mg/dL, aunque algunos pacientes, especialmente aquellos que han desarrollado complicaciones pulmonares como bronquiectasias, pueden requerir de mantener mayores niveles de IgG.³⁸ Existe evidencia de que a mayores niveles de IgG pre-infusión, existe un menor riesgo de desarrollar neumonías y otras infecciones graves.³⁹

Para el tratamiento de complicaciones autoinmunes y neoplásicas por lo general se recomienda utilizar el mismo tratamiento que se emplea para pacientes sin inmunodeficiencia, aunque existe el riesgo teórico de una mayor predisposición a infecciones.³⁸

Cuadro 2.

Causas genéticas

- Agammaglobulinemia ligada al X. Relativamente frecuente en pacientes masculinos jóvenes con hipogammaglobulinemia.
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Relativamente frecuente en pacientes masculinos jóvenes con hipogammaglobulinemia.
- Síndrome de hiper IgM ligado al X. Relativamente frecuente en pacientes masculinos jóvenes con hipogammaglobulinemia.
- Ataxia-telangiectasia.
- Deficiencia de transcobalamina II e hipogammaglobulinemia.
- Síndrome de cromosoma 18q.
- Monosomía 22.
- Trisomía 8.
- Trisomía 21.

Causas infecciosas

- VIH
- Rubeóla congénita.
- Citomagalovirus congénito.
- Toxoplasma Gondii congénito.
- Virus Epstein Barr.

Malignidad

- Leucemia linfocítica crónica.
- Inmunodeficiencia con timoma.
- Linfoma no Hodgkin.
- Neoplasias de células B.

Inducida por drogas

- Antimaláricos.
- Captopril.
- Carbamazepina.
- Glucocorticoides.
- Sales de oro.
- Penicilamina.
- Fenitoína.
- Sulfasalazina.

Desórdenes sistémicos

- Falla de médula ósea. Es importante excluir esta causa en adultos.
- Pérdida de proteínas (renales, gastrointestinales, por quemaduras, linfangiectasias).

No se recomienda la utilización de vacunas en pacientes con IDCV debido a que la falta de respuesta de anticuerpos las hace poco efectivas y que, por lo general, las presentaciones disponibles de inmunoglobulina tienen títulos protectores contra la mayoría de infecciones prevenibles por vacunación. La vacuna de influenza puede ser la excepción debido a que la inmunoglobulina no siempre tiene títulos protectores contra este virus.³⁸

DISCUSIÓN

Las manifestaciones autoinmunes son una parte importante de la disregulación que se observa en una cuarta parte de los pacientes con IDCV, casi siempre presentándose como la primera manifestación de la enfermedad, como es el presente caso.⁴⁰

La paciente mostró toda una evolución de manifestaciones autoinmunes e inflamatorias como el granuloma anular, reportado en otros casos de IDCV.⁴¹ Posteriormente desarrolló las manifestaciones pulmonares, primero asintomáticas y luego con el desarrollo de dificultad respiratoria. En su evolución se apreció el compromiso de ganglios mediastinales y la biopsia reveló granulomas no caseificantes, compatibles con sarcoidosis, sin evidencia de microorganismos. En la literatura se han buscado diferencias entre las lesiones de pacientes con sarcoidosis sin IDP y aquellas encontradas en pacientes con IDCV y sarcoidosis.^{42,43} En nuestra opinión estas lesiones granulomatosas no caseificantes y no relacionadas con microorganismos no son más que un espectro de dis regulación-inflamación e inmunodeficiencia en diferentes porcentajes, que puede decirse que presentó sarcoidosis. Ya después de las manifestaciones autoinmunes y granulomatosas la paciente empezó a tener infecciones de repetición de vías aéreas superiores, inferiores y gastrointestinales como las reportadas para pacientes con IDCV.¹⁵ Aún en ese momento no fue fácil la sospecha de una IDP y tuvo que ir a otro país para hacer el diagnóstico, una vez que se encontraron todas las inmunoglobulinas francamente disminuidas.

En cuanto a los estudios inmunológicos para la IDCV realizados ya en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría hasta el momento y la relación con el cuadro clínico de la paciente se puede decir que tiene una clasificación de IDCV por Warnatz⁴⁰ Ia (por el número disminuido de linfocitos B de memoria con cambio de isotipo y el número elevado de CD21^{low}) que coincide con mayor predisposición a desarrollar granulomas y manifestaciones inflamatorias. En cuanto a

las proteínas implicadas en la patogénesis, las que se mencionan anteriormente en el artículo (Cuadro 1) se encontraron presentes en cantidades similares a población de controles sanos por intensidad media de fluorescencia en citometría de flujo. Esto no excluye aún problemas funcionales de alguna de ellas y nos encontramos en este momento en la búsqueda de estos defectos. Esto es importante mencionarlo por que se han descrito niveles incrementados de BAFF-R como complicaciones de linfoproliferación benigna en pacientes con IDCV y alteraciones heterocigotas en TACI en pacientes con hipertrofia amigdalina sin causas infecciosas y con sarcoidosis.⁴⁴ Esta paciente presentó en la infancia hipertrofia amigdalina sin infecciones de repetición y posteriormente en la etapa adulta los granulomas compatibles con sarcoidosis. Probablemente, más que una sola mutación en la IDCV, la hiperfunción de algunas proteínas y la disfunción de otras puedan explicar los diferentes cuadros de estos pacientes.

Finalmente cabe agregar que la participación de médicos internistas en el campo de las inmunodeficiencias primarias en México debe ser cada vez más importante no sólo por la edad a la que inician con infecciones este tipo de pacientes sino también porque cada vez la supervivencia de los niños con inmunodeficiencias primarias es mayor y ellos van a estar al cuidado de ellos.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). Desde el punto de vista pragmático, ¿qué utilizan para determinar la respuesta a las vacunas?
 - Dra. Sara Espinoza-Padilla. En la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría cuantificamos títulos de anticuerpos contra antígenos proteicos (a toxoide tetánico) y antígenos polisacáridos (14 serotipos), medidos por ELISA.
2. Dr. Sergio Ponce de León (INCMNSZ). Respecto al tratamiento, ¿cuál es la importancia de la administración de inmunoglobulina?, ¿hay algún esquema de tratamiento alternativo?
 - Dra. Sara Espinoza-Padilla. El tratamiento con gammaglobulina actúa principalmente como reconstitución inmune, confiriendo al paciente anticuerpos específicos contra patógenos y protección a infecciones. Despues de iniciar el

tratamiento con gammaglobulina, los pacientes usualmente presentan mejoría significativa en la calidad de vida y reducción del tiempo y severidad de las infecciones, así como de las hospitalizaciones. Además, la administración de gammaglobulina puede tener otras funciones en el tratamiento de inmunodeficiencias más allá de sólo terapia de reemplazo.⁴⁵

No hay otra alternativa al reemplazo con gammaglobulina. Los pacientes con IDCV pueden recibir además antibióticos para tratar los procesos infecciosos y otras terapias para complicaciones no infecciosas como las autoinmunes o linfoproliferativas.

3. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. ¿Cuál es el papel del trasplante de médula ósea?
- Dra. Sara Espinoza-Padilla. En este momento el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se reserva para casos de IDCV más neoplasias.⁴⁵ Aunque es un tratamiento curativo, se reserva para casos con complicaciones que ponen en riesgo la vida y no responden a otros tratamientos.⁴⁶
4. Yemil Atisha Fregoso (INCMNSZ). ¿Cuáles son los elementos más contundentes que considera usted para que se haga la batería de estudios diagnósticos pertinentes (citometría de flujo o inmunoglobulinas séricas) para llegar al diagnóstico?
- Dra. Sara Espinoza-Padilla. Son como primera línea inmunoglobulinas IgG, A, M y E y posteriormente citometría de flujo para ver linfocitos B con CD19+, medir además linfocitos T (CD3+) y linfocitos NK (CD16/56+). Las subpoblaciones de linfocitos B y T también son importantes para hacer la clasificación de la IDCV. La respuesta a antígenos polisacáridos también es parte del diagnóstico de IDVC.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Juan Jorge Canoso Ardigo por enviar información clínica y estudios diagnósticos de 2003.

REFERENCIAS

1. Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl. 2): S182-S194.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol* 2011; 2: 54.
3. Rezaei N, Bonilla F, Sulliva K, Vries E, Orange J. An introduction to primary immunodeficiency disease. En: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L (eds.). Primary immunodeficiency disease. España: Springer; 2008, p. 1-38.
4. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007; 27: 497-502.
5. De Vries E, et al. Patient-centered screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clinical and Experimental Immunology* 2011; 167: 108-19.
6. Lederman H, et al. The Clinical Presentation of Primary Immunodeficiency Diseases. *Immune Deficiency Foundation* 2000; 2(1): 1-5.
7. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, et al. for the Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007; 27: 101-8.
8. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, Yaseri N, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 825-32.
9. Janeway C Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1953; 66: 200-02.
10. Cooper MD, Faulk WP, Fudenberg HH, et al. Classification of primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1973; 288(18): 966-7.
11. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belehradsky BH. Common variable immunodeficiency disorders in children: Delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr* 2009; 154(6): 888-94.
12. 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.
13. 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): 401-09.
14. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112(2): 277-86.
15. Ramírez-Vargas N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, García-Cruz ML, Terán-Juárez LM, Cortés-Grimaldo RM, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 [Article in press].
16. 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.
17. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
18. Cunningham-Rundles C, Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. *Clin Immunol* 2005; 115(2): 147-53.
19. Holm AM, Aukrust P, Damas JK, Müller F, Halvorsen B, Froland SS. Abnormal interleukin-7 function in common variable immunodeficiency. *Blood* 2005; 105(7): 2887-90.
20. Salzer U, Chapel HM, Webster ADB, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, Peter HH, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005; 37: 820-8.
21. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, Geha RS. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005; 37: 829-34.

22. Pan-Hammarström Q, Salzer U, Du L, Björkander J, Cunningham-Rundles C, Nelson DL, Bacchelli C, et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet* 2007; 39: 429-30.
23. Sekine H, Ferreira RC, Pan-Hammarström Q, Graham RR, Ziema B, de Vries SS, Liu J, Hippen K, et al. Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7193-8.
24. Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011. *Adv Immunol* 2011; 111: 47-107.
25. Warnatz K, Schlesier M. Flowcytometric Phenotyping of Common Variable Immunodeficiency. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2008; 74B: 261-71.
26. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2007; 178(6): 3932-43.
27. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112(2): 277-86.
28. 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.
29. Llobet MP, Bertrán JM, Español T. Common variable immunodeficiency in children. *Allergol Immunopathol* 2002; 30(1): 42-6.
30. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27(3): 308-16.
31. Michel M, Chanet V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 254-63.
32. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 415-21.
33. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127: 613-7.
34. Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 370-5.
35. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005; 202: 479-84.
36. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet* 1985; 1: 263-6.
37. Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 495-500.
38. Blancas-Galicia L, Ramírez-Vargas NG, Espinosa-Rosales F. Immunodeficiencia común variable. Un enfoque clínico. *Rev Invest Clin* 2010; 62: 577-82.
39. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137: 21-30.
40. Warnatz K, Voll R. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Frontiers in Immunology* 2012; 3: 1-6.
41. Abdel-Naser MB, Wollina U, El Hefnawi MA, Habib MA, El Okby M. Non-sarcoidal, non-tuberculous granuloma in common variable immunodeficiency. *J Drugs Dermatol* 2006; 5(4): 370-2.
42. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, Wood RA, Jones SM, Johns CJ, Lederman HM, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75(5): 251-61.
43. Bourvy D, Mouthon L, Brillet PY, Kambouchner M, Ducroix JP, Cottin V, Haroche J, et al; Groupe Sarcoïdose Francophone. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: a case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41(1): 115-22.
44. Speletas M, Salzer U, Florou Z, Petinaki E, Daniil Z, Bardaka F, Gourgoulianis KI, et al. Heterozygous alterations of TNFRSF13B/TACI in tonsillar hypertrophy and sarcoidosis. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 532437.
45. Paquin-Proulx D, Santos BA, Carvalho KI, Toledo-Barros M, Barreto de Oliveira AK, Kokron CM, Kalil J, et al. IVIg Immune Reconstitution Treatment Alleviates the State of Persistent Immune Activation and Suppressed CD4 T Cell Counts in CVID. *PLOS ONE* 2013; 8: e75199.
46. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 561-74.

Reimpresos:

Dr. Francisco Javier Espinosa-Rosales
 Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias
 Instituto Nacional de Pediatría
 Piso 9. Torre de Investigación
 Av. del Imán No. 1
 Col. Insurgentes Cuicuilco.
 04530, México, D.F.

Recibido el 3 de abril 2013.
 Aceptado el 28 de enero 2014.