

## Clinical manifestations and late diagnosis of common variable immunodeficiency

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico tardío de la inmunodeficiencia común variable

Wilma Carvalho-Neves Forte,<sup>1</sup> Helena Morad,<sup>1</sup> Édilon Oliveira,<sup>1</sup> Antonio Reis,<sup>1</sup> Tainá Mosca,<sup>1</sup> Luiz Leite,<sup>1</sup> Maria da Conceição Santos-de Menezes<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Common Variable Immunodeficiency (CVID) is the most frequent type of severe primary immunodeficiency (PID). Clinical manifestations of CVID occur at any age; nevertheless, they are more frequent between the age of 6 and 10 years, and between the age of 20 and 40 years. In medical literature, there are hardly any diagnostic reports on CVID after 50 years of age. **Clinical case:** A 58-year-old man with a clinical history of repeated infections since the age of 35. The tests showed a decrease in IgG, IgA, and specific antibodies, without any other causes of hypogammaglobulinemia. The CVID diagnosis was made and the patient received treatment with human immunoglobulin replacement and a reinforcement of personal and environmental hygiene. The patient stopped presenting repeated infections.

**Conclusion:** Diagnoses made after the age of 50, although they're late, they are fundamental to the recovery of the patient. In the referred case, replacement with human immunoglobulin allowed an improvement in the quality of life.

**Keywords:** Immunodeficiency syndromes; Common variable immunodeficiency; Intravenous immunoglobulin; Pneumonia

**Este artículo debe citarse como:** Carvalho-Neves Forte W, Morad H, Oliveira É, Reis A, Mosca T, Leite L, Santos-de Menezes MC. Manifestaciones clínicas y diagnóstico tardío de la inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):488-492

#### ORCID

Wilma Carvalho-Neves Forte, 0000-0002-9358-1822; Helena Morad, 0000-0001-7124-2689; Édilon Oliveira, 0000-0002-3226-6968; Antonio Reis, 0000-0002-0538-3392; Tainá Mosca, 0000-0001-5944-3138; Luiz Leite, 0000-0001-6324-7797; Maria da Conceição Santos-de Menezes, 0000-0002-1592-2177

<sup>1</sup>Santa Casa de São Paulo, Facultad de Ciencias Médicas, São Paulo, Brasil

#### Correspondencia:

Wilma Carvalho-Neves Forte. wilmanevesforte@yahoo.com.br

Recibido: 2018-09-25

Aceptado: 2019-03-25

DOI: 10.29262/ram.v66i4.553



## Resumen

**Antecedentes:** La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) grave más frecuente. Las manifestaciones clínicas surgen en cualquier edad, pero son más frecuentes entre los seis y 10 años y entre los 20 y 40 años. En la literatura, casi no hay informes de diagnóstico de IDCV después de los 50 años.

**Caso clínico:** Hombre, 58 años de edad, con historia clínica de infecciones de repetición desde los 35 años. Los exámenes mostraron disminución de IgG, IgA, anticuerpos específicos, sin otras causas de hipogammaglobulinemia. Se realizó el diagnóstico de IDCV y recibió reposición de inmunoglobulina humana, así como refuerzo de la higiene personal y ambiental. El paciente dejó de presentar infecciones de repetición.

**Conclusión:** Los diagnósticos después de los 50 años, a pesar de ser tardíos, son fundamentales para la recuperación de los pacientes. En el caso referido, la reposición con inmunoglobulina humana permitió mejorar la calidad de vida.

**Palabras clave:** Síndromes de inmunodeficiencia; Inmunodeficiencia común variable; Inmunoglobulina intravenosa; Neumonía

## Abreviaturas y siglas

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IDP, inmunodeficiencia primaria

Ig, inmunoglobulina

IL, interleucina

PPD, derivado proteico purificado de la tuberculina

## Antecedentes

El término “inmunodeficiencia común variable” (IDCV) fue acuñado en 1971 por la Organización Mundial de la Salud para separar los síndromes de deficiencia de anticuerpos no bien definidos.<sup>1</sup> Actualmente, la IDCV es considerada la más prevalente entre las inmunodeficiencias primarias (IDP) graves.<sup>2</sup> La IDCV se caracteriza por disminución de la inmunoglobulina (Ig) G, A o M, después de la exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.<sup>1</sup> Puede observarse compromiso celular, caída de linfocitos CD4+, aumento no bien esclarecido de CD8+ e inversión de la relación CD4/CD8.

La etiopatogenia incluye menor activación del ZAP-70 en linfocitos T, disminución de las interleucinas (IL) 2, 4, 5, 10 y 12 e interferón gamma, alteraciones en las moléculas de adhesión necesarias para la cooperación entre linfocitos T y B (CD19, TACI o BAFF en B o CD40L o ICOS-L en T). Los pacientes con compromiso celular presentan baja respuesta linfoproliferativa B contra antígenos y mitógenos, producción alterada de citocinas y defectos en la actividad supresora linfocítica.<sup>3</sup>

Las manifestaciones clínicas de la IDCV surgen en cualquier edad y son más frecuentes en los adultos jóvenes; son heterogéneas y resultan principalmente de infecciones, posible desarrollo de enfermedades autoinmunes y neoplasias.

El tratamiento del paciente con IDCV y con neumonías de repetición se realiza con reposición de inmunoglobulina humana, lo que mejora la calidad de vida del paciente y hasta la supervivencia.<sup>4</sup> Para el manejo de la deficiencia de la IgA es necesario hacer un refuerzo de la higiene personal y ambiental.<sup>5</sup>

Se describe un paciente con manifestaciones clínicas y diagnóstico tardíos de IDCV.

## Caso clínico

Hombre de 58 años, de la ciudad de São Paulo, Brasil, derivado a consulta especializada por cuadros repetidos de infección; su peso era de 43 kg.

Como antecedentes mencionó que a los 35 años comenzó a presentar diarrea, que se volvió crónica, además de sinusitis. A los 37 años empezó a trabajar en el aeropuerto; en esa época presentó cuadros frecuentes de neumonía, ocasionalmente dos veces

al mes, por los que casi siempre requería admisión hospitalaria. Evolucionó hacia bronquiectasias y comenzó a recibir azitromicina profiláctica por indicación médica. Sin uso de otras medicaciones diarias. Hasta los 58 años se inició la investigación de IDP.

Los diversos exámenes mostraron hemograma normal, derivado proteico purificado de la tuberculina negativo, prueba negativa para BK, examen de orina normal, creatinina normal, examen coproparasitoscópico positivo para *Giardia lamblia*, iontoforesis normal, serología negativa para virus de la inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr, toxoplasmosis, rubéola y citomegalovirus. La función tiroidea fue normal, FAN negativo, factor reumatoide negativo, IgM normal, valores disminuidos para IgA, IgG, IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4; ausencia de conversión de títulos de anticuerpos antineumocócicos después de la inmunización; linfocitos CD19, CD3, CD4 y CD8 normales (cuadro 1); complemento total, componentes C3 y C4 del complemento normales; quimiotaxia y fagocitosis por fagocitos mononucleares y neutrofilicos normales; el examen de azul de nitrotetrazolio (NBT) también fue normal.

Con los resultados, el paciente recibió el diagnóstico de IDCV y se inició la reposición de inmunoglobulina humana intravenosa (600 mg/kg cada 28 días), además de refuerzo de la higiene personal (gargareo, lavado de manos y de narinas) y ambiental (en especial evitar la ingestión de alimentos crudos fuera de casa). Después del tratamiento dejó de presentar neumonías. Durante el seguimiento, los exámenes coproparasitoscópicos periódicos fueron negativos y los exámenes para enfermedades autoinmunes también. Después de 10 años de seguimiento mantenía un peso de 64 kg.

## Discusión

El paciente descrito reunía más de dos criterios descritos en el consenso de la European Society for Immunodeficiencies: más de cuatro años con infecciones repetitivas, disminución de IgG, IgA, con o sin reducción de IgM; respuesta deficiente a los protocolos de inmunización y exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.<sup>6</sup> El paciente presentaba señales para investigación de IDP propuestas por el Brazilian Group for Immunodeficiency: diarrea crónica y más de dos cuadros de neumonía al año.<sup>7</sup>

En el paciente fueron descartadas causas secundarias de hipogammaglobulinemia: pérdidas renales o intestinales, leucosis, linfomas y uso de medicamentos, dado que el diagnóstico de IDCV es de exclusión,<sup>1</sup> así como otras IDP: CD19 normal (lo que descartó deficiencia de tirosina cinasa de Bruton), sin aumento de IgM, sin infecciones oportunistas e IgE normal (para síndrome de la hiper-IgM), serologías negativas para linfoproliferación después de infección por virus Epstein Bar, sin timoma ni deficiencia de CD19 e CD3 (síndrome de Good).<sup>2,8</sup>

El paciente presentó neumonías de repetición después de comenzar a trabajar en el aeropuerto. Es conocida una distribución bimodal en la aparición de las manifestaciones clínicas de la IDCV de los seis a 10 años y entre los 20 y 40 años.<sup>9</sup> En la literatura se describe la aparición de manifestaciones clínicas de IDCV después de cambios en el ambiente físico, como consecuencia del aglomerado urbano que acarrea contacto con mayor número de patógenos.<sup>10</sup> Es probable que las neumonías del paciente aparecieran a partir de los 37 años porque en esa época empezó a trabajar con público en general, quedando más expuesto a patógenos que necesitan la defen-

Cuadro 1. Valores sanguíneos observados en un paciente de 58 años, al diagnóstico de inmunodeficiencia común variable

Imunoglobulinas séricas (mg/dL)	IgA < 0.7	IgM, 22	IgG, 201	IgE, 18
Valores de referencia (mg/dL)	80-476	57-212	830-2040	5-156
Subclases de IgG del paciente (mg/dL)	IgG1 < 21.5	IgG2 < 8.5	IgG3 < 2.1	IgG4 = 0.66
Valores de referencia (mg/dL)	256-877	180-372	12-92	13-78
Imunofenotipo del paciente (células/mm <sup>3</sup> )	CD19, 136	CD3, 1270	CD4, 635	CD8, 551
Valores de referencia (células/mm <sup>3</sup> )	124-416	849-1963	477-1141	212-725

sa proporcionada por la IgG, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, principales agentes etiológicos de las neumonías.

A los 35 años, el paciente presentó situación clínica que sugirió deficiencia de IgA: diarrea crónica y sinusopatías. A los 37 años presentó deficiencia de IgG2 y de anticuerpos antineumocócicos, de ahí las neumonías de repetición. El retraso en el tratamiento llevó a la evolución de bronquiectasias. La defensa contra la *Giardia lamblia* es principalmente realizada por la IgA, deficiente en el paciente. Es probable que la diarrea crónica, las neumonías de repetición y las bronquiectasias hayan causado el bajo peso del paciente cuando se formuló el diagnóstico y se inició el tratamiento.

Los pacientes con IDCV presentan mayor riesgo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, en especial de la tiroides.<sup>2,9</sup> Por estos motivos, al principio y durante el seguimiento se realizaron exámenes para búsqueda intencionada de enfermedades autoinmunes: anticuerpos antitiroideos, antinucleares, factor reumatoide, complemento total.

Después del diagnóstico, se inició la reposición con Ig humana intravenosa. La dosis habitual recomendada es de 400 a 800 mg/kg, con intervalos de tres a cuatro semanas, con la que se obtiene control clínico y titulaciones séricas estables de IgG.<sup>4</sup> Las

dosis administradas al paciente estaban de acuerdo con esas recomendaciones y fueron eficaces para prevenir nuevas neumonías. El tratamiento de la giardiasis y el refuerzo de la higiene personal y ambiental hicieron desaparecer la diarrea. El resultado del diagnóstico y del tratamiento fue la mejoría en la calidad de vida del paciente.

El diagnóstico de la IDCV en el paciente fue tardío, aun cuando vivía en una de las principales capitales de América del Sur: a los 58 años de edad, 21 años después del inicio de las neumonías. El resultado del retraso fue secuela pulmonar, desnutrición, diversas admisiones hospitalarias y mala calidad de vida. Antes del diagnóstico, los pacientes con IDCV son atendidos por distintas especialidades médicas debido a la situación clínica heterogénea, como ocurrió en este caso. De ahí la importancia del conocimiento de las IDCV por los diferentes especialistas. Es fundamental recordar que, independiente de la edad, en los pacientes con dos o más neumonías al año y diarrea crónica es necesario investigar la existencia de IDP, especialmente IDCV. En la literatura casi no hay informes de diagnóstico de IDCV después de los 50 años. Es probable que los diagnósticos se formulen antes de esta edad, pero es posible que no siempre se recuerde la posibilidad de IDP después de los 40 años.

## Referencias

1. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
2. do Amor-Divino PH, de Carvalho-Basilio JH, Alves-Fabbri RM, Bastos-Polônio I, Carvalho-Neves-Forte W. Bronquiectasia por imunodeficiência comum variável. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):482-484. DOI: 10.1590/S1806-37132015000000095
3. Forte WCN. Imunodeficiências primárias. En: Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado*. Brasil: Atheneu, 2015.
4. Goudouris ES, Silva AMR, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo)*. 2017;15(1):1-16. DOI: 10.1590/S1679-45082017AE3844
5. de Oliveira-Serra FA, Mosca T, Santos de-Menezes MC, Carvalho-Neves-Forte W. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(1):34-39. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/216/436>
6. European Society for immunodeficiency. Working definitions for clinical diagnosis of PID. Italia: European Society for immunodeficiency; 2018. Disponible en: <https://esid.org>
7. Brazilian Group for Immunodeficiency. Os 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária. Brasil: Brazilian Group for Immunodeficiency; 2019. Disponible en: <http://www.bragid.org.br>

8. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726. DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1
9. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-1657. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945
10. Beppu-Kazue AP, Melardi-Warchavchik J, Reche-Rodrigues-Gaudino V, Colella-dos Santos M, Santos-de Menezes MC, Carvalho-Neves-Forte W. Pneumonias em imunodeficiência comum variável após mudança de ambiente físico. *Braz J Allergy Immunol.* 2015;3:93-98. DOI: 10.5935/2318-5015.20150019