



Angioedema as initial manifestation of hypogammaglobulinemia

Angioedema como única manifestación inicial de hipogammaglobulinemia

Eunice López-Rocha,¹ Patricia O'Farril-Romanillos,¹ Saraid Cerda-Reyes,² Edgar A. Medina-Torres,² Sara E. Espinosa-Padilla,² José G. Huerta-López,³ Lizbeth Blancas-Galicia²

Abstract

Common variable immunodeficiency is characterized by hypogammaglobulinemia and the inability to respond to vaccines. Patients mostly manifest infections, however only less than 5 % have pathological conditions as autoimmunity, granulomatous inflammation, and splenomegaly or lymphoproliferative disease among others, without showing infections. We report the case of a woman who debuted with localized cutaneous affection, facial angioedema, without other early symptoms. After diagnosis splenomegaly and bronchiectasis were documented. Angioedema and bronchiectasis responded with IVIG replacement. We also review the dermatological manifestations associated with CVID.

Keywords: Common variable immunodeficiency; Angioedema; Skin diseases; Primary immunodeficiency diseases in adults; Intravenous immunoglobulin

Este artículo debe citarse como: López-Rocha E, O'Farril-Romanillos P, Cerda-Reyes S, Medina-Torres EA, Espinosa-Padilla SE, Huerta-López JG, Blancas-Galicia L. Angioedema como única manifestación inicial de hipogammaglobulinemia. Rev Alergia Mex 2017;64(2):228-234

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

³Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Alergia, Ciudad de México, México

Correspondencia: Lizbeth Blancas-Galicia.
blancas.lizbeth@gmail.com

Recibido: 2016-04-28
Aceptado: 2016-08-09

Resumen

La inmunodeficiencia común variable se caracteriza por hipogammaglobulinemia e incapacidad para responder a las vacunas. Los pacientes en su mayoría manifiestan infecciones, sin embargo, menos de 5 % solo presenta patologías como autoinmunidad, inflamación granulomatosa, esplenomegalia o enfermedad linfoproliferativa, entre otras, sin infecciones. Se describe el caso de una mujer que debutó con afección cutánea localizada, angioedema facial, sin otros síntomas iniciales. Después del diagnóstico se documentó esplenomegalia y bronquiectasias. El angioedema y las bronquiectasias respondieron con la sustitución de la gammaglobulina intravenosa. En este artículo, además de la descripción del caso, se revisan las manifestaciones dermatológicas asociadas con inmunodeficiencia común variable.

Palabras clave: Inmunodeficiencia común variable; Angioedema; Enfermedades de la piel; Inmunodeficiencias primarias en adultos; Inmunoglobulina intravenosa

Abreviaturas y siglas

DE, desviación estándar

ESID, European Society for immunodeficiencies

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IVIG, inmunoglobulina intravenosa

Introducción

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es un síndrome clínico e inmunológico atribuible a diferentes causas genéticas.¹ Esta enfermedad se caracteriza por hipogammaglobulinemia y falta de respuesta a vacunas. Debido a la falta de anticuerpos, los pacientes tienen mayor frecuencia de enfermedades infecciosas, pero, por otro lado, son propensos a tener desórdenes como inflamación granulomatosa, esplenomegalia, neumonitis intersticial, autoinmunidad, enfermedades gastrointestinales y linfoproliferativas. La heterogeneidad clínica de la IDCV explica que médicos de diferentes especialidades se ocupen de la atención a los pacientes que la presentan. Aproximadamente 5 % de los casos de IDCV no tiene infecciones, por lo que el motivo de la atención médica es patologías inflamatoria o autoinmune.²

Informamos de una mujer joven con angioedema crónico como manifestación inicial de la inmunodeficiencia común variable.

Caso clínico

Mujer caucásica de 30 años de edad quien solicitó atención médica debido a angioedema facial crónico. Entre los antecedentes de importancia indicó la muerte de un hermano en la infancia por causa

desconocida, así como infecciones recurrentes de vías aéreas superiores de repetición que aminoraron después de amigdalectomía; a los 25 años de edad padeció varicela y una semana más tarde notó edema intermitente en cara, filtrum, región submandibular derecha y mejilla, de predominio matutino, que disminuía en el transcurso del día; no se asociaba con exposición ocupacional, hipersensibilidad física, ejercicio, medicamentos, alimentos, infecciones recurrentes u otros agentes. La paciente trabajaba en una oficina de publicidad y fumaba 10 cigarrillos al día desde los 20 años de edad.

Por el angioedema facial acudió a diferentes especialistas, quienes descartaron razonablemente angioedema hereditario, enfermedad tiroidea, infecciones y autoinmunidad. Recibió antihistamínicos orales y esteroides; sin embargo, solo mejoró parcialmente.

Un año después de haberse iniciado el angioedema, la paciente acudió con un alergólogo. A la exploración física se identificó edema facial de tejidos subcutáneos en regiones submandibular derecha y filtrum, así como ausencia de amígdalas. Los resultados de la biometría hemática y de las pruebas cutáneas para aeroalérgenos y alérgenos alimentarios, IgE total sérica y prueba de suero autólogo fueron

normales. Las pruebas del panel de IgE sérica específica para alérgenos y aeroalérgenos solo fueron positivas a clara y yema de huevo, sin embargo, no se identificó mejora con la dieta de exclusión (huevo).

Finalmente, se solicitó la cuantificación de niveles séricos de inmunoglobulinas séricas; en los 3 isotipos mayores se encontraron 2 desviaciones estándar inferiores a los valores de referencia: IgG 322 mg/dL (751-1560), IgM 15.2 mg/dL (46-304) e IgA 27 mg/dL (82-453), por lo que la paciente fue remitida a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, donde se corroboró la hipogammaglobulinemia con una segunda cuantificación de inmunoglobulinas séricas. Debido a que la IDCV es la primera causa de hipogammaglobulinemia en adultos, se completó la búsqueda de los criterios establecidos por la ESID, European Society for immunodeficiencies (Cuadro 1). La cuantificación de la respuesta de anticuerpos específicos a antígenos de polisacáridos se realizó en 2 ocasiones: antes y después de la vacuna conjugada de polisacáridos de 23 serotipos; el resultado mostró falta de respuesta a la vacuna (Cuadro 2). Con ambos parámetros inmunológicos anormales y con la exclusión de otras posibles etiologías se confirmó el diagnóstico de IDCV:

- Hipogammaglobulinemia.
- Falta de respuesta a vacunas.

La paciente fue referida para tratamiento al servicio de inmunología y alergia de un hospital de tercer nivel, donde se realizaron estudios para evaluar las diferentes comorbilidades asociadas con IDCV como enfermedad pulmonar crónica, autoinmunidad, enfermedad inflamatoria intestinal, granulomas, hiperplasia linfoide y malignidad. Por estudios de imagen se encontró sinusitis maxilar y esfenoidal (Figura 1), bronquiectasias cilíndricas bilaterales, hepatomegalia y esplenomegalia. Se inició reemplazo mensual de inmunoglobulina intravenosa (IVIG), con respuesta favorable; el angioedema remitió y las bronquiectasias disminuyeron. Tres años después del diagnóstico, la paciente presentó datos clínicos de hipotiroidismo; al momento de este informe ha respondido favorablemente al tratamiento sustitutivo.

Discusión

Las principales manifestaciones de la IDCV son infecciosas, sin embargo, su ausencia no excluye el diagnóstico. Cunningham-Rundles *et al.* describieron a 476 pacientes con IDCV; 48 nunca presentaron infecciones.³ Aproximadamente 5 % de los pacientes con IDCV busca atención médica por complicaciones inflamatorias o autoinmunes características de la IDCV.² En los pacientes sin estos trastornos, el retardo en el diagnóstico es mayor debido a que la IDCV sin infecciones no es conocida por todos los médicos.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos establecidos por ESID. La paciente cumplió los criterios de caso probable de IDCV

Probable

- Hombre o mujer con disminución importante de IgG (2 DE por debajo del valor de referencia para la edad) y de al menos uno de los isotipos IgM o IgA, y que cumpla con los siguientes criterios:
- Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad.
- Ausencia de isohemaglutininas* o respuesta baja a vacunas.
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

Posible

Hombre o mujer con disminución importante (2 DE por debajo del valor de referencia para la edad) en al menos uno de los isotipos mayores (IgM, IgG, IgA) y que cumpla con todos los siguientes criterios:

- Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad
- Ausencia de isohemaglutininas* o una respuesta baja a vacunas
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia

*Deben ser evaluadas según el grupo sanguíneo del sujeto: para grupo O+ evaluar antiA y antiB; para grupo A, antiB y para grupo B, antiA. Los casos con grupo AB no se puede evaluar. DE, desviación estándar

En la literatura especializada se identificaron 6 pacientes con angioedema asociado con urticaria crónica o solo con urticaria crónica; 4 no habían tenido historia de infecciones recurrentes y severas.⁴ Hasta donde es del conocimiento de los autores, no hay casos de IDCV con angioedema aislado al inicio de la enfermedad. Dado que el angioedema puede estar relacionado con diversas etiologías, sugerimos considerar IDCV antes de catalogar un caso como idiopático.⁵

Inmunodeficiencia común variable y manifestaciones dermatológicas

Además del angioedema, en la literatura se han reportado otras manifestaciones cutáneas asociadas con IDCV de etiología infecciosa o inflamatoria, como las siguientes (Cuadro 3).

- Alopecia universal.
- Granuloma cutáneo.
- Urticaria.
- Angioedema.
- Pityriasis liquenoide.
- Verrugas.
- Furunculosis.
- Actinomicosis cutánea.

En los diferentes reportes de casos con IDCV enumerados en el Cuadro 3, la mayoría se registró historia de infecciones recurrentes de vías aéreas respiratorias desde la infancia, en contraste con el caso que reportamos. El retraso en el diagnóstico fue importante y todos los casos fueron diagnosticados por dermatólogos mediante la cuantificación de inmunoglobulinas séricas.^{6,7,8,9,10,11,12,13,14}

Cuadro 2. Evaluación de la respuesta específica a anticuerpos contra antígenos polisacáridos (para completar los criterios ESID para IDCV)

| Serotipo de neumococo | Concentración (mg/L) de anticuerpos antes de aplicar vacuna | Concentración (mg/L) de anticuerpos un mes después de aplicar vacuna |
|-----------------------|---|--|
| 1 | 0.2 | 0.5 ↓ |
| 3 | 2.1 | 2.6 |
| 4 | 0.2 | 0.7 ↓ |
| 5 | 0.5 | 0.5 ↓ |
| 6A | 0.4 | 0.4 ↓ |
| 6B | 0.3 | 0.3 ↓ |
| 8C | 0.6 | 4.2 ↑ |
| 9V | ND | 1.2 ↓ |
| 11A | 0.5 | 1.8 ↑ |
| 14 | ND | ND ↓ |
| 18 C | 0 | 0.1 ↓ |
| 19 F | ND | ND ↓ |
| 19 A | 8.7 | 9.8 |
| 23 | ND | ND ↓ |

Primero se tomó una muestra de sangre y se determinaron las concentraciones de anticuerpos contra polisacáridos (técnica ELISA). Se aplicó la vacuna polisacárida de 23 serotipos. Un mes después se tomó nueva muestra de sangre para determinar concentración de anticuerpos contra polisacáridos. Para un sujeto sano menor de 5 años se espera un incremento mayor a 1.3 mg/L en al menos 50 % de los serotipos cuantificados; para un sujeto sano mayor de 5 años de edad se espera un incremento mayor a 1.3 mg/L en al menos 70 % de los serotipos cuantificados. En la paciente tan solo los serotipos 8 y 11 se incrementaron, ya que 3 y 19A ya tenían valores normales antes de la vacuna. Se confirmó falta de respuesta a antígenos polisacáridos. ND, no detectado; ESID, European Society for immunodeficiencies. ↓ < 1.3 mg/L, ↑ > 1.3 mg/L

Cuadro 3. Descripción de diferentes pacientes con manifestación cutánea relacionada con inmunodeficiencia común variable y su respuesta a la administración de gammaglobulina

| Autor | Manifestación cutánea | Edad a manifestación cutánea* | Inicio de infecciones (edad) | Edad al diagnóstico de IDCV* | Otras manifestaciones sistémicas de IDCV | Respuesta a tratamiento de manifestaciones cutáneas | Respuesta a gammaglobulina |
|--|----------------------------------|-------------------------------|---|------------------------------|---|---|--|
| Este artículo | Angioedema crónico | 25 | Sin infecciones | 27 | Bronquiectasias y hepatoesplenomegalia | Sin respuesta a antihistamínicos ni esteroides | El angioedema desapareció después de la primera dosis |
| Kiliç <i>et al.</i> ⁶ | Alopecia universal | 2.5 | Después de los 2 años con IVA recurrentes y diarrea crónica | 12 | Bronquiectasias | No descrito | No descrita |
| Boonyaleepun <i>et al.</i> ¹³ Smith <i>et al.</i> ⁷ | Alopecia universal | 4 | Antes de los 8 años con bronquitis, sinusitis y otitis media | 8 | Monoartritis | Sin respuesta a los esteroides intraarticulares | Crecimiento de cabello después de la segunda dosis mensual |
| | Urticaria crónica | 15 | Después de los 8 años con infecciones repetidas de senos paranasales y oídos | 15 | Ninguna | Sin respuesta a antihistamínicos, colchicina y dapsona. Parcial respuesta con esteroides | Las ronchas desaparecieron después de la tercera dosis mensual |
| Sidwell <i>et al.</i> ⁸ | Furunculosis | 21 | Durante lactancia, repetidas infecciones sinopulmonares, forunculosis, otitis media, celulitis y neumonía | 21 | Asma leve, crisis tónico-clónicas generalizadas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía mediastinal e hilar y monoartritis. | Sin respuesta a antibióticos como eritromicina, fluoxacilina y penicilina | La infección cutánea se resolvió rápidamente |
| Pasic <i>et al.</i> ⁹ | Pitiriasis liquenoide | 8 | No descrito | 4 | Esplenomegalia, púrpura trombocitopénica inmune, granulomas, bronquiectasias | Favorable respuesta a propanolol de clobetasol | Sin respuesta |
| Lin <i>et al.</i> ¹⁰ | Verrugas (manos y brazos) | 17.5 | Después de la edad de 2 años con IVA recurrente y neumonía recurrente | 18 | Ninguna | Sin respuesta a imiquimod, cimetidina, dinitroclorobenzeno. Rápida recurrencia después de remoción quirúrgica de las verrugas | Respuesta después de 8 dosis semanales de inmunoglobulina subcutánea en miembros superiores. Sin respuesta con dosis de IgIV |
| Aghamhammai <i>et al.</i> ¹¹ | Granulomas cutáneos en las manos | 20 | A los 20 años con neumonía e IVA superiores | 27 | Diarrea recurrente | No descrito | Mejoraron las lesiones cutáneas con la terapia de IgIV a dosis mensual de 400-500 mg/kg |
| Mansouri <i>et al.</i> ¹² | Actinomicosis cutánea | 18 | No descrito | 18 | Diarrea no infecciosa y dolor abdominal severo | Penicilina intravenosa asociada con IgIV | Respuesta favorable con IgIV asociada a penicilina |

*Edad en años; IVA, infecciones vías aéreas; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; IDCV, inmunodeficiencia común variable



Figura 1. Tomografía de senos paranasales, proyección de Waters. Se observa ocupación de seno maxilar derecho.

La mayoría de los pacientes descritos en el Cuadro 3 tuvo respuesta favorable al tratamiento de la manifestación cutánea y remisión de las infecciones con la inmunoglobulina intravenosa, debido a que la etiología era infecciosa o inflamatoria.^{6,7,8,9,10,11,12,13,14}

Cabe resaltar que un paciente con verrugas en las manos solo tuvo respuesta favorable después de la administración de inmunoglobulina subcutánea en los miembros superiores, pero no así con la administración intravenosa de inmunoglobulina.¹⁰ El paciente con actinomicosis tuvo respuesta favorable a la inmunoglobulina intravenosa asociada con el antibiótico.

El diagnóstico temprano en los pacientes con IDCV disminuye la morbilidad y la mortalidad, como se observó en la paciente descrita y en los casos reportados en el Cuadro 3, en quienes transcurrieron de 1 a 10 años desde el momento del primer síntoma hasta el diagnóstico. Por ello, es importante que especialistas como el dermatólogo o el alergólogo conozcan que las manifestaciones autoinflamatorias y autoinmunes de la enfermedad pueden presentarse sin infecciones, con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes.

Referencias

1. Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, Menegatti E, Roccatello D. Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013;12(8):796-801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.11.003>
2. Park JH, Resnick ES, Cunningham-Rundles C. Perspectives on common variable immune deficiency. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1246:41-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06338.x>
3. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood.* 2010;116(1):7-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-254417>
4. Altschul A, Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(4):664-665.
5. Carr TF, Saltoun CA. Chapter 21: Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:S70-S72. DOI: <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2012.33.355>
6. Kilic S, Ersoy F, Sanal O, Türkbay D, Tezcan I. Alopecia universalis in a patient with common variable immunodeficiency. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(4):305-307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1470.1999.00080.x>
7. Smith AA, Humphrey J, McAuley JB, Tharp MD. Common variable immunodeficiency presenting as chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(2 Suppl 1):S40-S41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.09.011>
8. Sidwell RU, Ibrahim MA, Bunker CB. A case of common variable immunodeficiency presenting with furunculosis. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):364-367. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04772.x>
9. Pasic S, Pavlovic M, Vojvodic D, Abinun M. Pityriasis lichenoides in a girl with the granulomatous form of common variable immunodeficiency. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(1):56-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1470.2002.00012.x>

10. Lin JH, Wang KY, Kraft S, Roberts RL. Resolution of warts in association with subcutaneous immunoglobulin in immune deficiency. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(2):155-158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00874.x>
11. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Rezaei N, Kalantari N, Tamizifar B, Cheragh T, et al. Cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency: Case report and review of literature. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(2):107-113.
12. Mansouri P, Farshi S, Khosravi A, Naraghi ZS. Primary cutaneous actinomycosis caused by *Actinomyces bovis* in a patient with common variable immunodeficiency. *J Dermatol.* 2011;38(9):911-915. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.01165.x>
13. Boonyaleepun S, Boonyaleepun C, Schlactus JL. Effect of IVIG on the hair regrowth in a common variable immune deficiency patient with alopecia universalis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1999;17(1):59-62. Disponible en: <http://thailand.digitaljournals.org/index.php/APJAI/article/viewFile/28376/27591>
14. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: How does IgG modulate the immune system? *Nature Rev Immunol.* 2013;13(3):176-189. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3401>