

# MANIFESTACIONES NO INFECCIOSAS EN EL SÍNDROME VARIABLE COMÚN DE INMUNODEFICIENCIA. ASOCIACIÓN CON LOS INMUNOFENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD

---

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

CURSO 2017/2018

Autor: Daniel Marco Mula

Tutor: Dr. Francisco M. Marco de la Calle

Cotutor: Dra. María Luisa Rebagliato Ruso

Servicio: Inmunología. Hospital General de Alicante. Universidad de Alicante

## ÍNDICE

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR.....	3
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
EXTENDED SUMMARY .....	6
1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
3. RESULTADOS.....	16
4. DISCUSIÓN .....	20
6. AGRADECIMIENTOS.....	23
BIBLIOGRAFÍA .....	23

TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA

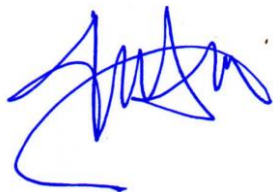
**EL/LAPROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** Manifestaciones no infecciosas en el Síndrome Variable Común de Inmunodeficiencia. Asociación con los inmunofenotipos de la enfermedad.

**ALUMNO/A:** Daniel Marco Mula

**DNI:** 48724052R

**PROFESOR/A TUTOR/A:** Dr. Francisco M. Marco de la Calle



Fdo (Tutor/a): Francisco M. Marco de la Calle

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**



Fdo (CoTutor/a interno): Dra. María Luisa Rebagliato Ruso

## RESUMEN

**Antecedentes.** El síndrome variable común de inmunodeficiencia incluye un grupo muy heterogéneo de manifestaciones. Se caracteriza por presentar diversas alteraciones en las células B y en la inmunidad celular, que producen infecciones graves. Junto con la inmunodeficiencia aparecen importantes manifestaciones no infecciosas, que pueden condicionar el pronóstico. Nuestro objetivo es estudiar estas manifestaciones buscando asociaciones con los distintos inmunofenotipos de la enfermedad.

**Métodos.** Se analizaron las historias clínicas de 40 pacientes con criterios de síndrome variable común de inmunodeficiencia. Se agrupó a los pacientes según las clasificaciones inmunofenotípicas propuestas y se realizó un análisis de asociación con las manifestaciones no infecciosas.

**Resultados.** La clasificación de Paris mostró diferencias entre inmunofenotipos para granulomas ( $p=0.021$ ) y trombocitopenia ( $p=0.028$ ), con mayor frecuencia en el grupo MB0 (42.9% y 57.1%). La agrupación según Freiburg mostró diferencias significativas para esplenomegalia ( $p=0.002$ ) y trombocitopenia ( $p=0.02$ ), con mayor proporción en la (77.8% y 55.6%). EuroClass mostró diferencias en adenopatías ( $p=0.025$ ), esplenomegalia ( $p=0.001$ ) y trombocitopenia ( $p<0.001$ ) con mayor incidencia en Smb-CD21low (66.7%, 88.9% y 88.9%). La agrupación según niveles de células T CD4 vírgenes (CD45RA+) mostró diferencias en adenopatías ( $p=0.01$ ), esplenomegalia ( $p=0.014$ ), trombocitopenia ( $p=0.014$ ) y enfermedad pulmonar intersticial ( $p=0.011$ ), más frecuentes en el grupo I (88.9%, 66.7%, 66.7% y 50% respectivamente)

**Conclusión.** La clasificación inmunofenotípica proporciona información muy valiosa para predecir la aparición de manifestaciones no infecciosas. La determinación de células T CD4 vírgenes es un factor con gran rentabilidad pronóstica.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia Variable Común, Bronquiectasias, Enfermedad Pulmonar Intersticial Granulomatosa-Linfoide, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, Enfermedad inflamatoria intestinal.

## ABSTRACT

**Background.** Common variable immunodeficiency includes a heterogeneous group of clinical conditions. In this disease, a variable degree of B cell dysfunction and alterations of cellular immunity cause severe infections. Beyond infections, these patients develop several non-infectious manifestations that frequently determine their clinical course. We aimed to analyze immunophenotypic markers of non-infectious manifestations in common variable immunodeficiency.

**Methods.** We reviewed clinical histories of 40 patients fulfilling criteria of common variable immunodeficiency. The frequency of non-infectious manifestations was analyzed after grouping the patients according to immunophenotypic characteristics.

**Results.** Granuloma ( $p=0.021$ ) and autoimmune thrombocytopenia ( $p=0.028$ ) were associated to Paris Class MB0 (42.9% and 57.1% respectively). When grouping by Freiburg criteria, both splenomegaly ( $p=0.002$ ) and thrombocytopenia ( $p=0.02$ ) showed significant differences, with greater prevalence in group Ia (77.8 and 55.6% respectively). EuroClass classification also produced significant differences in adenopathy ( $p=0,025$ ), splenomegaly ( $p=0.001$ ) and thrombocytopenia ( $p<0.001$ ), with a greater incidence in the group SmB-CD21low (66.7%, 88.9% and 88.9%). When considering the levels of naïve CD4 T cells (CD45RA+), significant differences were found in the frequency of adenopathy ( $p=0.01$ ), splenomegaly ( $p=0.014$ ), thrombocytopenia ( $p=0.014$ ) and interstitial lung disease ( $p=0.011$ ), with a higher frequency in patients showing lower levels (88.9%, 66.7%, 66.7% and 50% respectively).

**Conclusion.** In CVID, immunophenotypic grouping of patients is a useful tool to predict the probability of non-infectious manifestations. Level of naïve CD4 T cells is an important prognostic factor in CVID.

**Keywords:** Common Variable Immunodeficiency, Bronchiectasis, Granulomatous-Lymphoid Interstitial Lung Disease, Immune Thrombocytopenic Purpura, Inflammatory Bowel Disease.

## EXTENDED SUMMARY

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most frequent symptomatic primary immunodeficiency. Patients with CVID present with a variable degree of B cell dysfunction with a decrease in the numbers of memory B cells and isotype switched memory B cells, as well as an increase in the CD21<sup>low</sup> population, all associated to an impairment in the production of antibodies. In addition, CVID patients show alterations of cellular immunity that increase the susceptibility to viral infection.

The clinical manifestations of CVID are heterogeneous. The antibody deficiency causes an increase in the frequency and severity of infections by extracellular growing microorganisms. This is the main feature of the disease and often leads to permanent damage of the airways (bronchiectasis). Immunoglobulin replacement therapy has improved considerably the treatment of this deficiency. On the other hand, CVID patients develop non-infectious, inflammatory manifestations associated to an underlying immune dysregulation. These include granulomatous-lymphoid interstitial lung disease (GLILD); inflammatory bowel disease (IBD) and coeliac-like enteritis; cytopenias, generally autoimmune thrombocytopenia and/or hemolytic anemia and also increased frequency of autoimmune disorders like systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome or rheumatoid arthritis, vitiligo, psoriasis or central nervous system inflammatory disturbances among others. These non-infectious manifestations can be clinically very important because their treatment is a matter of discussion and worsen the prognosis.

Several authors (Ameratunga, ESID/PAGI) have defined diagnostic criteria of CVID. The proposed common features, include age over 4 years, low levels of IgG with decreased IgA and/or IgM, recurrent infections, and poor response to immunizations. In the last years, immunophenotypic classification criteria, based on the results of flow cytometry have been developed (Paris, Freiburg or EUROClass). These classification systems are based on the levels of memory B cells (CD27<sup>+</sup>), class switched memory B cells (CD27<sup>+</sup>/IgD<sup>-</sup>), and also subclassification according to CD21<sup>low</sup> or transitional CD38<sup>++</sup> B cells. In addition, a classification based on the levels of naïve CD4 T cells (CD4<sup>+</sup>/CD45RA<sup>+</sup>) has been proposed.

The aims of this study are to review the literature on non-infectious manifestations of CVID, describe the frequency and characteristics of these manifestations in a cohort of patients and identify manifestations associated to different immunophenotypic profiles, according to the previously proposed categories.

We studied a group of patients fulfilling criteria of CVID, followed at the Clinical Immunology Section of Hospital General de Alicante. Clinical and analytical data were obtained with prior permission from the Ethics Committee of the Hospital, from clinical records and laboratory management systems (IGestlab and OMEGA 3000 CS-I Edition, both from Roche Diagnostics). Quantitative data were checked for normality with the Kolmogorov-Smirnov test. Differences among independent groups for quantitative variables were analyzed with the Mann-Whitney U test. Comparison of proportions was performed with the  $\chi^2$  and the Fisher exact test. All statistical analysis were performed with the program SPSS 15.0 for Windows. Significance was set at  $p < 0.05$ .

Our sample included 40 patients; 24 women and 16 men, with a mean age at diagnosis of 43 years, which is higher than the range of 14 to 33 years, previously described in CVID cohorts. This difference could be due to the improvement of diagnostic algorithms in chronic lung disease, consistent with the fact that several patients in our series were diagnosed in the context of evaluation for bronchiectasis and chronic obstructive lung disease. All patients presented with respiratory infections, 37.5% also had gastrointestinal infections caused by *Giardia lamblia*, *Campylobacter*, *Salmonella* or Norovirus. Seventy percent of patients reported some manifestation of immunological origin. Among them 55% corresponded to features characteristic of CVID, like granuloma, splenomegaly, lymphoproliferation or cytopenia. Most common complications were hematological, appearing in 40% of patients, among which 30% consisted in thrombocytopenia. The frequency of lymphadenopathy, splenomegaly and granuloma, were 35%, 30% and 17.5% respectively. GLILD was detected in 17.5% of patients, while non-infectious gastrointestinal disease (IBD or coeliac-like) occurred in 12.5% of patients.

In our cohort, low levels of memory B cells were associated to the development of granuloma, thrombocytopenia and GLILD, while low levels of class switched B cells were, in addition, associated to lymphadenopathy and splenomegaly. On the other hand, we found that an increase in the population of CD21<sup>low</sup> B cells was associated with the development of splenomegaly, which is consistent with the results previously reported. An interesting finding of our study is that a decrease in the population of naïve CD4 T cells is associated to the development of several non-infectious complications of CVID including lymphadenopathy, splenomegaly, thrombocytopenia, Evans syndrome, GLILD and autoimmunity.

As expected from the above results, when considering immunophenotypic classification of patients we observed that patients in group MBO (low memory and class-switched B cells) showed a significant increase in the frequency of thrombocytopenia (49.2%) and granuloma (57.1%), when

compared to other groups. Patients in Freiburg group Ia (low switched memory B cells and increased CD21<sup>low</sup>) showed higher frequency of splenomegaly (77.8%) and thrombocytopenia (55.6%). Patients in EUROClass group SmB-CD21<sup>low</sup>, which includes patients showing both a decrease in switched memory B cells, and an increase in the CD21<sup>low</sup> population, displayed significantly higher frequency of lymphadenopathy, splenomegaly, thrombocytopenia and cytopenia.

From our observations, we can conclude that CVID is a heterogeneous primary immunodeficiency, in which non-infectious manifestations deserve special attention given its prognostic significance. Immunophenotypic grouping of patients could allow to predict the development of these complications. One of the limitations of the present study is that we have performed a retrospective and cross-sectional analysis, so that some bias could be present in our study. In spite of the fact that CVID is considered a B-cell immunodeficiency, and that main classification systems are based on B cell alterations, levels of naïve CD4 T cells, could be used as a prognostic factor for the development of non-infectious complications, this approach is worthy of further investigation in a larger study.



## 1. INTRODUCCION

### 1.1 Planteamiento del problema.

Los pacientes con síndrome variable común de inmunodeficiencia (SVCID) presentan gran predisposición a padecer procesos infecciosos, lo que condiciona tanto su supervivencia como su calidad de vida. Sin embargo, la introducción de los tratamientos con inmunoglobulinas intravenosas y la mejora de la terapia antibiótica han disminuido notablemente su morbimortalidad. Se ha observado una asociación entre el SVCID y otras manifestaciones no infecciosas potencialmente graves, que empeoran el pronóstico de estos pacientes, y cuyo manejo no está bien definido. Por ello es necesario continuar la investigación en estas manifestaciones.

### 1.2 Antecedentes

La denominación “síndrome variable común de inmunodeficiencia” fue introducida en 1971 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir esta entidad y diferenciarla del resto de inmunodeficiencias primarias clínicamente mejor definidas y habitualmente de herencia monogénica [1]. El SVCID se clasifica en la actualidad por la *International Union of Immunological Societies* (IUIS) dentro de las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos caracterizadas por hipogammaglobulinemia [2]. Aunque existen casos de SVCID que muestran un patrón de herencia autosómica dominante, e incluso se conocen deficiencias monogénicas asociadas con este síndrome, como el déficit de CTLA4, entre el 90 y el 98% de los casos no muestran un déficit genético identificable. De este modo en la actualidad no se considera indicado el análisis genético para el diagnóstico de estos pacientes [1,3].

El SVCID es la inmunodeficiencia primaria clínicamente relevante más frecuente en el adulto y se considera la segunda inmunodeficiencia primaria más frecuente en la actualidad, tras el déficit selectivo de IgA [1,4]. Se define como una enfermedad rara con una prevalencia de aproximadamente 1 caso cada 25.000-50.000 nacidos, aunque puede variar en función del área geográfica, y sin un claro predominio de sexo [5]. Si bien el SVCID es más frecuente en el adulto en la infancia también podemos observar algunas manifestaciones, fundamentalmente a partir de los 4 años.

La manifestación cardinal del SVCID es la aparición de procesos infecciosos asociados a hipogammaglobulinemia. Dado que estas manifestaciones no son específicas de esta inmunodeficiencia primaria, se considera que el SVCID es un diagnóstico de exclusión, por lo que es necesario aplicar criterios diagnósticos para la clasificación de los pacientes (Tabla 1). Los criterios más utilizados en la actualidad son los de Ameratunga y los de la *European Society for*

*Immunodeficiencias* (ESID) [6], en ambos casos encontramos déficit de IgG asociado a déficit de IgA y/o IgM junto con una pobre respuesta a la vacunación o bien ausencia de hemaglutininas frente a grupo sanguíneo. Alternativamente se acepta como criterio la alteración en las poblaciones de linfocitos B de memoria con cambio de isotipo, reflejando la desregulación de la maduración de los linfocitos B, que conduce a una ausencia de células plasmática en los tejidos y otras alteraciones como la acumulación de linfocitos B CD21low autoreactivos. Aunque anteriormente se consideraba que en el SVCID existen tanto alteraciones de la inmunidad celular como humoral, en la actualidad los pacientes con alteraciones significativas de células T se clasifican como inmunodeficiencia combinada tardía (LOCID) [7]. Anteriormente el criterio de clasificación de los pacientes con SVCID estaba basado en la producción de inmunoglobulinas *in vitro* en cultivos de células mononucleares de sangre periférica, que refleja la existencia de células B de memoria y B de memoria con cambio de isotipo. Esto se ha podido simplificar utilizando la citometría de flujo para detectar células B de memoria gracias al marcador CD27 [6]. Posteriormente se han desarrollado clasificaciones que incorporan otras poblaciones de células B como CD21low (de baja expresión) y CD38++ (transicionales) (Figura 1).

Los pacientes con SVCID suelen presentar infecciones de repetición, normalmente por microorganismos encapsulados, afectando entre un 75% y un 80% al tracto respiratorio [8]. Sin embargo pueden aparecer en otras localizaciones como el sistema digestivo o la piel. En los últimos años diversos grupos han descrito una importante cantidad de manifestaciones no infecciosas en los pacientes con SVCID, que con frecuencia determinan el pronóstico de la enfermedad. Entre estas encontramos patologías autoinmunes, granulomas en distintas localizaciones, esplenomegalia, afectación gastrointestinal, alergias, procesos linfoproliferativos o neoplasias [6,9].

El desarrollo de los preparados de inmunoglobulinas intravenosas en los años 80, ha permitido la administración de grandes dosis de inmunoglobulinas. Esto ha hecho posible mantener niveles plasmáticos adecuados para prevenir las infecciones de repetición, y así evitar el desarrollo de bronquiectasias, que suponen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Sin embargo las complicaciones no infecciosas suponen un auténtico reto a causa de su potencial gravedad y de la ausencia de protocolos de diagnóstico y tratamiento específicos.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos síndrome de inmunodeficiencia variable común (modificado de Abbot Ref. 6)**

	<b>ESID 2014</b>	<b>Ameratunga 2013</b>
<b>Características clínicas</b>	Uno o más: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ susceptibilidad a infecciones</li> <li>• Manifestaciones autoinmunes</li> <li>• Procesos linfoproliferativos</li> <li>• Antecedentes familiares</li> </ul>	Uno o más: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones recurrentes, raras o graves</li> <li>• Pobre respuesta a la antibioterapia</li> <li>• Infecciones bacterianas pese a profilaxis</li> <li>• Bronquiectasias o sinusitis crónica</li> <li>• Enfermedad inflamatoria y/o autoinmunidad</li> </ul>
<b>Anticuerpos</b>		
• Nivel de IgG	<2 DS ajustadas por edad (2 mediciones)	<500 mg/dL en adultos
• Nivel de IgA	<2 DS ajustadas por edad (2 mediciones)	<80 mg/dL en adultos
• Nivel de IgM	<2 DS ajustadas por edad	<40 mg/dL en adultos
• Vacunación	Uno o más: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pobre respuesta a la vacunación</li> <li>• Ausencia de isohemaglutininas</li> <li>• O ↓ células B memoria (&lt;70%)</li> </ul>	Mala respuesta a la vacunación Respuesta transitoria a la vacunación Ausencia de isohemaglutininas ↓ de células B memoria o/y ↑ de células CD21low IgG3 <20 mg/dL Serología compatible con autoinmunidad Mutaciones genéticas asociadas al síndrome
<b>Edad</b>	> o = 4 años	>4 años
<b>Células T</b>	Ninguna de las siguientes: CD4 por microlitro: 2-6 y <0,6-12 y <250, >12 y <200 % Naive CD: 2-6 y >25%, 6-16 y <20%, >16 y <10% Ausencia de proliferación de células T	
<b>Histología</b>		Neumonitis intersticial linfoide Enfermedad granulomatosa Hiperplasia nodular regenerativa hepática Hiperplasia nodular linfoide intestinal Ausencia de células B en la biopsia intestinal

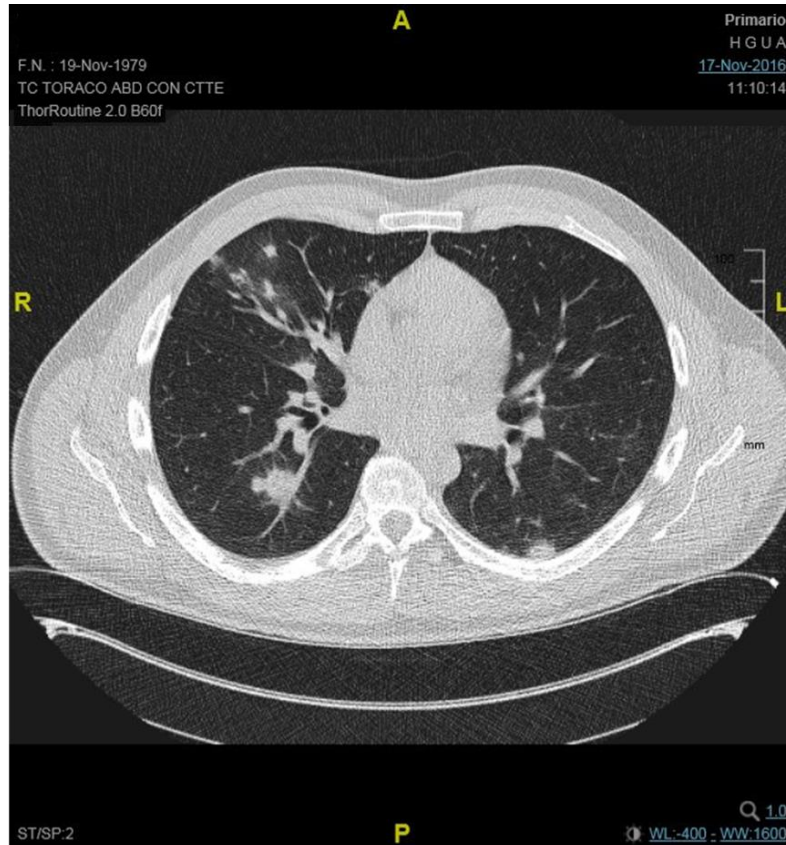
Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes con SVCID presentan algún tipo de proceso de origen autoinmune [10]. Los más frecuentes son los de tipo hematológico, principalmente la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y la anemia hemolítica (AHA), que con frecuencia se asocian dando lugar el síndrome de Evans [11]. Resulta paradójico que pacientes que por definición se encuentran inmunodeprimidos desarrollen patologías autoinmunes. Se han descrito diversas alteraciones inmunitarias en el SVCID que favorecen la aparición de fenómenos autoinmunes, incluyendo una disminución de los niveles de células B y células plasmáticas, aumento de células B autoreactivas como las CD21low, disminución de células T reguladoras y alteraciones en el balance de citocinas [9]. No existe un tratamiento específico de las manifestaciones autoinmunes del SVCID. Clásicamente se han tratado con inmunoglobulinas intravenosas más corticosteroides, así como con diversos inmunosupresores, sin embargo los resultados no han sido buenos. De este modo en la actualidad se están probando nuevas terapias que incluyen el uso de rituximab. Resulta interesante que pese a que los resultados sean prometedores no se conoce exactamente el mecanismo por el cual mejoran estos pacientes [12,13].

Sin duda el rasgo clínico característico en los pacientes con SVCID son las infecciones respiratorias, tanto de vías altas (faringitis, rinitis o sinusitis), como de vías bajas (bronquitis o neumonías). De

hecho las complicaciones derivadas de las infecciones pulmonares de repetición, como las bronquiectasias, son la principal causa de mortalidad por patología respiratoria en estos pacientes [14]. Sin embargo las complicaciones respiratorias en el SVCID no se limitan a las infecciones y sus secuelas en la vía aérea, sino que un porcentaje significativo de pacientes presentan un cuadro de enfermedad intersticial denominado “enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa linfoide” (GLILD), que engloba varias entidades como la neumonía intersticial linfoide, la bronquiolitis folicular, la hiperplasia linfoide y la enfermedad granulomatosa [5]. Se desconocen las causas de este tipo de manifestaciones inflamatorias, sin embargo se estima que entre el 10 y el 20% de los pacientes con SVCID acaban presentándola [15]. Pese a no conocer exactamente la causa, se relaciona la aparición de GLILD con diversas alteraciones inmunológicas como elevación del cociente CD4:CD8, aumento de IgM, procesos autoinmunes, esplenomegalia o poliartritis [16]. Para llegar al diagnóstico definitivo de GLILD es necesaria la realización de una biopsia pulmonar, aunque el TCAR generalmente resulta informativo (consolidaciones parcheadas, nodularidad difusa, patrón en vidrio esmerilado). No existe un tratamiento establecido para la GLILD por lo que existe variabilidad en el manejo. El tratamiento más utilizado son los corticoides orales pese a los potenciales efectos secundarios y a que no se haya demostrado que induzcan remisión a largo plazo. Otros tratamientos utilizados incluyen inmunomoduladores como azatioprina, o ciclofosfamida y biológicos como rituximab, o anti-TNF $\alpha$ , cuyo objetivo es reducir la actividad y cantidad de células T y B a nivel pulmonar para de esta forma disminuir la respuesta inmune y con ella el daño pulmonar [5].

Hasta el 20% de los pacientes con SVCID presentan diarrea crónica o intermitente [17]. Esta puede aparecer por diferentes motivos, infecciones, enfermedad inflamatoria, autoinmunidad o por procesos neoplásicos. Las principales infecciones que sufren estos pacientes a nivel intestinal son las causadas por *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* y *Norovirus*, cabe destacar que aun estando en tratamiento sustitutivo, los procesos infecciosos tienen peor respuesta al tratamiento que en los pacientes inmunocompetentes [18]. Dentro de las manifestaciones inflamatorias asociadas al SVCID encontramos la enfermedad similar al Crohn y la enfermedad similar a la celiaquía, estas aparecen entre un 10-12% de los pacientes [19]. En las biopsias realizadas a estos pacientes podemos encontrar disminución o ausencia de células plasmáticas junto a un aumento de células T CD8 que producen un aumento de la IL-12 e IFN $\gamma$ , por ello al manejo habitual de estas manifestaciones se están añadiendo terapias anti IL-12 (briakinumab o ustekinumab) con resultados prometedores [20,21]. El manejo habitual incluiría glucocorticoides orales, azatioprima, 6-mercaptopurina, anti-TNF $\alpha$  (infliximab o adalimumab), sin

embargo los resultados son peores en comparación con los pacientes que no presentan SVCID. Se ha observado que los pacientes que asocian SVCID con la enfermedad similar al Crohn o con la enfermedad similar a la celiaquía tienen una mortalidad once veces superior [22], por lo que se considera un factor de riesgo importante.



**Figura 1.** Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa linfoide. TCAR con contraste del paciente número 39 de esta serie. Lesiones nodulares parcheadas en ambos pulmones de distribución periférica y subpleural, muchas de ellas con halo en vidrio deslustrado. Adenopatías mediastínicas e hiliares.

Previamente se consideraba que los pacientes con SVCID presentaban un riesgo aumentado en 10 veces de presentar cáncer gástrico, sin embargo recientes estudios demuestran que con la eliminación del *Helicobacter pylori* el riesgo disminuye hasta el de la población normal [23]. Los principales factores de riesgo en estos pacientes para desarrollar un cáncer a nivel gástrico son la gastritis crónica y la metaplasia intestinal extensa. Otros procesos descritos en estos pacientes incluyen la hiperplasia nodular linfoide y el linfoma B no-Hodgkin.

Existen otras complicaciones no infecciosas de menor frecuencia en el SVCID, como las que afectan el sistema nervioso central (mielitis transversa y encefalitis), cuya relación con la enfermedad está

mal definida, al haberse descrito en el contexto de casos aislados [24,25]. Estos pacientes han sido tratados con metilprednisolona intravenosa e inmunoglobulinas sin buenos resultados. Hoy en día se está trabajando con dianas como los mediadores proinflamatorios (factor de necrosis tumoral) con terapias que incluyen infliximab junto con inmunoglobulinas intravenosas y los resultados son prometedores, consiguiendo mejoría tanto clínica como radiológica [26]. Por otro lado los pacientes con SVCID presentan un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades reumatológicas como el lupus, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la sarcoidosis [9].

### 1.3 Objetivos

- 1- Realizar un estudio descriptivo de la frecuencia de las manifestaciones no infecciosas en los pacientes con SVCID de la sección de Inmunología del Hospital General de Alicante.
- 2- Identificar asociaciones entre los inmunofenotipos de SVCID y las diferentes manifestaciones no infecciosas, determinando patrones de riesgo en estos pacientes.

## 2. MATERIAL Y METODOS

### 2.1 Diseño:

Se trata de un estudio observacional transversal llevado a cabo mediante el análisis retrospectivo de las historias clínicas en un grupo de pacientes diagnosticados de SVCID.

### 2.2 Criterios de inclusión:

Se utilizaron los criterios diagnósticos del SVCID de la ESID/PAGID revisados en 2014 (Tabla 1), que incluyen entre otros criterios, niveles disminuidos de IgG junto con una disminución de IgA y/o IgM, infecciones de repetición y una respuesta deficiente a la vacunación.

### 2.3 Criterios de exclusión:

Pacientes con edad inferior a 4 años o con sospecha de deficiencia inmunológica secundaria (tratamiento farmacológico u otras patologías). Se excluyeron aquellos pacientes cuyas historias clínicas mostraron datos poco consistentes.

### 2.4 Método:

Se recopilaron los datos clínicos de los pacientes mediante el análisis sistemático de las historias recogidas en los sistemas de gestión clínica, Abucasis, Orión y Mizar. Los datos analíticos se obtuvieron de los programas OMEGA 3000 CS-I Edition e IGestlab (Roche Diagnostics, Risch-Rotkreuz, Suiza). Con estos se clasificaron los pacientes siguiendo los criterios de Paris, Freiburg y EUROclass, tal como se ilustra en la Figura 1.

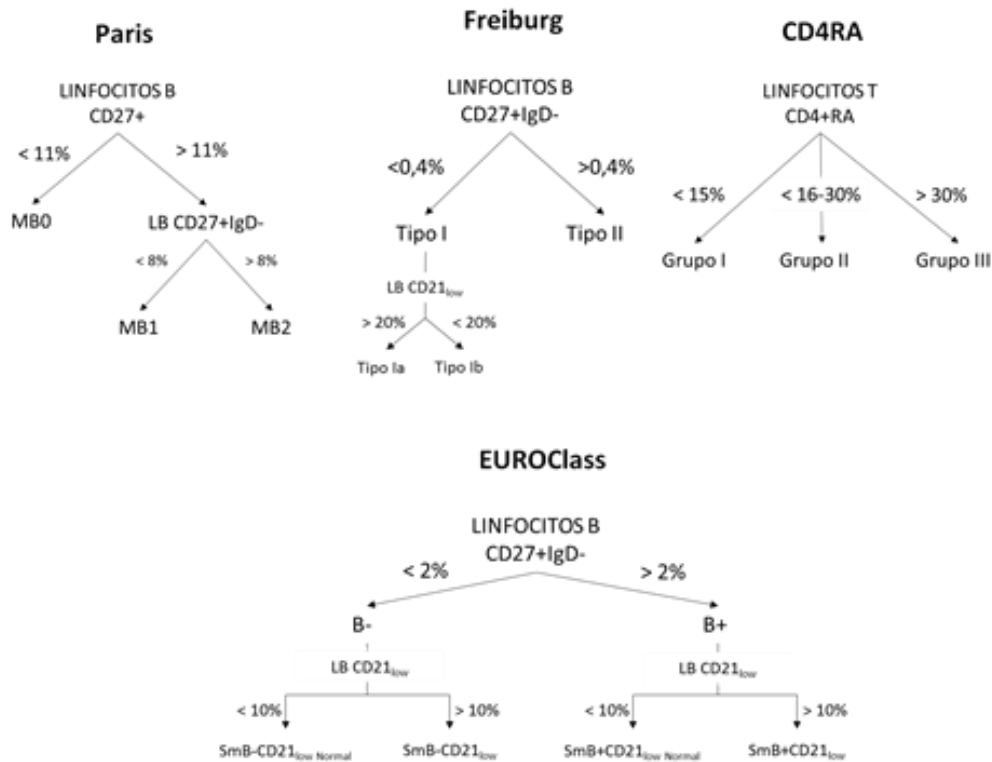


Figura 2. Clasificación inmunofenotípica del SVCID [6,27]

2.5 Tipo de análisis:

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. La normalidad de las variables se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre grupos para las variables cuantitativas continuas se determinaron con el test U de Mann-Whitney. La comparación de proporciones entre grupos se realizó mediante el test  $\chi^2$  cuadrado con el estadístico exacto de Fisher. Todos los cálculos se realizaron con el programa SPSS 15.0 para Windows (IBM, Armonk, NY). La significación se fijó en una  $p < 0.05$ .

2.6 Aspectos éticos:

Para realizar el estudio se ha utilizado como guía el Código deontológico médico español, basándonos en su capítulo XIV actualizado en 2011. Además se han seguido las Recomendaciones Internacionales para Estudios Epidemiológicos publicadas por las OMS en colaboración con el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en 1991 y sus posteriores actualizaciones, que se basan en la Declaración de Helsinki publicada en 1964.

Se solicitó permiso para la realización del estudio al Comité de Ética del Hospital General de Alicante, recibiendo un informe favorable para la realización de este. A cada paciente se le

proporcionó un número consecutivo dentro de la base de datos para mantener la confidencialidad de sus datos personales.

### 3. RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes, 16 hombres y 24 mujeres, con un rango de edad entre 26 y 84 años y una edad media al diagnóstico de 43 años. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 95 meses, siendo el tiempo mínimo de seguimiento 5 meses y el máximo 480. Los valores analíticos al diagnóstico están recogidos en la Tabla 2, así como la clasificación individual de cada paciente, correspondiente a su perfil analítico. Otros parámetros utilizados en el diagnóstico de estos pacientes, como la serología de enfermedades infecciosas o la respuesta a los de antígenos vacunales se han valorado como criterios diagnósticos, aunque no se incluyen en esta tabla.

Todos los pacientes incluidos en el estudio mostraban manifestaciones infecciosas, principalmente respiratorias, tanto de vías altas como de vías bajas. Como resultado de las infecciones de repetición a nivel pulmonar un 52% presentaba alteraciones estructurales como bronquiectasias. Además, el 37.5% presentaba infecciones gastrointestinales, como la diarrea crónica producida por *Giardia lamblia*, *Campylobacter* o *Salmonella*.

El 70% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban algún tipo de manifestación no infecciosa. Sin embargo cuando reanalizamos los datos descartando las variables que no se encuentran descritas como específicas del SVCID, psoriasis, dermatitis atópica, hipotiroidismo, artritis reumatoide y lupus entre otras, este porcentaje descendió hasta el 55%. Las manifestaciones no infecciosas más frecuentes fueron las citopenias apareciendo en un 40% de los pacientes, dentro de las cuales hay que destacar la PTI presente en el 30%. La afectación pulmonar por GLILD apareció en el 17.5% de los pacientes, mientras que la intestinal por enfermedad similar al Crohn o similar a la celiaca fue de un 12.5% (Tabla 3).

Utilizando los datos de citometría de flujo fue posible asignar una clasificación fenotípica a 38 pacientes de los 40 incluidos en el estudio (Tabla 2). De acuerdo con los criterios de Paris se clasificó al 35% de los pacientes como MB0, el 42.5% como MB1 y el 17.5% como MB2. Aplicando los criterios de Freiburg el 25% de los pacientes se clasificaron en el grupo Ia, el 37.5% en el grupo Ib y el 32.5% en el grupo II. Según la clasificación EUROClass se agrupó inicialmente a los pacientes como B- (40%) y B+ (55%). Del total de los pacientes estudiados un 22.5% correspondían al subtipo B-CD21Low, un 17.5% al subtipo B-CD21Low normal, un 20% al subtipo B+CD21Low y un 35% al subtipo B+CD21Low normal.



Tabla 2. Poblaciones celulares

Nº Paciente	IgG (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)	CD3/µL	CD4/µL	CD8/µL	CD4:CD8	CD4:CD8 Cel. NK/µL	LB (%)	CD27+ (%)	CD27+IgD- (%)	CD21Low (%)	CD38++ (%)	Clasificación*
1	340	96,1	.	.	1339	471	2,84	.	8,2	23,5	11,2	6,00	2,60	MB2/II/Smb+CD21LowNorm/III
2	204	11,8	.	.	521	575	.	.	7,0	28,1	5,1	19,7	3,00	MB1/II/Smb+CD21Low/III
3	438	16,1	31	1209	853	341	2,50	155	8,0	21,7	7,4	3,5	1,50	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/III
4	413	84,2	135	2356	1661	664	2,50	242	13,0	22,9	8,0	4,3	2,30	MB2/II/Smb+CD21LowNorm/III
5	399	79,1	52	1777	732	1024	,71	209	.	41,0	20,0	8,0	18,00	MB2/II/Smb+CD21LowNorm/I
6	88	7,5	16	1970	969	937	1,03	711	16,0	20,1	2,2	.	.	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/II
7	558	213	42	1261	808	414	1,95	394	16,3	12,2	5,4	50,7	1,50	MB1/II/Smb+CD21Low/II
8	370	95	54	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
9	215	.	80	1533	609	840	,72	168	14,9	25,2	1,5	17,1	2,00	MB1/II/Smb+CD21Low/III
10	695	40,9	40	2138	1169	969	1,21	485	7,0	68,6	34,9	5,5	1,40	MB2/II/Smb+CD21LowNorm/I
11	236	.	38	1413	764	649	1,18	191	15,2	16,9	2,7	2,1	5,20	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/I
12	75	.	16	860,5	436,1	412,6	1,06	212,2	-6,0	5,1	1,2	6,0	1,60	MB0/II/Smb+CD21LowNorm/III
13	77	6,7	30	1106,5	728,7	364,3	2,00	161,9	.	7,6	1,5	22,6	3,90	MB0/II/Smb+CD21Low/I
14	460	167	52	863,5	561,8	249,7	2,25	114,4	4,9	38,1	21,0	9,1	5,10	MB2/II/Smb+CD21LowNorm/II
15	68	.	.	1427,8	866,3	545,4	1,59	160,4	.	.	.	.	.	.
16	193	11,4	.	570	446	320	1,39	26	2,7	5,1	,70	23,1	30,70	MB0/II/Smb+CD21Low/I
17	142	.	6	1104	885	187	4,74	92	2,3	1,9	1,1	8,3	1,70	MB0/II/Smb+CD21LowNorm/III
18	559	66,7	95	1577	941	451	2,09	281	11,9	17,4	8,9	3,1	1,90	MB2/II/Smb+CD21LowNorm/III
19	.	.	.	1079	273	806	,34	99	5,0	26,1	1,3	20,9	2,40	MB1/II/Smb+CD21Low/I
20	394	17,6	24	593	387	198	1,96	87	2,30	3,0	3,0	17,0	2,00	MB1/II/Smb+CD21Low/II
21	10	.	13	668,8	227,8	441	,52	22,0	5,0	3,8	,90	55,8	,60	MB0/II/Smb+CD21Low/II
22	373	51,9	30	876	268	608	,44	103	4,5	37,5	23,7	25,9	,90	MB2/II/Smb+CD21Low/II
23	661	89,3	79	1383	1001	382	2,62	237	5,1	21,9	7,5	6,5	4,60	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/III
24	461	45	8	683	426	258	1,65	258	13,7	4,2	1,2	2,9	7,50	MB0/II/Smb+CD21LowNorm/III
25	63	.	.	1262	479	740	,65	145	1,8	2,6	,60	5,0	15,60	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/III
26	539	38	31	864	671	194	3,47	181	.	34,0	7,0	5,0	4,00	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/III
27	231	6,7	4	3538	1856	1624	1,14	464	33,0	1,2	,10	,60	,70	MB0/II/Smb+CD21LowNorm/III
28	50	.	4	281	142	139	1,02	26	3,9	9,4	1,5	12,7	14,70	MB0/II/Smb+CD21Low/II
29	50	.	4	.	269	256	1,05	.	,80	.	5,7	33,2	5,40	MB1/II/Smb+CD21Low/III
30	.	167	35	1237	927	282	3,29	580	.	9,8	3,4	11,3	2,70	MB0/-Smb+CD21Low/III
31	140	33	21	720	524	165	3,19	181	.	5,0	1,0	58,0	2,00	MB0/II/Smb+CD21Low/I
32	99	.	11	993	665	326	2,04	131	.	1,1	,10	9,8	1,30	MB0/II/Smb+CD21LowNorm/I
33	85	6,9	27	1755	725	996	,73	430	.	30,0	,70	32,0	,80	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/I
34	.	.	.	2090	502	1490	,34	148	.	23,6	2,9	30,0	1,20	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/II
35	314	42,3	29	680	297	338	,88	286	.	1,3	,30	17,7	17,50	MB0/II/Smb+CD21Low/II
36	141	10,7	15	1431	424	912	,47	445	.	16,7	4,8	11,9	5,70	MB1/II/Smb+CD21Low/III
37	145	10,7	19	1774	819	905	,90	367	.	24,9	3,0	23,2	2,60	MB1/II/Smb+CD21Low/III
38	.	.	.	1418	618	767	,81	222	.	10,5	1,6	,40	1,80	MB0/II/Smb+CD21LowNorm/II
39	312	13,4	19	420	265	145	1,83	135	.	25,0	4,8	7,0	,40	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/II
40	619	.	230	1337	808	468	1,72	253	.	25,0	5,0	9,2	11,00	MB1/II/Smb+CD21LowNorm/III
VN	767-1590	90-450	70-280	700-2100	28-55	200-1200	0,5-2,5	90-600	6-19	8-50	4-24	1,5-9	0,6-16	
Media	283,8	56,7	40,7	1284,7	688,8	560,3	1,6	233,4	10,5	18,7	5,6	15,7	5,07	

VN= valores normales. \*Clasificación inmunofenotípica según los criterios de Paris, Freiburg, EUROclass V niveles de células T CD4 vírgenes.

De acuerdo con los niveles de linfocitos T CD4 vírgenes (CD45RA+) se clasificaron 37 pacientes. El 22.5% se incluyó en el grupo I (CD4+CD45RA+ <15%), el 25.5% en el grupo II (CD4+CD45RA+ 15-30%) y el 45% restante en el grupo III (CD4+CD45RA+ >30%).

El análisis estadístico de los niveles de las distintas poblaciones celulares en pacientes con y sin manifestaciones no infecciosas, mostró una disminución significativa de la población B de memoria (CD27+) en pacientes con granulomas, PTI y enfermedad pulmonar intersticial. La disminución de la población de células B con cambio de isotipo (CD27+IgD-) se asoció significativamente a la aparición de adenopatías, granulomas, esplenomegalia, PTI y enfermedad pulmonar intersticial. Por otro lado, se observó un aumento significativo en la aparición de esplenomegalia en los pacientes con la población de células B autoreactivas (CD21Low) aumentada. Finalmente se realizó el análisis de la población de células T CD4+CD45RA+ observándose un aumento significativo de la incidencia de adenopatías, esplenomegalia, PTI, Síndrome de Evans, enfermedad pulmonar intersticial y autoinmunidad en pacientes con niveles reducidos de esta población.

Se realizó una comparación de la frecuencia de las manifestaciones no infecciosas entre las diferentes categorías, con el fin de determinar si la aparición de estas manifestaciones es significativa en alguna de ellas. Encontramos un aumento en la incidencia de granulomas y PTI en los pacientes MB0. Por otro lado, se observó que en los pacientes con fenotipo la aparecían con mayor frecuencia esplenomegalia y PTI. El fenotipo SmB-CD21Low se asoció significativamente con manifestaciones como adenopatías, esplenomegalia y PTI. Por último, aplicando como criterio de clasificación los niveles de células T CD4 vírgenes, se observó que los pacientes del tipo I mostraban un aumento significativo en la incidencia de adenopatías, esplenomegalia, PTI y enfermedad pulmonar intersticial.

El estudio de las manifestaciones autoinmunes mostró que el 10% de los pacientes presentaban enfermedades dermatológicas (vitíligo y psoriasis). También se encontró una frecuencia elevada de procesos reumatológicos un 17.5%, incluyendo la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, el síndrome de CREST, la sarcoidosis y la uveítis. Un 7.5% de los pacientes presentaba hipotiroidismo. Se registró un caso de hepatitis autoinmune y un caso de anemia perniciosa. En conjunto, en 13 de los 40 pacientes (32.5%) se detectó alguna alteración autoinmune diferente de las citopenias. Considerando también las citopenias dentro de los procesos autoinmunes este porcentaje se eleva hasta el 50%.

En esta cohorte se registraron 4 casos de linfoma (Tabla 3). Además se observaron 6 procesos neoplásicos diferentes al linfoma, que afectaron a 5 pacientes; concretamente carcinomas de

tiroides, ovario, mama, intestino delgado, basocelular y un melanoma. Esto da una frecuencia global de cáncer de 10 casos por 40 pacientes, afectando a 7 pacientes del grupo (17,5%).

El paciente número 39 desarrolló un cuadro de mielitis asociado a GLILD (Figura 1), síndrome de Evans y un antecedente personal de enfermedad de Hodgkin. En los dos únicos casos con asociación familiar, madre e hijo, se desarrolló epilepsia precisando tratamiento anticomicial posterior al diagnóstico de la inmunodeficiencia.

**Tabla 3. Manifestaciones no infecciosas del SVCID**

Nº Paciente	AP	EM	GR	CP	PTI	AHAI	EPV	GLILD	EII-EC	SNC	AI	SLP
1	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	Si	No
2	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No
3	No	No	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
4	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
5	Si	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No	Si	No
7	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No
8	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No
9	No	Si	No	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	No
10	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	Si	No
11	Si	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	No
12	Si	No	Si	No	No	No	Si	No	Si	No	No	No
13	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	No
14	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
15	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No
16	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	No
17	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
18	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No
19	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No
20	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	Si	No
21	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No
22	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	Si	No
23	No	No	No	Si	No	No	Si	No	No	No	No	No
24	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	No	No	No	Si	Si
25	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
26	No	No	No	Si	No	No	No	No	No	No	Si	No
27	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si
28	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	No
29	No	Si	No	Si	No	No	Si	No	No	No	No	Si
30	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
31	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	No
32	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	No	Si	No
33	Si	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No
34	No	Si	No	No	No	No	Si	No	No	No	Si	No
35	No	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	No	Si	No
36	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No
37	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
38	Si	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No
39	Si	No	No	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	Si	Si
40	No	No	No	Si	No	No	No	No	Si	No	Si	No

Frec. 35% 30% 17,5% 40% 30% 12,5% 52,5% 17,5% 17,5% 5% 50% 10%

AP= Adenopatías; EM= Esplenomegalia; GR= Granulomas; CP= Citopenias; PTI= Púrpura trombocitopénica idiopática; AHAI= Anemia hemolítica; EPV= Enfermedad pulmonar de la vía aérea; GLILD= Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa linfoide; EII-EC= Enfermedad de Crohn-like y celiacía-like; SNC= Sistema nervioso central; AI= Autoinmunidad; SLP= Linfoma.

#### 4. DISCUSIÓN

El SVCID es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente. Se caracteriza por una alteración en las poblaciones de células B asociada a una producción de anticuerpos deficiente, dando como resultado una mayor predisposición a la aparición de infecciones por gérmenes piógenos [14]. La presentación clínica del SVCID es extremadamente variable. Un porcentaje significativo de pacientes presenta manifestaciones de la enfermedad diferentes de las infecciones, las cuales se relacionan con una peor evolución clínica y pronóstico [10, 15, 22]. En este estudio hemos encontrado que más de dos terceras partes de los pacientes presentan algún tipo de manifestación no infecciosa de origen inmunológico o cáncer.

La edad media al diagnóstico de nuestros pacientes fue de 45 años, lo que está por encima de los datos de la literatura, donde se publica una edad al diagnóstico de entre 14 y 33 años [28,29,30,31]. Esto implica en nuestra serie, una mayor tendencia al diagnóstico en edades avanzadas, posiblemente en el contexto del estudio de patologías pulmonares crónicas. En este sentido en nuestro estudio predomina el sexo femenino sobre el masculino en una relación 1.5:1, lo que concuerda con los datos de la literatura donde se describe, que en el grupo de pacientes con edades más avanzadas al diagnóstico predomina el sexo femenino [23].

En nuestro estudio encontramos que el 100% de los pacientes presentaba infecciones a nivel del tracto respiratorio, como es habitual en todas las inmunodeficiencias primarias. Estos datos concuerdan con los publicados previamente en una serie de 252 pacientes en los que se analizaron las complicaciones infecciosas [32]. Más del 90% de los pacientes mostraron infecciones respiratorias y de ellos más del 60% presentaron bronquitis y sinusitis. La frecuencia de bronquiectasias en este estudio fue del 37%. En otras series se ha comunicado una frecuencia similar que oscila entre el 23 y el 64% [33,34,35], estos datos concuerdan con los encontrados en nuestra serie en la que un 54% de los pacientes mostraba bronquiectasias.

El 37,5% de nuestros pacientes presentaron infecciones a nivel gastrointestinal, fundamentalmente diarrea. En la literatura se ha descrito una frecuencia similar, con un 47% de infecciones por *Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella* entre otros gérmenes [32,19].

El 70% de los pacientes presentaba algún tipo de manifestación no infecciosa, esta frecuencia es mayor a la publicada previamente [36]. Considerando únicamente las manifestaciones características del SVCID la frecuencia desciende hasta el 55% (Tabla 3). En la literatura se describen manifestaciones no infecciosas entre el 20 y el 60% de los pacientes [36,37]. Coincidiendo con nuestros resultados, en estudios recientes se ha observado la frecuente asociación de procesos

autoinmunes o inflamatorios (26.2%) en pacientes con inmunodeficiencias primarias, lo que supone una frecuencia al menos 10 veces superior con respecto a la población general [36]. Dentro de los fenómenos autoinmunes la PTI fue la manifestación más frecuente afectando al 30% de los pacientes. Este resultado es llamativamente superior a los publicados en la literatura, que suponen alrededor de un 10% en la mayoría de las series [11,38]. Al igual que en nuestra serie, en la mayoría de los trabajos la trombopenia fue la citopenia más frecuente. En una serie de 2183 casos publicada recientemente el 6% de los pacientes presentaba PTI, el 5% AHAI y <1% neutropenia [36]. La aparición de citopenias se asoció a otras manifestaciones no infecciosas como linfoproliferación o GLILD. En nuestra serie también encontramos una asociación significativa entre citopenias y esplenomegalia o afectación hepática (datos no mostrados).

En nuestra serie el 17,5% de los pacientes desarrolló GLILD. Estos datos son similares a los encontrados en la literatura donde la frecuencia varía entre el 10 y el 34% en las diferentes series [15, 34,39]. La variabilidad con que se comunica esta complicación probablemente tenga relación con un diferente manejo entre centros como se ha evidenciado en una amplia serie que incluyó 2212 pacientes [23]. La GLILD plantea el diagnóstico diferencial con procesos infecciosos, otras causas de enfermedad pulmonar intersticial y el linfoma [5], para el diagnóstico es generalmente necesario recurrir a una prueba de imagen, lavado broncoalveolar y biopsia asistida por video. De este modo cabe la posibilidad de que las diferencias de frecuencia reportadas en las series se deban al abordaje diagnóstico empleado. En nuestra serie todos los pacientes con esta complicación mostraban imágenes compatibles con GLILD en la TC. El lavado broncoalveolar mostro infiltrado linfocitario y descarto procesos infecciosos, sin embargo solo en 3 casos se realizó biopsia. La GLILD es el resultado de una alteración inflamatoria característica de las manifestaciones no infecciosas de SVCID, que complica mucho la evolución por encima de la propia deficiencia de anticuerpos. De hecho la prevalencia de la enfermedad pulmonar es mayor en el SVCID que en la enfermedad de Bruton, en la cual existe una ausencia total de producción de anticuerpos, pero no existe GLILD [40]. La supervivencia de los pacientes con SVCID es aproximadamente de 30 años sin presentar GLILD, sin embargo cuando aparece se reduce a la mitad [16]. Por ello la GLILD se considera uno de los factores pronósticos más importantes tanto por sus propias consecuencias como por la asociación a otras manifestaciones complejas de la enfermedad.

En nuestra población las manifestaciones inflamatorias intestinales se presentaron en un 15% de los pacientes, este dato es similar al que encontramos en estudios publicados donde aparece en 10-12% de los pacientes [21]. Los pacientes se estudiaron mediante endoscopia. Las manifestaciones digestivas representan un gran problema de manejo clínico ya que no existe un

tratamiento específico, llegando a requerir el uso de fármacos biológicos como los anti-TNF $\alpha$  [41] o ustekinumab (anti-IL12) [42]. La enteropatía del SVCID puede producir graves deficiencias nutricionales que deterioran a los pacientes de forma importante. Por otro lado, la patología digestiva puede ser determinante de la supervivencia de los pacientes, como evidencia el caso número 12 de esta serie, en el cual coexistía infección intestinal por CMV con una enteropatía inflamatoria. En este paciente la diseminación del CMV fue la causa de un desenlace fatal a una edad temprana.

Los pacientes con SVCID presentan alteraciones de las células B que consisten en una disminución de la población total de memoria y con cambio de isotipo, así como un incremento de células CD21low entre otras. Estas alteraciones pueden ser patogénicas en el contexto de la inmunodeficiencia por lo que podrían estar asociadas a manifestaciones no infecciosas. En nuestro análisis la disminución de células B de memoria se asoció con la aparición de granulomas ( $p=0.013$ ), PTI ( $p=0.035$ ) y GLILD ( $p=0.023$ ), mientras que la disminución de células B con cambio de isotipo se asoció además con adenopatía ( $p=0.011$ ), esplenomegalia ( $p=0.003$ ) y GLILD ( $p=0.023$ ). La expansión de células B CD21low se asoció en nuestra serie exclusivamente con la aparición de esplenomegalia ( $p<0.001$ ). Estos resultados son similares a los descritos previamente en la literatura. El análisis inmunofenotípico de los pacientes es la base de las clasificaciones actuales de la enfermedad [6] (Figura 2). Basándonos en los resultados de la citometría de flujo se agrupó a los pacientes según las diferentes clasificaciones para determinar la asociación entre los inmunofenotipos y las manifestaciones no infecciosas. Según la clasificación de París se observan diferencias significativas entre los 3 grupos en la frecuencia de granulomas ( $p=0.021$ ) y PTI ( $p=0.028$ ), siendo la frecuencia mucho mayor en el subgrupo MB0 (pacientes con una deficiencia absoluta de células B de memoria). Este grupo en la literatura se ha asociado con linfoproliferación, esplenomegalia y enfermedad granulomatosa [43], en nuestra serie aunque la frecuencia de esplenomegalia fue mayor en el grupo MB0 no se alcanzó la significación estadística ( $p=0.089$ ). Los criterios de Freiburg incorporan al análisis los niveles de linfocitos B con baja expresión de CD21, población asociada a autoinmunidad. Encontramos diferencias significativas entre los subgrupos en la frecuencia de esplenomegalia ( $p=0.002$ ) y PTI ( $p=0.02$ ), siendo mucho más frecuente en el subgrupo Ia (pacientes con aumento de la población CD21low), lo que se corresponde con los datos publicados previamente [44,45]. Según la clasificación EUROClass los pacientes se agrupan en 4 grupos en función de las poblaciones celulares B de memoria con cambio de isotipo y CD21low. En nuestra serie se observó una diferencia significativa en la frecuencia de adenopatías ( $p=0.025$ ), esplenomegalia ( $p=0.001$ ) y PTI ( $p<0.001$ ), siendo mayor en el grupo SmB-CD21low. En conclusión

todos estos resultados indican que la expansión de CD21low es el principal factor clasificador asociado con manifestaciones no infecciosas, tal como se describe en la literatura [28, 44].

Los pacientes con SVCID muestran alteraciones de las células T cuya severidad se relaciona directamente con la gravedad de las manifestaciones clínicas. En línea con esta observación el grupo de Giovannetti propone una agrupación de los pacientes en función de los niveles de linfocitos CD4 vírgenes [46]. En nuestra serie se encontraron diferencias significativas entre los niveles de esta población de linfocitos T y la aparición de adenopatías ( $p=0.01$ ), esplenomegalia ( $p=0.014$ ), PTI ( $p=0.014$ ) y enfermedad pulmonar intersticial ( $p=0.011$ ). Nuestros resultados son similares a otros publicados, en los que se observa una disminución significativa de los linfocitos CD4 vírgenes asociada a la mayoría de las manifestaciones no infecciosas [46, 47,27]. En la serie publicada por Bateman en 2012 [47] los pacientes que únicamente mostraban manifestaciones infecciosas presentaban niveles de células CD4 vírgenes del doble que los pacientes que presentaron autoinmunidad órgano-específica, cuatro veces más que los pacientes que presentaba linfoproliferación y ocho veces más que los pacientes que presentaban citopenias autoinmunes; evidenciando la intensidad de esta asociación. De hecho, en nuestra serie si comparamos los distintos perfiles analíticos aplicados para clasificar a los pacientes, el que mejor podría predecir la aparición de manifestaciones no infecciosas es el nivel de células CD4 vírgenes.

En conclusión el SVCID es una enfermedad muy heterogénea en la cual es crítico prestar atención a las manifestaciones no infecciosas, dado el valor pronóstico que tienen para la enfermedad. La agrupación de los pacientes en diferentes inmunofenotipos permite predecir la probabilidad de estas complicaciones. A pesar de que el SVCID es una enfermedad de las células B y que se clasifica como una deficiencia predominantemente de anticuerpos, el nivel de linfocitos CD4 vírgenes podría ser un factor de gran rentabilidad pronóstica, lo que se debería determinar en estudios posteriores.

## 6. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer el apoyo que me han proporcionado mis tutores durante toda la elaboración del trabajo de final de grado.

Agradecer también al servicio de inmunología del Hospital General de Alicante por permitirme trabajar con ellos.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4:38-59.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Sullivan KE. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018; 38:96-128.
3. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016; 53:575-90.
4. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, Koopmans W, Woon ST. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol* 2014 15: 415
5. Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med*. 2015; 3:651-6.
6. Abbott JK, Gelfand EW. *Immunol Allergy Clin North Am*. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. 2015; 35:637-58
7. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Bérezné A, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis*. 2009 1; 49:1329-38.
8. 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.
9. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, Rezaei N, Ochs HD, Aghamohammadi A. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13:101-115.
10. Charlotte Cunningham-Rundles. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010 8; 116:7-15
11. Ramyar A, Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Yeganeh M, Cheraghi T, Pouladi N, Heydari G, Abolhassani H, Amirzargar AA, Parvaneh N, Moin M. Presence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and autoimmune hemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2008; 7:169-75.
12. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, Vianelli N, Defina M, Tieghi A, Amadori S, Campagna S, Ferrara F, Angelucci E, Usala E, Cantoni S, Visani G, Fornaro A, Rizzi R, De Stefano V, Casulli F, Battista ML, Isola M, Soldano F, Gamba E, Fanin R. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 8; 115:2755-62.
13. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viillard JF, Bonnotte B, Fain O, Godeau B, Michel M. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol*. 2009; 84:153-7.
14. Ahn S, Cunningham-Rundles C. Role of B cells in common variable immune deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009; 5:557-64.



- 
15. 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.
  16. Maglione PJ, Overbey JR, Radigan L, Bagiella E, Cunningham-Rundles C. Pulmonary radiologic findings in common variable immunodeficiency: clinical and immunological correlations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113:452-9.
  17. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A; Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007; 27:308-16.
  18. Pecoraro A, Nappi L, Crescenzi L, D'Armiento FP, Genovese A, Spadaro G. Chronic Diarrhea in Common Variable Immunodeficiency: a Case Series and Review of the Literature. *J Clin Immunol.* 2018 38:67-76
  19. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18:17.
  20. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17:251-9.
  21. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, Dolin B, Goodman N, Groden C, Hornung RL, Quezado M, Yang Z, Neurath MF, Salfeld J, Veldman GM, Schwertschlag U, Strober W; Anti-IL-12 Crohn's Disease Study Group. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004 11; 351:2069-79.
  22. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012; 119:1650-7.
  23. Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW; Dutch WID, van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacín P, De Gracia J, Witte T, Schmidt RE, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C, Longhurst H, Helbert M, Szaflarska A, Sediva A, Belohradsky BH, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutukculer N, Wågström P, Galal NM, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z, Grimbacher B; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134:116-26
  24. Novo A, Carvalho P, Nogueira A, Pita J, Vieira L, Sousa L, Faria E, Batista S. Neurological complications of common variable immunodeficiency: the immune system in chaos. *IJCNMH* 2016; 3 (Suppl. 1):137.
  25. Nguyen JT, Green A, Wilson MR, DeRisi JL, Gundling K. Neurologic Complications of Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2016; 36:793-800.
  26. Jabbari E, Marshall CR, Longhurst H, Sylvester R. Longitudinally extensive transverse myelitis: a rare association with common variable immunodeficiency. *Pract Neurol.* 2015; 15:49-52.
  27. Oraei M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Bidad K, Gheflati Z, Amirkhani A, Abolhassani H, Massoud A. Naive CD4+ T cells and recent thymic emigrants in common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012; 22:160-7.

- 
28. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Poerksen G, von Bernuth H, Baumann U, Goldacker S, Gutenberger S, Schlesier M, Bergeron-van der Cruyssen F, Le Garff M, Debré P, Jacobs R, Jones J, Bateman E, Litzman J, van Hagen PM, Plebani A, Schmidt RE, Thon V, Quinti I, Espanol T, Webster AD, Chapel H, Vihinen M, Oksenhendler E, Peter HH, Warnatz K. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008 1; 111:77-85.
29. Fernández Romero DS, Juri MC, Paolini MV, Malbrán A. Common variable immunodeficiency. Epidemiology and clinical manifestations in 69 patients. *Medicina (B Aires)*. 2013; 73:315-23.
30. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008 15; 112:277-86.
31. Lin LJ, Wang YC, Liu XM. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in China. *Chin Med J (Engl)*. 2015 5; 128:310-5.
32. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, Viallard JF, Gardembas M, Galicier L, Schleinitz N, Suarez F, Soulas-Sprauel P, Hachulla E, Jaccard A, Gardeur A, Théodorou I, Rabian C, Debré P; DEFI Study Group. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008 15; 46:1547-54.
33. Hartono S, Motosue MS, Khan S, Rodriguez V, Iyer VN, Divekar R, Joshi AY. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118:614-620.
34. Maarschalk-Ellebroek LJ, de Jong PA, van Montfrans JM, Lammers JW, Bloem AC, Hoepelman AI, Ellebroek PM. CT screening for pulmonary pathology in common variable immunodeficiency disorders and the correlation with clinical and immunological parameters. *J Clin Immunol*. 2014; 34:642-54.
35. Kollert F, Venhoff N, Goldacker S, Wehr C, Lützen N, Voll RE, Prasse A, Warnatz K. Bronchoalveolar lavage cytology resembles sarcoidosis in a subgroup of granulomatous CVID. *Eur Respir J*. 2014; 43:922-4
36. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140:1388-1393.e8.
37. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the USIDNET Registry. *J Clin Immunol*. 2018; 38:28-34.
38. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun*. 2005; 25:57-62.
39. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, Waukau JK, Tomita-Mitchell A, Casper JT, Singh S, Shahir KS, Tisol WB, Nugent ML, Rao RN, Mackinnon AC, Goodman LR, Simpson PM, Routes JM. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol*. 2013; 33:30-9.
40. Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, et al. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Respirology* 2010; 15: 289–95.
41. Chua I, Standish R, Lear S, Harbord M, Eren E, Raeiszadeh M, Workman S, Webster D. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 2007; 150:306-11.
42. Ruiz de Morales JG, Muñoz F, Hernando M. Successful Treatment of Common Variable Immunodeficiency-associated Inflammatory Bowel Disease With Ustekinumab. *J Crohns Colitis*. 2017 1; 11:1154-1155

- 
43. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, Debré 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.
44. Yazdani R, Seify R, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Eskandari N, Golsaz-Shirazi F, Ansaripour B, Salehi E, Azizi G, Rezaei N, Aghamohammadi A. Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 45:183-192.
45. Warnatz K, Wehr C, Dräger R, et al. Expansion of CD19(hi)CD21(lo/neg) B cells in common variable immunodeficiency (CVID) patients with autoimmune cytopenia. *Immunobiology* 2002; 206:502–13.
46. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, De Felice M, Mora B, Esposito A, Carello R, Pizzuti A, Paggi MG, Paganelli R, Malorni W, Aiuti F. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol*. 2007 15; 178:3932-43.
47. Bateman EA, Ayers L, Sadler R, Lucas M, Roberts C, Woods A, Packwood K, Burden J, Harrison D, Kaenzig N, Lee M, Chapel HM, Ferry BL. T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections. *Clin Exp Immunol*. 2012; 170:202-11.