



Por un niño sano
en un mundo mejor

3° Jornadas Nacionales Conjuntas de Alergia e Inmunología
en Pediatría- Córdoba 2016.

Inmunodeficiencia Común Variable



Hospital de Pediatría S.A.M.I.C.
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"



Dra Mariana Villa

Servicio de Inmunología y Reumatología

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan



CLASIFICACION IDPs 2015

J Clin Immunol (2015) 35:696–726
DOI 10.1007/s10875-015-0201-1



ORIGINAL RESEARCH

Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015

Capucine Picard^{1,2} · Waleed Al-Herz^{3,4} · Aziz Bousfiha⁵ · Jean-Laurent Casanova^{1,6,7,8,9} · Talal Chatila¹⁰ · Mary Ellen Conley⁶ · Charlotte Cunningham-Rundles¹¹ · Amos Etzioni¹² · Steven M. Holland¹³ · Christoph Klein¹⁴ · Shigeaki Nonoyama¹⁵ · Hans D. Ochs¹⁶ · Eric Oksenhendler^{17,18} · Jennifer M. Puck¹⁹ · Kathleen E. Sullivan²⁰ · Mimi L. K. Tang^{21,22,23} · Jose Luis Franco²⁴ · H. Bobby Gaspar²⁵

9 grupos

- ID combinadas
- ID combinadas características asociadas o sindrómicas
- Deficiencias predominantemente de Anticuerpos
- Enfermedades x disregulación inmune
- Defectos congénitos de fagocitos
- Defectos en inmunidad innata
- Desordenes autoinflamatorios
- Deficiencias del complemento
- Fenocopias de IDPs



Table 3 | Predominantly antibody deficiencies.

Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance	Serum Ig	Associated features	OMIM number
<u>1. Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells</u>					
(a) BTK deficiency	Mutations in <i>BTK</i> , a cytoplasmic tyrosine kinase activated by crosslinking of the BCR	XL	All isotypes decreased in majority of patients; some patients have detectable immunoglobulins	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	300300
(b) μ Heavy chain deficiency	Mutations in μ heavy chain; essential component of the pre-BCR	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	147020
(c) $\lambda 5$ Deficiency ^a	Mutations in <i>I5</i> ; part of the surrogate light chain in the pre-BCR	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	146770
(d) Ig α deficiency ^a	Mutations in <i>Iga</i> (<i>CD79a</i>); part of the pre-BCR and BCR	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	112205
(e) Ig β deficiency ^a	Mutations in <i>Igb</i> (<i>CD79b</i>); part of the pre-BCR and BCR	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	147245
(f) BLNK deficiency ^a	Mutations in <i>BLNK</i> ; a scaffold protein that binds to BTK	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	604615
(g) PI3 kinase deficiency ^a	Mutations in <i>PIK3R1</i> ; a kinase involved in signal transduction in multiple cell types	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; decreased or absent pro-B cells	171833
(h) E47 transcription factor deficiency ^a	Mutations in <i>TCF3</i> ; a transcription factor required for control of B cell development	AD	All isotypes decreased	Recurrent bacterial infections	147141
(i) Myelodysplasia with hypogammaglobulinemia	May have monosomy 7, trisomy 8, or dyskeratosis congenita	Variable	One or more isotypes may be decreased	Infections; decreased number of pro-B cells	Not assigned
(j) Thymoma with immunodeficiency	Unknown	None	One or more isotypes may be decreased	Bacterial and opportunistic infections; autoimmunity; decreased number of pro-B cells	Not assigned

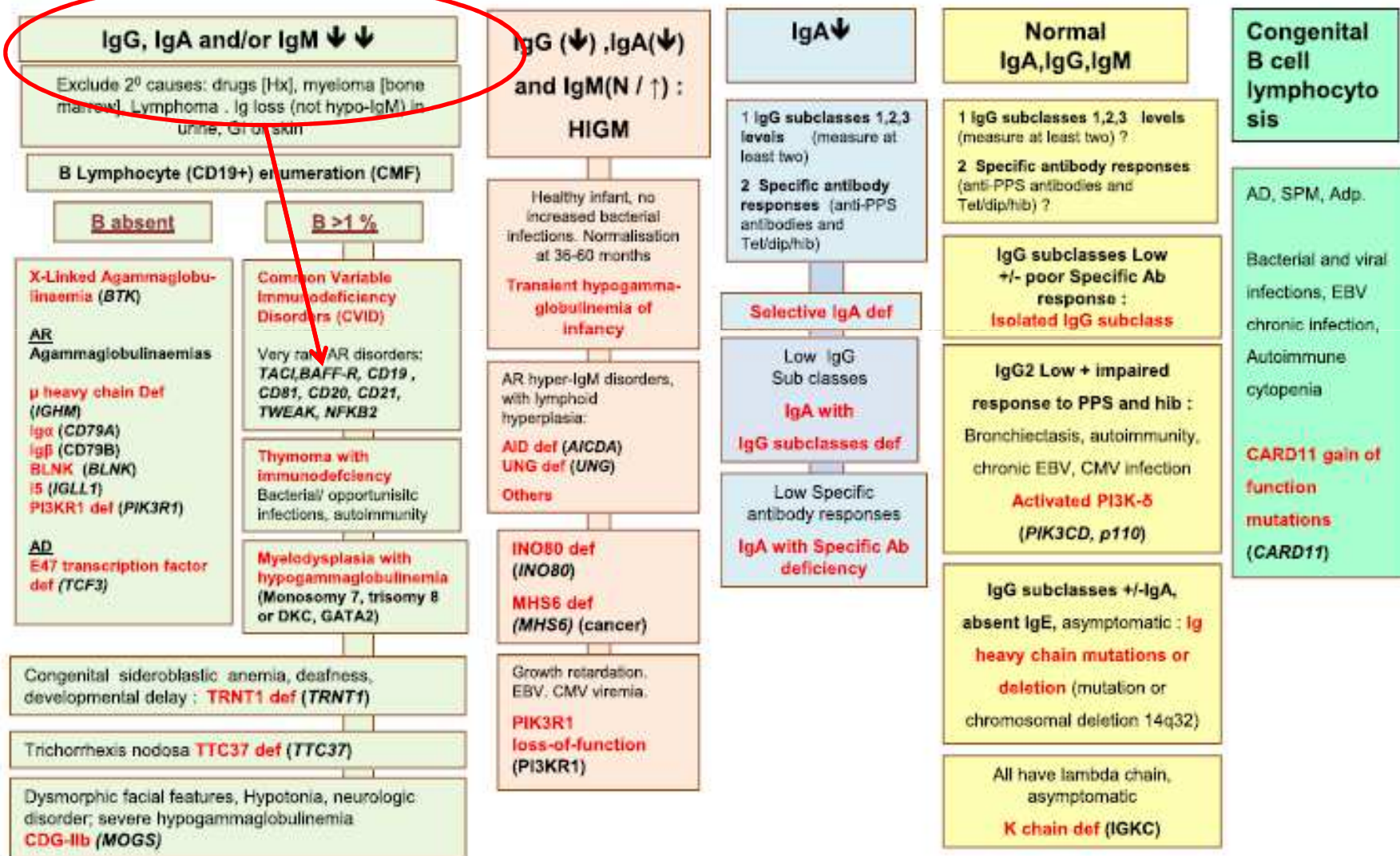
2. Severe reduction in at least two serum immunoglobulin isotypes with normal or low number of B cells

(a) Common variable immunodeficiency disorders	Unknown	Variable	Low IgG and IgA and/or IgM	Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias, and/or granulomatous disease	Not assigned
(b) ICOS deficiency ^a	Mutations in <i>ICOS</i> ; a co-stimulatory molecule expressed on T cells	AR	Low IgG and IgA and/or IgM	Recurrent infections; autoimmunity, gastroenteritis, granuloma in some	604558
(c) CD19 deficiency ^a	Mutations in <i>CD19</i> ; transmembrane protein that amplifies signal through BCR	AR	Low IgG and IgA and/or IgM	Recurrent infections; may have glomerulonephritis	107265
(d) CD81 deficiency ^a	Mutations in <i>CD81</i> ; transmembrane protein that amplifies signal through BCR	AR	Low IgG, low or normal IgA and IgM	Recurrent infections; may have glomerulonephritis	186845
(e) CD20 deficiency ^a	Mutations in <i>CD20</i> ; a B cell surface receptor involved in B cell development and plasma cell differentiation	AR	Low IgG, normal or elevated IgM and IgA	Recurrent infections	112210
(f) CD21 deficiency ^a	Mutations in <i>CD21</i> ; also known as complement receptor 2 and forms part of the CD19 complex	AR	Low IgG; impaired anti-pneumococcal response	Recurrent infections	614699
(g) TACI deficiency	Mutations in <i>TNFRSF13B</i> (TACI); a TNF receptor family member found on B cells and is a receptor for BAFF and APRIL	AD or AR or complex	Low IgG and IgA and/or IgM	Variable clinical expression	604907
(h) LRBA deficiency	Mutations in <i>LRBA</i> (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein)	AR	Reduced I IgG and IgA in most	Recurrent infections, inflammatory bowel disease, autoimmunity; EBV infections	606453

III. Predominantly antibody deficiencies

Recurrent bacterial infections eg : Otitis, pneumonia, sinusitis, diarrhea, sepsis

Serum Immunoglobulin Assays : IgG, IgA, IgM



La inmunodeficiencia común variable (IDCV) Es un **grupo heterogéneo de trastornos** caracterizados por:

- **Hipogamaglobulinemia**
- **Defectuosa producción de anticuerpos.**
- **Mayor susceptibilidad a Infecciones recurrentes.**

La inmunodeficiencia común variable es una inmunodeficiencia primaria, con falla en la producción de anticuerpos asociada a **múltiples fenotipos clínicos.**

IDCV

- ❑ Tiene una prevalencia estimada entre 1:10.000 a 1:50.000 y **es la IDP más común que requiere atención médica.**
- ❑ El espectro clínico es amplio, con picos de presentación en la infancia y la vida adulta con retraso medio de 5-6 años entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico.
- ❑ Defectos monogénicos en familias y pacientes, en muchos casos la patogenia no está bien definida
- ❑ Sólo en 10% de los casos se ha detectado alguna mutación, el resto de los casos se han descrito como esporádicos
- ❑ Los pacientes con IDVC también tienen una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes y cáncer.



Criterios Diagnósticos

American and European Societies, 1999

- ❑ Varón o mujer con reducción en los valores séricos IgG (de por lo menos 2DS por debajo de la media para la edad) y al menos uno de los otros isotipos de Inmunoglobulinas.
- ❑ Inicio de los síntomas luego de los 2 años
- ❑ Ausencia de isohemaglutininas y/o producción reducida o ausente de anticuerpos en títulos protectores frente a antígenos polisacáridos o proteicos.
- ❑ Exclusión de otras IDPs y de causas 2° de hipogamaglobulinemia



Descartar Causas secundarias

Malignidad

Leucemia linfática crónica- Linfoma
Timoma

Perdida de proteínas

Causa renal, GI, linfangiectasia

Asociación a drogas

Anticonvulsivantes , Metrotrexato
Rituximab

Infecciones

CMV congénito , rubéola, Toxoplasma gondi , HIV



Fisiopatogenia

Defectuosa producción de anticuerpos



Múltiples anomalías

- Defectos intrínsecos del LB
- Deficiente colaboración T-B



DEFICIENCIAS DE ANTICUERPOS

A- Severa reducción de Inmunoglobulinas con LB disminuidos.

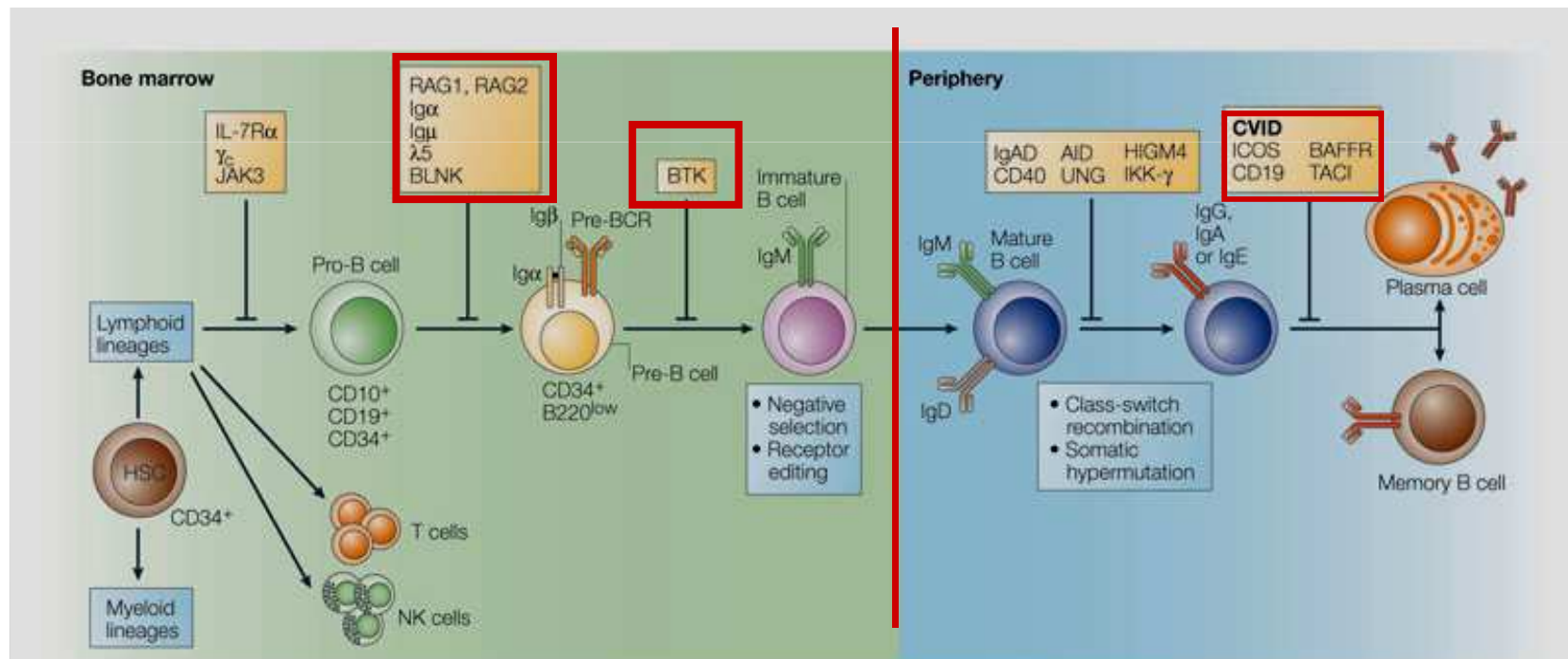
B- Severa reducción de uno o mas isotipos con LB normales o disminuidos

C- Severa reducción de IgG e IgA con IgM normal o aumentada y normal LB

D- Deficiencias de IgE- alteraciones funcionales de Acs

E- Deficiencia de IgA

F- Hipogammaglobulinemia Transiente de la Infancia



Ausencia o disminución cel B

Celulas B normales

Infecciones recurrentes :
sinusopulmonares , GI
95%

1/10.000 1/50.000
Infancia y 3º década vida

Linfoproliferación
40%

Presentación Clínica

Autoinmunidad
20%

Granulomas
10-15%

Predisposición a cáncer linforreticular y
gastrointestinal

Síndrome malabsortivo
diarrea crónica

Infecciones recurrentes

Table 3. Infectious complications in common variable immunodeficiency

	Mount Sinai 1999 [3] (n = 248)	Mount Sinai 2011 [38] (n = 473)	DEFI 2008 [4] (n = 252)
Recurrent (respiratory tract) infections	98% (243/248)	94% (445/473)	91% (230/252)
Pneumonia ^a	76.6% (190/248)	40% (187/473)	58% (147/252)
Meningitis	<1% (2/248)	NS	7.9% (20/252)
Viral hepatitis	6.5% (16/248)	3.4% (16/473)	1.2% (3/252)
<i>Giardia enteritis</i>	3.2% (8/248)	2.3% (11/473)	13.9% (35/252)
(Recurrent) <i>Herpes zoster</i>	3.6% (9/248)	2.5% (12/473)	11% (27/252)
<i>Pneumocystis jiroveci</i> infection	2.8% (7/248)	1.3% (6/473)	<1% (2/252)
<i>Salmonella</i> infection	1.2% (3/248)	<1% (4/473)	7.5% (19/252)
<i>Mycoplasma</i> infection	2.8% (7/248)	<1% (4/473)	NS
Candidiasis	1.2% (3/248)	<1% (3/473)	<1% (2/252)
Mycobacterial disease	<1% (1/248)	<1% (3/473)	<1% (2/252)
Papilloma viral infection	NS	<1% (3/473)	<1% (13/252)

^aPredominantly bacterial, lobar or bronchopneumonia, X-ray proven. NS, not specified.

Mount Sinai Hospital CVD cohort in New York
and French DEFI cohort study

Complicaciones pulmonares

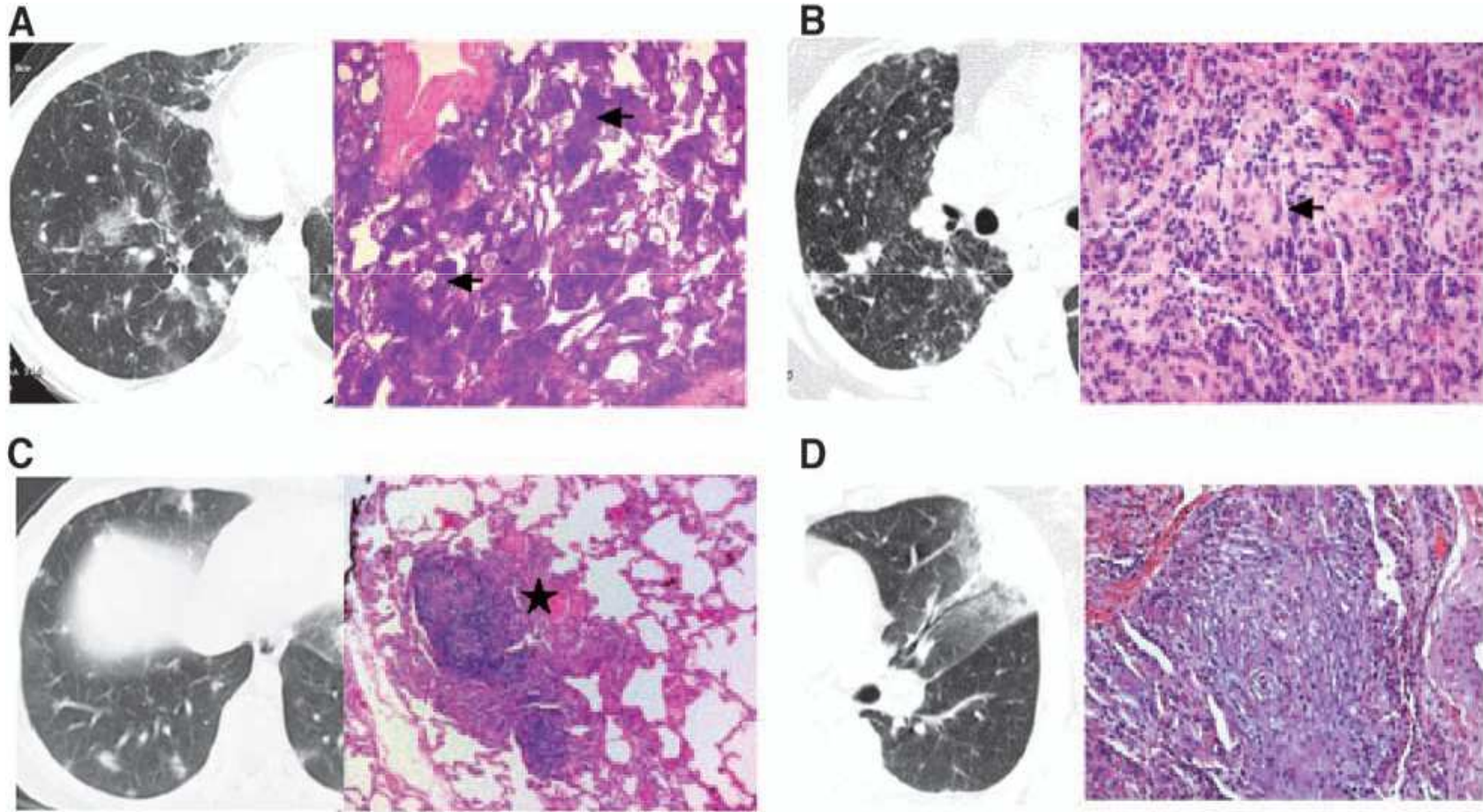
- ❑ Infecciones sinopulmonares agudas: son la condición más común en COVID y deben **hacer sospechar el diagnóstico**.
- ❑ La neumonía puede ser severa. Los agentes más frecuentes incluyen: *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *P. aeruginosa*
- ❑ Enfermedad pulmonar crónica: el 27% la desarrolla y el diagnóstico y tratamiento tempranos pueden jugar un rol en su prevención.



- Enfermedad pulmonar obstructiva
- Enfermedad pulmonar restrictiva
- Bronquiectasias



- Neumonía intersticial linfoide
- Enfermedad granulomatosa
- Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa - linfocítica



Autoinmunidad

- 20- 30% de los pacientes

Table 4. Common autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency

	Mount Sinai 1999 [3] (n = 248)	Mount Sinai 2011 [38] (n = 473)	DEFI 2010 [62] (n = 311)
AIHA	4.8% (12/248)	7% (33/473)	5.4% (17/311)
ITP	6% (15/248)	14.2% (67/473)	13.2% (41/311)
Neutropenia	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	3.2% (10/311)
Rheumatoid arthritis	3.6% (9/248)	3.2% (15/473)	2.6% (8/311)
Vitiligo	NS	<1% (<5/473)	3.9% (12/311)
Sicca syndrome, Sjögren's syndrome	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	4.2% (13/311)
Autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus, multiple sclerosis	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	3.9% (12/311)
Alopecia	1.6% (4/248)	1.1% (5/473)	NS
Pernicious anemia	1.2% (3/248)	<1% (<5/473)	NS
Systemic lupus erythematosus	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	<1% (1/311)

AIHA, autoimmune hemolytic anemia; ITP, immune thrombocytopenic purpura; NS, not specified.

Asociación Esplenomegalia

Mount Sinai Hospital CIVD cohort in New York and French DEFI cohort study

Autoinmunidad

- ❑ Afecta alrededor de un 20%-30% de los pacientes y puede ser **la primera manifestación** de Inmunodeficiencia
- ❑ Las formas mas comunes de presentación son Púrpura Trombocitopenica Inmune y Anemia Hemolítica
- ❑ Afecta a ambos sexos por igual.
- ❑ La esplenomegalia es frecuente
- ❑ Infiltrado linfocitario policlonal se correlaciona con los niveles de IgM.
- ❑ La prevalencia de ITP/AIHA esta estimada en 5% to 8% de los pacientes



Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency

Shradha Agarwal, MD, and Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD

Corresponding author

Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD
Mount Sinai Medical Center, 1425 Madison Avenue,
New York, NY 10029, USA.

E-mail: charlotte.cunningham-rundles@mssm.edu

Current Allergy and Asthma Reports 2009, 9:347-352

Current Medicine Group LLC ISSN 1529-7322

Copyright © 2009 by Current Medicine Group LLC

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common clinically significant primary immune defect. Although the hallmark of CVID is hypogammaglobulinemia, the intrinsic dysregulation of the immune system leads to defective T-cell activation and proliferation, as well as dendritic cell and cytokine defects. Although 70% to 80% of patients have had recurrent sinopulmonary infections, autoimmunity and inflammatory complications are also common. The most common autoimmune conditions are immune thrombocytopenic purpura and hemolytic anemia, but other autoimmune complications arise, including rheumatoid arthritis, pernicious anemia, primary biliary cirrhosis, thyroiditis, sicca syndrome, systemic lupus, and inflammatory bowel

gastrointestinal infectious or inflammatory disease, lymphadenopathy, splenomegaly, and/or autoimmune diseases. The pathogenesis of autoimmunity in CVID remains obscure. How autoantibodies can be produced against specific tissues in a state of impaired antibody production is unclear. Harder to understand is the pathogenesis of lymphoid hyperplasia, granulomatous infiltrations, and inflammatory bowel disease, as these are more inflammatory syndromes than strictly autoimmune-based conditions. This review outlines the autoimmune conditions in CVID and current treatment options and highlights what is known about the genetics and immune dysregulation in this syndrome.

Autoimmune Conditions

Autoimmune diseases affect about 20% of CVID patients and are commonly the first manifestation of immune deficiency (Table 1) [2••,3]. In one study, autoimmunity was found before the diagnosis of CVID in 17.4% of 224 patients, and in 2.3% of the 17.4% of these patients, autoimmune disease was the only clinical manifestation at the time of diagnosis of CVID [4]. Although males and females appear to have autoimmunity in equal numbers, data from the recent European Society for Immune

In one study, **autoimmunity was found before the diagnosis of CVID in 17.4% of 224 patients**, and in 2.3% of the 17.4% of these patients, autoimmune disease was the only clinical manifestation at the time of diagnosis of CVID

In one study of 326 CVID patients, the prevalence of hematologic cytopenias was 11% (n = 35): 15 with ITP, 9 with AIHA, and 11 with Evans syndrome. Most of these patients (30 of 35) developed autoimmune disease before or concurrent with the diagnosis of CVID and start of immunoglobulin (Ig) therapy [6].

Infiltración Policlonal Linfocitaria

Lesiones granulomatosas

- 10-20% enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa. Mal pronóstico
- Mecanismo no bien conocido
- Más frecuente en pacientes con defectos en la maduración temprana del LB
- **Son comunmente asociadas con linfadenopatias y esplenomegalias**
- Linfadenomegalias persistentes no malignas
- Neumonía insterticial linfoide



Compromiso gastrointestinal

- Diarrea con o sin sangre (enfermedad celíaca like-EII)
- Atrofia vellositaria. No sensible a la dieta libre de gluten
- Compromiso colónico similar al Crohn
- Hiperplasia nodular linfoide (asintomática o deposiciones desligadas)
- Compromiso hepático 10%. Hiperplasia nodular regenerativa. Hepatitis granulomatosa. HAI rara.
- Excluir HBV, HCV, CMV y EBV



Linfoproliferación y malignidad

- Linfoproliferación Benigna en 40 a 50% (esplenomegalia, adenopatías locales o difusas)
- Hiperplasia folicular, granulomas.
- Riesgo elevado de linfomas: no Hodgkin de células B

- Cáncer gástrico



Inmunodeficiencia Común Variable

Factores pronóstico de diferentes fenotipos clínicos

Fenotipo:	Significancia de incremento de riesgo de mortalidad comparado con grupo sin complicaciones (p)	Riesgo relativo
Enteropatía	<0.001	4.0
Infiltración policlonal linfoide	<0.001	3.0
Malignidad	0.002	5.5
Autoinmunidad	0.03	2.5

Si existió asociación, cuando la hubo (13%) entre:

-IPL/ENTEROPATIA: mayor mortalidad, peor sobrevida

- IPL/malignidad: >mortalidad, todos los pacientes presentaron IPL previo al DX de enfermedad maligna, e IgM elevada...

Factores Predictivos De Complicaciones

- **IgM:** ELEVADA: 18% serie USA – 12 % serie ESID: Nivel inicial elevado (> 50 mg/dl) fuerte asociación con infiltración linfocitaria policlonal – enfermedad maligna. p 0.018

Descartar defectos monogénicos: HIGMS

- **Nivel de IgG-IgA no relacionados.**

- Linfocitos B > 24%: Asocia infiltración linfocitaria policlonal – enfermedad autoinmune (citopenias)

- El aumento de 10% sobre nivel basal CD8 asociado AI p 0.04

- **A mayor edad de inicio de los síntomas mayor probabilidad de fenotipo sin complicaciones p 0.001, o AI p 0.01**


Hace sobresalir que los pacientes pediátricos tienden a tener mas complicaciones por enfermedad (aunque sin asociación significativa)

Genética de la IDCV

- Sólo 10-20% tienen historia familiar positiva
- Deficiencia de IgA, IDCV y formas intermedias pueden observarse en una misma familia
- Progresión de Deficiencia de IgA hacia IDCV
- 3% de los pacientes presentan defectos moleculares en ICOS, TACI, CD19, BAFF-R y CD81, CD20, CD21, LRBA



TACI: (8-10% heterocigotas- 1-2% homocigotas)

- Superfamilia de receptores de TNF-alfa
- **Se expresa en la superficie del LB**
- Supervivencia, desarrollo, producción de anticuerpos
- Sus ligandos son BAFF (factor activador de células B) y APRIL (ligando de inducción de proliferación)
- **Fenotipo: Disminución de los LB de memoria**
- Tendencia a la **autoinmunidad y la linfoproliferación**
- Patrón de herencia  variable

BAFF-R: bloqueo en el estadio de LB transicionales



ICOS: familia del CD28 (coestimulación)

- Superficie LT activados
- **Diferenciación final del LB en células plasmáticas y de memoria**

CD19 (4 pacientes) molécula de superficie de los LB maduros. Forma un complejo con CD21 y CD81



Disminuye el umbral de respuesta del BCR ante la unión antigénica
No anomalías en el desarrollo de las células B, pero impide una adecuada respuesta antigénica



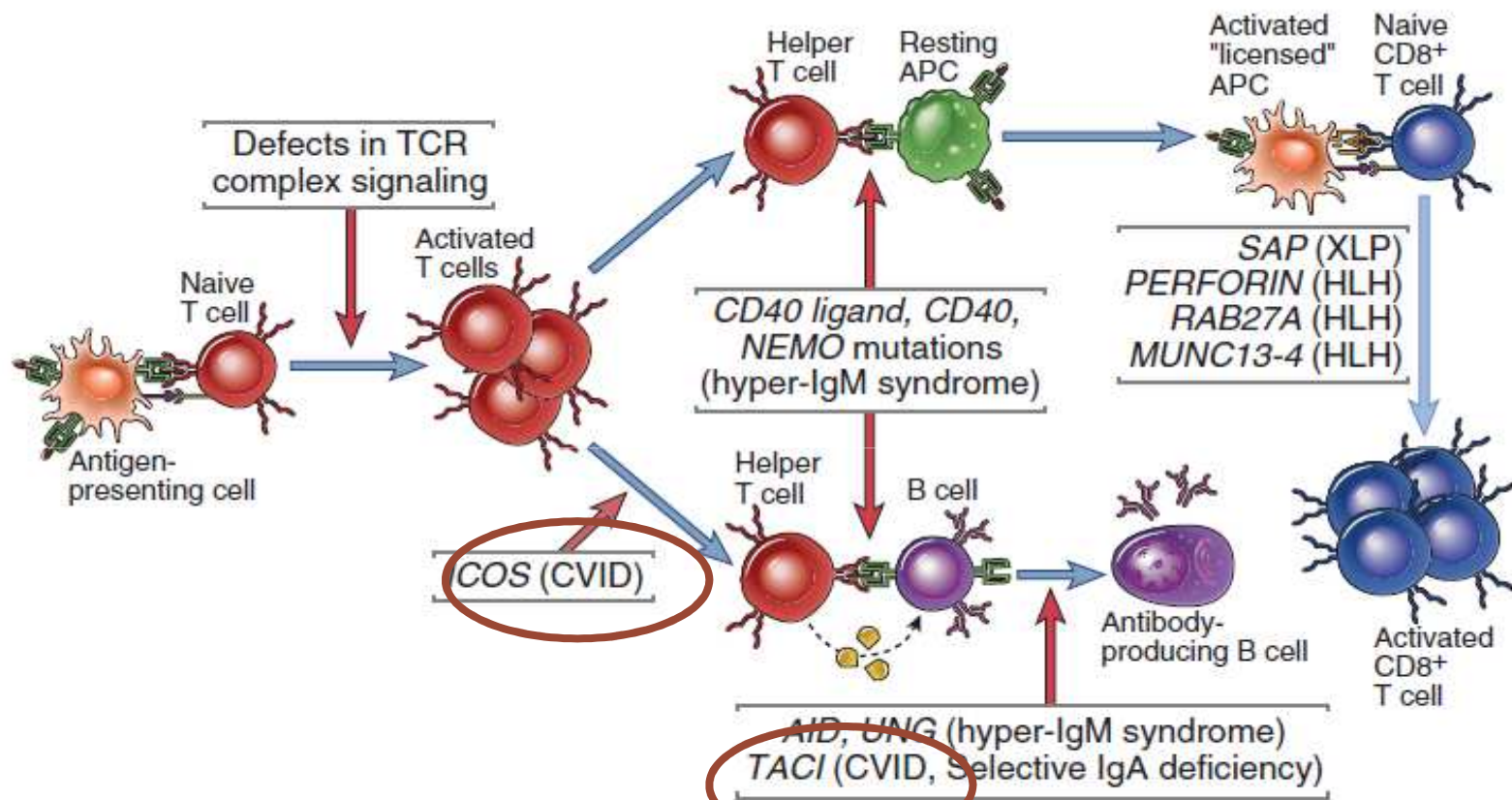


FIGURE 20-2 Immunodeficiency caused by defects in B and T cell activation. Primary immunodeficiencies may be caused by genetic defects in molecules required for T or B lymphocyte antigen receptor signaling, for helper T cell-mediated activation of B cells and APCs, or for activation of cytotoxic T lymphocytes and NK cells. CVID, common variable immunodeficiency; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Table 2. Monogenetic defects associated with or causing common variable immunodeficiency

Defect (gene, chromosome)	Frequency	Onset	Ig serum levels	Clinical symptoms
ICOS deficiency (<i>ICOS</i> , 2q33)	5 families, 11 patients	Late onset, early onset	IgG, A, M low	URI, LRI, GI, SP, LP, AI, SG
CD19 deficiency (<i>CD19</i> , 16p11.2)	6 families, 9 patients	Early onset	IgG and IgA low, IgM variable	URI, LRI, GI, SP, LP, AI, SG, GN
BAFFR deficiency (<i>TNFRSF13C</i> , 22q13.1-q13.31)	1 family, 2 patients	Late onset	IgG and IgM low, IgA normal	URI, LRI
CD81 deficiency (<i>CD81</i> , 11p15.5)	1 family, 1 patient	Early onset	IgG low, IgA and IgM normal	URI, LRI, GN
CD20 deficiency (<i>CD20</i> , 11q12)	1 family, 1 patient	Early onset	IgG low, IgA and IgM normal	URI
CD21 deficiency (<i>CR2</i> , 1q32)	1 family, 1 patient	Late onset	IgG and IgA low, IgM normal	URI, GI, SP
TACI (<i>TNFRSF13B</i> , 17p11.2)	About 8 to 10% of CVID patients	Late onset, early onset	IgG and IgA low, IgM variable	URI, LRI, GI, SP, AI, LP, SG
LRBA deficiency (<i>LRBA</i> , 4q31.3)	4 families, 5 patients	Early onset (<15 years)	IgG and IgA low, IgM variable	URI, LRI, AI, GI, SG

AI, autoimmunity (autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenic purpura, neutropenia); GI, gastrointestinal tract involvement (gastritis, celiac like disease, Crohn's like disease); GN, glomerulonephritis; LP, lymphoproliferation; LRI, lower respiratory tract infection (bronchitis, pneumonia); SG, sarkoid-like granulomatous disease; SP, splenomegaly; URI, upper respiratory tract infection (sinusitis, rhinitis, otitis media, pharyngitis).



INMUNOPATOLOGÍA

Alteraciones compartimiento T

- ↓ CD4+ y CD4+CD45RA+
- ↓ CD25+FoxP3+CD4+ en pacientes con

autoinmunidad, granulomas, esplenomegalia y expansión de LB
CD21low

- LT marcadores de activación
- Expansión CD8, inversión CD4/CD8



Alteraciones en el compartimiento B

Alteración de la diferenciación terminal del LB en cél de memoria y plasmáticas.

- LB disminuidos en 40-50%
- Expandidos en algunos casos (infiltración policlonal y autoinmunidad)
- 10% muy disminuidos o ausentes
- Células de memoria switchheada reducida en el 80-90%
- Hipogamaglobulinemia, respuesta de anticuerpos defectuosa



Common Variable Immune Deficiency in Children—Clinical Characteristics Varies Depending on Defect in Peripheral B Cell Maturation

Barbara Piątosza • Małgorzata Pac • Katarzyna Siewiera • Barbara Pietrucha •
Maja Klaudel-Dreszler • Edyta Heropolitańska-Pliszka • Beata Wolska-Kuśnierz •
Hanna Dmeńska • Hanna Gregorek • Irena Sokolnicka • Aneta Rękawek •
Katarzyna Tkaczyk • Ewa Bernatowska

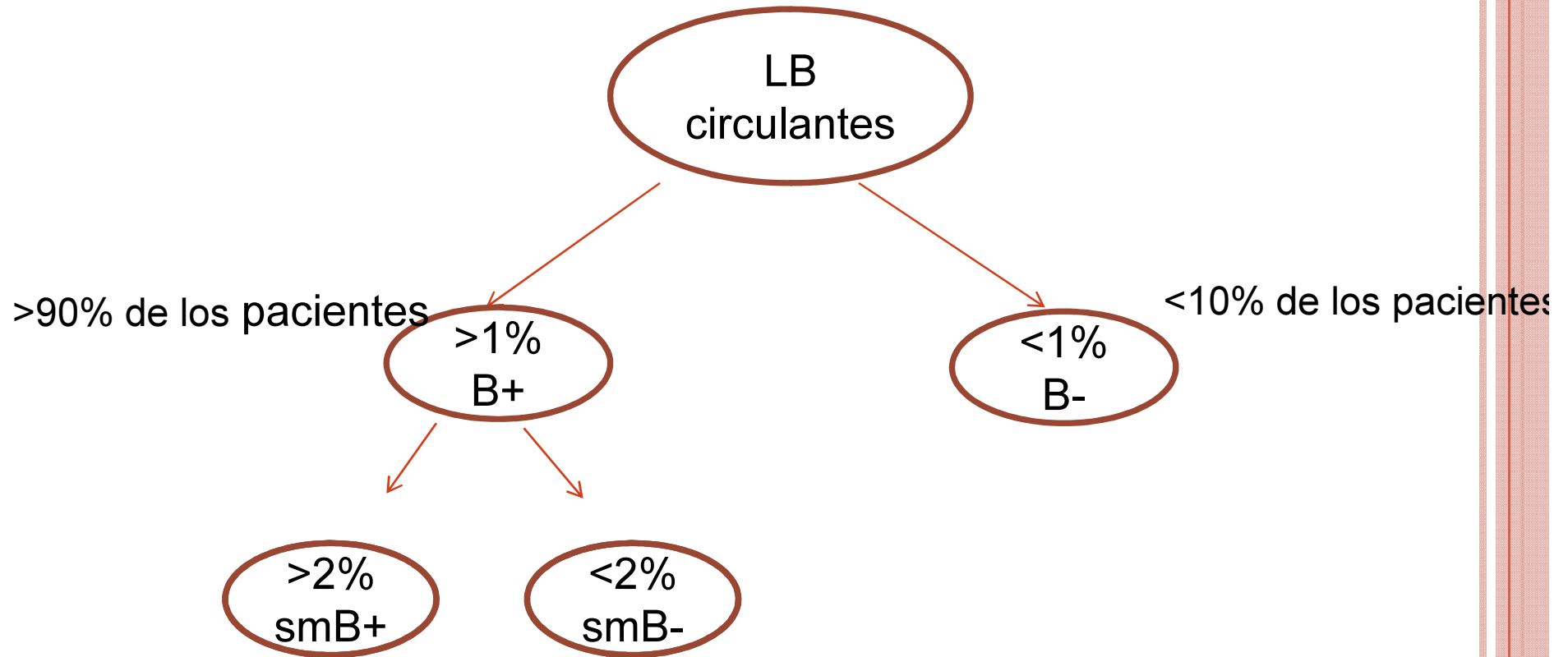
Received: 14 September 2012 / Accepted: 29 January 2013 / Published online: 7 February 2013

© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Common variable immune deficiency (CVID) is a heterogeneous disease associated with ineffective production of antibodies. It is usually diagnosed in adulthood, but a variable proportion of children develop CVID. Early identification of patients with potentially worse prognosis may

follow-up period the B-cell maturation profile in individual patients remained unchanged. We identified six different aberrant peripheral B cell maturation profiles associated with different clinical characteristics. Patients with an early B-cell maturation block earlier required replacement therapy

EUROCLASS CLASIFICACION



Asociación clínica entre memoria switchada reducida y expansión CD21low con esplenomegalia y enfermedad granulomatosa

DIAGNOSTICO

- Entre 4 y 9 años desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico
- Hemograma con fórmula,
- Dosaje de Inmunoglobulinas
- Respuesta específica de anticuerpos
- Poblaciones linfocitarias y perfil B (distinguir de XLA con LB <0,1% y IDC TCD4+ > 200/mm³)



TRATAMIENTO

- GGEV o SC para alcanzar una IgG > 700 mg/dl
- 600 -800 mg/kg cada 3 a 4 semanas/ 100 a 150 mg/kg semanal
- Pacientes con EPC o EII requieren dosis mayores
- Tratamiento antibiótico de las infecciones. Profilaxis ATB en EPC
- Citopenias autoinmunes y linfoproliferación: corticoides. Si no respuesta, drogas inmunosupresoras, rituximab, esplenectomía
- Lesiones granulomatosas: CTC + ciclosporina, azatioprina
- TMO: pacientes seleccionados con compromiso hematológico severo, neoplasias secundarias, sospecha de IDC



PRONOSTICO

- La sobrevida ha aumentado en los últimos 30 años desde 12 a 50 años
- La reducción de la misma se asocia con la edad al diagnóstico, baja IgG, IgM elevada y bajos LB circulantes.
- El riesgo de muerte es 11 veces mayor en pacientes con complicaciones no infecciosas: linfoma, hepatitis crónica, enfermedad pulmonar inflamatoria y enfermedad gastrointestinal crónica



Cuando Sospechar ???



El diagnóstico debe sospecharse en un paciente con susceptibilidad a infecciones respiratorias asociado a los síndromes clínicos



Antecedentes Patológicos:

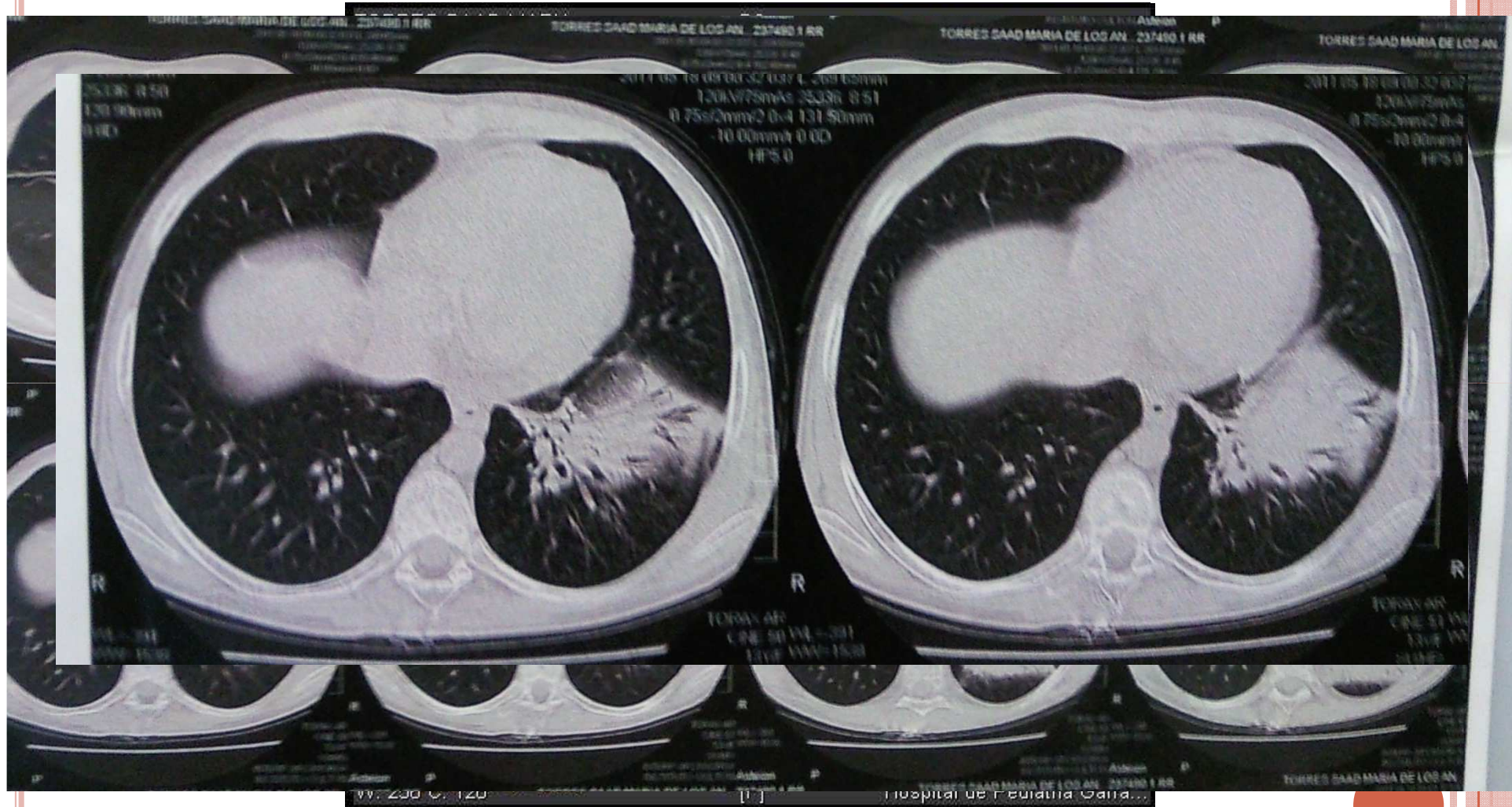
3 años: Sme. Mononucleósido. Adenopatías y **esplenomegalia**.
Anemia no caracterizada.

3 años 6 meses: **IRAB recurrentes**, sin aislamiento de microbiológico.
Tratamiento ambulatorio.

6-9 años: **Continua episodios de NMN** :

IgG: 149 IgA 16 IgM 11 (mg/dL)

TAC 03/10/11



Asp. Gastrointestinal:

13 años y 4 meses:

Diarrea persistente, sin sangre.

Disminución de peso y trast. Hidroelectrolíticos.

PMF - Coprocultivo - Coproviroológico -

GEA crónica no caracterizada.

Eco Abdominal 07/04/11: Hígado aumentado de tamaño homogéneo.

Bazo aumentado de tamaño y con múltiples imágenes ecogénicas no vascularizadas. Diam. long. 18 cm.

Hepatograma: normal. Albúmina: 2,8 a 3,1 g/dL

Clearence alfa 1 AT: normal. Esteatocrito: normal.

PMF: negativo. Coprocultivo y coproviroológico: negativos



Valoración Inmunológica:

HMG: GB:5490 mm S:71% L:18% M:9% Eo: 2% LT: 988/mm³
Hb:13,3 g/dL Plaq:151 000 /mm³

I.Humoral:

IgG: 455mg/dl IgA < 6,6 IgM: 4 mg/dL (intra pasaje de GGEV)

Isohemaglutininas: Anti B ½

Perfil B: CD19:	5%	CD10: 58%
CD 19/CD 27 total:	0%	CD 21: 89%
CD 19/CD 27/ IgD +:	0%	IgD total: 99%
CD 19/CD 27/ IgD - :	0%	
CD19/ IgM:	92%	
CD19/ IgG:	0%	

I. Celular:

CD3: 85% (840) CD4: 45% (445) CD8:36% (356) CD19: 6,5% (64)

CD 16/56: 3% (30) CD3/ DR:17% (168)

VEDA :

Duodeno: hiperplasia nodular linfoide muy marcada. **Imágenes de empedrado y peinado en 2° y 3° porción.**

Anatomía Patológica:

Duodeno y bulbo: Enteropatía grado II con linfocitos intraepiteliales y estructuras compatibles con **giardias**, hallazgos vinculables a IDCV.

Mucosa colónica con conservación arquitectural. Presencia de cuerpos apoptóticos intraepiteliales y en corion. **No cél. Plasmáticas.**
Hallazgos vinculados a IDCV.

TTO: Metronidazol. Leche parcialmente hidrolizada.
Polivitamínicos y minerales.



Evolución

Febrero de 2012: deposiciones líquidas, explosivas, descenso de peso.

Dieta libre de gluten.

PMF y coprocultivo negativos

VEDA y VCC

AP:

- Duodenitis crónica moderada con severa atrofia vellositaria.
 - Gastritis crónica leve superficial.
 - Ileítis crónica moderada.
 - Colitis crónica moderada a severa con marcada actividad inflamatoria.
- Criptitis y abscesos crípticos.

24/04/12: Mesalazina y Budesonide.

23/05/12: Internación Metilprednisona 30 mg/día





Muchas gracias por su atención

