

SÍNDROME MALABSORTIVO IDIOPÁTICO ASOCIADO A INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN CON BUENA RESPUESTA A BUDESONIDA INHALADA. REVISIÓN DE MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES.

IDIOPATHIC MALABSORPTIVE SYNDROME ASSOCIATED WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY WITH GOOD RESPONSE TO INHALED BUDESONIDE. REVIEW OF GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS.

E. Iglesias-Flores¹, C. González-Alayón¹, I. Pérez-Medrano¹, C. Muñoz-Jiménez², A. Calañas-Continente², J. M. Benítez-Cantero¹, V. García-Sánchez¹

¹Unidad Gestión Clínica Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

²Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Resumen

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es una alteración primaria del sistema inmune con múltiples manifestaciones gastrointestinales como diarrea crónica y malabsorción, que limitan la vida de muchos pacientes. Se presenta el caso de un hombre de 50 años con diagnóstico de IDVC que presentaba diarrea crónica de varios años de evolución. Preciso ingreso hospitalario prolongado por pésimo estado nutricional, secundario a síndrome malabsortivo grave y diarrea invalidante. Pese a varios intentos de tratamiento con inmunoglobulina humana así como corticoides por vía oral se mantuvo la sintomatología. Tras tratamiento con budesonida inhalada a altas dosis se obtuvo una excelente respuesta alcanzando remisión completa de los

síntomas, incluso tras su retirada gradual. La budesonida por vía inhalada puede suponer una alternativa eficaz para el tratamiento de pacientes con IDVC que tengan limitada la absorción a nivel entérico.

Palabras clave: Inmunodeficiencia variable común, síndrome malabsortivo, enfermedades gastrointestinales, budesonida inhalada.

Summary

Common variable immune deficiency (CVID) is a primary immunodeficiency disorder with multiple gastrointestinal manifestations, including chronic diarrhea and malabsorption, which affects patients' quality of life. We report the case of a 50-year-old male diagnosed with CVID who had a several years history of chronic diarrhea. The patient required a prolonged hospitalization due to a poor nutritional status secondary to severe malabsorption syndrome and significant diarrhea. Despite many attempts at oral corticosteroids and human immunoglobulin treatment, no response was obtained. A successful result was

CORRESPONDENCIA

Eva Maria Iglesias Flores
evaiflores@gmail.com

achieved after treatment with high-dose inhaled budesonide within one month with the complete remission of symptoms even after the gradual withdrawal of inhaled corticosteroids. Inhaled budesonide can be an effective treatment of CVID patients with malabsorption syndrome who have limited enteric absorption.

Keywords: Common variable immunodeficiency, malabsorption syndromes, gastrointestinal diseases, inhaled budesonide.

Introducción

La inmunodeficiencia variable común (IDVC), es la segunda inmunodeficiencia primaria más prevalente (por detrás del déficit selectivo de IgA), pero la de mayor importancia en cuanto a manifestaciones clínicas¹. Se estima una incidencia aproximada de 1 caso por cada 25.000 a 200.000 habitantes. Afecta por igual a ambos sexos y suele aparecer en pacientes adultos con un rango de edad comprendido entre la pubertad y los 30 años².

Pese a que esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1950, aún hoy en día no se conoce con exactitud su fisiopatología³. Las inmunodeficiencias primarias (IP) son un grupo de trastornos del sistema inmune ocasionados por un defecto en la producción de anticuerpos. Según el déficit específico del isotipo, clasificamos las IP en varios subtipos. En concreto la IDVC, una disregulación del sistema inmune no bien definida, ocasiona un fracaso en la diferenciación de las células B a células plasmáticas, por lo que se produce un déficit de inmunoglobulinas (Igs), especialmente los isotipos IgG e IgA⁴.

El cuadro clínico típico se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes, principalmente a nivel respiratorio, así como mayor incidencia de enfermedades autoinmunes y neoplasias. Hasta un 60% de los pacientes presentan diarrea resistente a tratamiento y el 10% malabsorción con pérdida de peso⁶. Estos síntomas simulan diferentes patologías establecidas, pero con manejo y comportamiento diferentes tales como la enfermedad celíaca-like, enfermedad inflamatoria intestinal-like o giardiasis (Tabla 1).

El pilar básico del tratamiento de las IP es la administración de inmunoglobulina humana intravenosa/subcutánea, que resulta poco eficaz para la diarrea y el síndrome malabsortivo asociado. En casos clínicos publicados, se ha descrito con buenos resultados el tratamiento con corticoides por vía oral

(prednisona y budesonida)^{2,7}. Sin embargo, los efectos secundarios a nivel sistémico hacen que se limite su uso. En varias series de casos clínicos, se comunican la buena respuesta de pacientes con diarrea y malabsorción a la budesonida por vía oral. Se trata de un corticoide con acción tópica y pocos efectos a nivel sistémico, que clásicamente se ha usado en la enfermedad de Crohn ileocólica. Hasta la fecha, no está recogido en la literatura, ningún caso tratado con budesonida por vía inhalada.

Presentamos el caso de un paciente de 50 años, con diarrea y síndrome malabsortivo de larga evolución, con pésima calidad de vida tratado previamente de forma infructuosa con corticoides por vía oral y excelente respuesta a tratamiento con budesonida por vía inhalada.

Descripción caso clínico

Varón de 50 años con antecedentes de síndrome de IDVC en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas en dosis de 400 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 3 semanas. El paciente es diagnosticado mediante radiología, endoscopia e histología, de enfermedad de Crohn-like y requirió tratamiento con azatioprina y biológicos (adalimumab) por mala evolución. Ingresó por un cuadro de diarrea persistente, con 10-15 deposiciones al día, con pérdida ponderal involuntaria y progresiva de 24 kg, lo que supuso un 27% de pérdida de peso en el último año. El paciente presenta un síndrome de malabsorción intestinal secundaria a hipogammaglobulinemia IgA y afectación cutánea con placas con el diagnóstico de psoriasis-like.

A la exploración física, destacaba su estado caquéctico, con ascitis casi a tensión, edematización de miembros inferiores, disminución de la masa muscular y adiposa. En la analítica al ingreso destacaba una anemia ferropénica en rango trasfusional y alteraciones compatibles con una desnutrición proteica grave. Se descarta la etiología infecciosa del cuadro de diarrea mediante estudio microbiológico de las heces y serológico.

Como estudios complementarios se solicitaron endoscopia alta con toma de biopsias que descarta enfermedad celiaquía, colonoscopia sin ver datos de actividad inflamatoria y pruebas de imagen mediante enterorresonancia, ecografía y tomografía axial, objetivando ascitis de distribución global sin otros



Figura 1 Presencia de ascitis en cavidad abdominal por desnutrición grave.

Tabla 1. Manifestaciones gastrointestinales en la inmunodeficiencia variable común.

1. Síndrome diarreico larga evolución
2. Malabsorción inespecífica
3. Hiperplasia nodular linfóide
4. Giardiasis
5. Enfermedad celíaca-like
6. Anemia perniciososa-like
7. Enfermedad inflamatoria intestinal-like
8. Linfoma no Hodgkin

hallazgos de interés (Figura 1). Se realizó estudio etiológico del líquido mediante paracentesis diagnóstica con estudio citológico, siendo negativo para malignidad y análisis bioquímico destacando cifras de albúmina de 0,7 g/dL.

Dado el pésimo estado nutricional, en conjunto con especialistas de Endocrinología, se inició tratamiento progresivo con dieta oral sin lactosa ni gluten, nutrición enteral parcial por sonda nasointestinal con fórmula oligomonómica normocalórica normoproteica (1.000 kcal/día; 6,4 N2) y nutrición parenteral periférica (1.090 kcal/día; 9,4 N2). De forma concomitante se inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro de forma empírica y prednisona (1 mg/kg) y ante la falta de mejoría después de 10 días y comprobar que el paciente no respondía a ningún tratamiento o aporte por vía oral, se modificó la vía de administración (metilprednisolona 1 mg/kg i.v.).

La evolución del cuadro clínico fue mala, manteniendo deposiciones diarreas en torno a 10 al día y desnutrición calórica proteica precisando nutrición parenteral total intrahospitalaria a través de catéter central tunelizado tipo Hickman. Dada la prolongada hospitalización con 60 días de ingreso, se modificó actitud terapéutica en vistas a intentar un manejo ambulatorio. Después de 3 semanas se decidió la conversión del tratamiento con metilprednisolona a budesonida vía inhalada (1.600 mcg repartidos en 4 administraciones) por la nula respuesta clínica-analítica y dada la pésima situación clínica del paciente.

El paciente fue dado de alta con un peso de 49,5 kg (ganancia de 3 kg), su tratamiento al alta consistió en budesonida inhalada a dosis de 1.600 mcg repartidos en 4 administraciones al día junto a dos suplementos orales hiperproteicos e hipercalóricos (640 kcal/día; 40 g de proteínas; 400 ml) y nutrición parenteral domiciliaria (1.647 kcal/día; Kcal NP/g N2: 114; 2.237 ml/día) administrada en pauta nocturna diaria durante 12 horas. Durante su seguimiento no presentó complicaciones infecciosas o de sobrecarga de volumen.

La evolución clínica fue satisfactoria con disminución del número de deposiciones, aumento de peso y mejoría de los parámetros analíticos tras 1 mes de tratamiento con budesonida inhalada. De forma progresiva, se retiró la nutrición parenteral volviendo a dieta oral así como conversión del tratamiento corticoide inhalado a budesonida por vía oral, (9 mg cada 24 horas en pauta descendente hasta su suspensión) continuando la vigilancia del status inmunológico con determinaciones mensuales de niveles de las subclases de Igs. A los 2 meses del alta el paciente había ganado 6 kg de peso, sin recidiva de la diarrea y sin necesidad de nuevos ciclos de corticoides.

Discusión

La IDVC ocupa el segundo lugar de las IDP en cuanto a prevalencia, por detrás del déficit selectivo de IgA, pero es la de mayor relevancia clínica. Es conocido que la modificación en la maduración y diferenciación de los linfocitos B hacia células plasmáticas ocasiona un déficit en el número normal de anticuerpos. En los últimos años, se ha investigado la relación que juega la alteración de los linfocitos T y su función, en la fisiopatología de la enfermedad. Esta disfunción en la inmunidad celular, parece ser la

responsable de las numerosas manifestaciones gastrointestinales. Para establecer el diagnóstico de IDVC debe confirmarse una baja concentración total sérica de IgG, así como una pobre respuesta a las inmunizaciones (vacunas, profilaxis) tratando de excluir otras inmunodeficiencias primarias definidas⁹.

Aunque no está bien definida la relación entre inmunodeficiencia y expresión clínica, se estima que más de la mitad de los pacientes tienen manifestaciones digestivas. La situación de inmunodeficiencia en muchos casos es desconocida, manifestándose los síntomas digestivos a lo largo del curso de la enfermedad. Es habitual el estudio de los pacientes por diferentes especialistas sin identificar el origen de los síntomas. En nuestro caso, se arrastraba una historia de 15 años de cuadros diarreicos catalogados como enfermedad inflamatoria intestinal con mala respuesta a inmunomoduladores y terapias biológicas.

Nos podemos encontrar diferentes síntomas, según la zona del aparato digestivo y el grado de severidad de la afectación. Suelen ser pacientes con clínica que imitan patologías establecidas, sin cumplir criterios diagnósticos/histológicos. El cuadro típico se expresa con infecciones bacterianas recurrentes, generalmente a nivel de vías respiratorias altas, siendo ésta la primera manifestación clínica, debida a agentes causales como *Haemophilus influenzae*, así como una alta incidencia de enfermedades autoinmunes y mayor riesgo de malignización.

El primero de los grandes síndromes en IDVC con afectación digestiva es la diarrea crónica, no explicada por otras causas pese a múltiples estudios, hasta la mitad de los pacientes la presentan, asociada o no a malabsorción⁴. El gastroenterólogo debe tener un alto índice de sospecha en pacientes con clínica diarreaica con o sin malabsorción junto a infecciones bacterianas recurrentes. No hay establecidos protocolos de actuación claros al respecto. Se debe realizar estudios endoscópicos, con toma de biopsias, así como el estudio mediante coprocultivos y serologías para descartar, de manera exhaustiva, causas secundarias de origen infeccioso/inflamatorio. Las posibles causas que justifican la aparición de diarrea son la infecciosa, la atrofia vellositaria a nivel de intestino delgado y el desarrollo de linfoma intestinal. El paciente de este caso mantenía una diarrea persistente incapacitante con 10-15 deposiciones al día estudiado mediante múltiples exploraciones complementarias sin hallazgos relevantes.

Se desconocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que producen la diarrea, aunque estudios recientes han avanzado en su comprensión⁸. Tradicionalmente se ha atribuido al déficit de anticuerpos propio de esta patología. Sin embargo, pacientes con un tratamiento sustitutivo adecuado con inmunoglobulina humana mantienen los síntomas. Por ello, se ha centrado la investigación en el papel que juegan los linfocitos T, en la fisiopatología; alteraciones en su mecanismo funcional como falta de coordinación con la inmunidad humoral, pueden ser causantes de los síntomas digestivos. En las determinaciones analíticas de nuestro caso los niveles de Igs (IgA, IgG, IgM, IgE) eran normales con el tratamiento pautado por Inmunología, no obstante, persistía el deterioro clínico en forma de diarrea y malabsorción.

La infección por *Giardia Lamblia* es la más frecuente y primera causa etiológica de la malabsorción. Hasta un 30% de los

pacientes presentan serología positiva⁴. La clínica que predomina es la diarrea acuosa, con dolor abdominal tipo retortijón y meteorismo, manteniendo un curso prolongado pese a un correcto tratamiento. Debido a su alta incidencia, una buena estrategia puede ser la de usar metronidazol de forma empírica. Aunque la prevalencia ha disminuido en los últimos años, en todo paciente con IDVC y diarrea/malabsorción se recomienda hacer despistaje de dicha parasitosis, tal y como se realizó en nuestro caso.

La atrofia o aplanamiento vellositario, objetivada en el 50% de estos pacientes, es otro factor para el desarrollo de malabsorción. Se suele usar el término de enfermedad celíaca-like, pero a diferencia del esprúe clásico, no hay células plasmáticas a nivel microscópico. Los anticuerpos característicos (antigliadina, antitransglutaminasa) tampoco se encuentran presentes y no responden a la dieta sin gluten⁹. Por otro lado, la anemia, la ferropenia y la carencia de vitaminas son habituales en esta inmunodeficiencia. Hasta un tercio presenta gastritis crónica atrófica con aclorhidria asociada y déficit de vitamina B12. A diferencia de la anemia perniciosa clásica, en estos pacientes tiene una presentación más precoz, con ausencia de los anticuerpos anti factor intrínseco, anti células parietales y sin infiltrado de células plasmáticas en la histología.

Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollo de tumores, principalmente hematológicos como linfoma no Hodgkin y cáncer gástrico¹⁰. Se estima un aumento de hasta 5 veces en la incidencia de estas dos neoplasias con respecto a población inmunocompetente. El linfoma, supone la primera causa de muerte en los pacientes afectados por IDVC.

El tratamiento clásico establecido para las inmunodeficiencias primarias es la administración de inmunoglobulina humana. Se basa en restablecer los niveles normales de anticuerpos para tratar de equilibrar el estado de inmunodeficiencia, protegiendo del riesgo de infecciones. Desafortunadamente, no suele asociarse a buena respuesta de los síndromes digestivos, relegados a tratamiento únicamente sintomático.

En la última década, en distintos casos clínicos publicados^{2,7}, se ha demostrado buena respuesta al tratamiento con corticoides administrados por vía oral (prednisona y budesonida), por lo que se ha propuesto su uso, concomitante a terapia sustitutiva. La budesonida, por vía oral, en cápsula con cubierta entérica se trata de un corticoide con acción local, que sufre un metabolismo de primer paso del 90%, esto explica su biodisponibilidad del 9%-12% a nivel entérico¹¹, con muy pocos efectos generales. Parece clara su indicación en la enfermedad de Crohn ileocólica, así como su seguridad a largo plazo. En nuestro paciente dada la alteración de la absorción a nivel enteral que limitaba el uso de corticoides orales, y la no respuesta a la administración por vía intravenosa, se decidió tratar con una vía de administración alternativa (budesonida inhalada) obteniendo buena respuesta y tras comprobar buena absorción a nivel enteral, con deposiciones normales así como dieta sin restricciones se cambió a ciclo habitual de budesonida por vía oral hasta suspensión. Hasta la fecha el paciente no ha precisado nuevos ciclos de corticoides continuando tratamiento sustitutivo de inmunoglobulinas de forma indefinida.

Conclusiones

El principal síndrome en la IDVC con afectación digestiva es la diarrea crónica no explicada por otras causas, hasta la mitad de los pacientes la presentan asociada o no a malabsorción, limitando su calidad de vida.

Tal como se ha demostrado en la evolución de nuestro caso clínico, la budesonida por vía inhalada supone una alternativa eficaz en pacientes con síndrome malabsortivo grave que limite la absorción entérica.

Bibliografía

- López V, Rodríguez X, Olano C. Inmunodeficiencia variable común. *Acta Gastroenterol Latinoame* 2013; 43: 44-7.
- Córdova Guevara H, Guarner Aguilar L. Effective treatment of common variable immunodeficiency associated diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 215-9
- Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-31.
- Kalha I, Sellin J. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Current Gastroenterology Reports* 2004; 6: 377-83.
- Diez R. et al. Patología digestiva en inmunodeficiencias. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33: 347-51.
- Sneller M. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2001; 321: 42-8.
- Elnachef et al. Successful Treatment of CVID - associated Diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1322-25.
- Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 1050-63.
- Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, et al.: Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 421-25.
- Iglesias Alzueta J, Matamoros Flori N. Common variable immunodeficiency. Review. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 113-18.
- Eidsbacker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide capsules for Crohn's disease. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 803-21.