

Immunodeficiencia Común Variable y Endocarditis Trombótica no Bacteriana

Reporte de Caso

Ana del Cielo Pérez-Jaén, Abelardo Hurtado-Ganoza y Antoni Castro-Guardiola

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta, España

Fecha de recepción del manuscrito: 17/Noviembre/2020

Fecha de aceptación del manuscrito: 27/Enero/2021

Fecha de publicación: 14/Mayo/2021

DOI: 10.5281/zenodo.4763789

Resumen— Immunodeficiencia Común Variable y Endocarditis Trombótica no Bacteriana

El síndrome de Evans es una enfermedad autoinmunitaria frecuente en pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV), mientras que la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) no está descrita asociada a la IDCV. Presentamos el caso de un varón de 60 años de edad con IDCV sin complicaciones asociadas a la enfermedad que, tras un cuadro de gastroenteritis de etiología no filiada, presentó un Síndrome de Evans y una ETNB, complicado con ictus de la arteria cerebral media derecha de causa cardioembólica. Dada la ausencia de respuesta al tratamiento con dosis elevadas de corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa, se administraron dos bolos de ciclofosfamida y posteriormente se inició micofenolato de mofetilo con resolución del cuadro. Revisamos las principales enfermedades autoinmunes asociadas a la IDCV así como las complicaciones trombóticas asociadas al tratamiento con inmunoglobulinas endovenosa. Describimos la ETNB y sus principales asociaciones así como su posible fisiopatología. Finalmente concluimos con la hipótesis planteada que relacionaría la ETNB y la IDCV en el contexto de un síndrome de Evans.

Rev Med Clin 2021;5(2):e14052105017

Palabras clave—inmunodeficiencia común variable, endocarditis trombótica no bacteriana, síndrome de Evans

Abstract—Common Variable Immunodeficiency and Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis

Evans syndrome is a common autoimmune disease in patients with common variable immunodeficiency disease (CVID), while non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE) has not been described in association with CVID. We present the case of a 60-year-old man with CVID without complications associated with his disease; that after an episode of gastroenteritis of unknown etiology, he presented an Evans syndrome and a NBTE, complicated with a stroke of the right middle cerebral artery of cardioembolic cause. Given the lack of response to treatment with high doses of corticosteroids and intravenous immunoglobulin; two pulses of cyclophosphamide were administered and mycophenolate mofetil was subsequently started with resolution of the condition. We review the main autoimmune diseases associated with CVID as well as the thrombotic complications associated with treatment with intravenous immunoglobulins. We describe NBTE and its main associations as well as its possible pathophysiology. Finally, we conclude with the hypothesis that would relate the ETNB and the CVID in the context of an Evans syndrome.

Rev Med Clin 2021;5(2):e14052105017

Keywords—common variable immunodeficiency, nonbacterial thrombotic endocarditis, Evans syndrome

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) constituye el mayor grupo de inmunodeficiencias primarias sintomáticas; se caracteriza por hipogammaglobulinemia, pobre respuesta a las vacunas, mayor susceptibilidad a las infecciones así como mayor predisposición a alergias, procesos linfoproliferativos y manifestaciones autoinmunes.

La terapia sustitutiva con inmunoglobulinas es la base del tratamiento, ya sea administrado de forma endovenosa o subcutánea, en un intervalo variable, con el objetivo de prevenir infecciones.

Las citopenias autoinmunes, particularmente la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) o su asociación en forma de Sd de Evans, son las patologías autoinmunes más frecuentemente asociadas a la IDCV. Aunque la asociación entre IDCV y autoinmunidad está bien reconocida, la fisiopatología subyacente no está clara.

REPORTE DE CASO

Presentamos el caso de un varón de 60 años de edad con antecedentes de hipertensión e IDCV diagnosticado en 1995 a raíz de neumonías de repetición. Sin complicaciones relacionadas con la enfermedad en los últimos 20 años y buena tolerancia al tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina endovenosas a dosis 30gr/mensual; última dosis administrada fue siete días previos a la consulta a urgencias.

Ingresó con clínica de hemiparesia facio-braquial izquierda de horas de evolución, a la exploración destacaba ictericia, sin adenopatías ni visceromegalias. Refería los días previos un cuadro de gastroenteritis leve sin fiebre. Analíticamente presentaba hemoglobina (Hb) 7 gr/dl, hematocrito 22 %, plaquetas 131 K/mcL, reticulocitos 2 %, bilirrubina 6.8 mg/dL a expensas de indirecta, lactato deshidrogenasa (LDH) 1419 U/L, haptoglobina menor a 10 mg/dL y Coombs directo IgG positivo. Se orientó como una AHAI desencadenada por infección gastrointestinal e ictus de ACM derecha en contexto de anemia aguda severa.

Se iniciaron bolus de metilprednisolona 500mg/24h durante 4 días e inmunoglobulinas 40gr/24h durante 2 días. En controles analíticos mantenía anemia hemolítica hasta hemoglobina 3.8gr/dl, hematocrito 14 % y plaquetopenia 46 K/mcL.

Al segundo día de ingreso presentó un síndrome coronario agudo sin elevación del ST con movilización de marcadores

de daño miocárdico, por lo que se transfundieron dos concentrados de hematíes. Se realizó un ecocardiograma transtorácico donde se visualizaba una insuficiencia mitral severa y una imagen en velo posterior sugestivo de vegetación, confirmado por ecocardiograma transesofágico. Se inició cobertura antibiótica empírica según protocolo de endocarditis. Como parte del estudio de extensión se realizó una tomografía computarizada de abdomen que objetivó infartos esplénicos y renales. Se indicó cirugía valvular no emergente que se pospuso en espera de estabilización del paciente. Los hemocultivos y serologías seriados fueron negativos, permaneciendo afebril durante todo el ingreso. Estudio autoinmune con ANA, antiDNA, antifosfolípidos negativos, complemento normal.

Tras estos hallazgos se orientó como un síndrome de Evans y una endocarditis mitral trombotica no bacteriana, complicado con un ictus de ACM derecha de etiología cardioembólica. Dada la ausencia de respuesta al tratamiento con dosis elevadas de corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas; se administraron dos bolus de ciclofosfamida 500mg con un intervalo de dos semanas y posteriormente se inició micofenolato de mofetilo 2 gr/día.

Presentó una buena respuesta al tratamiento con normalización de los parámetros analíticos, al alta mantenía Hb 8.1gr/dl, hematocrito 26 %, plaquetas 84 K/mcL, bilirrubina total 0.61 mg/dL, LDH 415 U/L. Ecocardiograma de control que mostró resolución de la insuficiencia mitral así como desaparición de la vegetación.

DISCUSIÓN

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es un grupo de trastornos heterogéneos caracterizado por hipogammaglobulinemia y una inadecuada respuesta de anticuerpos frente a patógenos y a la vacunación. Tienen un nivel bajo de IgG en suero y, con frecuencia, niveles bajos de IgA y / o IgM debido a un error en la diferenciación final de las células B, a defectos intrínsecos de las células B y / o fallo en la función de las células T.

El fenotipo clínico es muy amplio, abarcando desde únicamente infecciones bacterianas, hasta una forma similar a una inmunodeficiencia combinada grave. El inicio de las variadas manifestaciones clínicas de la IDCV puede ocurrir a cualquier edad, afectando más comúnmente a los pacientes durante su segunda y tercera década de vida.^{1,2}

Según el registro internacional, de 2212 pacientes con IDCV, los fenotipos clínicos incluyeron neumonía recurrente (32 %), autoinmunidad (29 %), esplenomegalia (26 %), bronquiectasia (23 %), granuloma (9 %), enteropatía (9 %) y otros (5 %). A resaltar que el inicio de las manifestaciones autoinmunes fue antes del diagnóstico de IDCV en el 50 % de los pacientes,³ este datos coinciden en varias series.^{4,5}

En un estudio de cohorte de 473 pacientes con IDCV, se encontraron enfermedades autoinmunes hematológicas y

órgano-específicas en el 29% de los pacientes. Estas manifestaciones incluyen PTI (14%), AHAI (7%), síndrome de Evans (4%), enfermedad inflamatoria intestinal (4%), artritis reumatoide (3%) y otras afecciones menos comunes (2%).⁶

Aunque la asociación entre IDCV y autoinmunidad está bien reconocida, la fisiopatología no está clara. Varios estudios sugieren que la base de la autoinmunidad es la incapacidad de los pacientes con IDCV para erradicar completamente los antígenos microbianos, lo que resulta en una respuesta inflamatoria compensatoria, a menudo exagerada y crónica por vías inmunes alternativas menos efectivas, que dañan no sólo las células infectadas sino también el tejido circundante.⁷

El control efectivo de la IDCV depende del tratamiento adecuado de los procesos infecciosos y no infecciosos. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es generalmente efectivo para prevenir las infecciones, además de tener cierta acción sobre el estado inflamatorio crónico. Las IGIV se emplean cada vez más en trastornos autoinmunes para modular el daño tisular mediado por el sistema inmune.^{1,8}

Aunque la terapia con IGIV se considera segura, la incidencia de reacciones adversas varía en la literatura del 1% al 80%, la mayoría siendo formas leves y reversibles.

Las complicaciones trombóticas asociadas al tratamiento con IGIV fueron descritas por primera vez por Woodruff et al. en 1986. Actualmente, la incidencia de estos procesos trombóticos, tanto arteriales como venosos, varía entre el 1% y el 17%, principalmente en forma de ictus, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.⁹⁻¹¹

Aunque la patogénesis de la trombosis secundaria a IGIV no se comprende completamente, se han propuesto varios mecanismos. Un mecanismo plausible es el aumento de la viscosidad sanguínea debido a la alta carga de proteínas administradas. Otro mecanismo mediado por IGIV sería la activación plaquetaria, el aumento de los niveles de fibrinógeno y la activación del complemento sérico, lo que puede predisponer a trombosis. Algunas preparaciones de IGIV tienen mayores concentraciones de factor XI, lo que puede desencadenar la activación de la vía de coagulación intrínseca y la formación de trombina. Además, la IGIV puede inducir la producción localizada de citocinas vasoconstrictoras y vasospasmo arterial que conducen a eventos trombóticos.^{9,11,12}

La ETNB es la formación de una vegetación valvular estéril en el seno de un estado de hipercoagulabilidad. Se desconoce el factor precipitante que ocasiona el daño endotelial, lo cual desencadena el depósito de plaquetas y la migración de células mononucleares inflamatorias para la formación de trombos, junto con fibrina y complejos inmunes. Las vegetaciones comúnmente involucran las válvulas mitral y aórtica; así como las cuerdas tendinosas o el endocardio. A diferencia con las lesiones en la endocarditis infecciosa, las vegetaciones de la ETNB son más friables y propensas a la embolización sistémica.¹³

La ETNB está asociada a estados neoplásicos, síndrome antifosfolipídico y lupus eritematoso sistémico;¹⁴ sin encontrarse en la literatura su presencia en pacientes únicamente con IDCV así como tampoco en relación a tratamiento con IGIV.

Tras una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, Cochrane Library Central y Embase, no hemos encontrado ningún caso de IDCV y endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) asociado o no a anemia hemolítica o a un síndrome de Evans.

Históricamente no se consideraba la participación de los hematíes en la trombosis. Sin embargo, los estudios clínicos y epidemiológicos han asociado anomalías cuantitativas y cualitativas en los hematíes con trombosis tanto arterial como venosa.¹⁵

La literatura sugiere que los pacientes con AHAI presentan un estado de hipercoagulabilidad, con una tasa clínicamente significativa de eventos vasculares tanto venosos como arteriales,^{16,17} destacando una mayor tasa de eventos trombóticos en aquellos casos con mayor grado de anemia.¹⁸

En la revisión de L'Acqua Hod¹⁹ proponen varios mecanismos que vinculan hemólisis y trombosis. La activación endotelial, el aumento de los factores pro-inflamatorios, la activación plaquetaria y la adhesión de hematíes están presentes en la hemólisis. Además, la hemólisis se caracteriza por la generación de radicales libres del tipo especies de oxígeno reactivo, la eliminación de óxido nítrico por la hemoglobina libre y la arginasa eritrocitaria. Por otro lado, el grupo hemo libre desencadena la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, que reclutan hematíes, activan las plaquetas y promueven la deposición de fibrina.¹⁶⁻²⁰

Teniendo en cuenta la patogénesis de la ETNB y la «hipótesis de los 2 impactos» descrita por Bordin et al,²¹ planteamos que el estado pro-trombótico generado por AHAI y el uso de tratamiento con inmunoglobulinas, favorecería la formación del trombo sobre un endotelio valvular previamente inflamado por la propia IDCV.

Hasta donde conocemos, este es el primer caso descrito en la literatura de ETNB asociado a IDCV en el contexto de una AHAI.

REFERENCIAS

- [1] Bonilla, F. A., Barlan, I., Chapel, H. (2016). International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(1), 38-59. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
- [2] Kitcharoensakkul, M., Cooper, M. A. (2020). Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disorders. In *The Autoimmune Diseases* (pp. 513-532). DOI:10.1016/B978-0-12-812102-3.00028-2

- [3] Gathmann, B., Mahlaoui, N. (2014). Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(1). DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077
- [4] Wang, J., Cunningham-Rundles, C. (2005). Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *Journal of Autoimmunity*, 25(1), 57–62. DOI: 10.1016/j.jaut.2005.04.006
- [5] Feuille, E. J., Anooshiravani, N. (2018). Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the USIDNET Registry. *Journal of Clinical Immunology*, 38(1), 28–34. DOI: 10.1007/s10875-017-0456-9
- [6] Chapel, H., Lucas, M. (2012). Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(5), 1197–1198.e9. DOI:10.1016/j.jaci.2012.05.046
- [7] Azizi, G., Abolhassani, H. (2017). Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(2), 101–115. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1224664
- [8] Abbott JK, Gelfand EW. (2015). Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. Nov;35(4):637-58. DOI:10.1016/j.iac.2015.07.009
- [9] Cherin P, Marie I, Michallet M, et al. (2016) Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev*. Jan;15(1):71-81. DOI:10.1016/j.autrev.2015.09.002
- [10] Ramírez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E, et al. (2014) Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: results from a retrospective cohort study. *Thromb Res*. Jun;133(6):1045-51. DOI:10.1016/j.thromres.2014.03.046
- [11] Marie I, Maurey G, Hervé F, et al. (2006). Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol*. Oct;155(4):714-21. DOI:10.1111/j.1365-2133.2006.07390.x
- [12] Azizi G, Abolhassani H, Asgardoon MH, Shaghghi S, et al. (2016) Managing patients with side effects and adverse events to immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 9(1):91-102. DOI:10.1586/17512433.2016.1105131
- [13] Liu, J., Frishman, W. H. (2016). Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Cardiology in Review*, 24(5), 244–247. DOI: 10.1097/CRD.000000000000106
- [14] Lee, J. L., Naguwa, S. M. (2009). Revisiting Libman-Sacks endocarditis: A historical review and update. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 36(2–3), 126–130. DOI: 10.1007/s12016-008-8113-y
- [15] Byrnes, J. R., Wolberg, A. S. (2017). Red blood cells in thrombosis. *Blood*, 130(16), 1795–1799. DOI: 10.1182/blood-2017-03-745349
- [16] Lecouffe-Desprets, M., Néel, A. (2015). Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: A case-control study. *Autoimmunity Reviews*, 14(11), 1023–1028. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.001
- [17] Audia, S., Bach, B., Samson, M., Lakomy, D., Bour, J. B., Burlet, B., ... Bonnotte, B. (2018). Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. *PLoS ONE*, 13(11), 1–13. DOI:10.1371/journal.pone.0207218
- [18] Barcellini W, et al. (2014) Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*,124(19):2930–6. DOI: 10.1182/blood-2014-06-583021
- [19] L'Acqua, C., Hod, E. (2015). New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *British Journal of Haematology*, 168(2), 175–185. DOI:10.1111/bjh.13183
- [20] Ataga, K. I. (2009). Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica*, 94(11), 1481–1484. DOI:10.3324/haematol.2009.013672
- [21] Bordin G, Boldorini R, (2003). The two hit hypothesis in the antiphospholipid syndrome: Acute ischaemic heart involvement after valvular replacement despite anticoagulation in a patient with secondary APS. *Lupus*.12:851–3. DOI:10.1191/0961203303lu445cr