

Diarrea asociada a inmunodeficiencia común variable tratada con budesonida

H. Córdova Guevara y L. Guarner Aguilar

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la deficiencia primaria de anticuerpos sintomática más frecuente y está caracterizada por infecciones bacterianas recurrentes, especialmente de las vías aéreas superiores e inferiores, y también asociada a incremento de enfermedades autoinmunes y neoplasias.

Presenta alta prevalencia de enfermedades gastrointestinales infecciosas, inflamatorias y neoplásicas. Hasta el 60% de los pa-

cientes con IDCV no tratados desarrollan diarrea y el 10% desarrollan malabsorción idiopática asociado a pérdida de peso.

Presentamos el caso de una mujer de 50 años con IDCV que presenta diarrea crónica, con dolor y distensión abdominal desde hace 1 año. Realizándose múltiples exploraciones y descartando causas secundarias de diarrea crónica, se inicia tratamiento con dieta y loperamida sin mejoría. Posteriormente se realiza tratamiento con budesonida vía oral durante 3 meses con desaparición de la clínica y mejoría de la calidad de vida de la paciente.

En conclusión presentamos el caso de una paciente con IDCV y diarrea crónica que presenta muy buena respuesta al tratamiento con budesonida vía oral. Esta observación provee al digestólogo de una nueva opción terapéutica para este difícil grupo de pacientes.

Palabras clave: Inmunodeficiencia común variable. Diarrea.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia común variable (IDCV), también llamada hipogammaglobulinemia adquirida, es la deficiencia primaria de anticuerpos más frecuente (1,2). La IDCV está caracterizada por infecciones bacterianas recurrentes, especialmente de las vías aéreas superiores e inferiores, y también asociada a incremento de la incidencia de enfermedades autoinmunes y neoplasias (3). La incidencia es entre 1:25.000 a 1:200.000 habitantes, con mayor prevalencia en el norte de Europa (4). Afecta a hombres y mujeres por igual, y se presenta típicamente después de la pubertad y antes de los 30 años, con alguna evidencia de distribución bimodal presentando picos entre 1-5 años y 18-25 años (5). Muchos patrones de inherencia han sido observados, pero los casos esporádicos son los más frecuentes. A pesar de que la IDCV fue reconocida por primera vez en 1950 y de los avances en la biología molecular, su fisiopatología continúa siendo pobremente comprendida. Esta enfermedad probablemente resulta a partir de una desregulación inmune no definida, resultando en el fracaso de la diferenciación de las células B con un déficit en la secreción de inmunoglobulinas (6).

En pacientes con IDCV existe una alta prevalencia de enfermedades gastrointestinales infecciosas, inflamatorias y neoplásicas (7). Estas incluyen hiperplasia nodular linfoide, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), enfermedad celíaca "like", anemia perniciosa, giardiasis y malabsorción no específica. Hasta el 60% de los pacientes con IDCV no tratados desarrollan diarrea y el 10% desarrollan malabsorción idiopática con pérdida de peso (8). El pilar fundamental del tratamiento es la terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana endovenosa o subcutánea (3). Desafortunadamente la terapia con inmunoglobulina tiene poco impacto en la diarrea. El tratamiento de la diarrea en pacientes con IDCV se suele realizar de forma sintomática. Existen algunas publicaciones que demuestran que el tratamiento con corticoides mejora la diarrea en estos pacientes. Sin embargo, los considerables efectos secundarios en el tratamiento crónico limitan su uso (9).

El tratamiento con budesonida con cubierta entérica vía oral ha demostrado ser efectivo en la enfermedad de Crohn con afectación ileal y colon ascendente, probablemente debido a su potente acción local. La budesonida presenta una biodisponibilidad de 9 a 12% en sujetos sanos debido a que tiene un metabolismo de primer paso

cercano al 90% limitando de esta forma los efectos sistémicos (10,11).

Existen algunos estudios que demuestran la seguridad de la budesonida en tratamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad de Crohn y también se ha publicado un caso de tratamiento con budesonida en un paciente con IDCV y diarrea.

A continuación presentamos el caso de una paciente con diarrea, distensión abdominal y pobre calidad de vida, que presenta de base una IDCV.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 50 años que acude a nuestras consultas derivada de otro centro por presentar diarrea crónica.

Como antecedentes patológicos presenta desde los 3 años episodios repetidos de tos con expectoración purulenta, fiebre y dolor pleurítico, realizándose segmentectomía atípica de lóbulo inferior izquierdo por bronquiectasias a los 15 años. También presentó infección de herida en cara a los 4 años con fístula cutáneo-parotídea y apendicectomía con infección de herida quirúrgica a los 19 años. Infección por *G. lamblia* a los 7 y 20 años de edad. Sinusitis y otitis supurada de repetición. Es diagnosticada de inmunodeficiencia común variable a los 20 años y desde entonces recibe tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas cada 3 semanas.

La enfermedad actual empieza desde hace 1 año con aumento de su diarrea habitual, con múltiples deposiciones líquidas hasta 20 al día, sin productos patológicos asociado a dolor abdominal y meteorismo. Además presenta pérdida de 6 kg de peso en el último año.

Al examen físico la paciente estaba consciente y orientada con regular estado general, hidratada y normocoloreada. Los tonos cardiacos rítmicos, sin soplos ni signos de insuficiencia cardiaca. Auscultación respiratoria con disminución del murmullo vesicular en hemitórax izquierdo. El examen neurológico sin alteraciones. El abdomen blando, depresible, no doloroso, sin visceromegalias y peristaltismo presente.

Se realizó una analítica general sin alteraciones relevantes (Tabla I), proteínas totales 6,8 g/dl, albúmina 4,2 g/dl, velocidad de sedimentación globular 10 mm/1 h, PCR 0,9 mg/dl y alfa1 antitripsina 128 mg/dl (normal 103-200). Estudio de anemias normal, anticuerpos anti-gliadina IgG e IgA negativos, electroforesis de proteínas normal, inmunofenotipo linfocitario: CD4 559, CD8 468, ICD4 / CD8 1,2, IgG 809 mg/dl (en tratamiento sustitutivo), IgA < 10 mg/dl, IgM < 10 mg/dl, estudio de complemento normal, coprocultivo y estudio de parásitos en heces negativos.

De forma ambulatoria se realizó fibrogastroscoopia hasta segunda porción duodenal que fue normal con biopsia normal. Cultivo de aspirado duodenal negativo para *G. lamblia*. También fibrocolonoscopia total e ileoscopia

Tabla I. Parámetros analíticos antes de iniciar tratamiento con budesonida

Variable	Resultados	Valores normales
Hemáties	4,3 x 10E12/l	3,9-4,9 x 10E12/l
Hemoglobina	12,7 g/dl	11,8-4,9 g/dl
Hematocrito	37,1%	35,9-44,1%
Volumen corpuscular medio	87,1 fl	82,1-96,2 fl
Leucocitos	9,1 x 10E9/l	4,1-9,9 x 10E9/l
Plaquetas	212,5 x 10E9/l	150,0-386,0 x 10E9/l
Tiempo de Quick (%)	107%	78-110%
Fibrinógeno	3,0 g/l	2,33-3,17 g/l
Bilirrubina total	1,23 mg/dl	0,25-0,97 mg/dl
Bilirrubina directa	0,45 mg/dl	0,1-0,4 mg/dl
Aspartato aminotransferasa	22 U/l	10-30 U/l
Alanino aminotransferasa	19 U/l	7-34 U/l
Fosfatasa alcalina	53 U/l	20-90 U/l
G-glutamyl transferasa	22 U/l	6,0-40,0 U/l
Colesterol	147 mg/dl	125-220 mg/dl
Triglicéridos	93 mg/dl	37-200 mg/dl

normal con biopsia normal. Tránsito esofagogastrointestinal con bario normal. Y tomografía computarizada abdomino-pélvica sin alteraciones patológicas.

Dada la normalidad de las pruebas diagnósticas se realizó tratamiento sintomático con dieta y loperamida (hasta 20 comprimidos/día) sin mejoría de la clínica. Por tanto decidimos iniciar tratamiento con budesonida 3 mg, tres veces/día durante 3 meses con mejoría progresiva de toda la clínica. La paciente presenta actualmente 1-2 deposiciones/día (tipo 3-4 en la escala de Bristol), desapareciendo el dolor y las distensión abdominal y mejoría importante de la calidad de vida.

DISCUSIÓN

Hasta un 60% de los pacientes con IDCV sin tratamiento presentan diarrea y 10% desarrollan malabsorción idiopática asociado a pérdida de peso (8).

La diarrea puede ser producida por diferentes organismos infecciosos, siendo los más frecuentes la *G. lamblia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*, los cuales pueden ser difíciles de detectar en los cultivos de heces y al microscopio. La enfermedad inflamatoria también es común, afectando principalmente el colon (12). Es difícil

discriminar entre diarrea de origen infeccioso e inflamatorio (9). Algunos pacientes presentan malabsorción y pérdida de peso con signos típicos de malabsorción en la analítica general. Un pequeño grupo de pacientes presenta afectación de intestino delgado con atrofia vellositaria simulando una enfermedad celiaca con pobre respuesta a la dieta sin gluten (13).

En nuestra paciente se realizó un estudio exhaustivo de causas secundarias de diarrea, siendo todos negativos. Se realizó dieta y tratamiento farmacológico sin éxito. A pesar de los niveles correctos de IgG con el tratamiento sustitutivo endovenoso cada 3 semanas, la paciente continuaba con diarrea, confirmando la hipótesis que las manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con IDCV pueden ser frecuentemente producidos por los defectos en la función de las células T, que por la deficiencia de anticuerpos (14).

Se conoce muy poco acerca de la fisiopatología de la diarrea en la IDCV. Se cree que podría estar en relación con un incremento en la apoptosis, disminución de células plasmáticas y aumento del factor de necrosis tumoral α (FNT α), observado en la histología de algunos pacientes produciendo disfunción de los linfocitos T (14,15).

Dado el pobre conocimiento de su fisiopatología existen pocas opciones terapéuticas disponibles para la diarrea en pacientes con IDCV. Probablemente lo más importante sea inicialmente descartar de forma exhaustiva causas secundarias, de tipo infeccioso o inflamatorio. Los corticoides inhiben la respuesta inmune e inflamatoria, en parte a través de su efecto sobre las células T, sin embargo existe poca experiencia en su uso debido a los efectos secundarios sistémicos (9). Chey y cols. en 2007 publicaron el primer caso de una paciente de 47 años con diarrea e IDCV, que presentó una buena respuesta al tratamiento con budesonida oral. La paciente disminuyó el número de deposiciones y mejoraron los niveles de inmunoglobulinas, por tanto estos autores concluyen que la budesonida podría tener un efecto local intestinal pero también sistémico (16).

En conclusión, presentamos el primer caso en España de una paciente con diarrea crónica e IDCV tratada con éxito con budesonida vía oral, sin presentar ningún efecto secundario. Por tanto y dado el conocimiento que existe de este fármaco y su utilización a largo plazo en la enfermedad de Crohn podemos sugerir su uso en el tratamiento de la diarrea en pacientes con IDCV después de descartar otras causas.