

## Prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con inmunodeficiencia común variable

### Prevalence of dermatological manifestations in common variable immunodeficiency patients.

Brenda Guendulain-Velázquez,<sup>1</sup> Patricia María O'Farrill-Romanillos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica,

<sup>2</sup> Médico adscrito, encargada de la Clínica de Inmunodeficiencias, Alergia e Inmunología Clínica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

#### Correspondencia

Patricia María O'Farrill Romanillos  
dra.patyoofarrill@gmail.com

**Recibido:** 15-10-2023

**Aprobado:** 01-01-2024

**Publicado:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v7i12.1296>

#### Resumen

**Objetivo:** Estimar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes mexicanos con inmunodeficiencia común variable.

**Métodos:** Estudio transversal y retrospectivo, fundamentado en el análisis de expedientes de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, atendidos en el Centro Médico Nacional Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social), según los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) y de los que solo 3 tenían diagnóstico genético con las siguientes mutaciones: IRF2, CTLA4 y PIK-3, pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), para evaluar las manifestaciones dermatológicas, revisión de exámenes de laboratorio: IgA, IgM, IgG y tipo de terapia de reemplazo con Inmunoglobulina. El análisis estadístico se ejecutó con el programa SPSS; para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, de acuerdo con el tipo de variable a analizar.

**Resultados:** Se incluyeron 36 pacientes, de los que 55.5% correspondieron a mujeres; con mediana de edad 34 años (18-94). La prevalencia de manifestaciones dermatológicas fue de 70% (n = 25). El 30.5% tuvo antecedente de dermatosis infecciosa y 39.5% dermatosis no infecciosa. La dermatosis más frecuente fue dermatitis de contacto irritativa en 13.8% de los pacientes. Todos recibieron terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana, 33.3% por vía intravenosa y el resto por vía subcutánea.

**Conclusiones:** La inmunodeficiencia común variable es un error innato de la inmunidad, con diferentes manifestaciones clínicas en diversos órganos y sistemas (la piel supone uno de estos). Las manifestaciones dermatológicas no suelen describirse en pacientes con inmunodeficiencia común variable; sin embargo, es importante identificarlas por su relación con ciertas complicaciones (incremento del riesgo de sobreinfección), debido a la disrupción de la piel y terapias biológicas.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia de anticuerpos; Inmunodeficiencia común variable; Enfermedades de la piel.

#### Abstract

**Objective:** Estimate the prevalence of dermatological manifestations in Mexican patients with common variable immunodeficiency.

**Methods:** Cross-sectional and retrospective study, based on the analysis of records of patients with a diagnosis of common variable immunodeficiency, treated at the Siglo XXI National Medical Center (Mexican Social Security Institute), according to the criteria of the European Society of Immunodeficiencies (ESID), and of which only 3 had a genetic diagnosis with the following mutations: IRF2, CTLA4 and PIK-3, belonging to the Immunodeficiency Clinic of the National Medical Center Siglo XXI (IMSS), to evaluate dermatological manifestations, review of laboratory tests: IgA, IgM, IgG and type of replacement therapy with Immunoglobulin. The statistical analysis was carried out with the SPSS program; Descriptive statistics were used to analyze the data, according to the type of variable to be analyzed.

**Results:** 36 patients were included, of which 55.5% were women; with median age 34 years (18-94). The prevalence of dermatological manifestations was 70% (n = 25). 30.5% had a history of infectious dermatosis and 39.5% had a history of non-infectious dermatosis. The most common dermatosis was irritant contact dermatitis in 13.8% of patients. All received replacement therapy with human immunoglobulin, 33.3% intravenously and the rest subcutaneously.

**Conclusions:** Common variable immunodeficiency is an inborn error of immunity, with different clinical manifestations in various organs and systems (the skin is one of these). Dermatological manifestations are not usually described in patients with common variable immunodeficiency; However, it is important to identify them due to their relationship with certain complications (increased risk of superinfection), due to skin disruption and biological therapies.

**Keywords:** Antibody immunodeficiency; Common variable immunodeficiency; skin diseases.

## ANTECEDENTES

La inmunodeficiencia común variable corresponde a un grupo de errores innatos de la inmunidad, caracterizada por hipogammaglobulinemia, elevada susceptibilidad a infecciones<sup>1</sup> y deficiente reacción a las vacunas.<sup>2-5</sup>

La inmunodeficiencia común variable es el error innato de la inmunidad sintomático más común entre los adolescentes y adultos, aunque también puede afectar a los niños;<sup>6</sup> la prevalencia en la población adulta es de 1:10,000 a 1:50,000 casos en Estados Unidos y Europa; sin embargo, es altamente subdiagnosticada en el sudeste de Asia, con excepción de Japón, que reporta una prevalencia de 1:18,000.<sup>7-9</sup>

De acuerdo con la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID), en julio de 2023 se registraron 9539 pacientes con algún error innato de la inmunidad, y de éstos se objetivó un total de 1172 casos con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, sin defecto genético especificado, lo que sitúa a esta alteración como el error innato de la inmunidad sintomático más común en adultos.<sup>10-12</sup>

El diagnóstico se establece con la determinación de concentraciones bajas de IgG en suero, incluso pueden detectarse concentraciones disminuidas en más de dos desviaciones estándar de la media ( $<450$  mg/dL)<sup>9,13</sup> hasta en 94.2% de los casos al momento del diagnóstico, así como IgA o IgM igualmente bajas,<sup>14,15</sup> en conjunto con cualquiera de los siguientes criterios: menor capacidad de producir anticuerpos específicos posterior a la aplicación de vacunas, exclusión de otras inmunodeficiencias primarias que disminuyan los valores de IgG, causas secundarias de concentraciones bajas de IgG y mayor susceptibilidad en pacientes mayores de 2 años.<sup>1,13,16-18</sup>

Los pacientes con inmunodeficiencia común variable pueden manifestar, además, enfermedades autoinmunes,<sup>19,20</sup> neoplasias inflamatorias y alteraciones en otros órganos y sistemas, incluida la piel.<sup>21-23</sup>

Xiao y sus colaboradores informaron hallazgos dermatológicos en pacientes con inmunodeficiencia común variable, predominantemente de enfermedades au-

toinmunes,<sup>24</sup> síndrome de Sweet<sup>25,26</sup> y pioderma gangrenoso como manifestaciones cutáneas.<sup>27,28</sup>

Hasta la fecha no existen estudios en Latinoamérica y México que reporten las manifestaciones dermatológicas en pacientes con inmunodeficiencia común variable, por lo que el objetivo de este artículo fue: Estimar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes mexicanos con inmunodeficiencia común variable.

## MÉTODOS

Estudio transversal y retrospectivo, fundamentado en el análisis de expedientes de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable durante diciembre del 2022, según los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID, por sus siglas en inglés), de los que solo 3 contaban con diagnóstico genético con las siguientes mutaciones: IRF2, CTLA4 y PIK-3, pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social). Se incluyeron notas médicas para evaluar alteraciones dermatológicas con la información proporcionada por el servicio de Dermatología, exámenes de laboratorio (determinación de IgG, IgA, IgM), tratamientos prescritos y tipo de terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana. La investigación fue aprobada por Comité ética, con registro local: R-2023-3601-010.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizaron variables cuantitativas, según el tipo de distribución, mediante la prueba de normalidad para muestras de menos de 50 sujetos Shapiro Wilk. Las variables cuantitativas con distribución normal se evaluaron con medidas de dispersión (desviación estándar) y medidas de tendencia central (media), y para las cuantitativas de libre distribución se utilizaron mediana y rangos; en cuanto a las variables cualitativas se implementaron frecuencias y porcentajes. El análisis de prevalencia se calculó con la prueba exacta de Fisher y  $\chi^2$  de asociación lineal por lineal, con la intención de encontrar relación entre las variables: alteraciones dermatológicas, variaciones de IgA y otras comorbilidades autoinmunes.

## RESULTADOS

Se registraron 36 pacientes (55.5% mujeres), con mediana de edad de 34 años (18-94); y de estos, 25 (70%) tuvieron alguna manifestación dermatológica, y 30.5% tenían antecedente de dermatosis infecciosa. Las manifestaciones cutáneas infecciosas más frecuente fueron: rosácea (11%), infecciones cutáneas por VPH (8.3%), foliculitis, tiña, onicomosis y molusco contagioso (5.55% cada una). Respecto a las dermatitis no infecciosas (39.5%), las más prevalentes fueron: dermatitis de contacto irritativa (13.8%), dermatitis atópica (11.1%), úlceras orales recurrentes (un evento por mes con duración de 5 días) y urticaria (8.3% cada una).

La xerosis generalizada mostró una prevalencia de 5.55%, y el resto de las dermatosis 2.7%. **Cuadro 1**

Respecto a la relación o no de dermatosis y pacientes con autoinmunidad, la prueba de  $\chi^2$  resultó con 0.296, bronquiectasias 0.629, obesidad y sobrepeso 0.371, infección 0.899, atopia 0.983 y oncológicas 0.913, sin asociación real entre estas variables.

Al evaluar la correlación Tau b Kendall para las variables: cantidad de dermatosis y concentraciones de IgG, se obtuvo un valor de 0.02, lo que sugiere una baja correlación y directamente proporcional, y se interpreta que existe un aumento en la cantidad de dermatosis en los pacientes respecto al aumento de la IgG.

Todos los pacientes recibían terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana: 33.3% por vía intravenosa y el resto por vía subcutánea.

**Cuadro 1.** Relación entre dermatosis y comorbilidades: prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con inmunodeficiencia común variable (n = 36)

Relación	Bronquiectasias	Autoinmunidad	Sobrepeso y obesidad	Infección	Atopia	Oncológicas	Total
<b>Dermatosis</b>							
Sin dermatosis	7 (19.4%)	8 (22.2%)	2 (5.55%)	3 (8.3%)	4 (11.1%)	2 (5.55%)	11 (30.55%)
Dermatitis atópica	2 (5.55%)	3 (8.33%)	-	2 (5.55%)	1 (2.7%)	-	4 (11.1%)
Rosácea	4 (11.1%)	3 (8.33%)	-	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	4 (11.1%)
Pénfigo	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Liquen	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Psoriasis	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Dermatitis por contacto	5 (13.8%)	4 (11.1%)	1 (2.7%)	-	2 (5.55%)	-	5 (13.8%)
Xerosis generalizada	2 (5.55%)	2 (5.55%)	1 (2.7%)	-	-	1 (2.7%)	2 (5.55%)
Foliculitis	2 (5.55%)	1 (2.7%)	-	1 (2.7%)	2 (5.55%)	-	2 (5.55%)
Urticaria	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	3 (8.3%)
Granuloma piógeno	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Tiña	1 (2.7%)	2 (5.55%)	-	2 (5.55%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	2 (5.55%)
Úlcera	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	3 (8.3%)
Onicomosis	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	-	-	-	2 (5.55%)
Angioedema	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Infección cutánea por VPH	3 (8.3%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	3 (8.3%)
Democidosis	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Melasma	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Dermatitis acnei-forme	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Molusco contagioso	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	-	1 (2.7%)	-	2 (5.55%)
Celulitis	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Verrugas vulgares	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	1 (2.7%)	-	1 (2.7%)
Quieste epidermoide	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	1 (2.7%)	-	1 (2.7%)

## DISCUSIÓN

De acuerdo con lo reportado en la bibliografía, Zaradeh y su grupo señalan que la prevalencia de manifestaciones cutáneas en pacientes con inmunodeficiencia común variable fue de 40%, y de estas 42.1% correspondieron a infecciones cutáneas;<sup>24</sup> en nuestro estudio se encontró que el 69.4% de la población tuvo alguna dermatosis, principalmente infecciosas (30.5%), siendo la dermatitis de contacto la más frecuente.

Un estudio emprendido en Italia informó que las manifestaciones dermatológicas más frecuentes asociadas con inmunodeficiencia común variable fueron: alopecia totalis, liquen plano y vitiligo; sin embargo, en el estudio aquí expuesto determinamos una prevalencia de 2.7% para liquen plano y alopecia, respectivamente, sin encontrar pacientes con diagnóstico de vitiligo.<sup>25</sup>

Gualdi y colaboradores refirieron dermatitis atópica en pacientes con inmunodeficiencia común variable de 9%, similar a lo encontrado en este estudio (11.1%); incluso reportaron una prevalencia aumentada de casos de psoriasis, particularmente en quienes tuvieron fenotipo infeccioso y/o enteropatía *versus* pacientes sin defecto de la inmunidad en (19.14 vs 2%, respectivamente);<sup>26</sup> sin embargo, en nuestro ensayo encontramos una prevalencia de psoriasis del 2.7%.

Zaradeh y sus coautores señala que solo detectaron concentraciones más bajas de IgA en pacientes con alteraciones de la piel, sin encontrar diferencias significativas para el resto de los datos inmunológicos, lo que parcialmente coincide con lo informado en este trabajo, es decir, se encontró una correlación baja respecto a la cantidad de dermatosis expresadas y concentraciones de IgG, sin encontrar diferencias significativas para las demás inmunoglobulinas. No obstante, puesto que la muestra es reducida en este estudio, existe una limitación o sesgo, por lo que se recomienda aumentar la muestra de casos en estudios futuros, con la intención de evidenciar asociaciones no identificaron. Entre otras limitaciones del este estudio, por tratarse de un ensayo retrospectivo, es posible que no registre el total de manifestaciones en los pacientes y la inmunodeficiencia común variable supone una enfermedad con diversas causas genéticas, que pueden repercutir en las diferentes manifestaciones dermatológicas encontradas. Con base en lo anterior, es importante que

todos los pacientes con inmunodeficiencia común variable cuenten la evaluación multidisciplinaria, incluida la participación del servicio de Dermatología, para identificar de manera oportuna las posibles dermatosis.

## CONCLUSIONES

La inmunodeficiencia común variable es un error innato de la inmunidad, con diferentes manifestaciones clínicas en diferentes órganos y sistemas (incluida la piel). La prevalencia de manifestaciones dermatológicas fue del 70%, superior a la reportada en la bibliografía (40%). Este tipo de manifestaciones no suelen describirse en estos pacientes, por lo que es importante identificarlas, ya que se encuentran asociadas con cierto tipo de complicaciones, sobre todo incremento del riesgo de sobreinfección (por la disrupción de la piel) y abuso de terapias biológicas.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para llevar a cabo este estudio.

## REFERENCIAS

1. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112 (2): 277-286. doi: 10.1182/blood-2007-11-124545
2. Laura Berrón-Ruiz. Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable. *Rev Alert Mex* 2017; 64: 87-108.
3. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (1): 14-34. doi: 10.18176/jiaci.0388
4. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008; 111 (1): 77-85. doi: 10.1182/blood-2007-06-091744
5. Jørgensen SF, Trøseid M, Kummén M, et al. Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation. *Mucosal Immunol* 2016; 9 (6): 1455-1465. doi: 10.1038/mi.2016.18

6. Diego S, Fernández Romero, María C, Juri, María V, Paolini, Alejandro Malbrán. Inmunodeficiencia común variable epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 315-323.
7. Saikia B, Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. *The Indian Journal of Pediatrics* 2016; 83 (4): 338-344. doi: 10.1007/s12098-016-2038-x
8. Cabañero-Navalon MD, Garcia-Bustos V, Nuñez-Beltran M, et al. Current clinical spectrum of common variable immunodeficiency in Spain: The multicentric nationwide GTEM-SEMI-CVID registry. *Front Immunol* 2022; 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1033666
9. Iglesias-Alzuetta J, Matamoros-Florí N. Inmunodeficiencia variable común. Revisión. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29 (3): 113-118. doi: 10.1016/S0301-0546(01)79029-5
10. LASID Latin American Society for Immunodeficiencies. <https://lasidregistry.org/>.
11. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x
12. Soler-Palacín P. Inmunodeficiencias primarias. Congreso de Actualización Pediatría 2020. Published online 2020:311-320.
13. Tam JS, Routes JM. Common Variable Immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27 (4): 260-265. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3899
14. Driessen GJ, van Zelm MC, van Hagen PM, et al. B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood* 2011; 118 (26): 6814-6823. doi: 10.1182/blood-2011-06-361881
15. Enrique-Iáñez Pareja. Inmunoglobulinas y otras moléculas de células B. Curso de Inmunología General, Departamento de Microbiología Universidad de Granada. Published online 1999. [https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap\\_05.htm](https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_05.htm)
16. Martínez-Gallo M, Radigan L, Almejún MB, Martínez-Pomar N, Matamoros N, Cunningham-Rundles C. TACI mutations and impaired B-cell function in subjects with CVID and healthy heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (2): 468-476. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.029
17. Romberg N, Chamberlain N, Saadoun D, et al. CVID-associated TACI mutations affect autoreactive B cell selection and activation. *J Clin Invest* 2013; 123 (10): 4283-4293. doi: 10.1172/JCI69854
18. Yu JE, Knight AK, Radigan L, et al. Toll-like receptor 7 and 9 defects in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (2): 349-356.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.019
19. Graziano V, Pecoraro A, Mormile I, et al. Delay in diagnosis affects the clinical outcome in a cohort of CVID patients with marked reduction of IgA serum levels. *Clin Immunol* 2017; 180: 1-4. doi: 10.1016/j.clim.2017.03.011
20. Bigley V, Haniffa M, Doulatov S, et al. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *J Exper Med* 2011; 208 (2): 227-234. doi: 10.1084/jem.20101459
21. Ramos-Rodríguez C, Martín-Dávila F, Garrido-Martín JA. Granulomas cutáneos no infecciosos en inmunodeficiencia común variable. *Rev Esp Patol* 2015: 159-162.
22. Roskin KM, Simchoni N, Liu Y, et al. IgH sequences in common variable immune deficiency reveal altered B cell development and selection. *Sci Transl Med* 2015; 7 (302). doi: 10.1126/scitranslmed.aab1216
23. Mouillot G, Carmagnat M, Gérard L, et al. B-Cell and T-Cell Phenotypes in CVID Patients Correlate with the Clinical Phenotype of the Disease. *J Clin Immunol* 2010; 30 (5): 746-755. doi: 10.1007/s10875-010-9424-3
24. Zarezadeh-Mehrabadi A, Aghamohammadi N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Comprehensive Assessment of Skin Disorders in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol* 2022; 42 (3): 653-664. doi: 10.1007/s10875-022-01211-x
25. Megna M, Pecoraro A, Balato N, et al. Psoriasis in a cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Br J Dermatol* 2019; 180 (4): 935-936. doi: 10.1111/bjd.17408
26. Gualdi G, Lougaris V, Baronio M, et al. Burden of Skin Disease in Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25 (5): 369-371.
27. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency, and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (8): 858-864. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.006
28. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Pyoderma gangrenosum in a patient with common variable primary immunodeficiency. *Ad Dermatol Allergol* 2013; 3: 188-191. doi: 10.5114/pdia.2013.35622