



# Leucemia mieloide crónica en un adulto con inmunodeficiencia común variable

Patricia María O'Farrill-Romanillos,<sup>a</sup> Lucy Vania Galindo-Pacheco,<sup>a</sup>  
Adela Sisy Amaya-Mejía,<sup>a</sup> Freya Helena Campos-Romero,<sup>a</sup>  
Laura Dafne Mendoza-Reyna,<sup>a</sup> Fernando Pérez-Rocha,<sup>a</sup>  
Nora Hilda Segura-Méndez<sup>a</sup>

## Chronic myeloid leukemia in an adult with common variable immunodeficiency

**Background:** common variable immunodeficiency is a primary immunodeficiency, in which from 70 to 80 % of patients have tumors and 25 % of cases are associated with autoimmune diseases. Common variable immunodeficiency patients have a higher incidence of neoplasms, with a risk 12-18 times higher than the general population. There are few cases of common variable immunodeficiency patients with leukemia.

**Clinical case:** female of 36 years old, with left upper quadrant pain, early satiety, weight loss of 8 kg in three months and splenomegaly. The complete blood count showed: leukocytosis 206 000/ $\mu$ L, with 8 % blasts, platelets 530 000/ $\mu$ L and hemoglobin 8 mg/dL. Abdominal ultrasound: 19  $\times$  12 cm splenomegaly. Karyotype BCR/ABL IS 64.20 %, 100 % Philadelphia chromosome. The diagnosis was of chronic myeloid leukemia. Given the presence of recurrent respiratory tract infection, frequent diarrheas and reduced concentrations of IgG, IgM and IgA, common variable immunodeficiency was diagnosed and human immunoglobulin was used successfully.

**Conclusions:** the association between chronic myeloid leukemia and common variable immunodeficiency is unusual. Given the high frequency of hematological neoplasm in common variable immunodeficiency patients, we suggest that hematological patients with repeated infections and decreased concentrations of immunoglobulin be referred to an immunological evaluation.

### Keywords

leukemia, myelogenous, chronic  
common variable immunodeficiency

### Palabras clave

leucemia mielogenosa crónica  
inmunodeficiencia común variable

La inmunodeficiencia común variable es una de las inmunodeficiencias primarias más sintomáticas. Se caracteriza por disminución de la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgG, IgA e IgM, ausencia de isohemaglutininas y pobre respuesta a los antígenos polisacáridos.<sup>1</sup>

Su prevalencia es de uno entre 50 000 y 100 000 pacientes, sin predominio en uno de los dos sexos, su presentación es bimodal: de los seis a 10 años y de los 20 a 30 años de edad. Con frecuencia, el diagnóstico se establece con un retraso de cinco a seis años respecto a la presentación de los síntomas.<sup>1-3</sup>

El 70 a 80 % de los pacientes con inmunodeficiencia común variable presenta neoplasias y 25 % se relaciona con enfermedades autoinmunes.<sup>3</sup> Los pacientes presentan mayor incidencia de neoplasias como linfoma no Hodgkin, con un riesgo 12 a 18 veces mayor que la población sin inmunodeficiencia común variable.<sup>4-7</sup>

Se han postulado diversas razones para explicar las neoplasias malignas en estos pacientes: la interacción crónica con antígenos generada por la frecuencia de procesos infecciosos recurrentes, los trastornos genéticos y la disregulación inmune, especialmente relacionados con las células B maduras, por la sobreexpresión de BAFF (factor activador de linfocitos B), entre otros factores.<sup>8,9</sup>

El linfoma extranodal en los pacientes con inmunodeficiencia común variable, que se origina en las células B, se observa entre la cuarta y séptima décadas de la vida.<sup>10-12</sup> Existen pocos casos de portadores que desarrollaron leucemia. Hofmann describió a una mujer que la presentó 21 años después de que se le diagnosticara inmunodeficiencia común variable.<sup>13</sup> Aquí se informa de una paciente que primero presentó leucemia mieloide crónica.

## Caso clínico

Mujer de 36 años de edad sin antecedentes de importancia para los padecimientos que se refieren. En noviembre de 2009 presentó dolor en hipocondrio izquierdo, saciedad temprana, pérdida de peso de aproximadamente 8 kg en tres meses y náuseas. A la exploración física se identificó esplenomegalia.

La biometría hemática indicó cuenta leucocitaria de 206 000/ $\mu$ L, con 8 % de blastos, cuenta plaquetaria de 530 000/ $\mu$ L y hemoglobina de 8 g/dL (cuadro I). Con el ultrasonido abdominal se observó esplenomegalia de 19  $\times$  12 cm. El cariotipo mostró BCR/ABL de 64.20 % IS y cromosoma Filadelfia.

Con la evaluación hematológica se estableció el diagnóstico de leucemia mieloide crónica, por lo que se indicó citorreducción con citarabina + dexametasona + metotrexate, con la cual la respuesta fue par-

**Introducción:** la inmunodeficiencia común variable es la inmunodeficiencia primaria más sintomática, 70 a 80 % de los pacientes presentan neoplasias. Existen escasos informes de pacientes portadores de leucemia mieloide crónica e inmunodeficiencia común variable.

**Caso clínico:** mujer de 36 años, quien inició su padecimiento con dolor en hipocondrio izquierdo, pérdida de peso de 8 kg en tres meses y esplenomegalia. Los resultados de la biometría hemática indicaron cuenta leucocitaria de 206 000/ $\mu$ L, 8 % de blastos, cuenta plaquetaria de 530 000/ $\mu$ L y hemoglobina de 8 g/dL. Con la ultrasonografía abdominal se identificó esplenomegalia de 19 ´ 12 cm. El cariotipo mostró el gen BCR/ABL 64.20 % IS y cromosoma Filadelfia 100 %. Se diag-

nosticó leucemia mieloide crónica. Por infecciones gastrointestinales y respiratorias frecuentes, así como por concentraciones reducidas de IgG, IgM e IgA, la paciente fue valorada por el servicio de alergia e inmunología clínica, donde se diagnosticó inmunodeficiencia común variable.

**Conclusiones:** la relación de la leucemia mieloide crónica con la inmunodeficiencia común variable es poco frecuente. Es importante que los pacientes portadores de leucemia mieloide crónica que cursen con infecciones de repetición, se realicen cuantificación de inmunoglobulinas séricas y, en caso de disminución de las mismas, sean referidos para su valoración y tratamiento.

## Resumen

cial. Se inició tratamiento con imatinib, un inhibidor de la tirosinquinasa, con el que la remisión citogenética fue completa en diciembre de 2010. La paciente continuó en vigilancia, con realización de cariotipo cada seis meses.

Por cuadros recurrentes de infecciones gastrointestinales y de vías respiratorias y concentraciones

reducidas de IgG, IgM e IgA, la paciente fue referida a evaluación inmunológica en marzo de 2012, por sospecha de inmunodeficiencia primaria.

Los resultados de los exámenes de laboratorios indicaron reducción de las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA: antes de la inyección intravenosa de inmunoglobulina, 413, 34 y

**Cuadro I** Biometrías hemáticas seriadas

	Fecha de realización					
	18/01/10	19/01/10	21/01/12	25/01/12	4/02/10	19/02/12
Leucocitos/ $\mu$ L	216 970	172 300	130 600	81 800	10 800	19 900
Neutrófilos/ $\mu$ L	0	77 570	78 400	51 580	6 050	14 590
Linfocitos/ $\mu$ L	7 160	6 890	9 150	3 270	1 410	3 000
Monocitos/ $\mu$ L	6 290	3 450	5 230	3 270	520	1 200
Eosinófilos/ $\mu$ L	4 770	8 620	7 840	1 640	340	200
Basófilos/ $\mu$ L	0	1 720	9 150	820	1 630	200
Plaquetas/ $\mu$ L	461 000	477 000	503 000	614 000	564 000	819 000
Hemoglobina (mg/dL)	13.4	13.3	12.3	11.3	15.4	14.6
Hematócrito (%)	40.8	39.1	37.7	34.5	46.9	45.5
Eritrocitos/ $\mu$ L	4 280					
VCM	95.3	94.7	96.4	95	97.5	98.5
HCM	31.3	32.2	31.5	31.1	32	31.6
CMHC	32.8	34	32.6	32.8	32.8	32.1
Bandas (%)			10		1	4
Mielocitos					1	
Macrocitosis					+	
Basofilia difusa					+	

47 mg/dL, respectivamente; después de la inyección, 1064, 61 y 60 mg/dL, respectivamente. Los resultados fueron negativos para isohemaglutininas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y otras causas de hipogammaglobulinemia.

Se realizó determinación de BAFF-R: la intensidad media de fluorescencia fue de 15, disminuida en relación con el valor testigo.

También se identificó bronquiectasia de tipo cilíndrico, catalogada como de severidad moderada de acuerdo con la clasificación de Bhalla.

Se administró inmunoglobulina humana intravenosa, con dosis variable entre 400 y 800 mg/kg/día. La frecuencia y severidad de los procesos infecciosos disminuyeron y mejoró la calidad de vida de la paciente.

## Discusión

La inmunodeficiencia común variable es una inmunodeficiencia humoral primaria, sintomática, relacionada con un amplio espectro de enfermedades concomitantes, particularmente de tipo hematológico autoinmune; la más frecuente es la trombocitopenia idiopática. A su vez, la neoplasia hematológica más común en estos pacientes es el linfoma no Hodgkin. En la literatura especializada no identificamos otro informe de un caso relacionado con leucemia mieloide crónica.

Existen diversas teorías que tratan de explicar la generación de neoplasias en el paciente con inmunodeficiencia común variable: la sobreexpresión del

BAFF y la disminución de su receptor BAFF-R, en especial si se origina en las células B.

En la paciente descrita se cuantificó la concentración de BAFF-R, el cual estaba disminuido en relación con el valor del testigo utilizado, comparación necesaria ya que en la actualidad no existen valores de referencia para esta molécula. Esta reducción en las concentraciones de BAFF-R indica la sobreexpresión del BAFF.

Cabe destacar que dos años después del diagnóstico de la leucemia mieloide crónica se identificó la inmunodeficiencia común variable, por lo que el retraso en el diagnóstico de esta última fue de casi ocho años.

## Conclusiones

Como parte del protocolo de estudio de los pacientes con enfermedades hematológicas neoplásicas y autoinmunes, con antecedentes de infecciones pulmonares y gastrointestinales repetidas, es importante investigar la presencia de inmunodeficiencia primaria humoral con deficiencia de anticuerpos. Además, es necesaria la realización de estudios que evalúen la reducción de BAFF-R y la sobreexpresión de BAFF en estos pacientes.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

\*Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Patricia María O'Farrill-Romanillos  
Teléfono: (55) 2691 8009  
Correo electrónico: patyfrizenwalden@hotmail.com

## Referencias

- Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2008;28(Suppl 1):S42-5.
- Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose", but CVID is not CVID: common variable immune deficiency (CVID). What do we know in 2011? *Adv Immunol.* 2011;111:47-107.
- Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(3):401-9.
- Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res.* 2008;28(2B):1263-70.
- García JM, Gamboa P, De la Calle A, Hernández MD, Caballero MT, et al. Diagnosis and management of immunodeficiencies in adults by allergologists. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010;20(3):185-94.
- Yap Y, So JB. Gastric adenocarcinoma occurring in a young patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Singapore Med J.* 2009;50(6):e201-3.
- Delia M, Liso V, Capalbo S, Napoli A, Ricco R, Semenzato G, et al. Common variable immunodeficiency patient with large granular lymphocytosis developing extranodal diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *Haematologica.* 2006;91(12 Suppl):ECR61.
- Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, Angus B, White H, Larkin A, et al. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(2):314-20.

9. Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130(3):495-500.
10. Pereira S, Resnick E, Lucas M, Lortan J, Patel S, Cunningham-Rundles C, et al. Lymphoid proliferations of indeterminate malignant potential arising in adults with common variable immunodeficiency disorders: unusual case studies and immunohistological review in the light of possible causative events. *J Clin Immunol.* 2011;31(5):784-91.
11. Maarschalk-Ellebrog LJ, Hoepelman AI, van Montfrans JM, Ellebrog PM. The spectrum of disease manifestations in patients with common variable immunodeficiency disorders and partial antibody deficiency in a university hospital. *J Clin Immunol.* 2012; 32(5):907-21.
12. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Imanzadeh A, Mohammadinejad P, Sadeghi B, Rezaei N. Malignancy phenotype in common variable immunodeficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2012;22 (2):133-4.
13. Hofmann A, Zaharatos G, Miller M. Case report and review of the literature: *Toxoplasma gondii* encephalitis in a 40-year-old woman with common variable immunodeficiency and a new diagnosis of large granular lymphocytic leukemia. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(4):309-10.