

## COVID-19 EN ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES

ANA LAURA LÓPEZ<sup>1</sup>, MARÍA GABRIELA TORRE<sup>2</sup>, MARÍA VIRGINIA PAOLINI<sup>1</sup>,  
MARÍA CECILIA JURI<sup>2</sup>, DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Inmunología e Histocompatibilidad, Hospital Dr. Carlos G. Durand,

<sup>2</sup>Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La enfermedad COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, surgió a fines de 2019 en Wuhan, China. La evolución clínica es variable, así como la tasa de mortalidad, que es mayor en pacientes mayores de 65 años y en quienes padecen enfermedades subyacentes. Las inmunodeficiencias son potenciales factores de riesgo para formas graves de COVID-19. Los pacientes con inmunodeficiencias tienen además mayor frecuencia de complicaciones no infecciosas, que podrían representar un riesgo adicional. Hasta el momento existen escasas publicaciones sobre asociación COVID-19 e inmunodeficiencias humorales. Considerando la importancia del estudio de esta nueva enfermedad viral y de su potencial repercusión en la salud de los pacientes con inmunodeficiencias presentamos seis casos de COVID-19 en adultos con déficit de anticuerpos (tres mujeres y tres varones, edad promedio 48.5 años, rango 20-67). Cuatro tenían inmunodeficiencias primarias: inmunodeficiencia común variable (n: 3) y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (n: 1). Los otros dos tenían hipogammaglobulinemia secundaria, en un caso asociada a timoma (síndrome de Good), y en el otro a tratamiento con rituximab. La evolución fue favorable en todos menos en el paciente con síndrome de Good, quien presentaba un marcado deterioro del estado general antes de contraer COVID-19.

**Palabras clave:** inmunodeficiencia primaria, inmunodeficiencia secundaria, COVID-19, SARS-CoV-2

**Abstract** *COVID-19 in adults with antibody deficiencies.* COVID-19, caused by SARS-CoV-2, emerged in late 2019 in Wuhan, China. Its clinical course is variable, as well as the mortality rate, which is higher among people over 65 years of age and persons with underlying conditions. Immunodeficiencies are potential risk factors for severe forms of COVID-19. Furthermore, patients with immunodeficiencies often undergo non-infectious complications, which could bear additional risk. So far, few reports of patients with COVID-19 and humoral immunodeficiencies have been published. Considering the importance of the study of this new viral disease and its potential health impact on patients with immunodeficiency disorders, we present six cases of COVID-19 in patients with impaired humoral immunity. Three were women and three were men. The average age was 48.5 years (range 20-67). Four had been diagnosed with primary antibody deficiency: three had common variable immunodeficiency and one had X-linked agammaglobulinemia. The other two patients had secondary hypogammaglobulinemia, one was associated with thymoma (Good's syndrome), and the other was associated with rituximab treatment. The evolution was favorable in all except the patient with Good's syndrome, who presented a marked decline in clinical status before contracting COVID-19.

**Key words:** primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, COVID-19, SARS-CoV-2

La enfermedad COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, surgió a fines de 2019 en Wuhan, China<sup>1</sup> y desde entonces se ha extendido de forma global. Fue declarada pandemia el 12 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud. Al 7 de diciembre de 2020 el número de casos confirmados en el mundo superó los 65.8 millones, de los cuales más de 1.5 millones han muerto<sup>2</sup>. La presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2 es variable, desde formas asintomáticas a manifestaciones

graves que requieren internación en unidad de cuidados intensivos y pueden causar la muerte, habitualmente por insuficiencia respiratoria<sup>3</sup>. La tasa de mortalidad es mayor en personas mayores de 65 años y en aquellas con enfermedades crónicas, diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar y neoplasias<sup>3</sup>.

Las inmunodeficiencias, tanto primarias como secundarias, son consideradas factores de riesgo para las formas graves de COVID-19<sup>4</sup>. Los pacientes con inmunodeficiencias suelen tener mayor susceptibilidad a distintos tipos de infecciones y mayor frecuencia de complicaciones no infecciosas, tales como trastornos inflamatorios crónicos, linfoproliferación policlonal y neoplasias<sup>5</sup>. Las secuelas de las infecciones, principalmente pulmonares, y las complicaciones no infecciosas, así como sus tratamientos,

principalmente inmunosupresores, podrían aumentar el riesgo de estos pacientes de padecer formas graves de COVID-19<sup>6</sup>. Las inmunodeficiencias humorales (IDH), es decir, aquellas causadas por déficit de anticuerpos, constituyen la principal causa de inmunodeficiencias primarias en adultos. Entre estas, la inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la más frecuente; se estima que afecta una de cada 25 000 a 50 000 personas<sup>5</sup>.

Desde que comenzó la pandemia, se ha comunicado la evolución de COVID-19 en un escaso número de pacientes con IDH<sup>6-13</sup>. Presentamos una serie de casos en adultos con IDH primarias y secundarias que contrajeron infección por SARS-CoV-2 y revisamos los trabajos publicados, con el fin de contribuir a establecer el riesgo de formas graves de COVID-19 en pacientes con IDH.

### Casos clínicos

Desde el comienzo de la pandemia hasta el momento, evaluamos seis pacientes con inmunodeficiencia e infección por SARS-CoV-2, tres mujeres y tres varones (edad promedio 48.5 años, rango 20-67). Todos tenían IDH y se encontraban en tratamiento de reemplazo con inmunoglobulinas al momento del diagnóstico de COVID-19. Cuatro pacientes tenían diagnóstico de IDH primaria: tres IDCV y uno agammaglobulinemia ligada al X (XLA). Los dos restantes tenían diagnóstico de IDH secundaria, uno síndrome de Good (timoma e hipogammaglobulinemia), y el otro hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab. En todos, el diagnóstico de COVID-19 se realizó

mediante hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo con resultado positivo para el SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa. Para cada paciente se registró el diagnóstico de la inmunodeficiencia, la edad al momento del comienzo de los síntomas de la inmunodeficiencia, la edad al diagnóstico de COVID-19, el último dosaje de IgG previo a la infección (entre 10 y 60 días antes), las comorbilidades, la evolución de la infección por COVID-19 y se calculó el tiempo de evolución de la inmunodeficiencia (Tabla 1).

El paciente 1 era una mujer de 51 años con diagnóstico de IDCV en 2010 sin comorbilidades. Desde entonces recibió tratamiento de reemplazo con gammaglobulina por vía endovenosa (IVIG) de forma regular. Consultó por aguesia, hiporexia y un único registro febril de 38 °C. Se realizó diagnóstico de COVID-19 y fue hospitalizada con resultados de laboratorio y tomografía axial computada (TAC) de tórax normales. Evolucionó con tos seca, sin cambios en el examen físico y con saturación de oxígeno normal. Recibió IVIG al cuarto día de internación, 15 días después de su infusión habitual. A los 11 días desde el inicio de los síntomas presentó aumento de la tos y disnea, por lo que se realizó una nueva TAC de tórax que mostró opacidades en vidrio esmerilado y micronodulares en el pulmón izquierdo, algunas con tendencia a la consolidación. Se inició tratamiento con lopinavir/ritonavir, sumado a ampicilina-sulbactam y claritromicina para cubrir posible neumonía bacteriana según el protocolo de la institución. Al tercer día de tratamiento presentó diarrea, vómitos y aumento de la bilirrubina por lo que se suspendieron los tratamientos instaurados. Evolucionó con resolución total de los síntomas por lo que a los 14 días de internación recibió el alta hospitalaria.

El paciente 2 era un varón de 55 años con diagnóstico de síndrome de Good en 2019, en tratamiento de reemplazo con IVIG en forma irregular debido a falta ocasional de acceso

TABLA 1.– Antecedentes clínicos y características de la enfermedad por COVID-19 en seis pacientes con inmunodeficiencias humorales

Caso	ID	Edad al comienzo de síntomas de ID (años)	Edad al diagnóstico de COVID-19 (años)	Tiempo de evolución de ID (años)	Dosaje de IgG previo a infección (mg/dl)	Comorbilidades	Sala de internación/ Evolución de COVID-19
1	IDCV	42	51	9	1105	Ninguna	Sala general/ recuperado
2	Síndrome de Good (timoma)	51	55	4	498	Colangitis esclerosante, diarrea crónica, desnutrición	Unidad de cuidados intensivos/ fallecido
3	Secundaria a rituximab	57	67	10	1010	Ninguna	Sala general/ recuperado
4	IDCV	10	52	42	984	Ninguna	Sin admisión/ recuperado
5	XLA	2	20	18	255	PTI, diarrea crónica, bronquiectasias	Sala general/ recuperado
6	IDCV	40	46	6	854	PTI, GLILD, sobrepeso, diabetes tipo 2	Unidad de cuidados intensivos/ recuperado

ID: Inmunodeficiencia; IDCV: inmunodeficiencia común variable; XLA: agammaglobulinemia ligada al X; PTI: púrpura trombocitopénica autoinmune; GLILD: enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa

a la medicación. En 2016 se diagnosticó timoma AB capsulado que fue tratado quirúrgicamente y en 2018 colangitis esclerosante primaria, diarrea crónica y desnutrición con mal estado general e indicación de trasplante hepático. Consultó por fiebre y disnea progresiva, y se realizó diagnóstico de COVID-19 con neumonía bilateral extensa en TAC de tórax. Ingresó en unidad de cuidados intensivos por requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y sostén hemodinámico. Fue tratado con IVIG a los 14 días del ingreso, 32 días después de su última infusión. A los 18 días del ingreso se diagnosticó sepsis por *Enterococcus* resistente a vancomicina y *Klebsiella* productora de carbapenemasas y tres días después falleció.

El paciente 3 era una mujer de 67 años con diagnóstico de inmunodeficiencia humoral secundaria a rituximab desde 2019 en tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina por vía subcutánea de forma regular. En 2006 se diagnosticó linfoma no Hodgkin de células B grandes que fue tratado con múltiples esquemas quimioterápicos asociados a rituximab, que culminaron en 2010 con la remisión del linfoma. Consultó por fiebre y diarrea de tres días de evolución con saturación de oxígeno 92% a aire ambiente y antecedente de contacto estrecho con paciente COVID-19 confirmado. Se diagnosticó COVID-19 con infiltrado pulmonar bilateral en vidrio esmerilado en la TAC de tórax y se indicó su internación. Comenzó tratamiento con dexametasona, enoxaparina y se aumentó la frecuencia de inmunoglobulina (8 gr) por vía subcutánea de intervalos de 7 días a intervalos de 5 días. Evolucionó favorablemente y a los 14 días de internación recibió el alta hospitalaria.

El paciente 4 era una mujer de 52 años, con diagnóstico de IDCV sin comorbilidades desde 2017 y en tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina por vía subcutánea en forma regular. Consultó por fiebre, cefalea y mialgias de un día de evolución. Se realizó diagnóstico de COVID-19. Evolucionó con astenia, disnea, tos seca, estertores crepitantes bibasales en el examen físico y desaturación ante esfuerzos moderados. A los 14 días fue dada de alta por mejoría de la astenia y resolución del cuadro respiratorio.

El paciente 5 era un varón de 20 años con diagnóstico de XLA en 2008, en tratamiento de reemplazo con IVIG en forma irregular en el último año debido a problemas en el acceso a la medicación. Presentaba antecedentes de púrpura trombocitopénica autoinmune y bronquiectasias. Consultó por registros febriles, disnea clase funcional III y tos seca. Se diagnosticó COVID-19 con infiltrados pulmonares parcheados bilaterales en TAC de tórax por lo que fue internado y recibió tratamiento con antibióticos y corticoides. Al cuarto día de internación, 16 días después de su última infusión, se aplicó IVIG. Evolucionó con resolución de la disnea sin requerimiento de oxígeno, por lo que recibió el alta hospitalaria a los siete días de internación.

El paciente 6 era un varón de 46 años con IDCV en tratamiento de reemplazo con IVIG de forma regular, enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa en la TAC de tórax, sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina. Consultó por fiebre de cuatro días de evolución, disnea clase funcional II y tos seca. Se diagnosticó COVID-19 y se indicó su internación. La TAC de tórax mostró infiltrados pulmonares bilaterales. Evolucionó con insuficiencia respiratoria por lo que a los siete días del ingreso pasó a unidad de cuidados intensivos con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica. El décimo día de internación, 15 días después de su última infusión recibió IVIG. Tras la mejoría clínica, a los 32 días fue trasladado a sala común, y externado al cumplir aproximadamente 90 días de internación, sin secuelas respiratorias ni neurológicas.

## Discusión

El término inmunodeficiencia comprende una amplia variedad de enfermedades, que pueden ser clasificadas según el componente del sistema inmune afectado. Son consideradas factores de riesgo de mala evolución de COVID-19 debido a que ciertos defectos de la inmunidad impedirían producir una respuesta adecuada para controlar la infección<sup>4</sup>. Llamativamente, desde el inicio de la pandemia se han realizado escasas publicaciones de asociación entre IDH y COVID-19. Las IDH primarias más frecuentemente asociadas a COVID-19 son la IDCV y la XLA<sup>6-13</sup>. Algunos autores han propuesto que la ausencia de linfocitos B podría actuar como un factor protector para formas graves en los pacientes con XLA, no así en aquellos con IDCV cuyos linfocitos B presentan alteraciones funcionales características<sup>4, 10</sup>.

Se ha publicado acerca de 14 pacientes con XLA, de los cuales 7 desarrollaron neumonía, pero ninguno requirió asistencia respiratoria mecánica y todos se recuperaron<sup>6-8, 10, 11</sup>. En concordancia con esto, nuestro paciente con XLA y neumonía COVID-19 tuvo una rápida recuperación, pese a no haber recibido IVIG de forma regular y a presentar enfermedad pulmonar previa por bronquiectasias.

De los 43 casos de COVID-19 en pacientes con IDCV publicados a la fecha, 31 tuvieron síntomas asociados a compromiso pulmonar y 12 fallecieron<sup>6-9, 13</sup>. El compromiso pulmonar preexistente parecería ser un factor pronóstico importante, y es fundamental considerarlo en estos casos dada su alta prevalencia: entre el 75 y el 90% de los pacientes con IDCV presentan alteraciones en la TAC de tórax; las más frecuentes son las bronquiectasias y la enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa<sup>5, 14</sup>. En nuestra serie, todos los pacientes con IDCV tuvieron compromiso pulmonar por SARS-CoV-2, solo uno requirió asistencia respiratoria mecánica y ninguno falleció. El paciente 6 es el único de los tres con IDCV que tenía compromiso pulmonar previo, además de otras comorbilidades; esto probablemente contribuyó a su mala evolución que requirió admisión en unidad de cuidados intensivos, al igual que observamos en otras series<sup>6, 8, 10, 13</sup>.

Respecto al uso de inmunoglobulina como terapia de reemplazo y su rol protector frente a esta infección, es poco probable que los productos disponibles actualmente contengan anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2, pero sí podrían disminuir la respuesta inflamatoria como se observa en la infección grave por SARS-CoV-2, y conferir protección adicional contra la sobreinfección por bacterias que pueden ensombrecer el pronóstico de los pacientes<sup>15</sup>.

El único paciente fallecido en nuestra serie tenía síndrome de Good, no recibía IVIG de forma regular y la que recibió durante la internación no parecería haber modificado la evolución clínica. Su mala evolución proba-

blemente fue consecuencia del mal estado general previo y del compromiso celular asociado a su inmunodeficiencia.

La tasa de letalidad por COVID-19 entre los pacientes con IDCV publicados es 27.9%, diez veces mayor que la de la población general, calculada en 2.2%<sup>2</sup>. Al igual que en la población general, posiblemente el número de pacientes con inmunodeficiencia infectados por el SARS-CoV-2 sea mucho mayor que el notificado, especialmente entre los que no tienen comorbilidades y que pueden haber tenido un curso asintomático u oligosintomático de la infección. Por este motivo, consideramos que la tasa de mortalidad publicada carece de relevancia, ya que está calculada sobre la base del pequeño número de pacientes con IDCV disponibles en la literatura.

A pesar de que los pacientes con inmunodeficiencias pertenecen al grupo de alto riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2, creemos que pueden ser clasificados en dos subgrupos, uno sin comorbilidades y con tratamiento adecuado y el otro con comorbilidades y/o niveles subóptimos de inmunoglobulinas. Las inmunodeficiencias humorales sin comorbilidades en tratamiento de reemplazo con gammaglobulinas no parecieran constituir un factor de riesgo en sí mismas para una mayor gravedad en la infección por SARS-CoV-2, como se observa en los pacientes con XLA y con IDCV sin comorbilidades. El compromiso pulmonar secuela de infecciones o secundario a enfermedades no infecciosas, el mal estado general y los tratamientos que causen inmunosupresión celular podrían ser los verdaderos factores de riesgo para la enfermedad grave por SARS-CoV-2 en pacientes con inmunodeficiencia humoral.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
- Organización Mundial de la Salud 2020. En: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-8-december-2020>; consultado diciembre 2020.
- Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1380-8.
- Babaha F, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases in covid-19 pandemic: a predisposing or protective factor? *Am J Med Sci* 2020; 360: 740-1.
- Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, GL, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 116-26.
- Ho H-E, Mathew S, Peluso MJ, Cunningham-Rundles C. Clinical outcomes and features of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies in New York City. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 490-3.
- Marcus N, Frizinsky S, Hagin D, et al. Minor clinical impact of COVID-19 pandemic on patients with primary immunodeficiency in Israel. *Front Immunol* 2021; 11: 614086.
- Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 Consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 870-5.
- Fill L, Hadney L, Graven K, Persaud R, Hostoffer R. The clinical observation of a patient with common variable immunodeficiency diagnosed as having coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125: 112-4.
- Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 211-3.
- Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 565-9.
- Guettl K, Moazedi-Fuerst F, Roskopf K, et al. SARS-CoV-2 positive virus culture 7 weeks after onset of COVID-19 in an immunocompromised patient suffering from X chromosome-linked agammaglobulinemia. *J Infect* 2021; 82: 414-51.
- Mullur J, Wang A, Feldweg A. A fatal case of coronavirus disease 2019 in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 90-2.
- López AL, Paolini MV, Fernández Romero DS. Lung disease in patients with common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020; 48: 720-8.
- Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin Immunol* 2020; 216: 108459.