



Revista alergia México

ISSN: 0002-5151

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

Berrón-Ruiz, Laura

Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable

Revista alergia México, vol. 64, núm. 1, 2017, Enero-Marzo, pp. 87-108

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v64i1.227

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755082009>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

UAEM  
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Immunological alterations in common variable immunodeficiency

### Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable

Laura Berrón-Ruiz<sup>1</sup>

#### Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is the largest group of symptomatic primary immune deficiencies; it is characterized by hypogammaglobulinemia, poor response to vaccines and increased susceptibility to infections. Cellular phenotypes and abnormalities have been described both in adaptive and innate immune response. Several classifications of common variable immunodeficiency are based on defects found on T and B cells, which have been correlated with clinical manifestations. In recent years, significant progress has been made in elucidating the genetic mechanisms that result in a IDCV phenotype. Massive sequencing technologies have favored the description of mutations in several genes, but only in 2 % to 10 % of patients. These monogenetic defects are: *ICOS*, *TNFRSF13B* (TACI), *TNFRSF13C* (BAFFR), *TNFRSF12* (TWEAK), *CD19*, *CD81*, *CR2* (*CD21*), *MS4A1* (*CD20*), (*CD27*), *LRBA*, *CTLA4*, *PRKCD*, *PLCG2*, *NFKB1*, *NFKB2*, *PIK3CD*, *PIK3R*, *VAV1*, *RAC1*, *BLK*, *IKZF1* (IKAROS) and *IRF2BP2*. These findings have provided a possible explanation for the pathogenesis of IDCV, since these molecules play an important role in the co-operation between B and T cells in the germinal center, as well as in intrinsic signaling pathways of both.

**Keywords:** Common variable immunodeficiency; B cells; T cells; Innate immune responsive

Este artículo debe citarse como: Berrón-Ruiz L Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2017;64(1):87-108

<sup>1</sup>Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias. Ciudad de México, México

Correspondencia: Laura Berrón-Ruiz.  
lberronruiz@yahoo.com.mx

Recibido: 2016-09-12  
Aceptado: 2016-10-24



## Resumen

La inmunodeficiencia común variable constituye el mayor grupo de inmunodeficiencias primarias sintomáticas; se caracterizan por hipogammaglobulinemia, pobre respuesta a las vacunas y susceptibilidad aumentada a las infecciones. Se han descrito fenotipos celulares y anomalidades tanto en la respuesta inmune adaptativa como en la innata. Varias de las clasificaciones se basan en los defectos encontrados en las células T y B, que se han correlacionado con las manifestaciones clínicas. En los últimos años se ha progresado significativamente en el desentrañamiento de los mecanismos genéticos que resultan en un fenotipo de inmunodeficiencia común variable. Las tecnologías de secuenciación masiva han favorecido la descripción de mutaciones en varios genes, pero solo en 2 a 10 % de los pacientes. Estos defectos monogénicos son *ICOS*, *TNFRSF13B* (TACI), *TNFRSF13C* (BAFFR), *TNFRSF12* (TWEAK), *CD19*, *CD81*, *CR2* (*CD21*), *MS4A1* (*CD20*), *TNFRSF7* (*CD27*), *LRBA*, *CTLA4*, *PRKCD*, *PLCG2*, *NFKB1*, *NFKB2*, *PIK3CD*, *PIK3R*, *VAV1*, *RAC1*, *BLK*, *IKZF1* (IKAROS) y *IRF2BP2*. Los anteriores hallazgos han proporcionado una posible explicación para la patogénesis de la inmunodeficiencia común variable, ya que esas moléculas desempeñan un papel importante en la cooperación entre las células B y T en el centro germinal, así como en las vías de señalización intrínseca de ambas.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia común variable; Células B; Células T; Respuesta innata

## Abreviaturas y siglas

APRIL, proliferation inducing ligand	NFKB1, nuclear factor of kappa light chain B1
Ar, autosómica recesiva	NFKB2, nuclear factor of kappa light chain B2
BAFF, B cell activating factor	NK, células asesinas naturales
BAFFR, receptor of B cell activating factor	PI3K, class IA phosphatidyl-inositol-3-kinase
BLK, B-lymphoid tyrosine kinase	PIK3CD, class IA phosphatidyl-inositol-3-kinase subunit p85α
BM, células B de memoria	PIK3R1, class IA phosphatidyl-inositol-3-kinase subunit p110δ
CMV, citomegalovirus	PLCG2, phospholipase C gamma 2
CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4	PRKCD, protein kinase C delta
DAG, diacilglicerol	RAC 2, Ras-related C3 botulinum toxin substrate
EBV, virus de Epstein-Barr	TACI, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor
ESID, European Society for Immunodeficiency	TCR, receptor inhibidor de células T
HLH, linfohistiocitosis hemofagocítica	TLR, receptores tipo Toll
ICOS, inducible T cell costimulator	TNF, factor de necrosis tumoral
IDCV, inmunodeficiencia común variable	TWEAK, TNF-like weak inducer of apoptosis
IDP, inmunodeficiencias primarias	USIDNET, The United States Immunodeficiency Network
IP3, inositol triphosphate	Vav1, Vav guanine nucleotide exchange factor
IRF2BP2, interferon regulatory factor 2 binding protein 2	WES, secuenciación completa del exoma
LASID, Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias	XLP, síndrome linfoproliferativo autoinmune
LRBA, lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein	
NFAT, nuclear factor of activated T cells	

## Antecedentes

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) fue descrita en 1953;<sup>1</sup> el término comprende diversos trastornos de deficiencia de anticuerpos. La IDCV es el grupo más grande de inmunodeficiencias primarias (IDP) sintomáticas, con una incidencia de 1:10000 y 1:50000. No hay predisposición según el sexo y la edad, el comienzo de los síntomas es por lo general entre la segunda y tercera décadas de la vida y solo un pequeño grupo tiene manifestaciones en la infancia. El diagnóstico se define por la severa reducción de al menos dos isótipos de inmunoglobulina, la mala respuesta a la vacunación, el inicio de manifestaciones después del segundo año de vida y la exclusión de diagnóstico diferencial definido ([www.esid.org](http://www.esid.org)) (Cuadro 1).<sup>2</sup>

Con frecuencia se manifiesta por infecciones bacterianas severas, recurrentes y a veces crónicas,

principalmente de las mucosas de los tractos gastrointestinal y respiratorio. Las infecciones pueden ser esporádicas y las oportunistas son raras, las cuales deben hacer sospechar de un defecto combinado. En 25 a 50 % de los casos también se presentan procesos autoinmunes (las citopenias son las más comunes), complicaciones inflamatorias, granulomatosas, linfoproliferativas y desarrollo de cáncer.<sup>3</sup>

## Manifestaciones clínicas

Los pacientes con IDCV presentan infecciones respiratorias de repetición especialmente sinusitis, otitis, bronquitis y neumonías; las bacterias encapsuladas (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) son las principales responsables. Si los pacientes no son tratados adecuadamente, las infecciones pulmonares de repetición provocan la aparición de complicaciones como bronquiectasias,

Cuadro 1. Criterios diagnósticos en la IDCV

Paciente masculino o femenino que tienen una marcada disminución de IgG (al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad) y de al menos uno de los isótipos IgM o IgA. Cumple todos los siguientes criterios:

1. El inicio de los síntomas de la inmunodeficiencia se da después de los dos años de edad
2. Ausencia de isohemaglutininas o pobre respuesta a vacunas
3. Definir otras causas de hipogammaglobulinemias

### Inducida por fármacos

- Agentes antipalúdicos, captopril, carbamacepina, glucocorticoides, fenclofenaco, sales de oro, penicilamina, fenitoína, sulfasalazina

### Enfermedades genéticas

- Ataxia telangiectasia
- Defectos en la combinación del cambio de isótipo (CD40L, CD40, AID, UNG)
- Inmunodeficiencias combinadas severas autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X
- Agammaglobulinemia (ligada al cromosoma X y formas autosómicas recesivas)
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune (XLP)
- Algunos desórdenes metabólicos
- Anomalías cromosomales (síndrome de cromosoma 18q, monosomía 22, trisomía 8 o 21)

### Enfermedades infecciosas

- Infección congénita con HIV, rubéola, CMV o *Toxoplasma gondii*
- Virus de Epstein-Barr

### Malignidad

- Leucemia linfocítica crónica
- Inmunodeficiencia con timoma
- Linfoma no-Hodgkin

### Trastornos sistémicos

- Inmunodeficiencia causada por hipermetabolismo de inmunoglobulina
- Inmunodeficiencia causada por excesiva pérdida de inmunoglobulinas (nefrosis, quemaduras severas, linfangiectasias, diarrea severa)

enfisema y fibrosis pulmonar, que se desarrollan en aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes.<sup>4</sup>

Las manifestaciones gastrointestinales siguen a las respiratorias: la diarrea crónica (aproximadamente en 30 % de los pacientes),<sup>5</sup> el síndrome de malabsorción y la intolerancia a la lactosa. Las afecciones más comunes son las enteritis por *Salmonella* y *Giardia lamblia*, así como la enfermedad inflamatoria intestinal; la enteropatía no se debe a sensibilidad al gluten. La biopsia intestinal muestra vellosidades atrofiadas e infiltración linfocitaria de la lámina propia, y las lesiones son muy semejantes a las producidas por la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.<sup>6</sup>

La asociación entre enfermedad autoinmune e IDCV es frecuente. Las enfermedades autoinmunes de mayor incidencia son la anemia hemolítica, la púrpura trombocitopenia idiopática y, en menor grado, la neutropenia autoinmune. También se ha descrito relación con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, hiper e hipotiroidismo y anemia perniciosa.<sup>7</sup>

La enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa (10 a 20 %) de causa desconocida es una forma de reacción inflamatoria que ocasiona mayor predisposición a la aparición de fenómenos autoinmunes y va acompañada de infiltración intersticial linfocitaria que evoluciona a lesión pulmonar restrictiva, responsable de mortalidad temprana. A menudo se asocia con esplenomegalia, adenopatía, citopenia autoinmune y enfermedad hepática con tendencia al desarrollo de linfomas.<sup>8</sup> El diagnóstico es anatómico y patológico.

Puede existir expansión del tejido linfoide a otros órganos y crecimiento de adenopatías cervicales, mediastinales y, a veces, abdominales, con esplenomegalia. Hay aumento en la frecuencia de neoplasias: 31.5 % de linfomas y aumento del riesgo de cáncer gástrico debido a gastritis crónica por *Helicobacter pylori*.

En el Cuadro 2 se resumen las manifestaciones clínicas.

### Inmunopatología

El sistema inmune en los pacientes con IDCV ha sido ampliamente investigado y se han descrito diversos fenotipos celulares y anomalías en la respuesta adaptativa, así como, más recientemente, en el sistema inmune innato. La descripción de una gran cantidad de defectos en diferentes cohortes de pacientes ha dificultado la comprensión de las vías inmunopatogénicas que conducen a un fenotipo de IDCV. Con base en que los defectos más comunes se encuentran en las células T y B, se han introducido varios sistemas de clasificación.

### Células B

Un defecto común en los pacientes con IDCV es la formación anómala de anticuerpos. Desde la primera descripción de la IDCV se han realizado múltiples estudios de las células B con el fin de obtener conocimientos nuevos sobre esta enfermedad. Se ha registrado ligera reducción en el número de células B periféricas en 40 a 50 % de los pacientes<sup>9</sup> y solo en pocos individuos está elevado, lo cual se asocia

Cuadro 2. Fenotipo clínico en pacientes con IDCV

Condición asociada en 473 pacientes con IDCV	n	%
Solo infecciones (sin complicaciones)	151	31
Enfermedad crónica del pulmón (funcional y estructural)	135	28.5
Autoinmunidad	134	28.6
Enfermedad gastrointestinal	73	15.4
Enfermedad granulomatosa	46	9.7
Enfermedad hepática/hepatitis	43	9.1
Linfomas y otros tumores malignos linfoides	39	8.2
Esplenomegalia	39	8.2
Otras neoplasias	33	6.9

Fuente: Referencia 11

con infiltración policlonal de los órganos linfoides y autoinmunidad.<sup>10</sup> Se ha descrito que en 10 % de los pacientes, las células B se reducen progresivamente debido al aumento de la severidad de la enfermedad.<sup>11</sup> También se ha demostrado agotamiento de las células plasmáticas en los órganos linfoides.<sup>12,13,14</sup> Con los estudios histopatológicos de los órganos linfoides secundarios podría determinarse los posibles mecanismos patogénicos, pero la realización de este tipo de exámenes todavía es poco frecuente.

Bryant propuso una primera clasificación de los pacientes con IDCV;<sup>15,16</sup> en ella se describe la capacidad de la célula B de secretar IgM, IgG e IgA bajo estimulación *in vitro* con *Staphylococcus aureus* Cowan I, adicionando IL12 o antiIgM más IL2. Se establecen tres grupos:

- *Grupo A*, pacientes con falla en la producción de cualquier isotipo de inmunoglobulinas *in vitro*.
- *Grupo B*, pacientes con producción normal solamente de IgM.
- *Grupo C*, pacientes con producción de cualquier tipo de isotipo de inmunoglobulinas *in vitro* similar a la de individuos sanos, pero con niveles bajos de inmunoglobulinas *in vivo*.<sup>16</sup>

Los actuales conocimientos sobre maduración y diferenciación de las células B han permitido definir otras alteraciones en las subpoblaciones de células B. Las células B vírgenes y las células B de memoria (BM) en humanos pueden identificarse usando una combinación de marcadores que incluyen isótipos de inmunoglobulinas; CD27 se expresa en la mayoría de las BM, entre otros marcadores celulares que ayudan a discriminar entre las diferentes subpoblaciones de células B. En los humanos, las mutaciones en las regiones variables de las inmunoglobulinas correlacionan con la expresión de CD27 en las BM.<sup>17</sup> A partir del 2012, en Freiburg y París se clasificó por separado a los pacientes con IDCV según las subpoblaciones de células B.<sup>18,19</sup>

Utilizando como marcadores de memoria a CD27, CD21 y CD19, Warnatz y colaboradores establecieron en 2002 una nueva clasificación (Cuadro 3). En ella, los pacientes tipo 1a poseen porcentajes muy bajos de BM con cambio de isótipo. El 100 % de los pacientes tipo 1a presenta esplenomegalia y 60 %, citopenia autoinmune, mientras que solo en 7.7 % de los pacientes tipo 1b se asocian otros fenómenos au-

tóinmunes como vitíligo y anemia perniciosa. En esta clasificación se concluyó que los pacientes con IDCV del grupo I pueden tener reacciones irregulares en el centro germinal. Los pacientes con IDCV del grupo II pueden cursar con incremento en la proliferación o decremento en la apoptosis. Si los pacientes tienen un número normal de BM pueden tener una reacción normal del centro germinal, pero falla en la producción de anticuerpos *in vivo*; la hipogammaglobulinemia puede deberse a anomalías en la diferenciación hacia las células plasmáticas.<sup>19</sup>

La clasificación propuesta por el grupo de París se basa en la cuantificación de la proporción de subpoblaciones de BM, definidas con base en la expresión de IgD y CD27 y divide a los pacientes en tres grupos (Cuadro 3). Se observó una mayor proporción de manifestaciones linfoproliferativas y granulomatosas en los pacientes con IDCV del grupo BM0 y de esplenomegalia en los pacientes de los grupos BM0 y BM1.<sup>18</sup>

La última clasificación de los pacientes con IDCV es la de Euroclass Trial, ensayo europeo iniciado para desarrollar un consenso fundamentado en el fenotipo de las células B y en el curso clínico (Cuadro 3). La evaluación clínica de 303 pacientes con IDCV demostró que la reducción severa de las células B de memoria se relacionó con riesgo alto de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa.<sup>9</sup>

Estudios de la activación de las células B con diferentes estímulos que activan el receptor de células B, la proteína de membrana CD40, los receptores de citocinas, así como los receptores tipo Toll (TLR)<sup>20,21,22,23</sup> han identificado a pacientes con defecto en la activación de estos receptores; las causas aún se desconoce.

## Células T

Según los criterios diagnósticos de la European Society for Immunodeficiency (ESID), los pacientes con IDCV no deberían tener evidencia de deficiencia profunda de células T, que se define como:<sup>24,25</sup>

- Número de células T CD4+ < 300/mm<sup>3</sup> en niños de 2 a 6 años, < 250 en niños de 6 a 12 años y < 200 en niños > 12 años o adultos.
- Porcentaje de células T CD4+ vírgenes < 25 % en niños de 2 a 6 años, < 20 % en niños de 6 a 16 años y < 10 % en jóvenes > 16 años y adultos.
- Proliferación ausente de células T CD4+.

Los pacientes con IDCV que cursan con estos criterios son considerados con inmunodeficiencia combinada.

Desde hace una década se conocen los defectos fenotípicos y funcionales de las células T CD4+; varios estudios muestran que la pérdida de las células T CD4+ vírgenes correlacionan con características

clínicas de la IDCV.<sup>26,27</sup> Con base en la reducción de las células T CD4+ vírgenes, Giovannetti y colaboradores definieron subgrupos de pacientes con manifestaciones clínicas relevantes. Los pacientes del grupo I mostraron una reducción severa de las células T vírgenes, con señales masivas de activación de células T, asociación con esplenomegalia,

**Cuadro 3.** Clasificación de los pacientes con IDCV según las clasificaciones de Freiburg, París y la Euroclass

Clasificación Freiburg	Clasificación París	Clasificación Euroclass
<p><b>Grupo I:</b> incluye pacientes con &lt; 0.4 % células B CD27+ IgD- (células B de memoria con cambio de isotipo) de los linfocitos totales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tipo 1a:</b> &gt; 20 % de las células B CD19+, CD21 bajo. (Se asocia con esplenomegalia y procesos autoinmunes).</li> <li><b>Tipo 1b:</b> &lt; 20 % de las células B CD19+, CD21 bajo.</li> </ul> <p><b>Grupo II:</b> Incluye pacientes con &gt; 0.4 % de células B CD27+ IgD- (células B de memoria con cambio de isotipo) de los linfocitos totales.</p> <p><b>Grupo III:</b> incluye pacientes con &lt; 1 % de células B.</p>	<p><b>Grupo BM0:</b> pacientes con menos 11 % de células B de memoria (CD27+), tanto células B con cambio y sin cambio de isotipo (se asocia a pacientes con manifestaciones linfoproliferativas, esplenomegalias, enfermedad granulomatosa y autoinmunidad).</p> <p><b>Grupo BM1:</b> pacientes con &lt; 8 % de células B de memoria (con cambio de isotipo (CD27+ IgD+); con porcentaje normal o incrementado de las células B de memoria sin cambio de isotipo (CD27+; IgD+) (se asocia a pacientes con manifestaciones linfoproliferativas, enfermedad granulomatosa y autoinmunidad).</p> <p><b>Grupo BM2:</b> pacientes con células B de memoria de ambos tipos (células B de memoria con cambio de isotipo, CD27+IgD- y células B de memoria sin cambio de isotipo células B CD27+IgD+) en una proporción igual a la de la población general</p>	<p><b>A. Tipo B-:</b> &lt; 1 % de células B circulantes</p> <p><b>B. Tipo B+:</b> &gt; 1 % de células B circulantes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>1. CD21 bajo:</b> &gt; 10 % de células B CD21 bajo <ul style="list-style-type: none"> <li><b>1a. smB+:</b> &gt; 2 % de CD27+IgD- IgM- (células B con cambio de isotipo)</li> <li><b>1b. smB-:</b> &lt; 2 % de CD27+IgD- IgM- (células B con cambio de isotipo) (se asocia con alta incidencia de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa).</li> <li><b>1bi: TrHi:</b> &gt; 9 % de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales) (asociado con linfadenopatías)</li> <li><b>1bii: TrNor:</b> &lt; 9 % de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales).</li> </ul> </li> <li><b>2. CD21 bajo:</b> &lt; 10 % de células B CD21 Bajo <ul style="list-style-type: none"> <li><b>2a. smB+:</b> &gt; 2 % de CD27+IgD- IgM- (células B con cambio de isotipo) (menor incidencia de enfermedad granulomatosa que otras subclases).</li> <li><b>2b. smB-:</b> &lt; 2 % de CD27+IgD- IgM- (células B con cambio de isotipo) (se asocia con alta incidencia de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa).</li> <li><b>2bi: TrHi:</b> &gt; 9 % de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales) (asociado con linfadenopatías)</li> <li><b>2bii: TrNor:</b> &lt; 9 % de CD38 alto, IgM alto (células B transicionales)</li> </ul> </li> </ul>

apoptosis elevada y curso grave de la enfermedad.<sup>26</sup> Otro estudio mostró que los pacientes con IDCV con citopenia autoinmune tienen incremento de las células T activadas, decremento de las células T CD4+ vírgenes y aumento de las células B CD21 bajo.<sup>28</sup>

Las citocinas desempeñan un papel importante en la orquestación de las respuestas de anticuerpos. Varias investigaciones han tratado de identificar las citocinas responsables de los cambios inflamatorios y manifestaciones clínicas en los pacientes con IDCV.<sup>29</sup> Según su perfil, las citocinas de las células T cooperadoras se dividen en Th1, Th2, Th9, Th17 y Th foliculares. Las citocinas son cruciales en la respuesta de anticuerpos, regulación inmune y tolerancia, de ahí que su producción anormal puede contribuir a la inmunodeficiencia.<sup>30-33</sup>

Recientemente se ha estudiado el equilibrio Th1/Th2 en pacientes con IDCV. Las células Th1 parecen estar más involucradas en la patogénesis de la enfermedad que las células Th2. Pacientes con hepatomegalias tuvieron una producción alta de IL2 e INF $\gamma$ .<sup>34</sup>

En un estudio de nuestro equipo de investigadores se evaluó la producción de citocinas Th1, Th2, Th9, Th17 y Th22 y se correlacionó con la capacidad de expresar células B de memoria, agrupando a los pacientes con la clasificación de Freiburg. Se concluyó que los pacientes del grupo Ia tenían baja producción de IL17 e IL10, sin embargo, los pacientes del grupo Ib tuvieron baja producción de IL2, IL10, IL13, IL17 e IL9, seguida de la estimulación con SEB. El grupo Ib mostró un defecto intrínseco en las células T más pronunciado que el grupo Ia; en el grupo II la producción de citocinas fue igual que en los controles sanos.<sup>35</sup>

Por su parte, Barbosa y colaboradores reportaron disminución en la frecuencia de las células Th17 en pacientes con IDCV y mostraron una correlación negativa entre las células Th17 y la expansión de las células B CD21 bajo, con deterioro de la función de los centros germinales. En otra investigación se evaluó la expresión de genes específicos de las células Th17, que fue marcadamente reducida comparada con la de individuos sanos.<sup>36,37</sup> Sin embargo, los resultados de otras investigaciones son contradictorios, probablemente por las diferencia en el tipo y tamaño de muestra, el estado clínico de los pacientes y las complicaciones asociadas.

Varios análisis han demostrado que las células T reguladoras se encuentran reducidas en pacientes

con IDCV,<sup>38,39,40</sup> con correlación significativa con manifestaciones autoinmune como lesiones granulomatosas y esplenomegalia. Arumagakani y colaboradores registraron baja frecuencia de células T reguladoras y expansión de las células B CD21 bajo.<sup>38</sup> La mayoría de los estudios se basa en el análisis fenotípico de las células T reguladoras de sangre periférica. Yu y colaboradores señalan que las células T reguladoras de los pacientes con IDCV con enfermedad autoimune tienen reducida la capacidad de suprimir la producción de células T CD4+ efectoras autólogas en comparación con los pacientes con IDCV sin autoinmunidad.<sup>40</sup>

Al igual que las células T CD4+, las células T CD8+ están afectadas en los pacientes con IDCV. Se ha reportado que la reducción del conteo de las células T CD8+ fue más significativa en pacientes con IDCV y citopenia autoinmune.<sup>27</sup> Viallard y colaboradores señalan correlación entre las células T CD8+ HLA-DR+ con un bajo número de células B de memoria (CD19+, CD27+),<sup>41</sup> además de que los pacientes con células T CD8+ activadas mostraron reducción en la diversidad del repertorio de su receptor inhibidor de células T (TCR), que era más grave en los pacientes con complicaciones clínicas como autoinmunidad, esplenomegalia, proliferación linfoides y enfermedad granulomatosa.<sup>42</sup> Por la dependencia esencial de la función de las células B a las células T, estas últimas son cruciales en la patogénesis de la IDCV.

## Respuesta innata

Las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas, tienen una función importante en los órganos linfoides secundarios ya que interactúan con las células T vírgenes en la zona T de los órganos linfoides. Las células T activadas pueden colaborar con las células B y formar la reacción de centro germinal y, por ende, la diferenciación terminal de las células B y la producción de anticuerpos.<sup>43</sup> Además, las células dendríticas plasmocitoides pueden inducir diferenciación de las célula B mediante los TLR y las citocinas BAFF (*B cell activating factor*) y APRIL (*proliferation inducing ligand*), los ligandos de las proteínas TACI (*transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor*) y BAFFR (*receptor of B cell activating factor*), las cuales se expresan en las células B; esta respuesta es independiente del antígeno T.<sup>44</sup>

Si bien se ha investigado ampliamente el deterioro de la respuesta adaptativa en la IDCV, en los últimos años la atención se ha centrado en los defectos en el sistema inmune innato como posible explicación para la heterogeneidad del fenotipo clínico. Se ha evidenciado la alteración en la distribución de células dendríticas en la sangre periférica, así como la capacidad defectuosa de las células dendríticas para activar a células T después de la estimulación antigenica.<sup>45,46,47</sup> Estos resultados se han asociado con disminución de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y de moléculas coestimuladoras, así como reducción de la producción de IL12. Por otro lado, el aumento de la producción de IL12 por monocitos ha sido también reportado en IDCV.<sup>48,49</sup> Cierta evidencia también ha demostrado niveles reducidos en circulación de las células asesinas naturales (NK).<sup>50</sup> Más importante, sin embargo, es que las células dendríticas plasmocitoides exhiben respuestas deterioradas a la estimulación con CPG oligodeoxinucleótidos *in vitro*.<sup>21</sup>

Es necesaria una comprensión más detallada de la situación de las células de la respuesta innata tras la activación con diferentes ligandos de TLR para elucidar los defectos específicos de esta respuesta en los pacientes IDCV, que pueden explicar la variabilidad de los síntomas clínicos. La implicación de las vías de los TLR en la patogénesis de la IDCV está apoyada por el hecho de que los defectos genéticos en la señalización de los TLR conducen a mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y a mala respuesta de los anticuerpos.<sup>24,51</sup>

## Etiología

A pesar de las numerosas investigaciones, aún no se conoce la alteración fundamental que da lugar a la IDCV. Una de las características que dificulta su estudio es la heterogeneidad tanto clínica como en el fenotipo celular que presentan los pacientes. Más de 90 % de estos no tiene un diagnóstico molecular definido. La manifestación de la enfermedad en la mayoría enfermos es esporádica y solo 10 a 20 % tiene historia familiar, de herencia autosómica dominante en la mayoría de los casos.<sup>52</sup> En las décadas de 1980 y 1990, varios estudios de ligamiento genético se centraron principalmente en la región HLA y demostraron la asociación con deficiencia de IgA.<sup>53,54</sup>

En los últimos 4 años, las tecnologías de secuenciación de próxima generación han acelerado

el descubrimiento de genes de la enfermedad IDCV con patrones de herencia autosómicos recesivos y dominantes. La heterogeneidad clínica, combinada con la edad variable de aparición sugiere que las IDCV son una colección de entidades clínicas causadas por una serie de defectos genéticos distintos, por lo que es posible que tras esta denominación de incluyan distintas enfermedades.

Con los análisis genéticos de los pacientes con un fenotipo IDCV se han identificado deficiencias en proteínas con patrones de herencia recesiva como ICOS (*inducible T cell costimulator*),<sup>55</sup> TACI,<sup>56</sup> BAFFR,<sup>57</sup> CD19,<sup>58</sup> CD20,<sup>59</sup> CD21,<sup>60</sup> CD27,<sup>61</sup> CD81,<sup>62</sup> PRKCD (*protein kinase C delta*),<sup>63</sup> LRBA (*lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein*),<sup>64</sup> RAC2 (*ras-related c3 botulinum toxin substrate*)<sup>65</sup> (Cuadros 4.1 y 5.1) y con rasgos autosómicos dominantes como CTLA-4 (*cytotoxic t lymphocyte-associated antigen 4*),<sup>66</sup> TWEAK (*TNF-like weak inducer of apoptosis*),<sup>67</sup> PLCG2 (*phospholipase C gamma 2*),<sup>68</sup> PIK3R1 (*class IA phosphatidyl-inositol-3-kinase subunit p110δ*),<sup>69</sup> PIK3CD (*class IA phosphatidyl-inositol-3-kinase subunit p85α*),<sup>70</sup> NFKB2 (*nuclear factor of kappa light chain B2*),<sup>71</sup> NFKB1 (*nuclear factor of kappa light chain B1*),<sup>72</sup> Vav1 (*Vav guanine nucleotide exchange factor*),<sup>73</sup> IKAROS,<sup>74</sup> BLK (*B-lymphoid tyrosine kinase*),<sup>75</sup> IRF2BP2 (*interferon regulatory factor 2 binding protein 2*)<sup>76</sup> (Cuadros 4.2 y 5.2). La secuenciación completa del exoma (WES) ha demostrado ser una herramienta eficaz para el descubrimiento de las mutaciones en las inmunodeficiencias primarias.<sup>77</sup>

En 2003 se describieron las mutaciones en ICOS, que fue identificada como la primera enfermedad genética que resulta en un fenotipo IDCV.<sup>55</sup> La interacción de ICOS, que se expresa en células T activadas, con su ligando ICOSL (el cual se expresa en las células B) es esencial para la formación del centro germinal y la diferenciación terminal de la célula B.<sup>55</sup> Los pacientes con deficiencia en ICOS tienen un fenotipo clínico variable, con comienzo en diferentes edades y con diferentes grados de severidad de la enfermedad (Cuadro 4.1 y 5.1).

Se han identificado mutaciones en genes que codifican para las proteínas BAFFR y TACI, las cuales son miembros de las familias de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), importantes en la homeostasis de las células B. Estos receptores

se acoplan a sus ligandos: BAFF y APRIL. Los receptores y sus ligandos son necesarios para la óptima activación de varias vías de señalización.<sup>78</sup> Los pacientes con mutaciones monoalélicas y bialélicas en TACI presentan un fenotipo clínico muy variado (Cuadros 4.1 y 5.1).<sup>79</sup> TACI coopera con los TLR, los cuales activan las células B y la producción de anticuerpos, por lo que se ha observado que los pacientes con deficiencia en TACI tienen mala respuesta a TLR7 y TLR9.<sup>78</sup> La deficiencia de BAFF-R en los humanos afecta fuertemente el desarrollo y la homeostasis de las células B de memoria, con cambio y sin cambio de isotipo. Esta deficiencia se correlaciona con el cuadro clínico de aparición tardía (Cuadros 4.1 y 5.1).<sup>57</sup> En 2013 se identificó a un paciente con IDCV y mutación en el gen TNFSF12, que codifica para la proteína TWEAK, la cual tiene efectos principalmente en las células endoteliales y células de respuesta inhata (Cuadros 4.2 y 5.2).<sup>67</sup>

También se han encontrado mutaciones en miembros del complejo receptor de células B (CD19, CD21 y CD81) y en el antígeno de diferenciación de las células B CD20.<sup>59,60,62</sup> CD19 se expresa junto con CD21, CD81 y CD225 en la superficie de las células B maduras. CD19 y CD21 de las células B son antígenos específicos a diferencia de CD81 y CD225, también presentes en otras células inmunes.<sup>80</sup> Esta serie de proteínas ayudan a las células B a activarse; CD21 reconoce CD23 de las células dendríticas folículares; CD19 activa a proteínas cinasas intracitoplasmáticas; la función de CD81 (TAPA-1) se desconoce, pero CD20 participa en el transporte de calcio, importante para la proliferación y diferenciación de las células B.<sup>80,81</sup> El fenotipo clínico de los pacientes con estas deficiencias se describe en los Cuadros 4.1 y 5.1.

Una mutación homocigota en el gen *TNFRSF7*, que codifica para la proteína CD27, fue identificada en 15 pacientes y 2 pacientes heterocigotos. CD27 es un receptor de linfocitos que interactúa con CD70 y regula la supervivencia, función y diferenciación de las células T, B, NK y células plasmáticas; también se utiliza como marcador de memoria en las células B. El fenotipo de los pacientes con deficiencia de CD27 es variado, pero casi todos sufren infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) (Cuadros 4.1 y 5.1).<sup>61,82</sup>

En 2012 se describieron 5 pacientes de 4 familias consanguíneas no relacionadas con deficiencia inmune humoral y autoinmunidad de inicio en la

infancia temprana, consistente con diagnóstico de IDCV y mutación de la LRBA (Cuadros 4.1 y 5.1). Los pacientes presentaron fallas en el desarrollo y defectos en la activación *in vitro* de las células B, la formación de plasmablastos y la secreción de inmunoglobulinas.<sup>64</sup> LRBA es una proteína citosólica localizada en el retículo endoplasmático; se expresa en casi todas las células con funciones efectoras, en el tráfico de vesículas, autofagia y supervivencia celular.<sup>64</sup>

Dos grupos independientes de investigadores que utilizaron WES junto con el análisis de ligamiento identificaron mutaciones heterocigotas en CTLA-4 en una familia numerosa.<sup>66</sup> Muchos pacientes con deficiencia de CTLA-4 fueron clínicamente diagnosticados con IDCV; sin embargo, también se detectaron mutaciones en la familia de CTLA-4 en individuos asintomáticos o con deficiencia de IgA, lo que indica penetrancia incompleta (Cuadros 4.2) y 5.2). Análoga a la deficiencia de LRBA, la deficiencia de CTLA-4 fue descrita por primera vez en pacientes con IDCV, pero actualmente se considera un nuevo síndrome de desregulación inmune. CTLA-4 es un TCR que regula negativamente la respuesta inmune. Se ha demostrado que LRBA está involucrado en la expresión de CTLA-4 en la superficie.<sup>83,84</sup>

En pacientes con fenotipo clínico de IDCV se han identificado defectos que codifican para las proteínas PKCδ, PLCγ2, NF-κB2, NF-κB1, p110δ (subunidad reguladora de PI3K [*class I A phosphatidyl-inositol-3-kinase*]), p85 (subunidad reguladora de PI3K), Vav1, Rac2, BLK, IKAROS y IRFBP2 (Cuadros 4 y 5).<sup>85</sup>

El análisis de las rutas bioquímicas a través de las cuales pasan las señales moleculares desde los receptores de la superficie celular hacia el interior de la célula ha revelado que algunas vías de transducción de señal se utilizan repetidas veces en las respuestas celulares a diferentes ligandos. El resultado final de casi todas estas vías es una alteración del programa de transcripción de la célula, de particular importancia para el sistema inmunitario adaptativo. Cada una de estas vías es desencadenada por la unión del antígeno al receptor y conduce a la activación de una familia de factores de transcripción diferente. A su vez, la generación de estos factores de transcripción activos inicia la regulación ascendente de una cascada de genes que tienen importancia para la respuesta inmunitaria, incluso los que codifican

Gen	Expresión en proteína	Heredancia	Inicio de síntomas	IVR	IGI	Diarrea crónica	IO	Manifestaciones clínicas					
								Autoinmunidad	EPM	HPM	BQT	HLB	MG
<b>Defectos con patrón de herencia autosómica recesiva (AR)</b>													
<i>ICOS</i>	Ausente	AR	Infancia a edad adulta	Sí	Sí	No	Sí	Citopenia autoinmune, enfermedad reumática, enfermedad intestinal inflamatoria crónica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>TNFRSF13B</i> ( <i>TACI</i> )	Casi siempre normal	MA, BA	Primera infancia a edad adulta	Sí	Sí	No	No	Citopenia autoinmune, enfermedad reumática, enfermedad intestinal inflamatoria crónica	Sí (esplenectomía)	No	Sí	Sí	Se encuentran también en individuos asintomáticos
<i>TNFRSF13C</i> ( <i>BAFFR</i> )	Casi siempre normal	MA, BM	Infancia a edad adulta tardía	Sí	Sí	Sí	No	Citopenias autoinmune, enfermedad intestinal inflamatoria crónica	No	No	Sí	Sí	No
<i>CD19</i>	Baja o ausente	AR	Primera infancia a infancia	Sí	Sí	No	No		No	No	Sí	No	No
<i>CD81</i>	Ausente	AR	Infancia	Sí	No	No	No	Trombocitopenia autoinmune	No	No	No	No	Infecciones bacterianas en piel, conjuntivitis bacteriana, nefropatía por IgA no definido
<i>CR2</i> ( <i>CD21</i> )	Ausente	AR	Primera infancia a infancia	Sí	No	Sí	No		Sí	No	No	No	Mialgia, rigidez

Continúa en la siguiente página...

...Continúa de la página anterior

Cuadro 4.1. Manifestaciones clínicas de los defectos en los genes asociados a la IDVC; patrón de herencia autosómica recesiva

Gen	Expresión en proteína	Herencia	Inicio de síntomas	IVR	IGI	Diarrea crónica	IO	Autoinmunidad	EPM	HPM	BQT	HLB	MG	Manifestaciones clínicas	
														Defectos con patrón de herencia autosómica recesiva (AR)	Otros
<i>MS4A1</i> (CD20)	Ausente	AR	Infancia	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No		
<i>TNFRSF7</i> (CD27)	Baja o ausente	AR	Infancia	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No		Infección crónica con EBV, HLB, infecciones bacterianas en piel, giardiasis, sepsis bacteriana fulminante
<i>LRBA</i>	Baja o ausente	AR	Infancia	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Linfoproliferación severa por EBV, alergia, infección dérmica bacteriana, verrugas, conjuntivitis bacteriana, mollusco contagioso, deficiencia de la hormona del crecimiento, enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica
<i>PRKCD</i>	Baja o ausente	AR	Infancia	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Enfermedad intestinal inflamatoria crónica severa, citopenia autoinmune, diabetes mellitus tipo 1
<i>RAC2</i>	Ausente	AR	Infancia	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí		Severa linfoproliferación inducida por EBCV/CMV, infecciones del tracto urinario, insuficiencia renal

IVR, infección de vías respiratorias; IGI, infección gastrointestinal; IO, infecciones oportunistas; EPM, esplenomegalia; HPM, hepatomegalia; BQT, bronquectasias; HLB, hiperplasia linfoides benigna; MG, mialgias; MA, monoartrosis; BA, bialférica AR, autosómica recesiva; EBV, virus de Epstein-Barr; HLB, linfocitosis hemofagocítica; CMV, citomegalovirus

Cuadro 4.2. Manifestaciones clínicas en los defectos en los genes asociados en la IDVC; patrón de herencia autosómica dominante

Gen	Expresión en proteína	Herencia	Inicio de síntomas	IV/R	IGI	Diarrea crónica	IO	Autoinmunidad	Manifestaciones clínicas				
									EPM	HPM	BQT	HLB	MG
TWEAK	Normal	AD	Infancia	Sí	No	No	No	Trombocitopenia autoinmune	No	No	No	No	Meningitis neuromocócica, osteomielitis, verrugas y neutropenia
CTLA4	Casi siempre baja	AD	Infancia a edad adulta	Sí	Sí	No	Sí	Enfermedad intestinal inflamatoria crónica severa, citopenia autoinmune, diabetes mellitus tipo 1	Sí	Sí	Sí	Sí	Linfoproliferación severa por EBV, alergia, infección cutánea bacteriana, verrugas, enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica, tuberculosis pulmonar, presentes también en individuos asintomáticos
PLCG2	Casi siempre normal	AD	Infancia	Sí	No	No	Sí	Trastornos cutáneos y de glándula tiroides	No	No	No	No	Granulomas en piel, urticaria al frío, atopia, infección por varicela zoster, infecciones bacterianas de la piel, onicomicosis
NFKB2	Baja a normal	AD	Infancia	Sí	No	No	Sí	Trastornos en piel, cabello y uñas	No	No	Sí	No	Infecções localizadas por herpes simple, onicomicosis, deficiencia de ACTH
NFKB1	Baja	AD	1a. infancia a adultez	Sí	Sí	No	Sí	Trastornos hematológicos, intestinales, tiroideos y de cabello	Sí	Sí	Sí	Sí	Neumonía intersticial linfoide, enfermedad crónica pulmonar, pioderma gangrenoso
PIK3CD	Casi siempre normal	AD	Infancia	Sí	Sí	No	Sí	Citopenia autoinmune, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, colangitis esclerosante primaria autoinmune	Sí	Sí	Sí	Sí	Infecciones bacterianas de la piel, abscesos profundos, verrugas, infección EBV/CMV que induce linfoproliferación, insuficiencia renal,
PIK3R1	Normal	AD	Infancia	Sí	No	No	Sí	Citopenias autoinmune, enfermedad reumática, enfermedad intestinal inflamatoria crónica	Sí*	Sí	Sí	Sí	Conjuntivitis bacteriana, viremia de EBV/CMV
VAV1	Baja	AD	Edad adulta	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	Infección genitourinaria
BLK	Normal	AD	Infancia	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	Infección en la piel bacteriana

VR, infección de vías respiratorias; IGI, infección gastrointestinal; IO, infecciones oportunistas; EPM, esplenomegalia; HPM, hepatomegalia; BQT, bronquectasias; HLB, hipertrofia linfoide benigna; MG, malignidad; AD, autosómica dominante; EBV, virus de Epstein-Barr; HLH, linfocitocitosis hemofagocítica; CMV, citomegalovirus. \*Espleenectomía

Cuadro 5.1. Hallazgos inmunológicos en los defectos en los genes asociados en la IDV/C; patrón de herencia autosómica recesiva

Gen	Expresión en la proteína	Inicio de síntomas	Hallazgos inmunológicos									
			IgG	IgA	IgM	IgE	CT totales	CB totales	CNK totales	CB de memoria naïve	CT CD4+ naïve memoria	CT CD4+ memoria a VPoP
ICOS	Ausente; pérdida de función	Infancia a edad adulta	Bajo	Normal	Bajo o normal	NSD	Normal	Normal	NSD	Muy baja o ausente	NSD	Bajo o normal Bajo
<b>Otras:</b> Expresión normal en Treg, CD40L; baja expresión CTLA4												
TNFRSF-13B (TACI)	Usualmente normal; pérdida de función	1a. infancia a edad adulta	Bajo	Normal	Bajo o normal	NSD	Bajo o normal	Bajo, normal o alto	Normal o NSD	Normal	NSD	Bajo o normal Bajo
<b>Otras:</b> Expresión baja de Treg												
TNFRSF13C (BAFFR)	Usualmente normal; pérdida o ganancia de función	Infancia a edad adulta tardía	Bajo	Normal o no detectable	NSD	Normal o alto	NSD	NSD	Bajo o normal	Normal o alto	Normal Bajo	
CD19	Baja o ausente; pérdida de función	1a. infancia a infancia	Bajo	Bajo o normal	NSD	Normal	NSD	NSD	Muy bajo	NSD	Normal Normal Bajo	
<b>Otras:</b> Expresión normal de CD20 y CD81; baja expresión de CD21 en células B ; muy baja activación tras la señalización del BCR												
CD81	Ausente; pérdida de función	Infancia	Bajo	Bajo o normal	NSD	Normal	NSD	NSD	Muy bajo	NSD	Normal Normal Bajo	
<b>Otras:</b> Expresión normal de CD20; baja expresión de CD21; nula expresión de CD19 en células B ; muy baja activación tras la señalización del BCR												
CR2 (CD21)	Ausente; pérdida de función	Infancia	Bajo	Bajo	Bajo o normal	NSD	Normal	NSD	NSD	Bajo	NSD Normal Normal Bajo	
<b>Otras:</b> Expresión normal de CD20 y CD19; muy baja activación tras señalización de BCR												
CT, células T; CB, células B; CNK, células NK; CBr, células beta transicionales, VPoP, vacuna de polisacáridos o proteínas												

Continúa en la siguiente página...

...Continúa de la página anterior

Gen	Expresión en la proteína	Inicio de síntomas	IgG	IgA	IgM	CT totales	CB totales	CNK totales	Hallazgos inmunológicos					
									Normal	NSD	Normal	NSD	Normal	Respuesta a VPoP
MS4A1 (CD20)	Ausente; pérdida de función	Infancia	Bajo	Normal	Normal	NSD	Normal	Normal	Muy bajo	NSD	Normal	Normal	Normal	Bajo
TNFRSF7 (CD27)	Baja o ausente; pérdida de función	Infancia	Bajo o normal	Normal	Bajo o normal	NSD	Normal	Bajo o normal	Bajo o normal o alto	NSD	Normal o alto	NSD	Normal o alto	Bajo o normal
<b>Otros:</b> Expresión baja o normal de células T CD4+ y normal a alta de células T CD8+; baja proliferación <i>in vitro</i> de células T, baja o normal citotoxicidad de células NK; baja o normal de células iNKT														
LRBA	Baja o ausente; pérdida de función	Infancia	Bajo o normal o alto	Normal o bajo	Bajo o normal	NSD	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal o alto	NSD	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal
<b>Otros:</b> Expresión baja de plasmablastos; alta de células B CD21 low; baja proliferación <i>in vitro</i> de células B; bajo o normal células T reg; normal o alto células T dobles negativas; baja CTLA4; alto sCD25; bajo o normal apoptosis mediada por FAS; Bajo o normal Tfh; bajo o normal neutrófilos														
PRKCD	Baja o ausente; pérdida de función	Primeras infancia	Bajo o normal o alto	Normal o alto	Normal o alto	NSD	Bajo o normal	Bajo o normal	Normal o alto	NSD	Normal o alto	NSD	Normal o alto	Bajo o normal
<b>Otros:</b> Alta de células B CD21 low; baja o normal proliferación <i>in vitro</i> de células T; normal o alto células T DN; bajo o normal citotoxicidad de células NK; normal NKT; bajo o normal capacidad de neutrófilos de matar microbios														
RAC2	Ausente; pérdida de función	Infancia	Bajo	Bajo	Bajo	NSD	Normal	Muy bajo	NSD	NSD	NSD	NSD	Bajo	Bajo
<b>Otros:</b> Baja células T CD4+ recién emigradas de timo; Bajo Treg; bajo TREC; bajo KREC; normal neutrófilos; bajo quimiotaxis de neutrófilos; aberrante morfología de gránulos de neutrófilos CT, células T, CB, células B; CNK, células NK; CBtr, células beta transitorias; VPoP, vacuna de polisacáridos o proteínas														

Cuadro 5.2. Hallazgos inmunológicos en los defectos de los genes asociados a la IDVC; patrón de herencia autosómica dominante

Gen	Expresión en la proteína	Inicio de síntomas	Hallazgos inmunológicos										
			IgG	IgA	IgM	IgE	CT totales	CB totales	CNK	CB de memoria	CBtr	CT CD4+ naïve	CT CD4+ memoria
TNFSF12 (TWEAK)	Normal; pérdida de función	Infancia	Bajo	Bajo	Bajo	NSD	Normal o alto	Bajo o normal	NSD	Alto	Bajo	NSD	NSD
<b>Otros:</b> Alto número de células T doble negativas; baja función apoptótica <i>in vitro</i>													
CTLA4	Usualmente baja; pérdida de función	Infancia a edad adulta	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal	NSD	Bajo o normal	Bajo o normal	NSD	Bajo o normal	NSD	NSD	Baja o normal
<b>Otros:</b> Normal o alto células T doble negativas y Treg; bajo FOXP3/CD25 y actividad supresora de Treg; alta actividad efectora de células T; bajo o normal células NKT													
PLCG2	Usualmente normal; ganancia de función	Infancia	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal	Alto	Normal	Normal	NSD	Bajo o normal	NSD	Normal	Normal
<b>Otros:</b> Baja proliferación <i>in vitro</i> de células B; baja activación tras la señalización del BCR; crioglobulinas negativas; anticuerpos antinucleares positivos; bajo número o normal de células NKT													
NFKB2	Baja a normal; pérdida de función	Infancia	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal	NSD	Normal o alto	Bajo o normal	NSD	Bajo o normal	NSD	NSD	Baja o normal
<b>Otros:</b> Normal o alto células T CD4+ recién emigradas de timo; bajo proliferación <i>in vitro</i> de células T; bajo o normal citotoxicidad de células NK													
NFKB1	Baja; pérdida de función	Primería infancia a edad adulta	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal	NSD	Normal	Normal	NSD	NSD	NSD	NSD	Baja o normal
<b>Otros:</b> Bajo o normal IgG2; normal células Treg; alta muerte celular inducida por células T; normal o alto NKT; bajo o normal citotoxicidad de células NK													
PIK3CD (APDS)	Usualmente normal; ganancia de función	Infancia	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o alto	NSD	Bajo o normal	Bajo o normal	ausente	Bajo o normal	Bajo o alto	Normal o alto	Baja o normal

Continúa en la siguiente página...

...Continúa de la página anterior

Gen	Expresión en la proteína	Inicio de síntomas	Hallazgos inmunológicos										
			IgG	IgA	IgM	IgE	CT totales	CB totales	CNK totales	CB de memoria	CBtr	CT CD4+ memoria naïve	CT CD4+ memoria
PIK3R1 (APDS like)	Normal: pérdida de función	Infancia	Bajo o normal	Bajo	Bajo o normal o alto	NSD	Normal o alto	Bajo o normal	Bajo o normal	Bajo o normal	NSD	Bajo o normal	Baja
<b>Otras:</b> Normal o alto células Treg; normal células T dobles negativas; bajo células Th17													
VAV1	Baja: pérdida de función	Edad adulta	Bajo	Ausente	Ausente	NSD	Normal	Normal	NSD	NSD	NSD	NSD	NSD
<b>Otras:</b> Bajo células T CD4+; normal células T CD8+; baja proliferación <i>in vitro</i> de células T													
BLK	Normal; pérdida de función	Infancia	Bajo	Bajo o normal	Bajo o normal o alto	NSD	Normal	Bajo o normal	NSD	NSD	NSD	NSD	Baja
<b>Otras:</b> Normal o alto células T CD4+/CD8+; normal proliferación <i>in vitro</i> de células T; normal apoptosis mediada por FAS													
IKZF1 (IKAROS)	Baja a normal; pérdida de función	Primería infancia a edad adulta	Bajo	Bajo o normal	Bajo o normal	NSD	Alto	Bajo o normal	Bajo o normal o alto	Bajo o normal	NSD	NSD	Baja o normal
<b>Otras:</b> Normal o alto IgG2													
IRF2BP2 (IRF2)	Alta; ganancia de función	Primera infancia a infancia	Bajo	Bajo a indetectable	indetectable	NSD	Normal	Normal	Bajo o normal	NSD	Bajo	NSD	NSD

CT, células T; CB, células B; CNK, células NK; CBtr, células beta transisionales, VPop, vacuna de polisacáridos o proteínas

para citocinas, anticuerpos, factores de supervivencia y señales proliferativas.<sup>86</sup>

En las células B, las vías de señalización empiezan con la activación de los correceptores Ig $\alpha$ /Ig $\beta$  y CD19 y llevan a la fosforilación de BLK, Vav, Rac y la activación de la isoforma de PLC de célula B, PLC $\gamma$ 2 que da lugar a la generación de DAG (diacilglicerol) e IP<sub>3</sub> (*inositol triphosphate*).<sup>86</sup> PKC $\delta$  propaga la señalización al núcleo mediante la activación de las vías de NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). PKC $\delta$  es particularmente importante en la célula B para la proliferación de la apoptosis y la tolerancia.<sup>63</sup> La vía PI3K activa una multitud de moléculas efectoras y se entrelaza con la vía PLC-PKC, además, está implicada en numerosos aspectos de la homeostasis de células B y T.<sup>70</sup>

El factor de transcripción NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) es regulado por la proteína IRF2BP2; aunque su función exacta en las células B se desconoce, se cree que es importante en la diferenciación y supervivencia de las células B de memoria y plasmablastos. En 2016 se describieron 3 pacientes con deficiencia de IRF2BP2 y un fenotipo parecido a IDCV.<sup>76</sup> Por último, también en 2016 se identificaron 24 pacientes de 6 familias con mutaciones en el gen *IK2F1*, que codifica para la proteína

IKAROS, regulador importante en la linfopoyesis de la célula B.<sup>74</sup>

## Conclusiones

Con los nuevos métodos en biología molecular se ha abierto el camino para comprender mejor la inmunopatología en la IDCV. Si bien el reemplazo de las gammaglobulinas ha mejorado la calidad de vida de los pacientes, estos siguen requiriendo vigilancia clínica permanente. En la actualidad, The United States Immunodeficiency Network (USIDNET), ESID y la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) tienen información adicional de la patogénesis clínica y molecular de la IDCV;<sup>87,88,89</sup> esta información permitirá comprender mejor los mecanismos inmunológicos de la IDCV y a diferenciarla de otras entidades con características clínicas similares.

El uso de la secuenciación de próxima generación se ha vuelto más común, lo que ha posibilitado identificar nuevos defectos moleculares en las IDP,<sup>77</sup> si bien los altos costos todavía son una limitante a pesar de que se han reducido.

Debido a que en la mayoría de los pacientes no se ha definido el defecto molecular que causa la enfermedad, será indispensable continuar con las investigaciones para la búsqueda de nuevos genes que contribuyan a entender el fenotipo de la IDCV.

---

## Referencias

1. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. Trans Assoc Am Physicians. 1953;66:200-202.
2. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency - an update. Arthritis Res Ther. 2012;14(5):223. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4032>
3. Cunningham-Rundles C, Maglione PJ. Common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(5):1425-6 e3.
4. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol. 1999;92(1):34-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/CDLI.12.7.825-832.2005>
5. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: A new look at an old disease. Lancet. 2008;372(9637):489-502. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61199-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61199-X)
6. Webster AD. Clinical and immunological spectrum of common variable Immunodeficiency (IDCV). Iran J Allergy Asthma Immunol. 2004;3(3):103-113.
7. Warnatz K, Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. Front Immunol. 2012;3:210. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00210>
8. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. Front Immunol. 2012;3:189. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00189>
9. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. Blood. 2008;111(1):77-85. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-091744>

10. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112(2):277-286. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-11-124545>
11. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650-1657. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-09-377945>
12. Herbst EW, Armbruster M, Rump JA, Buscher HP, Peter HH. Intestinal B cell defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 1994;95(2):215-221.
13. Ochtrup ML, Goldacker S, May AM, Rizzi M, Draeger R, Hauschke D, et al. T and B lymphocyte abnormalities in bone marrow biopsies of common variable immunodeficiency. *Blood*. 2011;118(2):309-318. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-11-321695>
14. Taubenheim N, von Hornung M, Durandy A, Warnatz K, Corcoran L, Peter HH, et al. Defined blocks in terminal plasma cell differentiation of common variable immunodeficiency patients. *J Immunol*. 2005;175(8):5498-5503. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.8.5498>
15. Spickett GP, Webster AD, Farrant J. Cellular abnormalities in common variable immunodeficiency. *Immunodefic Rev*. 1990;2(3):199-219.
16. Bryant A, Calver NC, Touibi E, Webster AD, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;56(2):239-248.
17. Agematsu K, Hokibara S, Nagumo H, Komiyama A. CD27: A memory B-cell marker. *Immunol Today*. 2000;21(5):204-206. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5699\(00\)01605-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5699(00)01605-4)
18. Piqueras B, Lavenu-Bomblé C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol*. 2003;23(5):385-400.
19. Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)-IgM(-)-IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: A new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002;99(5):1544-1551. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V99.5.1544>
20. Foerster C, Voelken N, Rakhamanov M, Keller B, Gutenberger S, Goldacker S, et al. B cell receptor-mediated calcium signaling is impaired in B lymphocytes of type Ia patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol*. 2010;184(12):7305-7313. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1000434>
21. Cunningham-Rundles C, Radigan L, Knight AK, Zhang L, Bauer L, Nakazawa A. TLR9 activation is defective in common variable immune deficiency. *J Immunol*. 2006;176(3):1978-1987. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1978>
22. Yu JE, Knight AK, Radigan L, Marron TU, Zhang L, Sanchez-Ramon S, et al. Toll-like receptor 7 and 9 defects in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):349.e3-356.e3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.019>
23. Yu JE, Zhang L, Radigan L, Sanchez-Ramon S, Cunningham-Rundles C. TLR-mediated B cell defects and IFN-alpha in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2012;32(1):50-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-011-9602-y>. Epub 2011 Nov 3.
24. Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science*. 2003;299(5615):2076-2079. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1081902>
25. Abolhassani H, Cheraghi T, Rezaei N, Aghamohammadi A, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency or late-onset combined immunodeficiency: A new hypomorphic Jak3 patient and review of the literature. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):218-220. Disponible en: <http://www.jiaci.org/summary/vol25-issue3-num1231>
26. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol*. 2007;178(6):3932-3943. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3932>

27. Bateman EA, Ayers L, Sadler R, Lucas M, Roberts C, Woods A, et al. T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections. *Clin Exp Immunol.* 2012;170(2):202-211. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04643.x>
28. Boileau J, Mouillot G, Gerard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: Correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun.* 2011;36(1):25-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2010.10.002>
29. Varzaneh FN, Keller B, Unger S, Aghamohammadi A, Warnatz K, Rezaei N. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets - a review of the current knowledge. *J Clin Immunol.* 2014;34(5):524-543. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-0053-0>
30. Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, Roussel F, Pene J, de Vries JE. Interleukin-4 suppresses immunoglobulin production by peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency (CVI) induced by supernatants of T cell clones. *Clin Exp Immunol.* 1989;78(3):341-347. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1534808/>
31. Ferrer JM, Iglesias J, Hernandez M, Matamoros N. Alterations in interleukin secretion (IL2 and IL-4) by CD4 and CD4 CD45RO cells from common variable immunodeficiency (CVI) patients. *Clin Exp Immunol.* 1995;102(2):286-289. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.1995.tb03779.x>
32. Fischer MB, Hauber I, Vogel E, Wolf HM, Mannhalter JW, Eibl MM. Defective interleukin-2 and interferon-gamma gene expression in response to antigen in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(2):340-352. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90178-I](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(93)90178-I)
33. Hel Z, Huijbregts RP, Xu J, Nechvatalova J, Vlkova M, Litzman J. Altered serum cytokine signature in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2014;34(8):971-978. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-0099-z>
34. Kutukculer N, Azarsiz E, Aksu G, Karaca NE. CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells, Th1 (CCR5, IL2, IFN-gamma) and Th2 (CCR4, IL-4, IL13) type chemokine receptors and intracellular cytokines in children with common variable immunodeficiency. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(2):241-251.
35. Berrón-Ruiz L, Lopez-Herrera G, Vargas-Hernandez A, Santos-Argumedo L, Lopez-Macias C, Isibasi A, et al. Impaired selective cytokine production by CD4(+)T cells in common variable immunodeficiency associated with the absence of memory B cells. *Clin Immunol.* 2016;166-167:19-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2016.03.013>
36. Barbosa RR, Silva SP, Silva SL, Melo AC, Pedro E, Barbosa MP, et al. Primary B-cell deficiencies reveal a link between human IL17-producing CD4 T-cell homeostasis and B-cell differentiation. *PLoS One.* 2011;6(8):e22848. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022848>
37. Ganjalikhani-Hakemi M, Yazdani R, Sherkat R, Homayouni V, Masjedi M, Hosseini M. Evaluation of the T helper 17 cell specific genes and the innate lymphoid cells counts in the peripheral blood of patients with the common variable immunodeficiency. *J Res Med Sci.* 2014;19(Suppl 1):S30-S35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4078375/>
38. Arumugakani G, Wood PM, Carter CR. Frequency of Treg cells is reduced in IDCV patients with autoimmunity and splenomegaly and is associated with expanded CD21lo B lymphocytes. *J Clin Immunol.* 2010;30(2):292-300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-009-9351-3>
39. Melo KM, Carvalho KI, Bruno FR, Ndhlovu LC, Ballan WM, Nixon DF, et al. A decreased frequency of regulatory T cells in patients with common variable immunodeficiency. *PloS One.* 2009;4(7):e6269. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006269>
40. Yu GP, Chiang D, Song SJ, Hoyte EG, Huang J, Vanishsarn C, et al. Regulatory T cell dysfunction in subjects with common variable immunodeficiency complicated by autoimmune disease. *Clin Immunol.* 2009;131(2):240-253. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2008.12.006>
41. Viallard JF, Blanco P, Andre M, Etienne G, Liferman F, Neau D, et al. CD8+HLA-DR+ T lymphocytes are increased in common variable immunodeficiency patients with impaired memory B-cell differentiation. *Clin Immunol.* 2006;119(1):51-58.

42. Viallard JF, Ruiz C, Guillet M, Pellegrin JL, Moreau JF. Perturbations of the CD8(+) T-cell repertoire in IDCV patients with complications. *Results Immunol.* 2013;3:122-128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rim.2013.05.004>
43. Liu YJ. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell.* 2001;106(3):259-262. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00456-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00456-1)
44. Poeck H, Wagner M, Battiany J, Rothenfusser S, Wellisch D, Hornung V, et al. Plasmacytoid dendritic cells, antigen, and CpG-C license human B cells for plasma cell differentiation and immunoglobulin production in the absence of T-cell help. *Blood.* 2004;103(8):3058-3064. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2972>
45. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Galicier L, Lepelletier Y, Webster D, et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood.* 2004;104(8):2441-2443. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1325>
46. Scott-Taylor TH, Green MR, Eren E, Webster AD. Monocyte derived dendritic cell responses in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(3):484-490. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02640.x>
47. Viallard JF, Camou F, Andre M, Liferman F, Moreau JF, Pellegrin JL, et al. Altered dendritic cell distribution in patients with common variable immunodeficiency. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R1052-R1055. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1774>
48. Cunningham-Rundles C, Radigan L. Deficient IL12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. *Clin Immunol.* 2005;115(2):147-153. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2004.12.007>
49. Cambronero R, Sewell WA, North ME, Webster AD, Farrant J. Up-regulation of IL12 in monocytes: a fundamental defect in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2000;164(1):488-494. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.1.488>
50. Aspalter RM, Sewell WA, Dolman K, Farrant J, Webster AD. Deficiency in circulating natural killer (NK) cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol.* 2000;121(3):506-514. DOI: [10.1046/j.1365-2249.2000.01317.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01317.x)
51. Day N, Tangsinmankong N, Ochs H, Rucker R, Picard C, Casanova JL, et al. Interleukin receptor-associated kinase (IRAK-4) deficiency associated with bacterial infections and failure to sustain antibody responses. *J Pediatr.* 2004;144(4):524-526. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.11.025>
52. Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but IDCV is Not IDCV common variable immune deficiency (IDCV), what do we know in 2011? *Adv Immunol.* 2011;111:47-107.
53. Olerup O, Smith CI, Bjorkander J, Hammarstrom L. Shared HLA class II-associated genetic susceptibility and resistance, related to the HLA-DQB1 gene, in IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(22):10653-10657. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC50399/>
54. Volanakis JE, Zhu ZB, Schaffer FM, Macon KJ, Palermos J, Barger BO, et al. Major histocompatibility complex class III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Clin Invest.* 1992;89(6):1914-1922. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI115797>
55. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Drager R, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol.* 2003;4(3):261-268. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni902>
56. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, Pan-Hammarstrom Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet.* 2005;37(8):820-828. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng1600>
57. Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, Fischer B, Guttenberger S, Bohm J, et al. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(33):13945-13950. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0903543106>
58. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castano D, van Noesel CJ, van Tol MJ, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med.* 2006;354(18):1901-1912. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051568>

59. Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, Grummels A, Derk IA, Dolman KM, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest.* 2010;120(1):214-222. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI40231>
60. Thiel J, Kimmig L, Salzer U, Grudzien M, Lebrecht D, Hagena T, et al. Genetic CD21 deficiency is associated with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):801.e6-810.e6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.027>.
61. van Montfrans JM, Hoepelman AI, Otto S, van Gijn M, van de Corput L, de Weger RA, et al. CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):787.e6-793.e6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.013>
62. van Zelm MC, Smet J, Adams B, Mascart F, Schandene L, Janssen F, et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest.* 2010;120(4):1265-1274. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI39748>
63. Salzer E, Santos-Valente E, Klaver S, Ban SA, Emminger W, Prengemann NK, et al. B-cell deficiency and severe autoimmunity caused by deficiency of protein kinase C delta. *Blood.* 2013;121(16):3112-3116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-10-460741>
64. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarstrom Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet.* 2012;90(6):986-1001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.04.015>
65. Alkhairy OK, Rezaei N, Graham RR, Abolhassani H, Borte S, Hultenby K, et al. RAC2 loss-of-function mutation in 2 siblings with characteristics of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1380-4 e1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.039>
66. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014;345(6204):1623-1627. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1255904>
67. Wang HY, Ma CA, Zhao Y, Fan X, Zhou Q, Edmonds P, et al. Antibody deficiency associated with an inherited autosomal dominant mutation in TWEAK. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(13):5127-5132. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1221211110>
68. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med.* 2012;366(4):330-338. DOI: [10.1056/NEJMoa1102140](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102140)
69. Deau MC, Heurtier L, Frange P, Suarez F, Bole-Feysot C, Nitschke P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest.* 2014;124(9):3923-3928. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI75746>
70. Angulo I, Vadas O, Garcon F, Banham-Hall E, Plagnol V, Leahy TR, et al. Phosphoinositide 3-kinase delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science.* 2013;342(6160):866-871. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1243292>
71. Chen K, Coonrod EM, Kumanovics A, Franks ZF, Durtschi JD, Margraf RL, et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-kappaB pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2013;93(5):812-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.09.009>
72. Fliegauf M, Bryant VL, Frede N, Slade C, Woon ST, Lehnert K, et al. Haploinsufficiency of the NF-kappaB1 subunit p50 in common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2015;97(3):389-403. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.07.008>
73. Capitani N, Ariani F, Amedei A, Pezzicoli A, Matucci A, Vultaggio A, et al. Vav1 haploinsufficiency in a common variable immunodeficiency patient with defective T-cell function. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(3):811-817.
74. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1032-1043. DOI: [10.1056/NEJMoa1512234](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512234)

75. Compeer EB, Janssen W, van Royen-Kerkhof A, van Gijn M, van Montfrans JM, Boes M. Dysfunctional BLK in common variable immunodeficiency perturbs B-cell proliferation and ability to elicit antigen-specific CD4+ T-cell help. *Oncotarget.* 2015;6(13):10759-10771. DOI: 10.18632/oncotarget.3577
76. Keller MD, Pandey R, Li D, Glessner J, Tian L, Henrickson SE, et al. Mutation in IRF2BP2 is responsible for a familial form of common variable immunodeficiency disorder. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):544-50 e4.
77. Conley ME, Casanova JL. Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:17-23.
78. Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunol Rev.* 2011;244(1):115-133. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01067.x>
79. Martinez-Gallo M, Radigan L, Almejun MB, Martinez-Pomar N, Matamoros N, Cunningham-Rundles C. TACI mutations and impaired B-cell function in subjects with IDCV and healthy heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):468-476. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.029>
80. Levy S, Todd SC, Maecker HT. CD81 (TAPA-1): A molecule involved in signal transduction and cell adhesion in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:89-109.
81. Uchida J, Lee Y, Hasegawa M, Liang Y, Bradney A, Oliver JA, et al. Mouse CD20 expression and function. *International Immunology.* 2004;16(1):119-129. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxh009>
82. Alkhairy OK, Perez-Becker R, Driessens GJ, Abolhassani H, van Montfrans J, Borte S, et al. Novel mutations in TNFRSF7/CD27: Clinical, immunologic, and genetic characterization of human CD27 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):703.e10-712.e10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.02.022>
83. Schubert D, Bode C, Kenefek R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014;20(12):1410-1416. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3746>
84. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanelloupolou C, et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science.* 2015;349(6246):436-440. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa1663>
85. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: One diagnosis to rule them all? *J Med Genet.* 2016;53(9):575-590. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103690>
86. Kurosaki T. Regulation of BCR signaling. *Mol Immunol.* 2011;48(11):1287-1291. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2010.12.007>
87. Guzman D, Veit D, Knerr V, Kindle G, Gathmann B, Eades-Perner AM, et al. The ESID Online Database network. *Bioinformatics.* 2007;23(5):654-655. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btl675>
88. Condino-Neto A. The relevance of collaborative work: the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) registry model. *Clin Exp Immunol.* 2014;178 Suppl 1:16-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12495>
89. Sullivan KE, Puck JM, Notarangelo LD, Fuleihan R, Caulder T, Wang C, et al. USIDNET: A strategy to build a community of clinical immunologists. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):428-435. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-0028-1>