



Revista alergia México

ISSN: 0002-5151

ISSN: 2448-9190

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

Berrón-Ruiz, Laura

Enfermedades autoinmunitarias en pacientes con inmunodeficiencia común variable

Revista alergia México, vol. 68, núm. 1, 2021, Enero-Marzo, pp. 48-64

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

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v68i1.894>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486771908007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en 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

Autoimmune diseases in patients with common variable immunodeficiency

Enfermedades autoinmunitarias en pacientes con inmunodeficiencia común variable

Laura Berrón-Ruiz¹

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most prevalent symptomatic primary immunodeficiency with an estimated prevalence of one in 10,000 to 50,000 inhabitants. This heterogeneous disease is characterized by decreased levels of serum immunoglobulins, a poor production of specific antibodies upon vaccination, and recurrent bacterial infections, particularly in the respiratory and gastrointestinal tract. A subgroup of patients is characterized by additional, and often predominant, manifestations of immune deregulation rather than pure immunodeficiency. Approximately, 30% of patients with CVID develop autoimmunity. Half of those complications can be attributed to autoimmune cytopenia, but also to other types of autoimmunity, such as organ-specific autoimmune diseases, often manifest as inflammatory disease, including inflammatory bowel disease, celiac disease, interstitial lung disease, some forms of arthritis, and vitiligo, among many others. New monogenic defects elucidate the immunopathological mechanism that causes the coincidence of immunodeficiency and autoimmunity. Autoimmune diseases have become the major clinical challenge in CVID, with new diagnostic tools, especially genetic ones, that improve the understanding of the different forms of immune deregulation.

Key words: Autoimmunity; Common variable immunodeficiency; Primary immunodeficiency

Este artículo debe citarse como: Berrón-Ruiz L. Enfermedades autoinmunitarias en pacientes con inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2021;6(1):48-64

ORCID

Laura Berrón-Ruiz, 0000-0002-3290-8705

¹Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

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

Recibido: 2021-02-18

Aceptado: 2021-03-03

DOI: 10.29262/ram.v68i1.894



Resumen

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más prevalente: se estima un caso entre 10 000 a 50 000 habitantes. Esta enfermedad heterogénea se caracteriza por disminución de las inmunoglobulinas séricas, una producción deficiente de anticuerpos específicos tras la vacunación y por infecciones bacterianas recurrentes, en particular de los tractos respiratorio y gastrointestinal. Un subgrupo de pacientes se caracteriza por manifestaciones adicionales, a menudo predominantes, de desregulación inmunitaria en lugar de inmunodeficiencia pura. Aproximadamente, 30 % de los pacientes con IDCV desarrolla autoinmunidad. La mitad de las complicaciones se puede atribuir a citopenia autoinmunitaria, pero también a otros tipos de autoinmunidad tales como enfermedades autoinmunitarias específicas de órganos, que se manifiestan a menudo como enfermedad inflamatoria: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, enfermedad pulmonar intersticial, algunas formas de artritis, vitíligo y muchas otras. Nuevos defectos monogénicos aclaran el mecanismo inmunopatológico que provoca la coincidencia de inmunodeficiencia y autoinmunidad. Las enfermedades autoinmunitarias se han convertido en el principal desafío clínico en la IDCV, con nuevas herramientas de diagnóstico, especialmente genéticas, que mejoran la comprensión de las formas variantes de desregulación inmunitaria.

Palabras clave: Autoinmunidad; Inmunodeficiencia común variable; Inmunodeficiencia primaria

Abreviaturas y siglas

BCL10, *B-cell lymphoma*

CARD11, *caspase recruit domain protein*

CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*

ICOS, inducible T-cell coestimulator

IDCV, inmunodeficiencia común variable

Ig, inmunoglobulina

IPEX, *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*

MALT1, *mucosa associated lymphoid tissue lymphoma-translocation gene*

NF-κB, nuclear factor kappa B

PI3K, *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*

Treg, células T reguladoras

PLCγ2, 1-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma 2

STAT, *signal transducer and activator of transcription*

TACI, *transmembrane activator and CAML interactor*

Antecedentes

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) fue descrita en 1953¹ el término comprende diversos trastornos de deficiencia de anticuerpos. La IDCV es el grupo más grande de inmunodeficiencias primarias sintomáticas, con una incidencia de 1:10 000 y 1:50 000. No hay predisposición según el sexo ni 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, donde el diagnóstico se define por la severa reducción de al menos dos tipos de inmunoglobulinas, la mala respuesta a la vacunación, el inicio de manifestaciones después del segundo año de vida y la exclusión de diagnóstico diferencial definido.²

La IDCV se caracteriza principalmente por infecciones recurrentes del tracto respiratorio: neu-

monías, bronquitis, sinusitis y otitis media, principalmente, causadas por patógenos encapsulados, mayoritariamente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Las complicaciones derivadas de las neumonías de repetición, como la fibrosis pulmonar y las bronquiectasias, constituyen la principal causa de morbilidad de los pacientes al comprometer la función respiratoria. Las infecciones que afectan al intestino y causan diarrea persistente se deben principalmente a bacterias (*Campylobacter spp.* y *Salmonella spp.*) y, con menos frecuencia, a virus o parásitos (*Giardia enteritis*). Rara vez, las infecciones se localizan en el tracto urinario (*Ureplasma spp.*), articulaciones (*Mycoplasma spp.*) o sistema nervioso (virus de la varicela Zóster).³

Los procesos autoinmunitarios están presentes en 25 a 50 % de los pacientes con IDCV. Los más frecuen-

tes son las citopenias autoinmunitarias (trombocitopenia, anemia hemolítica y neutropenia).⁴ Un 10 % de los pacientes tiene anticuerpos anti-IgA.⁵ Otras complicaciones clínicas menos prevalentes son la anemia perniciosa y las hepatitis o tiroiditis autoinmunitarias. Menos comúnmente, los pacientes con IDCV presentan vitíligo, vasculitis, psoriasis, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren. Además, los pacientes con IDCV y enteropatía pueden presentar manifestaciones similares a las de la enfermedad celiaca, cuya relación con la deficiencia selectiva de IgA está bien caracterizada.⁶

Los procesos inflamatorios que provocan malabsorción y afección gastrointestinal (microvellosidades intestinales atrofiadas, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y gastritis atrófica) son, después de las infecciones, la segunda causa de diarrea persistente en los pacientes con IDCV. Además, la enfermedad granulomatosa afecta a entre 8 y 22 % de los pacientes con IDCV y representa uno de los factores de morbilidad más importantes;⁶ su etiología es desconocida y la localización de los granulomas es multisistémica, aunque en la IDCV es más común en pulmón, órganos linfoides o bazo. En más de 50 % de los casos con IDCV y enfermedad granulomatosa, esta coexiste con complicaciones autoinmunitarias, sobre todo anemia hemolítica. Las hiperplasias linfoides se asocian, en muchos casos, a infiltración granulomatosa. En ausencia de granulomas, las hiperplasias linfoides son de origen reactivo (asociadas a procesos infecciosos o inflamatorios) o desconocido (idiopáticas). Las linfadenopatías a nivel cervical y abdominal son las más comunes. Un 30 % de los pacientes presenta esplenomegalia.^{6,7}

El riesgo de desarrollar neoplasia es significativamente superior en los pacientes con IDCV. Los linfomas no Hodgkin de estirpe B, entre los tumores hematológicos, y el carcinoma gástrico, entre los tumores sólidos, son las entidades más comunes en pacientes con IDCV. La mayor propensión a padecer neoplasia podría tener su origen en la interacción de diversos factores, como la estimulación antigénica crónica debida a las infecciones, el fallo en la regulación inmune y el contexto genético.³

Epidemiología y criterios diagnósticos de IDCV

La IDCV afecta por igual a hombres y mujeres, con una prevalencia estimada entre 5 y 100 por millón.⁸ Ocupa el segundo lugar después de la deficiencia selectiva de IgA entre las inmunodeficiencias humo-

rales.^{9,10} Un problema importante en la epidemiología de la IDCV está relacionado con el retraso en el diagnóstico. De hecho, la heterogeneidad de la presentación de la IDCV comparte el rasgo común de infecciones respiratorias recurrentes, las cuales son tratadas por los médicos de atención primaria hasta que la frecuencia aumenta o se produce un evento centinela, lo que lleva a una mayor investigación.^{11,12} En consecuencia, los retrasos en el diagnóstico no son infrecuentes. Estas observaciones apoyan claramente el papel fundamental de un alto índice de sospecha clínica en la evaluación de la IDCV, mientras que los sistemas de puntuación propuestos son herramientas útiles cuando se sospecha un caso.^{13,14}

Una vez que se sospecha un caso, la evaluación comienza con un historial detallado del paciente en busca de factores de riesgo relacionados con causas secundarias de inmunosupresión, como medicamentos o neoplasias malignas. Cuando la presentación es compatible con una inmunodeficiencia humoral, la evaluación inicial es seguida por un cribado de laboratorio apropiado (Cuadro 1). Cuando se reducen los niveles de inmunoglobulina (Ig), está indicada una evaluación adicional para descartar causas secundarias de hipogammaglobulinemia.¹⁵

Los criterios para un diagnóstico posible o probable de IDCV se establecieron mediante declaraciones de consenso internacional y requieren la demostración, cuando sea posible, de la producción alterada de anticuerpos específicos (Cuadro 2).¹⁶ Dentro de estos criterios, una vez que se sospecha una IDCV, las guías de práctica actuales recomiendan la exclusión de los trastornos que posiblemente imiten la IDCV y considerar la genotipificación de las causas monogénicas conocidas de inmunodeficiencia.¹⁴

Inmunopatología de la IDCV

El sistema inmunológico de los pacientes con IDCV ha sido investigado en numerosos estudios, que describen tanto anomalías fenotípicas como funcionales en la respuesta adaptativa y, más recientemente, también en la respuesta innata. Sin embargo, la distribución desigual de estos defectos en las diferentes cohortes de pacientes con IDCV han impedido entender completamente todas las causas inmunopatogénicas que llevan a una IDCV. Basados en los defectos más comunes en las células B se han introducido varias clasificaciones.³

Cuadro 1. Pruebas sugeridas para la detección de inmunodeficiencias primarias¹⁴

Hemograma completo con diferencial manual
Panel metabólico completo (incluidos marcadores de glucosa y lípidos)
Cálcio sérico y análisis de orina
IgG, IgA, IgM e IgE cuantitativas
Serología para identificar virus de la inmunodeficiencia humana, pruebas adicionales (en casos seleccionados)
Citometría de flujo cuantitativa para poblaciones y subpoblaciones de células T y B
Complemento CH50

El número total de células B periféricas se reduce ligeramente en aproximadamente 40 a 50 % de los pacientes con IDCV.³ En algunos pacientes, se informan números elevados de células B, a menudo asociados a infiltración de órganos linfoides policlonales y autoinmunidad.¹⁷ Solo en aproximadamente 10 % de los pacientes con IDCV, las células B se reducen drásticamente o están ausentes.³

A nivel celular, la hipogammaglobulinemia y las respuestas de anticuerpos específicos defectuosos se corresponden con la diferenciación alterada de las células B terminales en células B de memoria y células plasmáticas. El agotamiento de las células plasmáticas en los órganos linfoides (tejido linfático asociado al intestino, ganglios linfáticos, médula ósea) se ha demostrado en varios estudios.^{18,19} Además, las células B de memoria con cambio de clase se reducen en 80 a 90 % de los pacientes con IDCV.^{20,21}

La clasificación de Freiburg distingue tres grupos de pacientes con IDCV²² en función del porcen-

taje de células B de memoria conmutada y la expansión de las llamadas células B CD21^{bajo} activada. La clasificación de París distingue tres subgrupos de IDCV,²¹ según la reducción de las células B de memoria total frente a las células B con mutación somática. En 2008, un ensayo multicéntrico europeo combinó ambos sistemas de clasificación y propuso la clasificación EUROclass.¹⁷

En el fenotipo de la célula B se ha usado la expresión de CD19, IgD/IgM, CD27, CD21 y CD38; los pacientes con más de 1 % de células B circulantes (B+, > 90 % de todos los pacientes) se distinguieron de aquellos con menos de 1 % (B-, < 10 % de todos los pacientes). El grupo B+ se dividió en pacientes con porcentajes normales o reducidos de células B de memoria conmutada (smB+, > 2 % del total de células B; smB-, < 2 % del total de células B). Se establecieron otros subgrupos dependiendo de la expansión de las células B CD21^{bajo} o las células B transicionales. El ensayo EUROclass confirmó la asociación clínica y un porcentaje reducido de las células

Cuadro 2. Criterios de laboratorio establecidos para el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable¹⁶

Anormalidades en la concentración sérica de inmunoglobulinas	Probabilidad
Disminución significativa en IgA e IgG	Probable
Disminución significativa en IgA, IgM e IgG	Posible
Criterios diagnósticos adicionales	Procedimiento diagnóstico
Inicio de inmunodeficiencia más de 2 años de edad	Historia
Baja producción de anticuerpos por vacunación	Difteria, tétanos pre/posvacunación
Baja producción de anticuerpos a polisacáridos	Isohemaglutininas en suero, títulos de pneumococcal pre/posvacunación

B de memoria con cambio de isotipo A, así como un aumento en el porcentaje de células B CD21^{bajo}, con esplenomegalia y enfermedad granulomatosa y reveló por primera vez una expansión de las células B transicionales en pacientes con linfadenopatía.¹⁷

Manifestaciones clínicas más comunes asociadas a autoinmunidad en pacientes con IDCV

En la IDCV, hasta 25 % de los pacientes presenta manifestaciones autoinmunitarias. Dada la frecuencia y la aparición temprana en algunos pacientes con IDCV, la desregulación de las enfermedades autoinmunitarias parece ser una parte integral de la inmunodeficiencia. Las citopenias autoinmunitarias, que con mayor frecuencia afectan a los eritrocitos y a las plaquetas, constituyen más de 50 % de estos pacientes. Algunos pacientes se presentan como pacientes con síndrome linfoproliferativo. Curiosamente, en la mayoría de los pacientes con citopenias autoinmunitarias, el examen inmunológico revela una homeostasia de células B y T defectuosa.²³ Estos cambios fenotípicos están asociados a una señalización defectuosa a través del receptor de antígeno, que bien puede ser un factor de riesgo potencial para la tolerancia inmunitaria alterada. Algunos de los defectos genéticos asociados a IDCV se han rela-

cionado con mayor frecuencia con manifestaciones autoinmunitarias.²⁴ En conclusión, la autoinmunidad en IDCV ofrece oportunidades para comprender los mecanismos generales de la autoinmunidad humana. En la Figura 1 se indica, en porcentajes, la prevalencia las manifestaciones más comunes en IDCV.

Enfermedad hematológica autoinmunitaria

La autoinmunidad en IDCV se manifiesta más comúnmente como citopenia autoinmunitaria, que ocurre en 4 a 20 % de los pacientes, generalmente con púrpura trombocitopénica autoinmunitaria y, a veces, con anemia hemolítica autoinmunitaria, que generalmente ocurre de forma aislada, pero también ocasionalmente, consecutivamente o al mismo tiempo que el síndrome de Evans (Cuadro 3).^{25,26} La autoinmunidad también puede ser la primera manifestación del defecto inmunológico en un paciente que nunca había tenido una infección significativa.²⁴ En un estudio, sujetos con IDCV y púrpura trombocitopénica inmunitaria o síndrome de Evans tendían a ser más jóvenes que quienes desarrollaron anemia hemolítica autoinmunitaria.²⁷ La neutropenia autoinmunitaria también ocurre en IDCV, pero es más rara que la púrpura trombocitopénica o anemia hemolítica autoinmunitarias y puede ser un evento único o crónico.

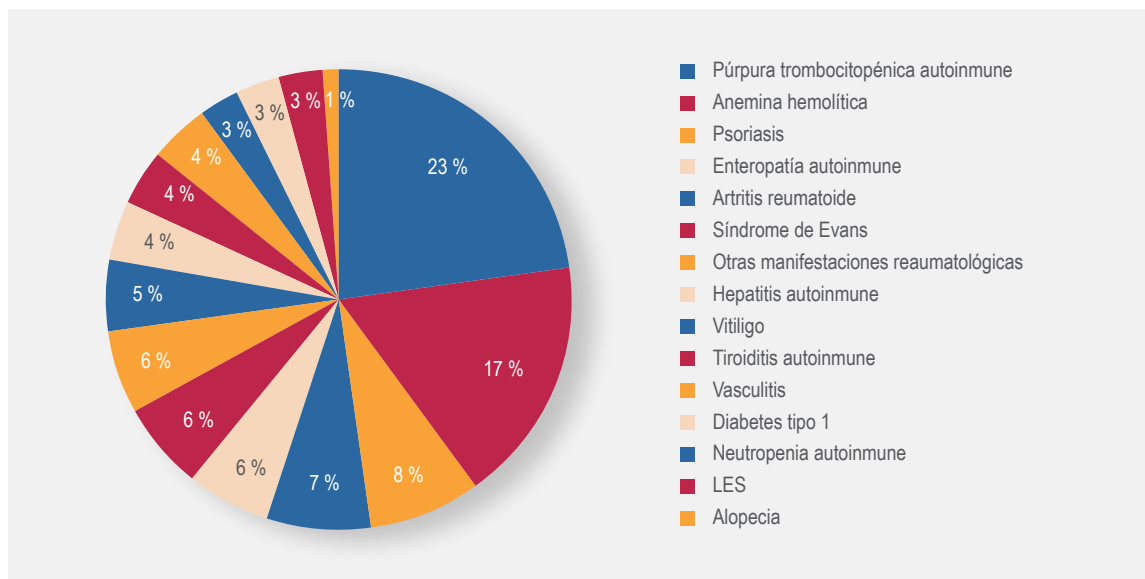


Figura 1. Manifestaciones autoinmunitarias en IDCV, cohorte de USIDNET (16), n = 351/990 pacientes con IDCV.

En una serie de casos con sede en el Hospital Monte Sinaí, de Estados Unidos, que incluyó a 473 pacientes, se informó púrpura trombocitopénica autoinmunitaria en 14 %, anemia hemolítica autoinmunitaria en 7 %, síndrome de Evans en 4 % y neutropenia autoinmunitaria en menos de 1 %.²⁸ Dentro de los USIDNET Registry, los pacientes con citopenia autoinmunitaria tenían significativamente más probabilidades de tener una o más complicaciones no infecciosas asociadas a IDCV, entre ellas linfoproliferación, enfermedad granulomatosa, linfomas, enfermedad hepática, pulmón intersticial o enteropatía.²⁵

El diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria incluye marcadores de laboratorio de hemólisis: reticulocitosis, niveles bajos de haptoglobina sérica, lactatodeshidrogenasa elevada y niveles elevados de bilirrubina indirecta. Una prueba de Coombs positiva puede ayudar a confirmar un diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria.

La mayoría de las neutropenias autoinmunitarias se asocian a médula normal y la patogenia es atribuible a la destrucción mediada por anticuerpos o secuestro. Es probable que los sujetos con IDCV con citopenias autoinmunitarias tengan un número significativamente reducido de células B de memoria con cambio de isotipo en sangre periférica y una mayor proporción de células B CD21^{bajo}.²⁷ Se han encontrado células B CD21^{bajo} en otros estados autoinmunitarios y tienen características únicas; se ha reportado que estas células tienen un receptor de células B no mutado, capaz de producir IgM y potencialmente autorreactivo.²³

Enfermedad reumatológica autoinmunitaria

La asociación entre IDCV y enfermedades reumatológicas se ha informado en numerosos casos.²⁹ Estos trastornos incluyen con mayor frecuencia artritis crónica inflamatoria juvenil y del adulto, que conduce a afección de pocas o varias articulaciones, comúnmente de rodillas, tobillos y manos, y puede provocar la destrucción de estas. Se ha informado con menos frecuencia lupus eritematoso sistémico, síndrome de Raynaud, vasculitis, trastorno del tejido conectivo mixto, miositis inflamatoria, enfermedad de Behçet y síndrome de Sjögren.^{30,31}

Un análisis retrospectivo de 870 pacientes adultos y pediátricos dentro del registro de USIDNET indicó que un tercio de los pacientes con afecciones

Cuadro 3. Citopenias autoinmunitarias asociadas a inmunodeficiencia común variable ²⁵

Tipos de citopenias autoinmunitarias	Registro USIDNET (n = 990)	
	n	%
Síndrome de Evans	16	1.6
Púrpura trombocitopenia inmunitaria	73	7.4
Anemia hemolítica	56	5.1
Neutropenia autoinmunitaria	10	1

reumatológicas tuvieron complicaciones inflamatorias adicionales y malignidad.²⁹ Algunas cohortes informaron pacientes con IDCV con enfermedades reumatológicas y con niveles basales de IgG ligeramente más altos, formación de autoanticuerpos y antecedentes familiares de autoinmunidad. Sin embargo, dada la rareza de estas manifestaciones, el mecanismo exacto sigue siendo desconocido,³² aunque es probable que estén involucradas células B autorreactivas.³³

Enfermedad pulmonar autoinmunitaria

Las infecciones son las complicaciones pulmonares más comunes en la IDCV, pero varias formas de enfermedad pulmonar inflamatoria ocurren en 30 a 60 % de los pacientes con IDCV,²³ entre ellas enfermedad pulmonar intersticial, que contribuye a la morbilidad y mortalidad.³⁴ No está clara la incidencia real de las enfermedades pulmonares autoinmunitarias, las cuales comúnmente se asocian a evidencia de inmunodeficiencia sistémica y desregulación, incluidas citopenias previas, linfadenopatía y esplenomegalia.³⁵ Las biopsias pulmonares demuestran patología linfoproliferativa benigna, que incluye bronquiolititis folicular, neumonitis intersticial linfocítica e hiperplasia linfoide nodular.³⁶ La inflamación linfocítica y granulomatosa en el pulmón, así como otras patologías pulmonares en IDCV, requieren biopsia para su diagnóstico.³⁷

Enfermedad gastrointestinal autoinmunitaria

El tejido linfoide asociado al intestino es el órgano linfoide más grande del cuerpo, con interfaz con el universo microbiano. Las condiciones inflamatorias gastrointestinales son comunes en IDCV y pueden

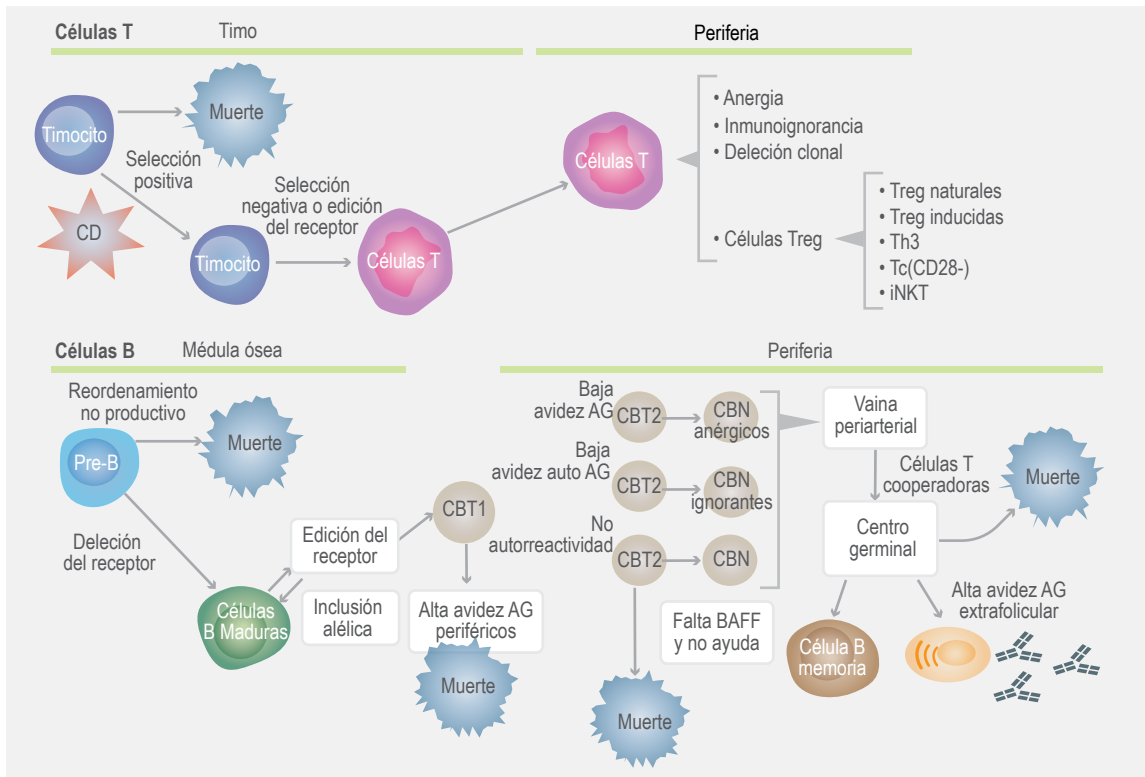


Figura 2. Fallas en la tolerancia central y periférica que llevan a procesos autoinmunitarios. Los timocitos reconocen los antígenos propios presentados en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), las cuales son expresadas por células dendríticas interdigitadas ubicadas en la región corticomedular del timo. En la selección positiva, los linfocitos que reconocen con moderada afinidad los péptidos propios llegan a su fase final de maduración. Los timocitos que no forman un receptor apto para el reconocimiento antigénico mueren por apoptosis. Entre los linfocitos que sobreviven al proceso, hay una población que reacciona fuertemente ante los antígenos propios, la cual debe ser eliminada o modificada. Una vez identificados los linfocitos, existen dos alternativas: eliminación por apoptosis, mecanismo conocido como selección negativa; o disminución de la afinidad del receptor, también denominada edición del receptor. Se han identificado mecanismos adicionales de control que actúan en los órganos periféricos (tolerancia periférica). Entre los mecanismos involucrados en la tolerancia periférica se encuentran la anergia, la inmunoinjencia, la delección clonal periférica y las células T reguladoras. En sus etapas iniciales, el desarrollo de los linfocitos B ocurre en la médula. En el paso de linfocito pre-B a linfocito B inmaduro ocurre la recombinación somática, que reemplazará la cadena ligera del pre-BCR. En este punto, con el BCR completo, los linfocitos con alta avidez por autoantígenos son eliminados por delección clonal central y los que presentan moderada avidez experimentan edición del receptor. Otro fenómeno es la "inclusión alélica", que se refiere a que 50 % de las células B expresan dos o más cadenas livianas diferentes, en contraposición al concepto de "exclusión alélica", que postula que un linfocito maduro expresa solo una forma de cadena liviana y una forma de cadena pesada en su receptor, esto es, que las dos cadenas livianas que conforman el BCR son iguales. La inclusión alélica explica por qué un número importante de linfocitos autorreactivos escapa a la edición del receptor entran en los órganos periféricos. El 10 % de los linfocitos generados en la médula ósea sobreviven, migran al bazo como células B transicionales 1. Ahí, las células B transicionales que presentan avidez moderada o alta por autoantígenos son eliminadas; aquellas con avidez baja o muy baja entran en anergia o ignorancia. Las células BT2 anérgicas pueden revertir esta condición si son expuestas a fuertes dosis de BAFF, dosis altas de antígeno o estimulación fuerte de células T. Si lo anterior ocurre, estas células anérgicas sobreviven y se dirigen a los centros germinales junto con las células B ignorantes. La falla en el mecanismo de anergia ha sido implicada en la aparición de enfermedades autoinmunitarias. CD = células dendríticas, CBT = células B transicionales, CBN = células B *naïve*.

ocurrir en el estómago, intestino delgado y grueso. En el estómago se manifiesta la gastritis atrófica, que se asemeja a la gastritis autoinmunitaria, se presenta en la IDCV y puede llevar al desarrollo de anemia perniciosa, sin células antiparietales demostrables.²³

En el intestino delgado y colon, por razones poco claras, la enteropatía crónica puede acompañarse de autoinmunidad, hiperplasia linfoide y esplenomegalia en IDCV.³⁸ El síntoma gastrointestinal más frecuente es diarrea transitoria o persistente con pérdida de peso, comúnmente debido a *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Salmonella spp.*, citomegalovirus, *Campylobacter jejuni* o norovirus.³⁹ El problema crónico en la IDCV es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal semejante a enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, que conduce a pérdida de peso, pérdida crónica de sangre, dolor abdominal y malabsorción. La enfermedad similar a la enfermedad inflamatoria intestinal se manifiesta típicamente después de que se ha realizado el diagnóstico de IDCV, pero también puede ser la condición de presentación.⁴⁰

Enfermedad dermatológica autoinmunitaria

Los reportes de casos de afectación dermatológica en IDCV incluyen alopecia total, liquen plano, psoriasis y vitiligo.^{23,41} Como se mencionó anteriormente, los granulomas se encuentran con mayor frecuencia en los pulmones y el tejido linfoide, pero también pueden encontrarse en la piel, donde pueden ser la manifestación clínica de presentación de la IDCV.⁴² La evaluación dermatológica de rutina permitirá el diagnóstico oportuno y el tratamiento.

Enfermedad hepática

Las enfermedades hepáticas no infecciosas asociadas a IDCV incluyen enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria e hiperplasia nodular regenerativa, las cuales pueden llevar a colestasis crónica e hipertensión portal de difícil manejo. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar fatiga, náuseas, vómitos, ictericia, ascitis o hepatoesplenomegalia y se ha encontrado que tienen problemas de várices esofágicas. Las evaluaciones de laboratorio demuestran elevaciones persistentes de la fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas, con o sin aumentos significativos de bilirrubina. La histopatología demuestra inflamación portal y lobulillar ines-

pecífica, hepatitis de interfaz, infiltración de linfocitos, granulomas, fibrosis, esteatosis macrovesicular y neogénesis de los conductos biliares.⁴³

Defectos inmunológicos que provocan fallas en la tolerancia inmunológica

La distinción esencial entre autoantígeno y no autoantígeno se logra mediante mecanismos centrales y periféricos de tolerancia. Cuando estos mecanismos de tolerancia fallan, las manifestaciones pueden ocurrir, como lo ilustran ciertos trastornos. La selección central se basa en la fuerza de la afinidad de unión del antígeno a los receptores recién reordenados presentados en el timo y médula ósea, respectivamente. Por lo tanto, las mutaciones que afectan sin anular la recombinación de receptores de antígenos y las mutaciones que alteran la fuerza de señalización, especialmente del TCR, están a menudo asociadas a manifestaciones autoinmunitarias (Figura 2).⁴⁴

En cuanto a las células B, el BCR autorreactivo con alta afinidad se modifica primero mediante la edición del receptor en médula ósea; si el BCR permanece autorreactivo, se induce apoptosis. La segunda ronda de selección tiene lugar en el centro germinal, después de la hipermutación somática. La tolerancia central no puede controlar totalmente la autorreactividad, por lo que se liberan clones de células T y células B para permitir un amplio repertorio inmunológico; por lo tanto, los mecanismos de tolerancia periférica son importantes para evitar las manifestaciones autoinmunitarias⁴⁵ (Figura 2).

Los trastornos de la apoptosis, en los cuales están afectadas las vías del ligando Fas-Fas o de la caspasa, ocasionan enfermedades autoinmunitarias graves, citopenia y linfoproliferación debido a la supervivencia de clones autorreactivos en la periferia.⁴⁶ Una clave reguladora de la tolerancia periférica son naturalmente las células T reguladoras (Treg), que mantienen la homeostasis inmunológica por vía celular por medio de la proteína CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*) y factores solubles, incluida la interleucina 10 y TGF β (*transforming growth factor- β*).⁴⁷ Además de las células Treg naturales y las inducibles, han sido identificados subconjuntos de células Treg y células B reguladoras.⁴⁸ El papel fundamental de las células Treg en la tolerancia ha sido ilustrada en pacientes con IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*), debido a mutaciones en FOXP3.⁴⁹

Cuadro 4. Defectos monogénicos en pacientes con un fenotipo de inmunodeficiencia común variable y manifestaciones autoinmunitarias⁴⁵

Proteína (gen)	Función	Fenotipo inmunológico	Manifestaciones autoinmunitarias	Edad de inicio de síntomas
CTLA4 (<i>CTLA4</i>)	Transmite señales inhibitorias a las células T	↓ Ig, incremento de las células B CD21 ^{bajo} ; disregulación de las células Treg	Psoriasis, EA, TA, AHA, PTI, artritis, EPI, Sm	Niños y adultos
LBRA (<i>LRBA</i>)	Trafico de vesículas, autofagia y supervivencia celular	↓ IgG, IgA, defectos en la diferenciación de la células B y células plasmáticas. Disminución de la proliferación de la célula T, defectos en las célula IT de memoria, folicular y Treg; incremento de apoptosis	EA, AHA, PTI, TA, miastenia <i>gravis</i> , IPEX <i>like</i> , EPI, DHC, granuloma cerebral	Usualmente < 4 años
PI3Kδ p110 (<i>PIK3CD</i>) APDS1	Crecimiento celular, proliferación, movilidad y supervivencia celular. Generación de segundos mensajeros PIP3	↓IgM, ↓IgG2, linfopenia, incremento células B transicionales, incremento de apoptosis de células T, reducida producción de citocinas	AHA, TA, GN, EPI, Sm	Primera infancia, rara vez en adulto
PI3Kδ p85 (<i>PIK3R1</i>) APDS2	Crecimiento celular, proliferación, movilidad y supervivencia celular. Generación de segundos mensajeros PIP3	↓IgG, IgM normal a alto, defectos de proliferación de células B y T. ↓Células B naïve, ↓Células NK, neutropenia	EA, EPI, LP	Primera infancia, rara vez en adulto
NF-κB1 (<i>NFKB1</i>)	p105/p50, ensambla varias combinaciones para permitir transcripción de genes mediados por NF-κB	↓IgG, IgM e IgA	EA, TA, PTI, AHA, NA, EPI, alopecia, Sm	Desde la infancia hasta adultos mayores
NF-κB2 (<i>NFKB2</i>)	p100/p52, ensambla varias combinaciones para permitir transcripción de genes mediados por NF-κB.	↓IgG, IgM e IgA; ↓Células B de memoria y células plasmáticas; incremento en la relación CD4/CD8; reducción de las células NK y toxicidad	Alopecia, PTI, inflamación SNC	Niños
PLCγ2 (<i>PLCG2</i>) PLAID	Convierte PIP2 en IP3, el cual se une a receptores localizados en el retículo endoplasmático	↓IgM e IgA, reducida células B de memoria, reducción en células NK, ANA+	TA, urticaria al frío, vitiligo, artritis, GD	Niños y adultos
PKCδ (<i>PKCD</i>)	Control en la proliferación celular y apoptosis	↓IgG, IgM e IgA, disminución de células B de memoria, incremento de células B CD21 ^{bajo}	LES, GN, artritis, alopecia, AHA, vasculitis SNC, TA, LPR	Niños

Continúa en la siguiente página...

... Viene de la página anterior

STAT3 GOF (APRF)	Mediador en la expresión de diversos genes en respuesta a determinados estímulos celulares. Función importante en multitud de procesos celulares	↓IgG, IgM e IgA, defectos en la diferenciación de la célula B, Incremento en las DNT, disminución de las células Th17, Treg y NK	DMID, PTI, AHA, NA, EPI, uveítis, enfermedad por micobacterias, alergias, leucemias, eosinofilia	Niños y jóvenes
TACI (TNFRSF13B)	Se une a APRIL y BAFF, para supervivencia y diferenciación de células B	↓IgG, IgM e IgA, reducidas células B de memoria, reducidas células T <i>naïve</i>	AHA, PTI, EPI, EA, LP, EG	Niños y adultos
ICOS (ICOS)	Molécula coestimuladora importante para la secreción de IL-10 y la diferenciación terminal de la célula B	↓IgG, IgM e IgA, reducida células B de memoria, Las células T no expresan ICOS después de activarlas	EA, varias citopenias autoinmunitarias, artritis	niños y adultos

EA = enteropatía autoinmunitaria, AHA = anemia hemolítica autoinmunitaria, NA = neutropenia autoinmunitaria, TA = tiroiditis autoinmunitaria, APDS = síndrome de PI3K activado, DNT = células T dobles negativas (CD4⁻, CD8⁻), EG = enfermedad granulomatosa, DHC = deficiencia en la hormona del crecimiento, GN = glomerulonefritis, DMID = diabetes mellitas insulino dependiente, Ig = inmunoglobulina, EPI = enfermedad pulmonar intersticial, PTI = púrpura trombocitopenia idiopática, LP = linfoproliferación, LAD = linfadenopatías, SNC = sistema nervioso central, PLAID = fosfolipasa C gamma-2 asociada a deficiencia de anticuerpos y desregularización inmunitaria, Sm = esplenomegalia, ↓ Baja concentración.

Varios grupos han encontrado defectos en las células Treg, tanto en número como en función, en pacientes con IDCV, particularmente en aquellos con autoinmunidad.^{50,51} Se han identificado dos defectos moleculares que afectan la función de las células Treg: la haploinsuficiencia de CTLA-4, un receptor que actúa como regulador negativo en las células Treg y la deficiencia de CTLA-4, que deteriora la función de estas células y lleva a procesos de autoinmunidad sistémica severa con progresiva hipogammaglobulinemia.⁵² La deficiencia de la proteína LRBA causa un síndrome similar a IDCV con autoinmunidad.⁵³ Recientemente, Lo *et al.* vinculó ambas formas de inmunodeficiencia porque LRBA participa en el tráfico vesicular y en el reciclaje de receptores como CTLA-4 en las células T.⁵⁴

Las vías de señalización intracelular son esenciales para varios procesos que incluyen activación celular, diferenciación, supervivencia y apoptosis. La adecuada señalización del TCR es necesaria para la selección tímica de las células T. La señalización defectuosa del TCR se ha observado en pacientes con IDCV en varios estudios,⁵⁵ pero hasta ahora no se ha establecido un vínculo formal con los procesos autoinmunitarios. Por el contrario, varias señales deficientes en las células B se han asociado a procesos autoinmunitarios similares a IDCV. La pri-

mera en ser reportada fue la aparición de autoinmunidad en pacientes con defectos moleculares del complejo correceptor BCR, incluidos CD19 y CD81.^{56,57} De la intrincada interacción entre varias señales durante la activación de los linfocitos, dos importantes vías de señalización genéticamente afectadas en los pacientes son las moléculas PI3K (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-kinase*) y NF-κB (*nuclear factor kappa B*). PI3K pertenece a una familia de diferentes clases de enzimas activadoras y reguladoras, que permiten segundos mensajeros en las células inmunes especialmente importante para su longevidad. Mutaciones en ganancia de función o pérdida de función en los componentes reguladores de PI3K causan inmunodeficiencia con hipogammaglobulinemia, células T senescentes, linfoproliferación y autoinmunidad.^{58,59}

A través de una cascada de eventos de fosforilación, la señalización de NF-κB se inicia mediante la formación de heterotrímeros entre BCL10 (*B-cell lymphoma*), MALT1 (*mucosa associated lymphoid tissue lymphoma-translocation gene*) y CARD11 (*caspase recruit domain protein*) en linfocitos. Defectos monogénicos en los componentes de la vías de señalización NF-κB a menudo se presentan tempranamente y como una inmunodeficiencia combinada; hasta ahora se han descrito principalmente manifes-

Cuadro 5. Tratamiento para pacientes con inmunodeficiencia común variable y manifestaciones autoinmunitarias²³

	Autoinmunidad	Tratamiento
Hematológicas	• Púrpura trombocitopenia idiopática • Anemia hemolítica autoinmunitaria • Neutropenia autoinmunitaria	• Corticosteroides • Altas dosis de inmunoglobulina • Receptor de la trombopoyetina • Sirolimus • Espectomía • Rituximab
Reumatológicas	• Lupus eritematoso sistémico • Síndrome de Sjögren • Artritis reumatoide • Vasculitis	• Metrotexate • Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) • Micofenolato de mofetilo • Ciclofosfamida • Rituximab • Infliximab • Abatacept
Pulmonares	• Enfermedad intersticial linfocítica pulmonar • Enfermedad granulomatosa	• Corticosteroides • Ciclofosfamida • Ciclosporina • Azatioprina • Rituximab • Infliximab • Micofenolato de mofetilo
Gastrointestinales	• Enfermedad inflamatoria intestinal • Aplanamiento de las vellosidades intestinales • Hiperplasia nodular linfocítica • Cirrosis • Hepatitis • Anemia perniciosa • Gastritis atrófica	• Corticosteroides • Antibióticos 6-MP • Azatioprina • Ciclosporina • Adalimumab • Entanercept • Infliximab • Rituximab • Vedolizumab
Dermatológicas	• Alopecia • Eccema • Vitiligo • Psoriasis • Liquen plano granulomatoso	• Emolientes • Esteroides tópicos • Rituximab

taciones inflamatorias y enteropatías.⁴⁵ Por el contrario, los defectos en las subunidades NF- κ B1 y NF- κ B2, descubiertos recientemente en casos familiares de IDCV, están claramente asociados a diferentes formas de manifestaciones autoinmunitarias.^{60,61}

Por otra parte, mutaciones que afectan a la proteína ICOS (*inducible T-cell coestimulator*) están relacionadas con defectos en la vía de NF- κ B, ya que los receptores de ICOS activan a NF- κ B, activación

esencial para la diferenciación terminal de las células B y la tolerancia inmune.⁶² Ambas deficiencias de ICOS y NF- κ B resultan en un fenotipo parecido a IDCV con manifestaciones autoinmunitarias.⁶³

Una mutación en PLC γ 2 (*1-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma 2*) conduce a un síndrome con urticaria por frío, hipogammaglobulinemia y autoinmunidad, posiblemente debido a que la señal PLC γ 2 está constantemente

activa.⁶⁴ En forma similar, los defectos homocigotos en PKC δ (*protein kinase C delta*) causan procesos autoinmunitarios acompañados de deficiencia de anticuerpos en algunos pacientes, debido a pérdida de un regulador negativo de activación de células B, defectos en la señalización a través del BCR, disminución del calcio intracelular e internalización del complejo del BCR.⁶⁵

El deterioro de la señalización intracelular de los linfocitos puede interferir con la activación y selección, que se manifiesta en autoinmunidad e inmunodeficiencia. Además, la activación y selección de linfocitos está controlada por las citocinas y la inducción de los STAT (*signal transducer and activator of transcription*), que desempeñan funciones específicas en la supervivencia y diferenciación de los linfocitos. Recientemente, mutaciones de ganancia de función en STAT1 y STAT3 se asociaron a manifestaciones clínicas de inmunodeficiencias, hipogammaglobulinemia y disregulación inmunológica. Aunque la candidiasis mucocutánea crónica se manifiesta en mutaciones de ganancia de función en STAT1 y se asocia a alteración de la inmunidad de las células Th17, el fenotipo es similar a IPEX, con hipogammaglobulinemia en algunos pacientes a pesar del conteo y función normales de las células Treg.⁶⁶ Respecto a las mutaciones heterocigotas de ganancia de función en STAT3, se ha visto que 50 % de estos pacientes tiene hipogammaglobulinemia y en casi todos existe autoinmunidad multiorgánica secundaria a una reducción de la función de las células Treg.⁶⁷

Un defecto monogénico que se describió en pacientes con IDCV y que tiene manifestaciones autoinmunitarias fue la deficiencia de la proteína TACI (*transmembrane activator and CAML interactor*). Especialmente pacientes con mutaciones heterocigotas muestran mayor riesgo de autoinmunidad debido a una selección central y periférica alterada.⁶⁸ Curiosamente, la deficiencia completa de BAFF-R (*B-cell activating factor receptor*) no está asociada a enfermedades autoinmunitarias.⁶⁹ En el cuadro 4 se indican los defectos monogénicos en pacientes con un fenotipo de IDCV y manifestaciones autoinmunitarias.

Tratamiento para pacientes con IDCV y manifestaciones autoinmunitarias

Para el tratamiento de pacientes con IDCV y enfermedades autoinmunitarias se han utilizado agentes inmunosupresores amplios, incluidos los corticos-

teroides, metotrexato y azatioprina, entre otros, que pueden colocar a los pacientes, ya inmunodeficientes, con un riesgo aún mayor de infecciones. Para pacientes con IDCV y un defecto genéticamente indefinido, el uso de rituximab para citopenias autoinmunitarias en IDCV es uno de los tratamientos más eficaces y seguros. Su uso fue documentado por primera vez en 2004^{70,71} y su eficacia y seguridad están bien establecidas, especialmente para la púrpura trombocitopenia idiopática.⁷²

Si bien la eficacia de rituximab con citopenias autoinmunitarias puede deberse en parte a la disminución de células B y, como consecuencia, el agotamiento de los autoanticuerpos. Se cree que su éxito en pacientes con IDCV también se debe en parte a su efecto sobre las células T, destacando nuevamente la importancia de anomalías de células T en IDCV. Está documentado el riesgo potencial de linfopenia persistente de células B después del tratamiento con rituximab,⁷³ pero este riesgo se compensa con el continuo uso de terapia de reemplazo de inmunoglobulina.

En 2008, la Food and Drug Administration aprobó otras terapias que incluyen agonistas del receptor de trombopoyetina para el tratamiento de la trombocitopenia asociada a cirrosis, los cuales han demostrado éxito en el tratamiento de la trombocitopenia en IDCV y otras inmunodeficiencias.⁷⁴ Las lesiones inflamatorias y granulomatosas de los pulmones, hígado e intestino responden mal a la terapia de reemplazo de inmunoglobulina sola y, por lo tanto, a menudo requieren corticosteroides, eventualmente en combinación con inmunosupresores (ciclosporina A, azatioprina y otros).⁷⁵

En los últimos años, gracias a los recientes avances moleculares y hallazgos genéticos en la IDCV, se han aplicado enfoques más específicos que conducen a mejores resultados a través de la medicina de precisión. Un ejemplo sería el medicamento abatacept, una proteína compuesta por la región Fc de la IgG1 fusionada al dominio extracelular del receptor proteínico CTLA-4, que se ha utilizado para tratar enfermedades autoinmunitarias y que mostró resultados prometedores. El abatacept inhibe la activación de las células T, bloqueando selectivamente la unión específica de los receptores de CD89/CD86 de las células presentadoras de antígeno al CD28 de las células T. Para las deficiencias de CTLA y LRBA, abatacept ha demostrado buenos resultados.⁷⁶

Aún faltan ensayos prospectivos sobre la efectividad de los fármacos inmunosupresores en la IDCV. La esperanza de vida de los pacientes con IDCV ha mejorado considerablemente durante los últimos 30 años, desde los primeros 12 años hasta más de 50 años en la actualidad. La reducción de la supervivencia se asoció significativamente a la edad en el momento del diagnóstico, menor IgG basal, mayor IgM y menos células B periféricas. El riesgo de muerte fue 11 veces mayor para los pacientes con complicaciones no infecciosas como linfoma, hepatitis crónica, enfermedad pulmonar estructural, enfermedad gastrointestinal crónica y manifestaciones autoinmunitarias.²⁶ Por lo tanto, el desarrollo de mejores marcadores de diagnóstico sustitutos para la presencia y actividad de estas complicaciones secundarias, así como nuevos enfoques terapéuticos, son un desafío importante para los próximos años en la atención de los pacientes con IDCV. En el cuadro 5 se resumen las estrategias terapéuticas que en la actualidad se utilizan para el tratamiento de los pacientes con IDCV y manifestaciones autoinmunitarias.

Conclusión

Se sabe que la autoinmunidad es parte de los síntomas de presentación y del curso clínico de las IDCV. En algunos pacientes, las manifestaciones autoinmunitarias han sido la primera manifestación, especialmente las citopenias autoinmunitarias, por lo tanto, se aconseja la detección rutinaria de la concen-

tración de inmunoglobulinas en suero en pacientes que cursan con alguna citopenia autoinmunitaria. El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias es difícil en los pacientes con IDCV, en vista de que puede ser necesaria una inmunosupresión prolongada, indeseable en estos pacientes.

Estas condiciones plantean importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos para los médicos que atienden a estos pacientes. La causa genética de la IDCV sigue siendo desconocida en la inmensa mayoría de los pacientes; la secuenciación masiva ha proporcionado un nuevo enfoque para identificar las mutaciones en pacientes con IDCV. Se espera que, con la ayuda de los avances recientes en el diagnóstico genético, cambien los regímenes terapéuticos en las complicaciones autoinmunitarias, con el empleo de anticuerpos monoclonales específicos en las células inmunes, moléculas de bioingeniería dirigidas contra citocinas proinflamatorias, que mejoren o reemplacen gradualmente a las terapias inmunosupresoras convencionales.

Otras innovaciones, incluida la expansión de células Treg e, incluso, la alteración de la composición de la microflora de la mucosa (con bacterias comensales de bioingeniería) también están generando herramientas útiles para el tratamiento de la autoinmunidad en pacientes con IDCV. Los nuevos conocimientos pueden ayudar a comprender mejor las bases de los procesos autoinmunitarios en los pacientes con IDCV, lo cual servirá para atenderlos eficazmente.

Referencias

1. Janeway CA, Apter L, Glitman D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1953;66:200-202.
2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48. DOI: 10.1006/clim.1999.4725
3. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):1-11. DOI: 10.1186/ar4032
4. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):877-882. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.011
5. Horn J, Thon V, Bartonkova D, Salzer U, Warnatz K, Schlesier M, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol*. 2007;122:156-162. DOI: 10.1016/j.clim.2006.10.002
6. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet*. 2008;372(9637):956-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61199-X
7. Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is not CVID. Common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol*. 2011;111:47-107. DOI: 10.1016/B978-0-12-385991-4.00002-7

8. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med*. 2004;3(4):211-217. DOI: 10.1007/s10238-004-0027-2
9. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2005;94(5 Suppl 1):S1-S63. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61142-8
10. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 2000;120(2):225-231. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x
11. Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency overview. *Prim Care*. 2008;35(1):159-173. DOI: 10.1016/j.pop.2007.09.004
12. Mehra A, Sidi P, Doucette J, Estrella L, Rouvelas H, Cunningham-Rundles C. Subspecialty evaluation of chronically ill hospitalized patients with suspected immune defects. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2007;99(2):143-150. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60638-2
13. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):306-312. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03292.x
14. Deane S, Selmi C, Naguwa SM, Teuber SS, Gershwin ME. Common variable immunodeficiency: etiological and treatment issues. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(4):311-324. DOI: 10.1159/000226232
15. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(3):281-283. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60665-5
16. Conley ME. Diagnostic guidelines - An international consensus document. *Clin Immunol*. 1999;93(3):189. DOI: 10.1006/clim.1999.4798
17. 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: 10.1182/blood-2007-11-124545
18. Gomes-Ochtrop 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*. 2016;118(2):309-318. DOI: 10.1182/blood-2010-11-321695
19. Taubenheim N, von Hornung M, Durandy A, Warnatz K, Corcoran L, Peter H, et al. Defined blocks in terminal plasma cell differentiation of common variable immunodeficiency patients. *J Immunol*. 2005;175(8):5498-5503. DOI: 10.4049/jimmunol.175.8.5498
20. Agematsu K, Fututani T, Hokibara S, Kobayashi M, Takamoto M, Tsukada S, et al. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2002;103(1):34-42. DOI: 10.1006/clim.2001.5197
21. Piqueras B, Lavenue-Bobbled 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. DOI: 10.1023/a:1025373601374
22. Warnatz K, Denz A, Dräger 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: 10.1182/blood.v99.5.1544
23. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):454-460. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.014
24. Warnatz K, Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2012;3:210. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00210
25. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune cytopenias and associated conditions in CVID: a report From the USIDNET registry. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):28-34. DOI: 10.1007/s10875-017-0456-9
26. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2016;119(7):1650-1657. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945

27. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun.* 2005;25(1):57-62. DOI: 10.1016/j.jaut.2005.04.006
28. Guffroy A, Mourot-Cottet R, Gérard L, Gies V, Lagresle C, Pouliet A, et al. Neutropenia in patients with common variable immunodeficiency: a rare event associated with severe outcome. *J Clin Immunol.* 2017;37(7):715-726. DOI: 10.1007/s10875-017-0434-2
29. Gutiérrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R, Bingham CO. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):318-326. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.013
30. Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(5):323-329.
31. Ramírez-Vargas N, Arabin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, de la Luz-García-Cruz M, Terán-Juárez LM, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(3):235-240. DOI: 10.1016/j.aller.2013.01.007
32. Maglione PJ. Autoimmune and lymphoproliferative complications of common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):1-10. DOI: 10.1007/s11882-016-0597-6
33. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, Slowikowski K, Fonseka CY, Liu Y, et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature.* 2017;542(7639):110-114. DOI: 10.1038/nature20810
34. Maglione PJ, Overbey JR, Cunningham-Rundles C. Progression of CVID interstitial lung disease accompanies distinct pulmonary and laboratory findings. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):941-950. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.004
35. Ayubi E, Safiri S. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency: methodological issues. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;119(3):296. DOI: 10.1016/j.anai.2017.06.005
36. Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB, Strauchen JA, Cunningham-Rundles C. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):535-542. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.022
37. Picard C, Bobby-Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96-128. DOI: 10.1007/s10875-017-0464-9
38. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):7-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077
39. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(12):1800-1812. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3180cab60c
40. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):251-259. DOI: 10.1002/ibd.21376
41. Megna M, Pecoraro A, Balato N, Villani A, Crescenzi L, Balato A, et al. Psoriasis in a cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Br J Dermatol.* 2019;180(4):935-936. DOI: 10.1111/bjd.17408
42. Plana Pla A, Bassas-Vila J, Roure S, Ferrándiz C. Necrotizing and sarcoidal granulomas in the skin and synovial membrane, associated with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(4):379-382. DOI: 10.1111/ced.12543
43. Pollock G, Sharma A, Minuk GY. Autoimmune hepatitis in a patient with common variable immunodeficiency. *ACG Case Reports J.* 2020;7(11):e00467. DOI: 10.14309/crj.0000000000000467
44. Liston A, Enders A, Siggs OM. Unravelling the association of partial T-cell immunodeficiency and immune dysregulation. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(7):545-558. DOI: 10.1038/nri2336

45. van de Ven AAJM, Warnatz K. The autoimmune conundrum in common variable immunodeficiency disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(6):514-524. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000218
46. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, et al. Dominant interfering fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell*. 1995;81(6):935-946. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90013-6
47. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3 + regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(7):490-500. DOI: 10.1038/nri2785
48. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*. 2015;42(4):607-612. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.005
49. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20-21. DOI: 10.1038/83713
50. Arumugakani G, Wood PMD, Carter CRD. Frequency of treg cells is reduced in CVID patients with autoimmunity and splenomegaly and is associated with expanded CD21lo B lymphocytes. *J Clin Immunol*. 2010;30(2):292-300. DOI: 10.1007/s10875-009-9351-3
51. López-Herrera G, Segura-Méndez N, O'Farrell-Romanillos P, Núñez-Núñez M, Zárate-Hernández M, Mogica-Martínez D, et al. Low percentages of regulatory T cells in common variable immunodeficiency (CVID) patients with autoimmune diseases and its association with increased numbers of CD4 + CD45RO + T and CD21 low B cells. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(5):457-466. DOI: 10.1016/j.aller.2019.01.003
52. Schubert D, Bode C, Kenefeck 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: 10.1038/nm.3746
53. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarstro Q, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, Simon AK, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet*. 2012;90:986-1001. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.04.015
54. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349(6246):436-440. DOI: 10.1126/science.aaa1663
55. Aspalter RM, Eibl MM, Wolf HM. Defective T-cell activation caused by impairment of the TNF receptor 2 costimulatory pathway in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1193-200. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.07.004
56. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, van Noesel CJM, van Tol MJD, Woellner C, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1901-1912. DOI: 10.1056/NEJMoa051568
57. van Zelm MC, van Dongen JJM, van der Burg M, Smet J, Adams B, Mascart 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: 10.1172/JCI39748
58. Angulo I, Vadas O, Garçon F, Banham-Hall E, Plagnol V, Leahy TR, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013;342(6160):866-871. DOI: 10.1126/science.1243292
59. Deau M-C, 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: 10.1172/JCI75746
60. Fliegauf M, Bryant VL, Frede N, Slade C, Woon ST, Lehnert K, et al. Haploinsufficiency of the NF- κ B1 subunit p50 in common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2015;97(3):389-403. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.07.008
61. Lindsley AW, Qian Y, Valencia CA, Shah K, Zhang K, Assa'ad A. Combined immune deficiency in a patient with a novel NFKB2 mutation. *J Clin Immunol*. 2014;34(8):910-915. DOI: 10.1007/s10875-014-0095-3

62. Grimbacher B, Huttoff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Dräger R, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol.* 2003;4(3):261-268. DOI: 10.1038/ni902
63. Bogaert JA, 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: 10.1136/jmedgenet-2015-103690
64. 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
65. Belot A, Kasher PR, Trotter EW, Foray AP, Debaud AL, Rice GI, et al. Protein kinase C δ deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2161-2171. DOI: 10.1002/art.38008
66. Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, Hsu AP, Hackett M, Dorsey MJ, et al. Dominant gain-of-function STAT1 mutations in FOXP3 wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1611-1623. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.054
67. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood.* 2015;125(4):591-599. DOI: 10.1182/blood-2014-09-602763
68. Romberg N, Chamberlain N, Saadoun D, Gentile M, Kinnunen T, Ng YS, et al. CVID-associated TACI mutations affect autoreactive B cell selection and activation. *J Clin Invest.* 2013;123(10):4283-4293. DOI: 10.1172/JCI69854
69. Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, Fischer B, Gutenberger S, Bo 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: 10.1073/pnas.0903543106
70. Gereige JD, Maglione PJ. Current understanding and recent developments in common variable immunodeficiency associated autoimmunity. *Front Immunol.* 2019;10:2753. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02753
71. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(4):254-263. DOI: 10.1097/01.md.0000133624.65946.40
72. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Dechartres A, Berezne A, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol.* 2011;155(4):498-508. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08880.x
73. Kano G, Nakatani T, Yagi K, Sakamoto I, Imamura T. Complicated pathophysiology behind rituximab-induced persistent hypogammaglobulinemia. *Immunol Lett.* 2014;159(1-2):76-78. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.10.005
74. Carrabba M, Barcellini W, Fabio G. Use of thrombopoietin-receptor agonist in CVID-associated immune thrombocytopenia. *J Clin Immunol.* 2016;36(5):434-436. DOI: 10.1007/s10875-016-0282-5
75. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):415-421. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.05.057
76. Uzel G, Karanovic D, Su H, Rump A, Agharahimi A, Holland SM, et al. Management of cytopenias in CTLA4 haploinsufficiency using abatacept and sirolimus. *Blood.* 2018;132(1):2409. DOI: 10.1182/blood-2018-09-120185