

Inmunodeficiencia variable común: expresión fenotípica diversa en una serie de casos

Common variable immunodeficiency: diverse phenotypic expression in a series of cases

Reynel Marrón- González,¹ <https://orcid.org/0000-0003-4840-5536>

Maricarmen González-Costa,² <https://orcid.org/0000-0002-4202-5412>

Lidia Cecilia Pérez Acevedo,³ <https://orcid.org/0000-0002-9477-399X>

Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez,^{4*} <https://orcid.org/0000-0002-4203-8387>

Gretel Reyna Gómez,¹ <https://orcid.org/0009-0005-1136-535X>

¹ Hospital Provincial Docente Carlos Manuel de Céspedes, Granma, Cuba

² Hospital Pediátrico Provincial General Milanés, Granma, Cuba.

³ Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”, La Habana, Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Granma, Cuba.

* Autor para correspondencia: (addine@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: La inmunodeficiencia variable común es el mayor grupo de las inmunodeficiencias primarias sintomáticas, con variabilidad en su expresión fenotípica. Concomita con alergias, autoinmunidad o neoplasias. Se asocia con infecciones y bajos niveles de dos o más isotipos de inmunoglobulinas. Los profesionales de la salud

relacionan las inmunodeficiencias con las infecciones por lo que es importante divulgar la expresión fenotípica variable existente en los inmunodeprimidos.

Objetivo: Describir las variaciones en la expresión fenotípicas de la inmunodeficiencia variable común en pacientes atendidos en Granma entre 2012 y 2022.

Método: Se revisaron y contrastaron 5 casos, en cuanto a manifestaciones clínicas y resultados de estudios complementarios.

Resultados: Se encontraron valores bajos de IgG e IgA. La edad de inicio fue la niñez tardía y pasados 50 años. En un caso predominaron las infecciones, en otro anemia perniciosa y mieloma múltiple. En la serie, aparecieron como manifestaciones las citopenias (trombocitopenia y anemia), la esplenomegalia y la enfermedad celíaca. La población CD19+ estuvo en por encima del 1 % todos los casos y en un caso la población CD3-CD16+CD56+ estuvo disminuida. Los estudios de fenotipo ampliado por citometría de flujo ubicaron a dos casos según la clasificación EUROClass en el Grupo smB+ CD21^{norm}: LB >1 %, >2 % de células B de memoria post-switched y sin expansión de LB-CD21^{low}.

Conclusiones: La presencia de infecciones, autoinmunidad y enfermedades tumorales en esta serie demuestra la heterogeneidad fenotípica de la inmunodeficiencia variables común.

Palabras clave: enfermedades del sistema inmune; inmunodeficiencia variable común; deficiencia de IgA; agammaglobulinemia

ABSTRACT

Introduction: Common variable immunodeficiency is the largest group of symptomatic primary immunodeficiencies, with variability in its phenotypic expression. It is concomitant with allergies, autoimmunity or neoplasms. It is associated with infections and low levels of two or more immunoglobulin isotypes. Health professionals relate

immunodeficiencies to infections, so it is important to divulge the variable phenotypic expression that exists in the immunosuppressed.

Objective: To describe the variations in the phenotypic expression of common variable immunodeficiency in patients treated in Granma between 2012 and 2022.

Method: Five cases were reviewed and contrasted in terms of clinical manifestations and results of complementary studies.

Results: Low IgG and IgA values were found. The age of debut occurred in late childhood and after 50 years. In one case infections predominated, in another pernicious anemia and multiple myeloma and cytopenias (thrombocytopenia and anemia), splenomegaly and celiac disease appeared as a manifestation in the series. The CD19+ population was above 1% in all cases and in one case the CD3-CD16+CD56+ population was decreased. Expanded phenotype studies by flow cytometry placed two cases according to the EUROClass classification in the smB+ CD21norm Group: LB >1%, >2% post-switched memory B cells and no LB-CD21low expansion.

Conclusions: The presence of infections, autoimmunity and tumor diseases in the series of cases studied demonstrates the phenotypic heterogeneity of common variable immunodeficiency.

Keywords: diseases of the immune system; common variable immunodeficiency; IgA deficiency; agammaglobulinemia

Recibido: 25/12/2023

Aceptado: 04/06/2024

Introducción

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es una inmunodeficiencia primaria (IDP), que puede presentarse con múltiples fenotipos clínicos; representa un grupo de trastornos heterogéneos definidos por concentraciones reducidas de inmunoglobulinas (Ig) séricas, alteración de las respuestas de los anticuerpos ante una infección y las vacunas y aumento de la incidencia de infecciones.^(1,2)

Tiene una prevalencia de 1 en 25 000-50 000 en la población general y presentación bimodal, el primer pico entre los seis y 10 años y el segundo entre los 18 y 25; con frecuencia, los pacientes presentan hasta siete años de retraso en el diagnóstico a partir del inicio de los síntomas.⁽³⁾

Se establece como probable la IDVC cuando los pacientes, a partir de los 2 años, presentan una reducción de IgG además de IgM o IgA séricas, junto con mala respuesta a vacunación. Se trata de un diagnóstico de exclusión puesto que deben haberse descartado otras causas de IDP.⁽¹⁾

La presentación y la patogenia son variables, aunque la deficiencia de Ig y las infecciones piógenas asociadas, son componentes importantes de estos trastornos, las enfermedades autoinmunes, alergias, manifestaciones gastrointestinales y una elevada influencia de tumores malignos, se asocian también a la IDVC.⁽³⁾

La producción defectuosa de anticuerpos se ha atribuido a múltiples anomalías, como los defectos intrínsecos del linfocito B o la ayuda deficiente del linfocito T.⁽³⁾

Las tecnologías de secuenciación masiva han favorecido la descripción de mutaciones en varios genes, pero solo en 2 a 10 % de los pacientes. Entre estos defectos monogénicos encontramos a: ICOS, TACI, BAFFR, CD19, CD81, CD21, CD20, LRBA, CTLA4 y otros. Estos hallazgos han proporcionado una explicación para la patogénesis de la IDVC, ya que esas moléculas son importantes en la cooperación entre las células B y T en el centro germinal, así como en las vías de señalización intrínseca de ambas.^(3,4)

La IDVC es la IDP grave más frecuente y la única que puede iniciar en la adultez. Es un síndrome heterogéneo en su presentación clínica y se diagnostica si se sospecha, por

tanto, es importante comunicar a la comunidad científica sus características y peculiaridades. En Granma se han reportado hasta el momento cinco casos. Los profesionales de la salud relacionan las inmunodeficiencias con las edades pediátricas y solo al aumento en frecuencia o gravedad de las infecciones por lo que es importante divulgar la expresión fenotípica variable existente en los pacientes con IDVC.

Este trabajo tuvo como objetivo describir las variaciones en la expresión fenotípica de la IDVC en pacientes atendidos en Granma entre 2012 y 2022.

Métodos

Se realizó una presentación contrastada de una serie pequeña de casos. Se empleó el método clínico epidemiológico para el estudio de los cinco casos con diagnóstico de IDVC, siempre que los datos recogidos en la historia clínica permitieran describir las variaciones en la expresión fenotípicas de la IDVC, en pacientes atendidos en Granma entre 2012-2022.

Se tuvieron en cuenta la edad de la primera consulta, edad de diagnóstico, antecedentes patológicos personales y familiares, manifestaciones clínicas y estudios complementarios. Los estudios citométricos se realizaron en el Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana, Cuba. Se utilizaron 100 μ L de sangre periférica para el análisis de citometría de flujo, con el método de lisis sin lavado. Los anticuerpos conjugados con fluorocromos empleados incluyeron: anti-CD45, anti-CD19, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD56, anti-CD16. Todos los anticuerpos se adquirieron de *Beckman Coulter* (Francia). La sangre se incubó en la oscuridad, durante 20 min a temperatura del laboratorio. Luego se añadió 1 mL del tampón de lisis celular (*VersaLyse*, *Beckman Coulter*, Francia), se incubó en la oscuridad durante 15 min a temperatura del laboratorio. Las muestras se adquirieron y analizaron con un citómetro *Beckman Coulter Gallios* de 10 colores, con software de análisis Kaluza C. versión 1.1. Se adquirieron al menos 50 000 eventos totales. Para la definición de los inmunofenotipos se desarrolló

una estrategia de ventanas tipo manual, lógica y secuencial. Se inició con gráfico de puntos para eliminar eventos coincidentes con la ventana de selección de “no agrupados”, seguida por la de eliminación de detritos celulares y hematíes resistentes a la lisis, la selección de linfocitos por fenotipo CD45^{alto} vs SS^{bajo}, la identificación de subpoblaciones linfocitarias: linfocitos T cooperadores: CD3+CD4+; linfocitos T citolíticos: CD3+ CD8+; linfocitos B: CD19+; células NK: CD3- CD 56+ CD16+; células NKT: CD3+ CD56+. Los valores de los tipos de anticuerpos totales: IgM: 0.35-2.42g/L; IgG: 6.103-16.16g/L; IgA: 0.854-4.99g/L. Diseñado en *software* Kaluza C Versión 1.1.

Los datos de los pacientes se describen y la información ampliada de los casos mejor estudiados se muestra en cuadros.

Se respetaron los principios éticos de la investigación científica y se recogió el consentimiento de pacientes o tutores según correspondió. Se garantizó la confidencialidad de los datos y su uso con fines exclusivos de la investigación. El estudio no implicó riesgos éticos para los pacientes ya que no fueron sometidos a experimentación.

Resultados

Los cinco casos fueron del sexo masculino. La edad de la primera consulta osciló entre los 12 y los 54 años y la de diagnóstico entre 14 y 54 años, el que se realizó en un tiempo comprendido entre 6 meses y 2 años.

La autoinmunidad y la alergia aparecieron en 3 de los 5 pacientes, las infecciones en todos los casos y las neoplasias solo en el caso 3, con mieloma múltiple.

Los complementarios mostraron que todos los pacientes presentaron valores disminuidos de IgA e IgG. El paciente 2, tenía además valores de IgM por debajo de los normales. La cuantificación de poblaciones linfocitarias por citometría de flujo se realizó en 4 casos, con poblaciones de linfocitos B CD19+, T CD8+ y T CD4+ normales y

disminución de las células NK en el caso 2. Solo se realizaron estudios de fenotipo ampliado a los pacientes 1 y 2.

Se presentan los datos correspondientes a los pacientes 1, 2 y 3 (tablas 1, 2, 3).

Tabla 1. Edad, antecedentes patológicos familiares y personales de pacientes con inmunodeficiencia variable común

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Antecedentes patológicos familiares	No consanguinidad Tío: Déficit de IgA y vitíligo Madre: vitíligo	No consanguinidad	No consanguinidad Nieto: Déficit de IgA
Edad (años)			
Primera consulta	12	14	54
Diagnóstico	14	15	54
Manifestaciones clínicas	Diarrea crónica; anemia hemolítica y trombocitopenia 7 años: enfermedad celiaca 9 años: varios <i>Herpes zoster</i> 10 años: hepatomegalia y esplenomegalia Aislamiento en sangre de <i>Streptococcus pneumoneae</i> 22 años: Neuritis motora y sensitiva de miembros inferiores.	Grave retardo en la talla, eczema, diarrea crónica, en piel infecciones recurrentes y graves, enfermedad pulmonar crónica. 3 años: asma bronquial 4 años: enfermedad celiaca y fibrosis quística 10 años: varicela complicada	Mieloma múltiple 40 años: anemia intensa 46 años: anemia perniciosa 53 años: artralgia y dolores en columna lumbosacra; 3 neumonías en un año 53 años: aislamiento en sangre de <i>Acinetobacter baumannii</i> .

Tabla 2. Resultados de estudios inmunológicos de pacientes con inmunodeficiencia variable común

Estudio	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Inmunoglobulinas (g/L)	16 años: IgG-2,90; IgM-0,24; IgA-0,0, 17 años: IgG-4,05; IgM-0,46; IgA-0,00 18 años: IgG-2,1; IgM-0,2; IgA-0,06	10 años: IgG-2,90; IgM-0,2; IgA-0,0 11 años: IgG-4,05; IgM-0,46; IgA-0,0 13 años: IgG-2,1; IgM-0,12; IgA-0,06	54 años: IgG-6,4; IgM-0,0; IgA-0,0 56 años: IgG-4,3; IgM-0,1; IgA-0,2 60 años: IgG-5,3; IgM-0,0; IgA- 0,7
Anticuerpos a vacuna	Antitoxoide tetánico normal	No realizada	Antitoxoide tetánico baja
	Paciente 1	Paciente 2	
Inmunofenotipo de linfocitos B,T y NK (%)	CD3+CD4+: 28,63 CD3+ CD8+: 18,43 CD19+: 14,78 CD3- CD 56+ CD16+: 12,33 Otro con similares resultados. (Ambas normales)	CD3+CD4+: Normal CD3+CD8+: Normal CD19+: Normal CD19+CD20+: 56,42 (elevado) CD3-CD16+CD56+(dim): Normal CD3-CD16-CD56+ (bright): 0,35 (disminuido) CD3+ CD56+ (NKT): 38,51 (elevado)	
	Linfocitos T CD4+ vírgenes (CD27+CD45RA+): Bajas Linfocitos T CD8+ vírgenes (CD27+CD45RA+) y memoria central (CD27+CD45RA-): Bajas Grupo por EUROClass: smB+ CD21^{norm} : LB >1 %, >2 % de células B de memoria <i>post-switched</i> y sin expansión de LB CD21 ^{low} .	Linfocitos T reguladoras (CD4+CD25+CD127 ^{low}): 9,73 (alta) Linfocitos T CD8 memoria central (CCR7+CD45RA): 45,32 (alta) Linfocitos CD8 memoria efectora (CCR7-CD45RA-): 0,29 (baja) CD8 TEMRA (CCR7-CD45RA+): 1,46 (baja) CXCR3-CCR6- (Thf2): 62,15 (elevada) CD3+CD4+HLA-DR+: 8,28 (elevada) CD3+CD4+CD38+: 15,17 (bajas) CD3+CD4+HLA-DR+CD38+: 7,48 (elevada) CD3+CD8+HLA-DR+CD38+: 9,81 (elevada) Linfocitos B <i>naïve</i> (IgD+CD27-): 13,87 (bajo) Linfocitos B transicional (CD24+CD27+): 2,32 (bajo)	

		Monocitos clásicos (CD14+CD16-): 58,35 (baja) Células dendríticas mieloides (CD14-CD11c+): 13,55 (baja) Monocitos no clásicos (CD14+CD16-) 41,65%, elevadas
--	--	---

Tabla 3. Resultados de otros estudios de pacientes con inmunodeficiencia variable común

Estudios	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Biopsia	Intestino delgado: atrofia parcial ligera y moderada de vellosidades intestinales, infiltrado linfocitario crónico moderado de la lámina propia, hiperplasia criptica, 35 LIE/100 enterocitos; hiperplasia linfoide de íleon. Colon: mucosa de colon con infiltrado inflamatorio crónico ligero. Estudio de médula ósea: negativa	Intestino delgado: atrofia parcial moderada de vellosidades intestinales, criptas hipertróficas, más de 40 IEL/100 enterocitos	Estudio de médula ósea: disminución de las células plasmáticas e incremento de los linfocitos B .
Otros estudios	HLA DQ 8: negativa; HLA DQ 2 positiva; Anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa: negativos Ultrasonido abdominal: esplenomegalia de 17 cm, sin lesión. Anticuerpos antinucleares: negativa	HLA DQ 8 positiva; HLA DQ 2 positiva; Anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa: positiva.	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas en orina: positivas. Velocidad de eritrosedimentación: 103 mm/h (siempre elevada)

En el caso 4 no existió consanguinidad parental ni antecedentes patológicos familiares a señalar en los. El paciente padece de parálisis cerebral y asma bronquial, sin elementos de autoinmunidad o malignidad. Ha presentado 19 neumonías en 5 años. En cuanto a estudios complementarios ha presentado valores bajos de IgA e IgG y la cuantificación de poblaciones linfocitarias por citometría de flujo fue normal.

En el caso 5 no existe consanguinidad parental, con antecedentes patológicos familiares de madre y sobrina que padecen de déficit de IgA. Padece de asma bronquial

e infecciones recidivantes por *Staphylococcus aureus*. Los estudios complementarios fueron similares al caso 4.

Discusión

La IDVC, puede aparecer, entre los seis y diez años y entre los 18 y 25 años; ⁽⁵⁾ ninguno de los 5 casos reportados en esta presentación cumple lo anterior. El caso 3 del presente trabajo se diagnosticó a los 54 años. Se recoge el antecedente de un reporte de caso en un paciente con 58 años de edad, aunque es raro encontrar reportes de diagnóstico en mayores de 50 años. ⁽⁶⁾ En estudio realizado en 2020 se mostró que los pacientes con edad de diagnóstico más tardía presentaron menos comorbilidades. ⁽⁷⁾

El tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico en los 5 pacientes oscilo de 6 meses a 2 años. En 2018 se reportó que los pacientes con IDVC presentan hasta siete años de retraso. ⁽⁵⁾

La aparición de déficit de IgA en familiares de pacientes con IDVC se ha descrita en la literatura.⁽³⁾ Este antecedente patológico familiar se encontró en 3 de los pacientes presentados.

Odnoletkova y colaboradores, ⁽⁸⁾ plantearon que pacientes con IDVC pueden presentar un fenotipo desregulatorio con citopenias, enfermedad inflamatoria del intestino, alergias, eczema, granulomas, linfoproliferación o malignidades. Los casos 1, 2 y 3 muestran evidencias clínicas o citométricas de desregulación.

Berrón Ruiz ha publicado que entre los pacientes con IDCV las infecciones más frecuentes son las respiratorias, en especial las sinusitis, otitis, bronquitis y neumonías. Las bacterias encapsuladas (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoneae* y *Pseudomona aeruginosa*) son las principales responsables de las infecciones en estos

pacientes, también se describe al protozoo *Giardia lamblia* como un parásito frecuente.
(3)

Las bronquiectasias pueden aparecer entre el 20 a 30 % de los pacientes (3). Un metaanálisis que incluyó a 8 535 pacientes con IDVC describió una prevalencia de bronquiectasias en el 34 % de los casos. Se asoció significativamente a los pacientes que además de tener IgG e IgA bajos también presentaron valores bajos de IgM, lo que coincide con la presentación del caso 2. (9)

Por su parte, Zainaldain⁽⁷⁾ encontró que entre los pacientes aquejados de IDVC las neumonías fueron las infecciones de mayor prevalencia (67,7 %), seguidas por las infecciones respiratorias altas (59,0 %) y las gastrointestinales (36,3%). Las bacterias fueron los microorganismos más reportados como causantes de procesos infecciosos en pacientes con IDVC y aparecieron en el 41,7 % seguida de los virus en el 25,4.

Para Berrón-Ruiz⁽⁴⁾ el 30 % de los pacientes con IDCV desarrolla autoinmunidad. Las más frecuentes son las citopenias autoinmunitaria, además puede aparecer: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, enfermedad pulmonar intersticial, algunas formas de artritis, vitíligo, artralgia y alopecia. El caso 1 del presente estudio padeció de celiaquía, anemia hemolítica y trombocitopenia. En 2022, se reportó la autoinmunidad como única forma de presentación en el 17% de los pacientes con IDVC. (10) Pikkarainen S y colaboradores describieron una condición similar a celiaquía que fue encontrada en el 10 % de los pacientes con IDVC que estudiaron durante el 2021. (11) También, en 2022, otro grupo de investigadores la describió y planteó que se produce por desregulación inmunológica y puede ser indistinguible por biopsia de la enfermedad celiaca. (12)

El déficit de anticuerpos puede ser causa de resultados falsos negativos de los test de antigliadina y antitransglutaminasa en pacientes con IDVC. (13)

Aunque los casos 1 y 2 tienen realizados estudios de HLA (antígeno leucocitario humano, del inglés: *Human leukocyte antigen*) DQ2 y HLA-DQ8 para el diagnóstico de

enfermedad celiaca, en Cuba el HLA-DQ2 es frecuente lo que disminuye su utilidad diagnóstica.

En el caso 1, la combinación del LIE de 35, con HLA-DQ8 negativo y DQ2 positivo, más la pobre respuesta a la dieta de exclusión hace que se considere la enfermedad celiaca como un diagnostico controversial. En el caso 2, la biopsia de intestino delgado que cubre los criterios de enfermedad celiaca y sí muestra positividad de HLA-DQ8, se cree es un diagnóstico confirmado de celiaquía.

En la IDVC existe una mayor predisposición a padecer de neoplasias. Un metaanálisis que abarcó 8 123 pacientes con IDVC describió una prevalencia de malignidades de 8,6 %. El estudio mostró la prevalencia de linfomas (4,1 %), cáncer gástrico (1,5 %) y cáncer de mamas (1,3 %) en pacientes con IDVC. ⁽¹⁴⁾

Alrededor de 90 % de los pacientes con IDCV muestra un número células B normales, 5 a 10 % muestra reducción y solo 1 %, ausencia de estas. ⁽⁵⁾ El paciente 2 presentó las poblaciones de linfocitos B vírgenes y transicionales bajos y la cuenta total de linfocitos B CD19+ CD20+ elevados.

El número total de células B periféricas se reduce ligeramente en 40 a 50 % de los pacientes con IDCV. En algunos pacientes, se informan números elevados de células B, asociados a infiltración de órganos linfoides policlonales y autoinmunidad. Solo en 10 % de los pacientes con IDCV, las células B se reducen drásticamente o están ausentes. ⁽⁴⁾

Los pacientes con bronquiectasias y alergias pueden tener niveles bajos de linfocitos B totales, de memoria, de memoria post-cambio de clase, transicionales. ⁽¹⁵⁾ Esto corresponde con los hallazgos del caso 2.

El caso 1 muestra disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ vírgenes, así como los TCD8+ de memoria central también bajos. Numerosas evidencias apoyan la presencia de alteraciones en la inmunidad celular T en los pacientes con IDVC, el más común es la reducción de las células TCD4 vírgenes. La reducción grave de esta población celular se

asocia con el reducido rendimiento tímico, la reducción de las células B de memoria luego del cambio, la expansión de la población CD21^{low}, esplenomegalia y enfermedad granulomatosa. Al igual que las células TCD4+, las células TCD8+ están afectadas en los pacientes con IDC. ⁽⁴⁾

Los trastornos de la inmunidad innata en IDVC son de mal pronóstico y vinculan esta IDP con desregulación inmunitaria. Se ha evidenciado la alteración en la distribución de células dendríticas en la sangre periférica, así como niveles reducidos en circulación de las células asesinas naturales (NK). ⁽¹⁶⁾ Ambas alteraciones citométricas se observaron en el caso 2, que además muestra células T reguladoras (Treg) elevadas; aspecto que no coincide con lo reportado en la literatura. Berrón Ruiz mostró que el 39% de los pacientes con IDVC estudiados presentaron reducción de las células Treg. ⁽³⁾

En 2020, se describió un aumento de la célula T cooperadoras foliculares (Tfh) circulantes en pacientes con IDVC y se publicó la observación de una alteración del balance entre la subpoblación de Tfh ligada a mayor gravedad de la enfermedad. Se corroboró la importancia del equilibrio entre la población TCD4+ foliculares, aunque se describen más la implicación de las Tfh 1 y Tfh 17. ⁽¹⁷⁾ El caso 2 muestra Tfh 1 y Tfh 17 normales y CXCR3-CCR6- (Thf2) elevadas.

El paciente 3 mostró proporciones histológicas de linfocitos B en médula ósea típicas para pacientes con IDVC y aporta características totalmente contrapuestas a lo observado en un mieloma múltiple, que se confirmó por la determinación de cadena ligeras de inmunoglobulinas en orina.

La presencia de infecciones, alergia, autoinmunidad y enfermedades tumorales en la serie de casos presentada demuestra la heterogeneidad fenotípica de la IDVC. Las manifestaciones clínicas y hallazgos citométricos observados en tres de los cinco casos estudiados corroboraron la desregulación inmunológica.

Referencias bibliográficas

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-507. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>.
2. González-Serrano ME, Rodríguez-Alba JC, López-Herrera G. Inmunodeficiencia común variable, diagnóstico clínico y de laboratorio y genes más comunes. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2021 [acceso 12/04/22]; 30(3):91-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/102982>
3. Berrón-Ruiz L. Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2017 [acceso 12/04/22]; 64(1):87-108. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902017000100087
4. Berrón-Ruiz L. Enfermedades autoinmunitarias en pacientes con inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Méx. 2021 [acceso 25/04/22]; 68(1):48-64. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v68i1.894>.
5. Berrón-Ruiz L, O'Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales IJ. Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria. Rev Alerg Méx. 2018 [acceso 12/04/22]; 65(2):171-7. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.356>.
6. Carvalho-Neves Forte W, Morad H, Oliveira É, Reis A, Mosca T, Leite L, et al. Manifestaciones clínicas y diagnóstico tardío de la inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2019 [acceso 12/04/22]; 66(4):488-92. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902019000400488
7. Zainaldain H, Rizvi FS, Rafiemanesh H, Alizadeh M, Jamee M, Mohammadi, et al. Infectious Complications Reporting in Common Variable Immunodeficiency: A

- Systematic Review and Meta-analysis. Oman Med J. 2020; 35(4):e157. DOI: <https://doi.org/10.5001/omj.2020.64>.
8. Solé D. Primary immunodeficiencies: a diagnostic challenge? J. Pediatr. (Rio J.) 2021; 97(Suppl 2021):S1-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.002>.
9. Ramzi N, Jamee M, Bakhtiyari M, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Tavakol M, et al. Bronchiectasis in common variable immunodeficiency: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2020; 55(2):292-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24599>.
10. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune disorders associated with common variable immunodeficiency: prediction, diagnosis, and treatment. Expert Rev Clin Immunol. 2022;18(12):1265-83. DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2132938>.
11. Pikkarainen S, Martelius T, Ristimäki A, Siitonen S, Seppänen MRJ, Färkkilä M. A High Prevalence of Gastrointestinal Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. Am J Gastroenterol. 2019; 114(4):648-55. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000140>.
12. Andersen IM, Jørgensen SF. Gut inflammation in CVID: causes and consequences. Expert Rev Clin Immunol. 2022;18(1):31-45. DOI: [10.1080/1744666X.2021.2008241](https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.2008241).
13. Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. The clinical implications of selective IgA deficiency. J Transl Autoimmun. 2019; 2:100025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100025>.
14. Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Sadaat Rizvi F, Alizadeh M, et al. A. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15(10):1105-13. DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1658523>.
15. Yazdani R, Seify R, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Eskandari N, Golsaz-Shirazi F, et al. Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. Allergol

Immunopathol (Madr). 2017;45(2):183-92. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.07.001>.

16. Caldirola MS, Martínez MP, Bezrodnik L, Zwirner NW, Gaillard MI. Immune monitoring of patients with primary immune regulation disorders unravels higher frequencies of follicular t cells with different profiles that associate with alterations in b cell subsets. Front. Immunol. 2020; 11:576724. DOI:

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.576724>.

17. Kasahara TM, Bento CAM, Gupta S. Phenotypic and Functional Analysis of T Follicular Cells in Common Variable Immunodeficiency. Int Arch Allergy Immunol. 2020];181(8):635-647. DOI: <https://doi.org/10.1159/000507995>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización: Maricarmen González-Costa, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Curación de datos: Reynel Marrón- González, Maricarmen González-Costa, Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez.

Análisis formal: Reynel Marrón- González, Maricarmen González-Costa, Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez, Gretel Reyna Gómez.

Investigación: Reynel Marrón- González, Maricarmen González-Costa, Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez, Gretel Reyna Gómez.

Metodología: Reynel Marrón- González, Maricarmen González-Costa, Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez, Gretel Reyna Gómez.

Administración del proyecto: Reynel Marrón- González, Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez, Gretel Reyna Gómez.

Supervisión: Reynel Marrón- González, Maricarmen González-Costa, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez.

Validación: Reynel Marrón- González, Maricarmen González-Costa, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez.

Visualización: Maricarmen González-Costa, Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Gretel Reyna Gómez.

Redacción – borrador original: Reynel Marrón- González, Maricarmen González-Costa, Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez, Gretel Reyna Gómez.

Redacción – revisión y edición: Reynel Marrón- González, Maricarmen González-Costa, Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Bárbara de la Caridad Addine- Ramírez, Gretel Reyna Gómez.