



Artículo de revisión

## Immunodeficiencia común variable, diagnóstico clínico y de laboratorio y genes más comunes

### Common variable immunodeficiency, clinical and laboratory diagnosis and common genes

María Edith González-Serrano,\* Juan Carlos Rodríguez-Alba,† Gabriela López-Herrera\*

\* Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

† Unidad de Citometría de Flujo, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, Xalapa, México.

**Citar como:** 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; 30 (3): 91-98. <https://dx.doi.org/10.35366/102982>

#### RESUMEN

La inmunodeficiencia común variable (ICV) se considera el desorden primario de anticuerpos más común. El término ICV fue propuesto por Charles Janeway y Max Cooper, quienes nombraron como ICV a aquellas inmunodeficiencias primarias de anticuerpos (IDPA) que no cumplieran con los criterios diagnósticos de agammaglobulinemia, síndrome de Hiper-IgM, defectos selectivos de subclases de IgG, entre otros. De esta manera, la ICV es un diagnóstico de exclusión, por lo que engloba una gran cantidad de defectos genéticos que afectan la función de otros tipos celulares además de los linfocitos B. Los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de la ICV son puntos cruciales para el tratamiento de los pacientes. Esta revisión se enfoca en puntualizar las características clínicas y las pruebas de laboratorio que en la actualidad se emplean para realizar el diagnóstico de ICV, así como revisar también aquellos defectos genéticos que más comúnmente se asocian con esta enfermedad.

**Palabras clave:** Hipogammaglobulinemia, desarrollo periférico del linfocito B, células T reguladoras, autoinmunidad, linfoproliferación, enfermedad granulomatosa.

#### ABSTRACT

*Common variable immunodeficiency (CVID) is considered the most frequent primary antibody deficiency. The term CVID was proposed by Charles Janeway and Max Cooper who named as CVID to those antibody deficiencies that do not accomplish with the diagnosis criteria for agammaglobulinemia, Hyper-IgM syndrome, selective defects in IgG subclasses, between others. So, CVID is an exclusion diagnosis in which, many genetic defects have been determined. Such genetic defects affect different cell types apart to the functional defects observed in B cells. The clinical criteria and laboratory tests are critical for CVID diagnosis and for the treatment. This revision is focused in pointing out the clinical characteristics in CVID and the laboratory determinations useful for the diagnosis. Additionally, the most common genetic defects observed in CVID are also reviewed.*

**Keywords:** Hypogammaglobulinemia, peripheral B cell development, T regulatory cells, autoimmunity, lymphoproliferation, granulomatous disease.

#### INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia común variable (ICV) tiene sus orígenes en 1971, cuando Max Cooper y colaboradores reportaron a dos mujeres, una de ellas con inicio de síntomas durante la infancia, y la otra paciente durante la vida

adulta con deficiencia de anticuerpos y niveles normales de linfocitos B con expresión membranal de IgM, IgG e IgA. Además, una de ellas con hiperplasia linfoide en diferentes tejidos, datos que son característicos en pacientes con ICV.<sup>1</sup>

La ICV se encuentra clasificada dentro de las inmunodeficiencias primarias de anticuerpos (IDPA) y tiene

Recibido: 25/10/2021. Aceptado: 29/10/2021.

Correspondencia:

**Dra. Gabriela López Herrera**

E-mail: lohegabyqbp@gmail.com



una incidencia de 1 en 10,000 a 50,000 nacimientos. Los pacientes con ICV cursan con hipogammaglobulinemia, defectos en el desarrollo periférico de linfocitos B, linfocitos T normales en número, pero con alteraciones en su función y, desde el punto de vista clínico, presentan infecciones recurrentes, autoinmunidad, linfoproliferación, organomegalia, enfermedad granulomatosa, autoinflamación, entre otras comorbilidades; cabe destacar que la presentación clínica varía en cada paciente y que no todos presentan todas las complicaciones mencionadas.<sup>2</sup> La edad de diagnóstico y de inicio de síntomas de la ICV es variable, ya que se puede presentar desde la infancia y hasta la vida adulta, la razón de esta amplia gama de edades para la presentación no se conoce; sin embargo, es posible que influyan no sólo factores genéticos, sino también sociales y ambientales.<sup>3</sup>

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con ICV se caracterizan por presentar infecciones sinopulmonares recurrentes, hipogammaglobulinemia con niveles normales de linfocitos B y T. Aproximadamente 30% de los casos con ICV pueden presentar una comorbilidad, como es algún tipo de enfermedad autoinmune, complicaciones pulmonares como bronquiectasias, fibrosis y formación de nódulos. Otra comorbilidad es la formación de granulomas, que puede afectar diferentes órganos y está asociada con una alta mortalidad. Complicaciones gastrointestinales que pueden ser no infecciosas, las más comunes son la presentación de diarrea crónica con malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, entre otros. Por último, estos pacientes tienen un alto riesgo de padecer alguna neoplasia, los más frecuentes son el linfoma no-Hodgkin y el cáncer gástrico.<sup>2</sup>

En 2003, Grimbacher y colaboradores identificaron la primera deficiencia genética asociada con ICV, en ese momento.<sup>4</sup> El hallazgo de defectos genéticos adicionales ha progresado mucho, sobre todo gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, de manera que en 2021 se conocen más de 20 defectos genéticos asociados con esta enfermedad. El surgimiento de nuevas tecnologías de secuenciación, como es el caso de las plataformas de secuenciación masiva, facilitó la identificación de muchos más genes, por lo que en 2021 existen más de 20 defectos asociados con pacientes con diagnóstico clínico de ICV.<sup>5</sup>

En este trabajo, nos enfocamos a revisar los criterios diagnósticos para ICV, así como las pruebas de laboratorio que se emplean para esto; además de comentar algunos trabajos en los que han reportado cohortes relativamente grandes de ICV para determinar las comorbilidades que predominan en esta enfermedad, los tratamientos que han dado mejores resultados y, por último, los defectos genéticos más comunes a la fecha en ICV, mismos que han dado la pauta para establecer nuevos esquemas de tratamiento en estos pacientes.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ICV

Los criterios diagnósticos de ICV han sido complicados de establecer, ya que existe una gran variabilidad de manifestaciones clínicas. Por esto, varios organismos han propuesto criterios que ayuden a unificar el diagnóstico. Existen cuatro reportes internacionales que se han enfocado en algunos puntos que deberían considerarse para realizar el diagnóstico de ICV, los cuáles se discutirán a continuación.

*Criterios propuestos por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) y el grupo Panamericano de Inmunodeficiencias (PAGID), 1999:* en 1999 proponen que la ICV se puede diagnosticar como probable o posible, en la ICV probable se deben tomar en cuenta las concentraciones séricas de IgG, la cual debe estar disminuida en dos desviaciones estándar por debajo de los valores de referencia para la edad, con deficiencia sérica de al menos otro isotipo (IgA o IgM), el inicio de síntomas es en edades menores a los dos años de edad y presentan una pobre respuesta a vacunas, además de que los niveles de isohemaglutininas en suero están ausentes.<sup>6</sup>

En la ICV posible, se considera a aquellos pacientes con deficiencia sérica de dos desviaciones estándar por debajo de los valores de referencia de un isotipo de anticuerpos (IgG, IgA o IgM), en este caso, el inicio de los síntomas clínicos se presentaría en edades mayores a los dos años de edad y de igual manera al ICV probable, habría una pobre respuesta a vacunas e isohemaglutininas ausentes. Cabe señalar que para establecer el diagnóstico de ICV, se deben excluir otras causas de hipogammaglobulinemia, mismas que se pueden revisar en Conley y su grupo.<sup>6</sup>

*Criterios propuestos por Ameratunga y colaboradores:*<sup>7</sup> en 2013, en el Hospital de la Ciudad de Auckland en Nueva Zelanda, establecieron nuevos criterios para diagnosticar y tratar ICV, el autor sugiere que los principales criterios para el diagnóstico de esta IDP es la hipogammaglobulinemia de IgG en niños mayores a los cuatro años. De manera adicional, los pacientes deberían tener al menos una secuela que se relacione con una falla del sistema inmune (por ejemplo, infecciones recurrentes, pobre respuesta a antibióticos, autoinmunidad, etcétera) y al menos tres datos de laboratorio que confirmen dicha falla en el sistema inmune (deficiencia de IgA o IgM, un fenotipo alterado de células B, pobre respuesta a vacunas, isohemaglutininas ausentes, evidencia serológica de autoinmunidad o un defecto genético confirmado por secuenciación, por último, menciona que en caso de ser posible, algunos hallazgos histológicos también son de utilidad para el diagnóstico: neumonitis intersticial linfoide, desorden granulomatoso, hiperplasia nodular hepática y ausencia de células plasmáticas en biopsias intestinales. Cabe señalar que, aunque los autores proponen una edad de diagnóstico de cuatro años, el inicio

de síntomas puede ser a edades más tempranas. De igual manera, para el diagnóstico de ICV se deben excluir otras causas de hipogammaglobulinemia.<sup>7</sup>

*Criterios propuestos por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias:* en 2014, dicha Sociedad vuelve a revisar los criterios para el diagnóstico de ICV y publica los criterios que deben considerarse. Estos incluyen: 1) niveles reducidos de IgA e IgG con niveles normales o reducidos de IgM, en este caso se especifica que dicha reducción debe observarse en al menos dos ocasiones; 2) la edad de diagnóstico se especifica también a los cuatro años, aunque de manera similar a Ameratunga y su equipo, el inicio de los síntomas puede ser a edades más tempranas; 3) también se establece que, de identificarse defectos en linfocitos T, estos no deben ser graves (como por ejemplo, una marcada linfopenia de Ts o una ausencia de proliferación celular). Además de estos tres criterios, se determina que se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios clínicos: susceptibilidad incrementada a infecciones, presencia de autoinmunidad, linfoproliferación, enfermedad granulomatosa e historia familiar de hipogammaglobulinemia. Se debe cumplir al menos uno de los siguientes datos de laboratorio: pobre respuesta a vacunas y/o ausencia de isohemaglutininas, niveles disminuidos de células B de memoria con cambio de isotipo.<sup>8</sup>

*Criterios propuestos en el consenso internacional de ICV (ICON):* En 2016, se realiza un consenso entre un grupo de expertos para homogeneizar los criterios diagnósticos de ICV. En dicho consenso se incluye: 1) confirmar la hipogammaglobulinemia de IgG en al menos dos ocasiones con una diferencia de tres semanas entre cada determinación, la IgA y la IgM también pueden estar reducidas; 2) presentar al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas: linfoproliferación, autoinmunidad o infección recurrente; 3) en caso de IgG detectable, establecer la respuesta a antígenos timo dependientes y timo independiente, la respuesta debería estar alterada para al menos un tipo de antígenos; y 4) determinar causas monogénicas de ICV.<sup>9</sup>

Cabe señalar que en todos los criterios propuestos, deben excluirse otras causas de hipogammaglobulinemia, las cuáles se revisan por Salzer y colaboradores<sup>10</sup>

Una vez que se establece el diagnóstico de ICV, tomando en cuenta los criterios clínicos y la determinación de inmunoglobulinas en suero, se recomienda evaluar de manera cuantitativa las poblaciones de linfocitos T, NK, y B, las cuáles deben presentar niveles normales. En el caso de los linfocitos B, es necesario realizar la determinación de las subpoblaciones de estas células con el objetivo de confirmar alteraciones en el desarrollo de éstas, característica común en la mayoría de los casos y que ha sido útil para establecer una clasificación de esta enfermedad, misma que se detalla a continuación.

## Clasificación de la ICV

Dada la heterogeneidad clínica que presentan los pacientes con diagnóstico de ICV, se han propuesto varias clasificaciones de estos pacientes con fines de asociar el tipo de ICV con las complicaciones clínicas. Estas clasificaciones se basan en la inmunotipificación de los linfocitos B. El primer reporte en clasificar a los pacientes con ICV estudió la capacidad de secreción de IgM e IgG en respuesta a un estímulo *in vitro* con anti-IgM e IL-2, en dicho estudio, el grupo A era incapaz de secretar ambas inmunoglobulinas, el grupo B sólo secretaba IgM y el grupo C secretaba ambas inmunoglobulinas.<sup>11</sup> Una segunda clasificación fue la de Warnatz y su equipo, quienes por medio de la citometría de flujo, clasificaron a los pacientes con ICV en grupo I y II, en este caso el grupo I tenía una reducción importante de linfocitos B de memoria con cambio de isotipo, mientras que el grupo II presentaba niveles normales de estas células; además, el grupo I se subclasificó en grupos Ia y Ib, dependiendo de los niveles de linfocitos B expresando bajos niveles de CD21 en su membrana (CD21<sup>lo</sup>), el grupo Ia presentaba una población de más de 20% de estas células, mientras que el grupo Ib tenía menos de 20%, se le denominó clasificación de Freiburg.<sup>12</sup> Una tercera clasificación fue nombrada como Paris, en este caso, se considera grupo MB0 a aquellos pacientes con bajos niveles de células B de memoria totales (CD27+), el grupo MB1 engloba a aquéllos con bajos niveles de células B de memoria con cambio de isotipo y el grupo MB2 a aquéllos con niveles normales de células B de memoria (con y sin cambio de isotipo).<sup>13</sup> La clasificación EUROclass toma en cuenta los números absolutos de linfocitos B en los pacientes con ICV, dando lugar a los grupos B+ y B-. La clasificación B- comprende los casos con niveles reducidos de linfocitos B. Dentro del grupo B+, que son pacientes con niveles normales de linfocitos B, éstos se subclasifican en smB+ si tienen niveles normales de células B de memoria con cambio de isotipo (CD27+) y smB- si tienen niveles reducidos de estas células. Ambos subgrupos además se dividen de acuerdo con la presencia de linfocitos B con baja expresión de CD21 (CD21<sup>lo</sup>) o con expresión normal (CD21<sup>norm</sup>). Por último, el subgrupo smB- presenta una tercera subclasificación de acuerdo a la presencia de células B transicionales, las cuáles pueden estar elevadas (smB-Tr<sup>hi</sup>) o en niveles normales (smB-Tr<sup>norm</sup>) (Tabla 1).<sup>14</sup>

La clasificación EUROclass, aunque pretende ser una clasificación más completa, ya que evalúa diferentes estadios de diferenciación de los linfocitos B en sangre periférica, también ha resultado ser relativamente compleja de aplicar. En realidad, la clasificación de Freiburg, ha sido una de las más utilizadas en el diagnóstico de ICV y ha permitido ciertas correlaciones clínicas, siendo la más importante una clara asociación de autoinmunidad en el

grupo Ia. Existen también otras asociaciones clínicas y la presencia de algunas subpoblaciones de linfocitos B en pacientes con ICV, mismas que se detallarán más adelante.

### Asociaciones clínicas y criterios pronósticos en ICV

Los reportes de cohortes grandes de pacientes con ICV han permitido determinar cuáles son las manifestaciones clínicas más comunes, así como correlacionar la presentación con datos de laboratorio. Por ejemplo, Cunningham-Rundless y colaboradores reportan en 248 pacientes que las manifestaciones más comunes en orden de frecuencia son: infecciones recurrentes, enfermedad crónica pulmonar, diferentes tipos de autoinmunidad, hepatitis, enfermedad granulomatosa, diferentes tipos de cánceres y enfermedad intestinal inflamatoria entre otras manifestaciones menos comunes.<sup>15</sup> Con excepción de las infecciones recurrentes, el resto de las manifestaciones clínicas no se presentan en todos los pacientes; sin embargo, entre mayor sea el número de comorbilidades presentes, mayor es la gravedad de la ICV y más pobre el pronóstico.

Las infecciones recurrentes en ICV abarcan aquéllas que afectan los tractos respiratorio y gastrointestinal, así pues, comúnmente estos casos presentan bronquitis, sinusitis, otitis media, neumonía, enteritis, diarrea y hepatitis. Los patógenos asociados con ICV son diversos e incluyen a *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Salmonella sp*, *Giardia lamblia*, entre otros.<sup>10</sup> El éxito en eliminar estas infecciones dependerá de la terapia con antimicrobianos apropiados y la infusión de gammaglobulina humana a dosis adecuadas para la talla de cada paciente.

Las comorbilidades asociadas con ICV se pueden presentar en 30-50% de los pacientes con ICV y pueden observarse antes o después de la ocurrencia de las infecciones recurrentes, además de que un mismo paciente con ICV puede presentar más de una comorbilidad. En un intento de tener datos predictivos de la presentación de estas comorbilidades, se han realizado diversas correlaciones entre la presentación clínica y la clasificación con ICV.

La clasificación de ICV, con base en los niveles de diversas subpoblaciones de linfocitos B, ha facilitado el

**Tabla 1: Clasificación de inmunodeficiencia común variable con base en las subpoblaciones de linfocitos B en circulación.**

Clasificación de Bryant y colaboradores, 1990	
A	Secreción in vitro normal de IgM e IgG
B	Secreción in vitro reducida de IgG y normal de IgM
C	Secreción in vitro reducida de IgM e IgG
Clasificación de Freiburg, 2002	
Ia	Niveles reducidos de células B de memoria con cambio de isotipo con niveles elevados de células CD21lo
Ib	Niveles reducidos de células B de memoria con cambio de isotipo, con niveles normales de células CD21lo
II	Niveles normales de células B de memoria con cambio de isotipo
Clasificación de Paris, 2003	
MB0	Niveles disminuidos de células B de memoria totales (CD27+)
MB1	Niveles reducidos de células B de memoria con cambio de isotipo (CD27+IgD-)
MB2	Niveles normales de células B de memoria totales (CD27+)
Clasificación EUROclass, 2008	
Grupo B+	Pacientes con niveles normales de células B totales
smB+	Pacientes con niveles normales de células B de memoria con cambio de isotipo
smB+CD21lo	Pacientes con niveles incrementados de células B con expresión baja de CD21
smB+CD21norm	Pacientes con niveles normales de células B con expresión baja de CD21
smB-	Pacientes con niveles bajos de células B de memoria con cambio de isotipo
smB-CD21lo	Pacientes con niveles incrementados de células B con expresión baja de CD21
smB-CD21norm	Pacientes con niveles normales de células B con expresión baja de CD21
smB-Trhi	Pacientes con niveles elevados de células B transicionales
smB-Trnorm	Pacientes con niveles normales de células B transicionales



realizar algunas asociaciones clínicas. Por ejemplo, los casos con esplenomegalia presentan niveles reducidos de linfocitos B totales y linfocitos B de memoria con cambio de isotipo; sin embargo, de manera muy significativa, tienen niveles incrementados de linfocitos B con expresión baja de CD21, población que se ha sugerido que se trata de células autorreactivas con una expresión peculiar de receptores de quimiocinas que favorecen su infiltración a diversos órganos.<sup>16</sup> Además, se ha visto también una asociación entre niveles incrementados de linfocitos B transicionales y la ocurrencia de linfadenopatías y, para el caso de la formación de granulomas, existe una asociación con niveles reducidos de linfocitos B de memoria con cambio de isotipo, estos datos provienen de un estudio de una cohorte de 303 pacientes con diagnóstico de ICV.<sup>14</sup> En un segundo estudio, en donde se analizaron 313 casos con ICV se observan resultados similares, se asoció la linfoproliferación, las citopenias autoinmunes y la linfadenopatía con niveles reducidos de células B de memoria con cambio de isotipo, así como niveles incrementados de células B CD21<sup>lo</sup>, indicando entonces que aquéllos del grupo Ia, de acuerdo a la clasificación de Freiburg, presentan un fenotipo clínico más severo que quienes corresponden al grupo Ib o II; de manera adicional, en este mismo trabajo se asocian también algunas poblaciones particulares de linfocitos T con la presencia de estas comorbilidades, encontrando una asociación positiva con niveles elevados de células T cooperadoras expresando CD95 o con niveles disminuidos de células T reguladoras.<sup>17</sup>

Por otro lado, es importante recordar que la ICV se diagnostica en edades pediátricas, pero también en edades adultas, el inicio de síntomas de inmunodeficiencia puede darse también en ambos grupos. Reportes de cohortes relativamente grandes de pacientes con ICV muestran que la edad de diagnóstico y de inicio de síntomas son factores que puede utilizarse en el pronóstico en ICV. Por ejemplo, Baloh C y su grupo reportan que los pacientes que presentan síntomas de inmunodeficiencia en edades pediátricas podrían fallecer en edades tempranas, con una sobrevivencia media de 30 años, siendo las infecciones la causa de muerte en la mayoría de estos casos. Cabe resaltar que la mayoría de los que fallecen a esta edad tienen al menos una comorbilidad asociada, como enfermedad pulmonar, autoinmunidad, linfoproliferación, cáncer, enteropatía e incluso depresión.<sup>3</sup>

### **Comorbilidades asociadas con mayor mortalidad en ICV**

**Enfermedad pulmonar:** como ya se mencionó, las infecciones junto con las comorbilidades en ICV se asocian con un mal pronóstico. La primera causa de muerte en ICV se debe

a la falla pulmonar.<sup>18</sup> La falla pulmonar puede deberse a las enfermedades infecciosas, pero también al desarrollo de comorbilidades como granulomas, nódulos, enfermedad pulmonar intersticial y bronquiectasias.<sup>19</sup>

La enfermedad pulmonar en ICV se puede estimar con pruebas de función pulmonar; sin embargo, dichas pruebas podrían resultar normales en situaciones en donde ya existe daño pulmonar, por lo que también debe recurrirse a la realización de tomografías de alta resolución, con las que se puede visualizar la presencia de bronquiectasias, fibrosis y presencia de nódulos. La presencia de estos últimos en el tejido pulmonar podría ser un dato sugestivo de granuloma o cáncer, por lo que dichos hallazgos deben analizarse con mayor profundidad con la obtención de una biopsia toracoscópica videoasistida de las zonas afectadas.<sup>20</sup>

La identificación de granulomas y/o enfermedad pulmonar linfocítica intersticial tiene un pronóstico desfavorable, por lo que debe recurrirse a administrar una terapia inmunosupresora para evitar la progresión del daño pulmonar. Recientemente se documentó el tratamiento con rituximab más azatioprina o micofenolato mofetilo, en donde el rituximab se administró una vez por semana, durante cuatro semanas y con repetición del esquema a los seis meses, realizando tres a cuatro repeticiones, la azatioprina o el micofenolato mofetilo se administró diariamente durante 16 meses. Este esquema de tratamiento resultó ser efectivo en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial y presencia de granulomas, ya que las tomografías postratamientos indicaban una mejora en la arquitectura pulmonar.<sup>20</sup>

**Autoinmunidad:** la presencia de enfermedades autoinmunes en ICV es otra comorbilidad que se presenta de manera frecuente, se estima que uno de cada tres pacientes presenta algún tipo de autoinmunidad y dentro de éstas, la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune son las más comúnmente diagnosticadas,<sup>21</sup> el tratamiento de la autoinmunidad consiste en el uso de esteroides por varias semanas o la administración de gammaglobulina a altas dosis (1-2 g/kg). El uso de esteroides puede predisponer al paciente a infecciones severas, por lo que su uso debe acompañarse de un monitoreo constante. El tratamiento con rituximab de las citopenias autoinmunes ha resultado ser exitoso, aunque con este tratamiento se induce una depleción de linfocitos B y se exacerba la hipogammaglobulinemia.<sup>22</sup>

**Enfermedad gastrointestinal:** las manifestaciones gastrointestinales abarcan infecciones, diarrea crónica no infecciosa, esteatorrea, aclorhidria, atrofia de vellosidades intestinales, inflamación intestinal e hiperplasia linfoide. Las infecciones más comunes son causadas por patógenos como: *G. lamblia*, *C. parvum*, *Salmonella sp*, Citomegalovirus, *C. difficile*, *C. jejuni* y *H. pylori*.<sup>23</sup>

La atrofia de las vellosidades intestinales se asocia con la presentación de diarrea crónica, esto puede ocasionar la pérdida de peso, hipoalbuminemia, anemia y linfopenia, en estos casos se debe excluir enfermedad celiaca y una forma de hacerlo podría ser con una biopsia, ya que en la enfermedad celiaca abundan las células productoras de IgA e IgM, situación que no ocurre en ICV, debido a esto, eliminar el gluten de la dieta no es efectivo. El tratamiento se enfoca en una nutrición de soporte adecuada, con reemplazo de vitaminas solubles en agua y antirresortivos para prevenir osteoporosis.<sup>23</sup>

En los casos en los que ocurra inflamación intestinal tipo IBD o Crohn, el reemplazo con gammaglobulina no provee mejoría, el tratamiento de esta comorbilidad incluye antibióticos profilácticos y antiinflamatorios como el ácido 5-aminisalicílico, esteroides de metabolismo rápido o supositorios, azatioprina, mercaptopurina. En algunos casos se ha administrado infliximab con datos de mejoría.<sup>24</sup>

La mayoría de los casos con hiperplasia nodular linfóide no requieren tratamiento; sin embargo, existe el riesgo de una obstrucción intestinal, por lo que deben estar bajo vigilancia constante.<sup>23</sup>

### Defectos genéticos asociados con ICV

A la fecha se conocen más de 20 defectos genéticos asociados con ICV, aunque todos estos en conjunto abarcan entre 10 y 15% de los pacientes con este diagnóstico. Los genes afectados participan en diversas vías de señalización de los linfocitos B y T y de manera global: 1) vías de coestimulación entre ambos tipos celulares; 2) señalización de receptores de antígeno; 3) señalización de receptores de citosinas; y 4) en el reciclamiento de proteínas.<sup>5</sup> De todos los genes asociados con ICV, tres de estos abarcan cerca de 60% de los casos: *LRBA*, *CTLA4* y *PIK3CD*, mismos que se detallan a continuación.

**Deficiencia de LRBA:** se trata de una deficiencia genética que se hereda de manera autosómica recesiva. Los pacientes con deficiencia de *LRBA* presentan defectos en activación celular, así como reducción de los números absolutos de linfocitos B de memoria con cambio de isotipo y de células T reguladoras.<sup>25,26</sup> Los pacientes cursan con susceptibilidad a infecciones, hipogammaglobulinemia, autoinmunidad y organomegalia.<sup>27</sup> De manera relevante, la deficiencia de *LRBA* se asoció con una reducción en la expresión de CTLA-4 (proteína importante en la represión de la activación linfóide) en la membrana de las células T, esto debido a que *LRBA* es capaz de regular el reciclamiento de CTLA-4. El hallazgo de la función de *LRBA* en los linfocitos T reguladores ha sido muy importante, ya que ha incidido en el tratamiento de los pacientes con deficiencia de *LRBA*, ya que la administración de abatacept se ha asociado de manera contundente con una reducción de las manifestaciones autoinmunes.<sup>28</sup>

**Deficiencia de CTLA4:** se hereda de manera autosómica dominante, su presentación clínica es muy parecida a la de *LRBA*, además de que se caracteriza por la presentación de una infiltración linfóide de células T en diversos tejidos y la presencia de linfadenopatías.<sup>29,30</sup> Desde el punto de vista celular, destaca también una reducción en la expresión de CTLA-4 y de FOXP3 por parte de las células T, reducción de linfocitos B de memoria y una proliferación celular exacerbada.<sup>30</sup> Por último, el tratamiento con abatacept también favorece la mejoría de los síntomas clínicos en 11 de 14 pacientes que se han reportado con este tratamiento.<sup>31</sup>

**Deficiencia de PIK3CD:** las deficiencias de *LRBA* y de CTLA-4 son defectos que se asocian con una pérdida de función de las proteínas afectadas, las mutaciones de *PIK3CD* por su parte son mutaciones que se asocian con la ganancia de función en la fosfoinositido-3 cinasa  $\delta$ , por lo se ha propuesto el término APDS (síndrome de PI3K $\delta$  activado) y se heredan de manera autosómica dominante.<sup>32,33</sup> Desde el punto de vista clínico, los pacientes con APDS presentan susceptibilidad a infecciones sinopulmonares recurrentes, infecciones virales, hiperplasia linfóide, autoinmunidad, autoinflamación y linfoma. En algunos casos se puede llegar a presentar linfoma y también retraso en el neurodesarrollo.<sup>34</sup> Las células de estos pacientes se caracterizan por presentar una reducción en linfocitos B de memoria y un incremento en la proporción de linfocitos B transicionales, así como un desbalance en las proporciones de linfocitos T naive y linfocitos T de memoria, además de una actividad metabólica incrementada en los linfocitos T, esto debido a que PI3K $\delta$  influye en la activación de la vía de mTOR, la cual al estar activada constitutivamente debido a las mutaciones con ganancia de función, se asocia con una glicólisis incrementada.<sup>32,33</sup> Dado que la vía de mTOR se encuentra activada en APDS, algunos pacientes se han tratado con rapamicina, un inhibidor selectivo de esta vía, los resultados del tratamiento con rapamicina han sido efectivos en varios de los casos; sin embargo, dado los efectos adversos del tratamiento, en algunos de los casos se ha suspendido.<sup>34</sup>

### CONSIDERACIONES FINALES

Esta revisión pretende dar aspectos generales de la ICV y sus complicaciones, es importante tener en cuenta la alta frecuencia con la que se presenta esta inmunodeficiencia primaria dentro de la población en general, pues la detección temprana favorece la calidad de vida. Es indispensable contar con pruebas de función inmunológica, las más sencillas de realizar son la cuantificación de inmunoglobulinas séricas, que acompañado con el historial clínico del paciente, darían los primeros indicios para sospechar de la enfermedad y canalizarse con los especialistas adecuados.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Instituto Nacional de Pediatría por el apoyo al proyecto # 2017/010 y al fondo CONACYT A1-S-26657.

## REFERENCIAS

- Cooper MD, Lawton AR, Bockman DE. Agammaglobulinaemia with B lymphocytes. Specific defect of plasma-cell differentiation. *Lancet*. 1971; 2 (7728): 791-794.
- Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: Dissection of the variable. *Immunol Rev*. 2019; 287 (1): 145-161.
- Baloh C, Reddy A, Henson M, Prince K, Buckley R, Lugar P. 30-year review of pediatric- and adult-onset CVID: clinical correlates and prognostic indicators. *J Clin Immunol*. 2019; 39 (7): 678-687.
- Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Drager R et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2003; 4 (3): 261-268.
- Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016; 53 (9): 575-590.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999; 93 (3): 190-197.
- Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2013; 174 (2): 203-211.
- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7 (6): 1763-1770.
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4 (1): 38-59.
- Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency: an update. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14 (5): 223.
- Bryant A, Calver NC, Toubi E, Webster AD, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990; 56 (2): 239-248.
- Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+) IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002; 99 (5): 1544-1551.
- Piqueras B, Lavenu-Bombled 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.
- Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008; 111 (1): 77-85.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999; 92 (1): 34-48.
- Rakhmanov M, Keller B, Gutenberger S, Foerster C, Hoenig M, Driessen G et al. Circulating CD21low B cells in common variable immunodeficiency resemble tissue homing, innate-like B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (32): 13451-13456.
- Mouillot G, Carmagnat M, Gerard L, Garnier JL, Fieschi C, Vince N et al. B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. *J Clin Immunol*. 2010; 30 (5): 746-755.
- Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012; 119 (7): 1650-1657.
- Kellner ES, Fuleihan R, Cunningham-Rundles C, Consortium U, Wechsler JB. Cellular defects in CVID patients with chronic lung disease in the USIDNET registry. *J Clin Immunol*. 2019; 39 (6): 569-576.
- Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, Feng M, Barbeau J, Rao N et al. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147 (2): 704-12 e17.
- Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 123 (5): 454-460.
- 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.
- Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (4): 658-664.
- Aukrust P, Lien E, Kristoffersen AK, Muller F, Haug CJ, Espevik T et al. Persistent activation of the tumor necrosis factor system in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency--possible immunologic and clinical consequences. *Blood*. 1996; 87 (2): 674-681.
- Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarstrom Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet*. 2012; 90 (6): 986-1001.
- Charbonnier LM, Janssen E, Chou J, Ohsumi TK, Keles S, Hsu JT et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (1): 217-27.
- Gamez-Diaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Noriko M et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (1): 223-230.
- Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015; 349 (6246): 436-440.
- Schubert D, Bode C, Kenefack 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.
- Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science*. 2014; 345 (6204): 1623-1627.
- Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patino V, Warnatz K, Wolff D et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *The J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142 (6): 1932-1946.

32. Angulo I, Vadas O, Garcon F, Banham-Hall E, Plagnol V, Leahy TR et al. Phosphoinositide 3-kinase delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013; 342 (6160): 866-871.
33. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014; 15 (1): 88-97.
34. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screatton N et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139 (2): 597-606 e4.