

Common variable immunodeficiency and its association with memory B-cell defects

Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria

Laura Berrón-Ruiz,¹ Patricia María O'Farrill-Romanillos,² Gabriela López-Herrera,¹ Irving Jesús Vivas-Rosales²

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic immunodeficiency in adulthood. CVID diagnosis is by exclusion and should be considered in patients of any age who have hypogammaglobulinemia of unknown origin. Numerous patients with CVID show alterations in the development of B lymphocytes, both in plasma cells and memory cells. The absence of memory B cells suggests an insufficient germinal reaction, which can be associated with a blockade of the transition of T1 cells into T2 in patients with IDCV, owing to B-cell activating factor (BAFF) receptor deficiency. In patients with IDCV, memory B cell alterations with isotype change favor the development of concomitant comorbidities such as lymphadenopathy, splenomegaly, autoimmunity and granulomatous disease, and multiple classifications that use memory B cells in common have therefore been made trying to generate a classification of patients with IDCV, as well as to establish prognostic factors.

Key words: Memory B cells; Common variable immunodeficiency; Phenotypes

Este artículo debe citarse como: 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 Mex. 2018;65(2):171-177

ORCID

Laura Berrón-Ruiz, 0000-0002-3290-8705; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Gabriela López-Herrera, 0000-0002-5498-6739; Irving Jesús Vivas-Rosales, 0000-0002-5237-4288

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México
²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

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

Recibido: 2018-02-17
Aceptado: 2018-02-21
DOI: 10.29262/ram.v65i2.356



Resumen

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común en la edad adulta. El diagnóstico de IDCV es de exclusión y debe considerarse en pacientes de cualquier edad que presenten hipogammaglobulinemia sin causa conocida. Numerosos pacientes con IDCV presentan alteraciones en el desarrollo de los linfocitos B, tanto en las células plasmáticas como de memoria. La ausencia de células B de memoria sugiere una reacción germinal insuficiente que puede asociarse con bloqueo de la transición de células T1 a T2 en pacientes con IDCV, debido a deficiencia del receptor BAFF (factor activador de linfocitos B). En pacientes con IDCV, las alteraciones en las células B de memoria con cambio de isotipo favorecen el desarrollo de comorbilidades concomitantes como linfadenopatía, esplenomegalia, autoinmunidad y enfermedad granulomatosa, por lo que se han realizado múltiples clasificaciones de IDCV que utilizan en común a las células B de memoria para intentar establecer factores pronósticos.

Palabras clave: Linfocitos B de memoria; Inmunodeficiencia común variable; Fenotipos

Abreviaturas y siglas

BAFFR, B cell-activating factor receptor
ICOS, inductor de coestimulación

IDCV, inmunodeficiencia común variable
Ig, inmunoglobulina
TLR, receptores tipo Toll

Antecedentes

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común en la edad adulta. Tiene una prevalencia de 1 en 25 000-50 000 en la población general y una presentación bimodal, el primer pico entre los seis y 10 años y el segundo entre los 18 y 25 años de edad; con frecuencia, los pacientes presentan hasta siete años de retraso en el diagnóstico a partir del inicio de los síntomas.^{1,2,3}

El diagnóstico de IDCV es de exclusión y debe considerarse en pacientes de cualquier edad que presenten hipogammaglobulinemia sin causa conocida.

Los criterios diagnósticos actuales de IDCV fueron plasmados en un Consenso Internacional realizado en 2016, con el fin de uniformar criterios, debido a la variedad de manifestaciones clínicas y anomalías de laboratorio en estos pacientes.^{3,4,5}

Para establecer el diagnóstico de IDCV, los pacientes deben presentar al menos infección, autoinmunidad o linfoproliferación, además de cumplir con los siguientes criterios:

- Hipogammaglobulinemia, de acuerdo con el rango de referencia para la edad y el laboratorio donde se procesó la muestra, en al menos dos

determinaciones, con un promedio de tres semanas de diferencia entre cada una. Las concentraciones de IgA o IgM deben estar al menos una desviación estándar por debajo del valor considerado de referencia para la edad.

- En pacientes con concentraciones séricas de IgG > 100 mg/dL se recomienda evaluar las respuestas a antígenos dependientes e independientes de linfocitos T, en busca de alteración en al menos un tipo de antígeno
- Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia.
- Los estudios genéticos se requieren solo en los pacientes que presentan complicaciones, ya que la presencia de defectos genéticos únicos puede convertirlos en candidatos a terapias específicas.⁶

Células B de memoria

Posterior al desarrollo, independientemente de antígeno en la médula ósea, las células B inmaduras abandonan esta y se reúnen en el *pool* de células B maduras de larga vida, las células *naive* CD27⁺IgM⁺.

Cuando estas células son estimuladas por un antígeno, en presencia de una coestimulación adecuada, participan en una reacción en el centro germinal

y posteriormente se transforman en células plasmáticas o células B de memoria (50 %).

Un importante número de pacientes con IDCV muestran alteraciones en el desarrollo de los linfocitos B, tanto células plasmáticas como de memoria, mientras que las células B maduras están presentes en número normal, lo que sugiere defectos en la diferenciación tardía de células B.⁷ Recordemos que la maduración de las células B es un proceso que inicia en la médula ósea y continúa en los órganos linfoides periféricos.

Las células pro-B derivadas de la médula ósea (CD19⁻CD10^{+/-}CD20⁻CD22⁺CD24⁻ vpreB-Igα^{+/-}) se diferencian a células pre-B (CD19⁺CD10⁺CD20⁻CD24⁺verb⁺Igα⁺ intracelular μ ⁺) y posteriormente a células B inmaduras/transicionales (CD19⁺CD10⁺D20⁻CD24⁺⁺IgM⁺).

Solo 10 a 20 % de estas células B transicionales abandonan la médula ósea, convirtiéndose en células B de transición tipo 1, T1 (IgM^{hi} IgD⁻CD21⁻CD23⁺) y células B de transición tipo 2 (T2) (IgM^{hi} IgD⁺CD21^{int} CD23⁺). Estas células B transicionales, pueden convertirse en:

- Célula B de la zona marginal (CD27⁺CD38⁻IgM^{hi} IgD⁻).

- Célula B folicular sin infección (CD27⁻CD38⁺IgM^{int}), diferenciándose posteriormente en una célula B de memoria (plasmablasto), con cambio de isotipo (CD27⁺CD38⁺CD24⁺⁺IgM⁻IgD⁻) (Figura 1).⁸

Aproximadamente 15 a 55 % de las células B circulantes son CD27⁺, de las cuales 50 % expresa IgM e IgD, denominadas células B de memoria sin cambio de isotipo y el resto con IgM⁻IgD⁻ se denomina células B de memoria con cambio de isotipo.

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.⁹

La ausencia de células B de memoria sugiere una reacción germinal insuficiente que puede asociarse con bloqueo de la transición de células T1 a T2 en pacientes con IDCV, debido a deficiencia del receptor BAFF (factor activador de linfocitos B).

Determinar la presencia y tipo de las células B transicionales en los pacientes con IDCV constituye un factor pronóstico de la enfermedad. El incremento de las células B transicionales se asocia con linfadenopatía; en contraparte, el aumento de las células B CD21^{low} se relaciona con esplenomegalia, enfermedad granulomatosa y pronóstico pobre; es-

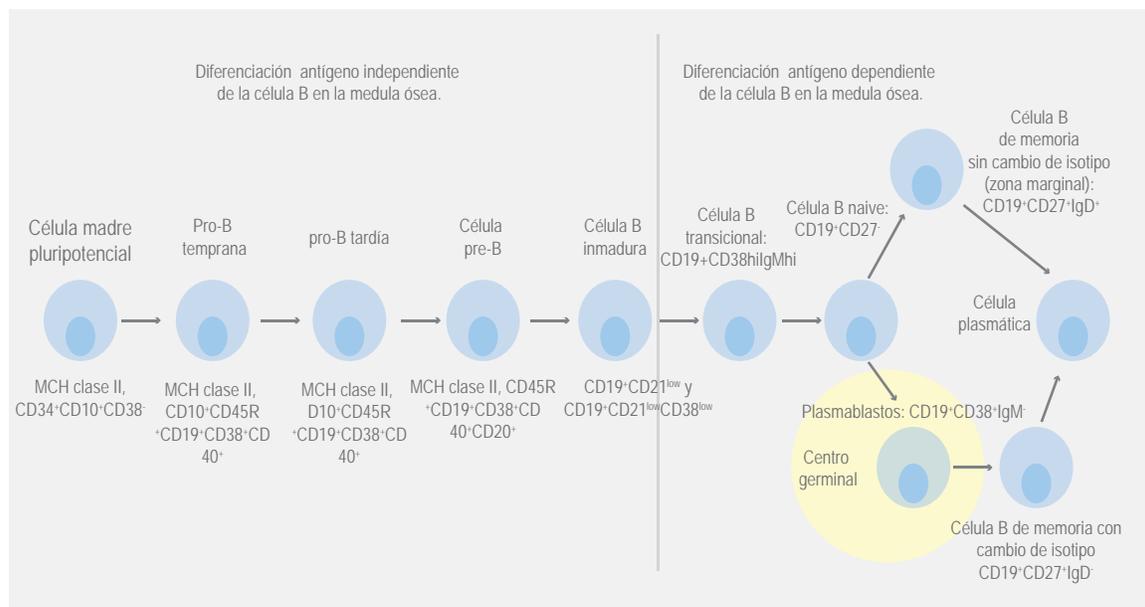


Figura 1. Desarrollo y marcadores de superficie de la célula B

tos datos muestran la importancia de determinar su presencia y tipo en los pacientes.

Otras alteraciones de los anticuerpos generados por las células B en los pacientes con IDCV son reordenamientos anormales en VDJ y en la región determinante 3 (CDR3), generando mayor diversidad de la célula B y disminución de la hipermutación somática en los repertorios de memoria. Estos cambios ocurren en etapas tempranas de la maduración (células pro-B) y podrían explicar el incremento de la autorreactividad, inmunodeficiencia y linfomas que presentan estos pacientes.^{10,11}

Por otra parte, se ha estudiado la estimulación de las células B mediante la respuesta independiente del antígeno T. Las células dendríticas plasmacitoides pueden inducir diferenciación de las células B mediante los TLR (receptores tipo Toll) y citocinas como BAFF, APRIL (ligando inductor de proliferación), los ligandos de proteínas TACI (activador transmembrana y modulador de ligando de calcio, ciclofilina) y *B cell-activating factor receptor* (BAFFR).

La implicación de las vías de los TLR tiene sustento, ya que los defectos genéticos en su señalización conducen a mayor susceptibilidad de infecciones bacterianas y mala respuesta de anticuerpos secundaria a la pobre diferenciación de las células B.^{12,13}

Los pacientes con IDCV presentan, además, defectos en las vías de señalización por alteración de las citocinas coestimuladores como BAFF, APRIL, los ligandos de proteínas TACI y BAFFR, alteraciones que se asocian con mayor susceptibilidad de infecciones bacterianas y mala respuesta de anticuerpos secundarios:

- La presencia de mutaciones en ICOS (inductor de coestimulación).
- Otro mecanismo que explica las alteraciones en la diferenciación de la célula B ocurre a través de las células T activadas, cuya interacción con el ligando ICOSL (expresado en la célula B) es esencial para formación del centro germinal y maduración de la célula B.
- En consecuencia, los pacientes con IDCV presentan múltiples mecanismos que llevan a defectos en las células B, lo que se traduce en predisposición a autoinmunidad, linfoproliferación y formación de granulomas.^{14,15}

Clasificación IDCV

Inicialmente la clasificación de acuerdo con el fenotipo de las células B establecía tres categorías de IDCV de acuerdo con la producción de anticuerpos *in vitro*:¹⁶

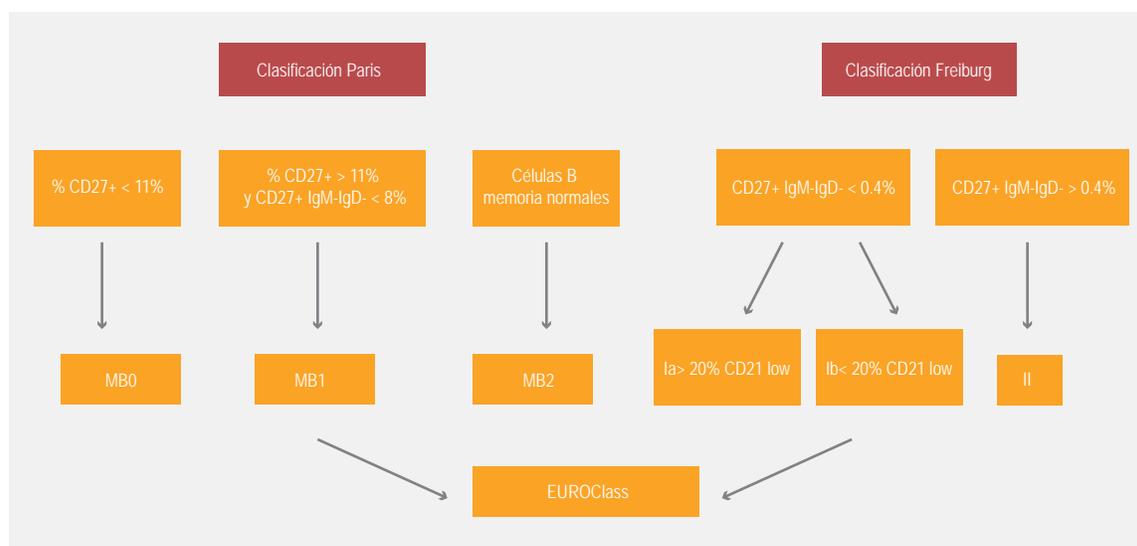


Figura 2. Clasificaciones París y Freiburg para IDCV, a partir de las cuales se integró EUROClass

- No producción de inmunoglobulinas.
- Producción solo de IgM.
- Producción normal de IgM y de IgG.

En 2002 se realizó la clasificación de Warnatz, que utiliza marcadores de memoria presentes en células B como CD27, CD21 y CD19:

- *Grupo 1a*: Presenta porcentajes muy bajos de células B de memoria con cambio de isotipo; 100 % de los pacientes presenta esplenomegalia y 60 % manifiesta citopenia autoinmune, con alteraciones en el centro germinal.
- *Grupo 1b*: Solo 7.7 % muestra asociación con vitiligo y anemia perniciosa.
- *Grupo II*: Los pacientes pueden cursar con incremento en la proliferación o decremento en la apoptosis. Presentan alteración en la producción de anticuerpos *in vivo* y la hipogammaglobulinemia puede ser secundaria a fallas en la diferenciación hacia células plasmáticas.^{7,11,17}

Posteriormente, un grupo alemán estableció la clasificación Freiburg para pacientes con IDCV, que permite distinguir pacientes con diferenciación alterada de las células B de memoria dependiente de alteraciones en el centro germinal con defectos en la diferenciación temprana de células B preváricas. Agrupa a los pacientes en tres grupos:

- Tipo I < 0.4 % de linfocitos B CD27⁺IgM⁻IgD⁻.
 - Ia: células B CD21^{low} > 20 %.
 - Ib: células B CD21^{low} < 20 %.

- Tipo II > 0.4 % de células B de memoria con cambio de isotipo.

Los pacientes portadores de IDCV ubicados en el grupo Ia muestran mayor prevalencia de ciplinas autoinmunes y esplenomegalia.^{11,18,19}

Piqueras *et al.* propusieron la clasificación de París, acorde con la presencia de células B de memoria, formando tres grupos:

- *Grupo MB0*, con prácticamente ausencia de células B de memoria.
- *Grupo MB1*, con defecto en células B de memoria con cambio de isotipo, pero valores normales de células B de memoria sin cambio de isotipo.
- *Grupo MB2*, con células B de memoria normales,

La última clasificación tuvo menos impacto como factor predictivo de complicaciones clínicas en pacientes con IDCV, por lo que no se utilizó de forma global.²⁰

Las clasificaciones anteriores fueron empleadas para elaborar EUROclass, en un intento por unificar criterios en los pacientes con IDCV (Figura 2).

La clasificación EUROclass requiere la medición de los siguientes subtipos: células B totales, células B de memoria IgD⁻IgM⁻, células B transicionales y células B CD21^{low}. Establece dos grupos principales:

- I. El grupo B⁺ con más de 1 % de células B.
 - a) smB⁺ con más de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo:
 - smB⁺ 21^{low}: células CD21 > 10 %
 - smB⁺ 21^{norm}: células CD21^{low} < 10 %

Cuadro 1. Comparación de diferentes clasificaciones de IDCV

Clasificación	Warnatz	París	Freiburg	EUROclass
Número de grupos	3	3	3	5
Utiliza células B memoria con y sin cambio de isotipo	Sí	No	Sí	Sí
Utiliza células CD21 ^{low}	Sí	No	Sí	Sí
Utiliza células B transicionales	No	No	No	No
Utilidad como factor predictor	Esplenomegalia	Esplenomegalia y linfadenopatías	Esplenomegalia	Linfadenopatías, enfermedad granulomatosa y esplenomegalia
Población	Alemania	Francia	Alemania	Europa

b) smB⁻ con menos de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo.

- smB-Tr^{hi} con más de 9 % de células B transicionales.
- smB-Tr^{norm}, que presentan menos del 9 % de células B transicionales

II. El grupo B⁻, con menos de 1 % de células B.

El grupo smB⁻ Tr^{hi} fue el más asociado con linfadenopatías, mientras que el grupo smB⁺ 21^{low} se asoció con mayor predisposición a esplenomegalia y linfoproliferación. Esta clasificación mostró mejor capacidad de pronosticar la presencia de linfadenopatías, enfermedad granulomatosa y esplenomegalia en comparación con las clasificaciones previas. Sin embargo, como el resto, no es del todo fiable para predecir autoinmunidad en pacientes con IDCV^{21,22,23} (Cuadro 1).

Conclusiones

Las células B de memoria, específicamente las que presentan cambio de isotipo, son fundamentales

para las respuestas de anticuerpos dependientes de células T en el centro germinal y se ha encontrado que hasta 80 % de los pacientes con IDCV presentan defectos en el centro germinal y, por ende, en las células B de memoria, lo que ha demostrado que en este grupo de pacientes favorece el desarrollo de comorbilidades concomitantes como linfadenopatías, esplenomegalia, autoinmunidad y enfermedad granulomatosa, por lo cual se han realizado múltiples clasificaciones que utilizan en común a las células B de memoria para intentar realizar una clasificación de pacientes con IDCV y de establecer factores pronósticos.

De las clasificaciones con subpoblaciones de células B en IDCV, la EUROclass es la que hasta el momento ha demostrado mejor correlación entre la presencia de las comorbilidades y el pronóstico, sin embargo, no se encontró que alguno de los grupos tuviera mayor predicción de autoinmunidad y, por lo tanto, no puede usarse de forma aislada con tal propósito en los pacientes con IDCV.

Referencias

1. Ameratunga R, Woon S, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(2):183-186. DOI: 10.1586/1744666X.2014.875274
2. Abbott JK, Gelfand EW. Common variable immunodeficiency. Diagnosis, management, and treatment. *Immuol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):637-658. DOI: 10.1016/j.iac.2015.07.009
3. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-1657. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945
4. Dong J, Liang H, Wen D, Wang J. Adult common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci.* 2016;351(3):239-243. DOI: 10.1016/j.amjms.2015.12.010
5. Sánchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS, Lugar P, Rundles CC, Sullivan KE, et al. Two sides of the same coin: Pediatric-onset and adult-onset common variable immune deficiency. *J Clin Immunol. J Clin Immunol.* 2017;37(6):592-602. DOI: 10.1007/s10875-017-0415-5
6. 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. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
7. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, 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 99:1544-1551.
8. Szczawinska-Poplonyk A, Tapolska-Jozwiak K, Samara H. The B-cell compartment in antibody-deficient infants and young children-developing common variable immunodeficiency or transient immune maturation? *Ital J Pediatr.* 2016;42(71):1-7. DOI: 10.1186/s13052-016-0279-y
9. Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(3):149-159. DOI: 10.1038/nri3802
10. Seifert M, Küppers R. Human memory B cells. *Leukemia.* 2016;30(12):2283-2292. DOI: 10.1038/leu.2016.226

11. Warnatz K, Schlesier M. Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008;74(5):261-271. DOI: 10.1002/cyto.b.20432
12. Poeck H, Wagner M, Battiany J, Rothenfusser S, Wellisch D, Hornung V, et al. Plasmacytoid dendritic cells, antigen, and CpG-C license human B cells for plasma cell differentiation and immunoglobulin production in the absence of T-cell help. *Blood.* 2004;103(8):3058-3064. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2972
13. Barbosa RR, Silva SL, Silva SP, Melo AC, Pereira-Santos MC, Barata JT, et al. Reduced BAFF-R and increased TACI expression in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2014;34(5):573-583. DOI: 10.1007/s10875-014-0047-y
14. Pott MC, Frede N, Wanders J, Hammarström L, Glocker EO, Glocker C, et al. Autoantibodies against BAFF, APRIL or IL21: An alternative pathogenesis for antibody deficiencies? *BMC Immunol.* 2017;18:34. DOI: 10.1186/s12865-017-0217-9
15. Ahn S, Cunningham-Rundles C. Role of B cells in common variable immune deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(5):557-564. DOI: 10.1586/eci.09.43
16. Day N, Tangsinmankong N, Ochs H, Rucker R, Picard C, Casanova JL, et al. Interleukin receptor associated kinase (IRAK-4) deficiency associated with bacterial infections and failure to sustain antibody responses. *J Pediatr.* 2004;144(4):524-526. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.11.025
17. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;13(2):101-115. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1224664
18. Rakhmanov M, Keller B, Gutenberger S, Foerster C, Hoenig M, Driessen G, et al. Circulating CD21^{low} B cells in common variable immunodeficiency resemble tissue homing, innate-like B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(32):13451-13456. DOI: 10.1073/pnas.0901984106
19. Berrón-Ruiz L, López-Herrera G, Vargas-Hernández A. Lymphocytes and B-cell abnormalities in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(1):35-43. DOI: 10.1016/j.aller.2012.07.016
20. 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.
21. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008;111(1):77-85. DOI: 10.1182/blood-2007-06-091744
22. 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):183-192. DOI: 10.1016/j.aller.2016.07.001
23. Rösel AL, Scheibenbogen C, Schliesser U, Sollwedel A, Hoffmeister B, Hanitsch L, et al. Classification of common variable immunodeficiencies using flow cytometry and a memory B-cell functionality assay. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):198-208. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.022