

Infección por *Mycobacterium bovis* en inmunodeficiencia común variable

RESUMEN

La inmunodeficiencia común variable forma un grupo heterogéneo de trastornos que se distinguen por falla en la producción de anticuerpos. Tiene un amplio espectro de manifestaciones, que incluyen infecciones severas y recurrentes respiratorias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*) y gastrointestinales (*Campylobacter jejuni*, rotavirus y *Giardia lamblia*). Las infecciones virales ocasionadas por herpes zoster, citomegalovirus y hepatitis C son poco frecuentes. Los agentes oportunistas como citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*, micobacterias atípicas y criptococo se han reportado como casos aislados. Se comunica el caso de una paciente de 38 años de edad, que inició su padecimiento seis años previos con pérdida ponderal de 7 kg en seis meses, astenia, adinamia, diaforesis, fiebre y dolor abdominal. Además, la paciente tenía obstrucción intestinal, la tomografía abdominal mostró crecimiento de ganglios mesentéricos. Se sometió a laparoscopia con toma de biopsia ganglionar; el reporte de PCR para complejo *Mycobacterium*, la tinción de Ziehl-Neelsen y el cultivo para *M. bovis* fueron positivos. El periodo posquirúrgico se complicó con neumonía intrahospitalaria que requirió ventilación mecánica y traqueostomía. Dos años después la paciente padeció absceso renal derecho que ameritó drenaje quirúrgico, nuevamente con cultivo positivo para *Mycobacterium bovis*. Fue referida a un hospital de alta especialidad, donde se encontró panhipogammaglobulinemia y linfopenia. Se descartaron causas secundarias y se inició reemplazo con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) al confirmar el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable. Cuatro años después se diagnosticó linfoma de Hodgkin variedad celularidad mixta, actualmente la paciente recibe IgIV y quimioterapia. El caso que comunicamos de una paciente con inmunodeficiencia común variable (IDCV) e infección por *Mycobacterium bovis*, poco frecuente en este tipo de inmunodeficiencias, expone el múltiple espectro de infecciones de la IDCV, lo que refleja no sólo afectación humoral, sino también celular.

Palabras clave: inmunodeficiencia común variable, *Mycobacterium bovis*, linfoma de Hodgkin, inmunodeficiencia humoral, hipogammaglobulinemia.

Infection due to *Mycobacterium bovis* in common variable immunodeficiency

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency (CVID) is a heterogeneous group of disorders characterized by impaired antibody production. It shows a wide spectrum of manifestations including severe and recurrent

Diana Andrea Herrera-Sánchez¹
Jaisel Luz Castilla-Rodríguez¹
María Isabel Castrejón-Vázquez¹
María Eugenia Vargas-Camaño¹
Edgar Alejandro Medina-Torres²
Lizbeth Blancas-Galicia²
Sara Elva Espinosa-Padilla²

¹ Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

² Unidad de Investigación de Inmunodeficiencias Primarias, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

Recibido: 7 de julio 2014

Aceptado: 13 de octubre 2014

Correspondencia:

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla
Unidad de Investigación de Inmunodeficiencias Primarias
Instituto Nacional de Pediatría
Av. Insurgentes Sur 3700-C
04530 México, DF
saraelvaespin@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Herrera-Sánchez DA, Castilla-Rodríguez JL, Castrejón-Vázquez MI, Vargas-Camaño ME y col. Infección por *Mycobacterium bovis* en inmunodeficiencia común variable. Revista Alergia México 2015;62:75-82.

respiratory infections (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*) and gastrointestinal (*Campylobacter jejuni*, rotavirus and *Giardia lamblia*). Viral infections caused by herpes zoster, cytomegalovirus (CMV) and hepatitis C are rare. The opportunistic agents such as CMV, *Pneumocystis jirovecii*, cryptococcus and atypical mycobacteria have been reported as isolated cases. This paper reports the case of a 38-year-old female patient, who began six years before with weight loss of 7 kg in six months, fatigue, weakness, sweating, fever and abdominal pain. Furthermore, patient had intestinal obstruction and abdominal CT showed mesenteric lymph growth. The mesenteric lymph node biopsy revealed positives *Mycobacterium* PCR, Ziehl-Neelsen staining and culture for *M. bovis*. In the laparotomy postoperative period was complicated with nosocomial pneumonia, requiring mechanical ventilation and tracheostomy. Two years later, she developed right renal abscess that required surgical drainage, once again with a positive culture for *Mycobacterium bovis*. She was referred to highly specialized hospital and we documented panhypogammaglobulinemia and lymphopenia. Secondary causes of hypogammaglobulinemia were ruled out and common variable immunodeficiency (CVID) was confirmed, we started IVIG replacement. Four years later she developed mixed cellularity Hodgkin's lymphoma. Until today she continues with IVIG and chemotherapy. This report of a patient with CVID and *Mycobacterium bovis* infection, a unusual association, shows the cellular immunity susceptibility in this immunodeficiency, additional to the humoral defect.

Key words: common variable immunodeficiency, *Mycobacterium bovis*, Hodgkin's lymphoma, humoral immunodeficiency, hypogammaglobulinemia.

ANTECEDENTES

La inmunodeficiencia común variable forma un grupo heterogéneo de trastornos que se distinguen por falla en la producción de anticuerpos.¹ De acuerdo con el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, se trata de una inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos, con reducción grave de al menos dos isotipos de inmunoglobulinas séricas o un número bajo de células B.² Su prevalencia es de 1 por cada 50,000 a 250,000.³ No hay predisposición de género; tiene dos picos de manifestación: entre 1 y 5 y 16 y 20 años de edad, aunque puede ocurrir a cualquier edad.⁴ El defecto se localiza en la fase terminal de la maduración del linfocito

B, afectando la producción de anticuerpos por las células plasmáticas o el cambio de isotipo de inmunoglobulina IgM a IgG.⁵ De acuerdo con los criterios de la Sociedad Europea y Americana de Inmunodeficiencias, el diagnóstico se realiza ante todo hombre o mujer con disminución de IgG (dos desviaciones estándar por debajo del promedio para la edad) y al menos uno de los isotipos IgM o IgA, inicio de los síntomas después de los dos años de edad, ausencia de isohemaglutininas o escasa respuesta a vacunas y exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.^{6,7} Se distingue por un amplio espectro de manifestaciones, que incluyen infecciones graves y recurrentes, complicaciones pulmonares como bronquiectasias, enfermedad granulomatosa, autoinmunidad, enteropatía y neoplasias.

Comunicamos el caso de una paciente con inmunodeficiencia común variable (IDCV) e infección por *Mycobacterium bovis*, muy poco frecuente en este tipo de inmunodeficiencias, que expone el múltiple espectro de infecciones de la IDCV, lo que refleja no sólo afectación humoral, sino también celular.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 38 años de edad, originaria del centro de México, radicaba en área rural, recibió vacuna de BCG al año de edad sin complicaciones. A los 26 años de edad cursó con neumonía adquirida en la comunidad que se curó con tratamiento ambulatorio. A los 32 años tuvo pérdida ponderal sin causa aparente de 7 kg en seis meses, astenia, adinamia, diaforesis, fiebre de 40°C de predominio nocturno y dolor abdominal. Se realizó colecistectomía; sin embargo, persistió con dolor. Nueve meses después la paciente tuvo obstrucción intestinal, la tomografía mostró crecimiento de ganglios mesentéricos. Se sometió a laparoscopia con toma de biopsia ganglionar, el reporte de PCR para complejo *Mycobacterium*, la tinción de Ziehl-Neelsen y el cultivo para *M. bovis* fueron positivos. El periodo posquirúrgico se complicó con neumonía intrahospitalaria que requirió ventilación mecánica y traqueostomía.

Recibió tratamiento antituberculoso, con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol durante siete meses; los cultivos y PCR de control fueron negativos. Durante su seguimiento ambulatorio tuvo pancitopenia, no se documentó la causa, pero se curó con factor estimulante de colonias de granulocitos y eritropoyetina. Durante los siguientes dos años manifestó absceso renal derecho que ameritó drenaje quirúrgico, nuevamente con cultivo positivo para *Mycobacterium bovis*, recibió segundo ciclo con medicamentos antituberculosos, rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol y 70 dosis de amikacina.

Los controles posteriores fueron negativos para PPD y PCR para *M. bovis*. Tres años después del primer aislamiento de la micobacteria atípica, se refirió al servicio de Inmunología Clínica y Alergia de un hospital de alta especialidad para descartar inmunodeficiencia, debido a la neumonía complicada y a la infección recurrente por micobacteria ambiental. En la evaluación clínica se encontró ausencia de amígdalas, hipoacusia bilateral, esplenomegalia, tumefacción lumbar derecha y ganglios palpables.

La biometría hemática evidenció linfopenia, la población linfocitaria de células T disminuida, con predominio de CD8, perfil de inmunoglobulinas dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para su edad. Se realizó serología para VIH, herpes, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, rubéola, virus de hepatitis B y C y toxoplasma, todos fueron negativos. Las subpoblaciones de linfocitos B mostraron alteración en el número de linfocitos B de memoria sin cambio de isotipo (Cuadro 1).

Se diagnosticó inmunodeficiencia común variable con base en la panhipogammaglobulinemia y se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) a dosis de 400 mg/kg cada cuatro semanas.

Tres años después del diagnóstico tuvo diarrea crónica intermitente, en tres ocasiones se logró aislar *Giardia lamblia*, la panendoscopia reportó candidiasis esofágica grado I, esofagitis grado A, hernia de hiato y pólipo gástrico; el reporte histopatológico fue de gastritis crónica folicular moderada inactiva, atrofia asociada con infección por *Helicobacter pylori*; la colonoscopia mostró múltiples pólipos, el reporte histopatológico del íleon fue de hiperplasia nodular linfoide sin formación de granulomas ni formas de tuberculosis activa; por estos hallazgos se agregó al tratamiento fluconazol, enzimas pancreáticas y tratamiento para la erradicación de *H. pylori*. La

Cuadro 1. Resultados de los estudios paraclínicos

Parámetro	Resultado	Valores de referencia
Leucocitos	7.89 miles/mm ³	5-10
Neutrófilos	6.75 miles/mm ³	1.4-6.5
Linfocitos	0.33 miles/mm ³	0.10-3.4
Monocitos	0.51 miles/mm ³	1.7-9.3
Eosinófilos	0.18 miles/mm ³	0.0-0.7
Basófilos	0.03 miles/mm ³	0.0-0.2
Plaquetas	205 miles/mm ³	150-450
Hemoglobina	13.1 g/dL	12-16
Hematócrito	38%	37-47
L CD16+CD56+	99 cel/μL	90-590
LT CD3+	190 cel/μL	690-2,540
LT CD4+	161 cel/μL	410-1,590
LT CD8+	29 cel/μL	190-1,140
Relación CD4+/CD8+	5.63	1.5-2.5
IgG	627 mg/dL	700-1,600
IgA	58.7 mg/dL	70-400
IgM	21.6 mg/dL	40-230
IgE	16.4 mg/dL	0.0-0.7
IgG1	563 mg/dL	490-1,140
IgG2	2.55 mg/dL	150-640
IgG3	35.9 mg/dL	20-110
IgG4	0.45 mg/dL	8-140
VIH	Negativo	
VHB	Negativo	
VHC	Negativo	
Perfil TORCH	Negativo	
C3	144 mg/dL	88-206
C4	33.4 mg/dL	13-75

paciente, además, tuvo parálisis facial, por lo que se indicó prednisona, con respuesta favorable; observamos que con este tratamiento simultáneamente desapareció la diarrea crónica. Seis meses después la paciente tuvo pérdida ponderal de 5 kg en tres meses, fiebre nocturna de 39°C, diaforesis, anorexia y crecimiento ganglionar cervical derecho. La TAC toraco-abdominal mostró múltiples adenopatías mediastinales, peritoneales y hepatoesplenomegalia (Figura 1). La biopsia de ganglio retroperitoneal evidenció linfoma de Hodgkin variedad celularidad mixta, CD30 positivo, CD20 positivo, CD5 positivo, CD10 negativo. En la actualidad la paciente tiene 40 años, continúa con la administración

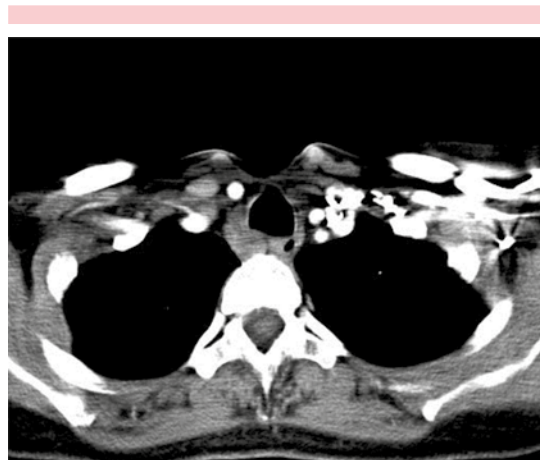


Figura 1. Tomografía toraco-abdominal que muestra numerosos ganglios mediastinales supra, infracarinales y parabrónquiales, con lesiones hipodensas en el bazo, sólo observables en fase contrastada.

mensual de IgIV y esquema de quimioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina).

DISCUSIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que se distinguen por alteraciones en el número o función de uno o más de los componentes del sistema inmunitario.¹ La paciente del caso que comunicamos tuvo dos neumonías e infección por *Mycobacterium bovis* en ganglios mesentéricos con recaída renal. Ante este tipo de eventos infecciosos anormales en un sujeto inmunocompetente, debemos descartar una inmunodeficiencia secundaria y primaria (Cuadro 2).

Las inmunodeficiencias por anticuerpos comprenden más de 50%, según el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología; la inmunodeficiencia común variable es la más frecuente y se distingue por

Cuadro 2. Causas primarias y secundarias de hipogammaglobulinemia

<p>Primarias</p> <p><i>Alteraciones genéticas</i></p> <p>Ataxia, telangiectasia, inmunodeficiencias combinadas, síndrome de hiper-IgM, déficit de transcobalamina II e hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia ligada a X, enfermedad linfoproliferativa ligada a X, monosomía 22, trisomía 21 y 8.</p> <p>Secundarias</p> <p><i>Medicamentos</i></p> <p>Antipalúdicos, captopril, carbamazepina, glucocorticoides, sales de oro, penicilamina, fenitoína, sulfasalazina.</p> <p><i>Infecciosas</i></p> <p>VIH, infecciones congénitas (rubéola, citomegalovirus, <i>Toxoplasma gondii</i>, virus de Epstein-Barr).</p> <p><i>Neoplasias</i></p> <p>Leucemia linfocítica crónica, inmunodeficiencia con timoma, linfomas</p> <p><i>Enfermedades sistémicas</i></p> <p>Hipercatabolismo (distrofia miotónica tipo 1, 2), pérdida de inmunoglobulinas (síndrome nefrótico, quemaduras, linfangiectasias).</p>

Tomado de la referencia 20.

alteración en la producción de anticuerpos, además de alteraciones de la respuesta inmunitaria celular. El diagnóstico de inmunodeficiencia común variable del caso en estudio en un inicio se realizó con base en la panhipogammaglobulinemia y la exclusión de causas secundarias. Además, las subpoblaciones de células B mostraron alteraciones en la memoria. Otro estudio que confirma el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable es la medición de respuesta a antígenos polisacáridos; sin embargo, no se realizó debido a que la paciente ya recibía IgIV. Ante la sospecha de inmunodeficiencia común variable es importante medir la respuesta a antígenos polisacáridos antes de administrar gammaglobulina, porque a diferencia de las subpoblaciones linfocitarias B, ésta sí se ve afectada. En la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias se realizan ambos estudios confirmatorios.

Las infecciones más frecuentes son las respiratorias (57 a 81%) y gastrointestinales (57 a 77%). En las primeras, los agentes más comunes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

y mayor susceptibilidad a *Mycoplasma*. En las infecciones gastrointestinales, *Campylobacter jejunii*, rotavirus y *Giardia lamblia* son los agentes más comunes; este último es el más relacionado con casos de diarrea crónica (50%).⁸ Las infecciones virales son poco frecuentes, ocasionadas por herpes zoster, citomegalovirus y hepatitis C. Los agentes oportunistas, como citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*, micobacterias atípicas y criptococo, se han reportado esporádicamente.⁹

A pesar de que la inmunodeficiencia común variable está clasificada como una inmunodeficiencia primaria humoral, las investigaciones *in vitro* y el espectro de infecciones revelan que existe una alteración celular (Cuadro 3). Esto explica por qué, a diferencia de otros pacientes con un defecto puramente humoral, pueden padecer infecciones descritas en pacientes con inmunodeficiencia celular (Cuadro 4).

Cuadro 3. Alteraciones celulares descritas en la inmunodeficiencia común variable²¹

<p>Disminución de NK circulantes</p> <p>Defectos en la citotoxicidad, pérdida de la función de perforina, en células NK</p> <p>Disfunción de células CD4</p> <p>Aumento de la apoptosis espontánea de CD4 y CD8</p> <p>Aumento de la apoptosis de monocitos-macrófagos</p> <p>Disminución de las concentraciones de receptores FcRII y FcRIII</p> <p>Disminución de la expresión del receptor del complemento 1 (CR1), C3B</p> <p>Repertorio restringido del receptor de células T</p> <p>Disminución del cambio de isotipo de células B de memoria</p> <p>Aumento del número de células B CD21</p> <p>Disminución de las células T reguladoras</p> <p>Disminución de células CD4 y aumento CD8*</p> <p>Disminución del cociente CD4/CD8</p> <p>Disminución de células T foliculares</p> <p>Alteraciones en la producción de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e IFN</p> <p>Disminución de la expresión de moléculas coestimuladoras como CD40-ligando</p>
--

* En algunas publicaciones se ha reportado aumento de CD8, sobre todo en pacientes con citopenias autoinmunitarias.

Tomado de las referencias 6 y 22 a 25.

Cuadro 4. Agentes infecciosos en inmunodeficiencia común variable asociados con alteraciones en la inmunidad celular

Citomegalovirus
Pneumocystis jirovecii
 Criptococo
Mycobacterium tuberculosis
 Histoplasma
 Listeria
 Micobacterias atípicas
 Herpes zoster
Candida

Tomado de las referencias 9, 26 y 27.

Los casos con infecciones por *Mycobacterium* son poco frecuentes; en una revisión de reportes de casos y de cohortes en pacientes con inmunodeficiencia común variable encontramos siete pacientes. En 1999, Cunningham reportó, en una serie de 248 pacientes, uno con infección pulmonar con *Mycobacterium avium*.⁹ En 2001, Trupiano reportó el caso de un paciente pediátrico de ocho años de edad con inmunodeficiencia común variable y otitis por *Mycobacterium avium*.¹⁰ Blonch-Michel reportó infección intestinal por *Mycobacterium* con BAAR, la reacción en cadena de la polimerasa y el cultivo no fueron concluyentes acerca del tipo de micobacteria.¹¹ Fernández Romero y su grupo comunicaron dos casos, uno con afectación ganglionar y otro pulmonar; ambos con cultivos positivos.¹² Arora y colaboradores, en 2004, reportaron un caso de infección pulmonar por *Mycobacterium simiae*, confirmado por cultivo de lavado bronquioalveolar (Cuadro 5).¹³

Esto sugiere que, a diferencia de otras inmunodeficiencias primarias puramente humorales, en la inmunodeficiencia común variable estamos obligados, ante cualquier infección, a buscar agentes infecciosos comunes en pacientes con deficiencia de anticuerpos, sin olvidar la posibilidad de microorganismos oportunistas.

En los pacientes con inmunodeficiencia primaria humoral es rara la infección por tuberculosis.

La eficacia terapéutica de la IgIV en pacientes inmunocompetentes con esta infección no está definida, mucho menos en el contexto de la inmunodeficiencia común variable debido a que se han comunicado pocos casos.¹⁴ En ratones se demostró un descenso en el número de micobacterias, quizá estos efectos están mediados por células y, al parecer, el papel que juegan los anticuerpos es mucho menos importante; esto se explica por el hecho de que las micobacterias son patógenos intracelulares y la respuesta inmunitaria contra ellas es mediada por células. Sin embargo, se ha postulado que el sistema inmunitario humoral tiene relación con la micobacteria en varias situaciones: en el momento inicial de la infección, al contacto con macrófagos y durante la muerte de la célula infectada. Sin olvidar que el sistema inmunitario es una red compleja de interconexión en la que la inmunidad humoral y celular no son puntos independientes, por lo que cada vez hay más pruebas de que la inmunoglobulina intravenosa puede modificar respuestas humorales críticas contra micobacterias, a través de coestimulación, por medio de células dendríticas y linfocitos T.^{15,16}

Durante el seguimiento de la paciente después del tratamiento antituberculoso, tuvo fiebre. En un inicio consideramos una recaída de la infección; sin embargo, ante la falta de evidencias positivas y la existencia de otros síntomas, como pérdida ponderal, fiebre nocturna con diaforesis y crecimiento ganglionar cervical derecho, se buscó intencionadamente linfoma, mismo que se confirmó con biopsia de ganglio retroperitoneal, que reportó linfoma de Hodgkin CD20+.

La incidencia de todas las neoplasias es mayor en la inmunodeficiencia común variable, especialmente el linfoma y el cáncer gástrico; se ha reportado una incidencia cinco veces mayor que en la población general. El 8.2% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable tiene una neoplasia linfoide, el linfoma no Hodgkin

Cuadro 5. Relación de pacientes reportados con inmunodeficiencia común variable e infección por micobacterias

Autor	Núm.	Año	Edad	Agente	Sitio	Diagnóstico	Tratamiento
Trupiano y su grupo	1	2001	8	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Oído	Cultivo	Antituberculosos
Arora y su grupo	1	2004	74	<i>Mycobacterium simiae</i>	Pulmón	Cultivo LBA	Claritromicina, sulfametoxazol gatifloxacina, IgIV
Bloch-Michel y su grupo	1	2003	-	<i>Mycobacterium</i>	Intestino	BAAR	Rifampicina, isoniacida, etambutol+claritromicina
Cunningham y su grupo	1	1999	-	<i>Mycobacterium avium</i>	Pulmón	-	-
Fernández Romero y su grupo	2	2013	-	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Pulmón, ganglionar	Cultivo	-

Tomado de las referencias 9 a 13.

de células B es el más frecuente. En una revisión de 144 pacientes con inmunodeficiencia común variable, se encontraron siete casos de linfoma, sólo uno de ellos fue linfoma de Hodgkin.¹⁷ A pesar de esta asociación no se aconseja realizar tamizaje en todos los pacientes con inmunodeficiencia común variable, sólo en los que tienen antecedentes familiares, tabaquismo, infección por *Helicobacter pylori*, citomegalivirus, coexistencia de autoinmunidad y manifestaciones clínicas particulares que hagan sospechar una neoplasia.^{18,19}

REFERENCIAS

- Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih Gerard L, Oksenhendler E, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:116-126.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Frontiers in Immunology* 2014;5:162.
- Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology Education Program* 2012;2012:301-305.
- Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency-an update. *Arthritis Res Ther* 2012;14:223.
- Blancas-Galicia L, Ramirez-Vargas NG, Espinosa-Rosales F. Common variable immunodeficiency. A clinical approach. *Revista de Investigacion Clínica, órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición* 2010;62:577-582.
- Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, et al. Common variable immunodeficiency: crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013;12:796-801.
- Gathmann B, Goldacker S, Klima M, Belohradsky BH, et al. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exper Immunol* 2013;173:372-380.
- Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:825-832.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
- Trupiano JK, Prayson RA. *Mycobacterium avium* intracellulare otitis media. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:350-353.
- Bloch-Michel C, Viillard JF, Blanco P, Liferman F, et al. Common variable immunodeficiency: 17 observations in the adult. *La Revue de Medecine Interne/fondee par la Société Nationale Française de Médecine Interne* 2003;24:640-650.
- Fernandez Romero DS, Juri MC, Paolini MV, Malbran A. Common variable immunodeficiency. Epidemiology and clinical manifestations in 69 patients. *Medicina (B Aires)* 2013;73:315-323.
- Arora R, LH, NC. *Mycobacterium simiae* infection in a patient with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:123.
- Uhlen M, Andersson J, Zumla A, Maeurer M. Adjunct immunotherapies for tuberculosis. *J Infect Dis* 2012;205:325-334.

15. Roy E, Stavropoulos E, Brennan J, Coade S, et al. Therapeutic efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin in *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *Infect Immun* 2005;73:6101-6109.
16. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc* 2011;110:750-758.
17. Cunningham-Rundles C, Lieberman P, Hellman G, Chaganti RS. Non-Hodgkin lymphoma in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol* 1991;37:69-74.
18. Chua I, Quinti I, Grimbacher B. Lymphoma in common variable immunodeficiency: interplay between immune dysregulation, infection and genetics. *Curr Opin Hematol* 2008;15:368-374.
19. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Imanzadeh A, Mohammadnejad P, et al. Malignancy phenotype in common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:133-134.
20. Yong PF, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:691-713.
21. Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, et al. Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;12:796-801.
22. Viillard JF, Blanco P, Andre M, Etienne G, et al. CD8+HLA-DR+ T lymphocytes are increased in common variable immunodeficiency patients with impaired memory B-cell differentiation. *Clin Immunol* 2006;119:51-58.
23. Bateman EA, Ayers L, Sadler R, Lucas M, et al. T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections. *Clin Exp Immunol* 2012;170:202-211.
24. 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;120:1193-1200.
25. Viillard JF, Ruiz C, Guillet M, Pellegrin JL, Moreau JF. Perturbations of the CD8(+) T-cell repertoire in CVID patients with complications. *Results Immunol* 2013;3:122-128.
26. Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, Mouillot G, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis* 2009;49:1329-1338.
27. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immunodeficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119:1650-1657.