

General concepts of humoral immune deficiencies

Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales

María Guadalupe Velásquez-Ortiz,¹ Patricia María O'Farrill-Romanillos,² Laura Berrón-Ruiz¹

Abstract

Humoral immune deficiencies (HID) comprise a group of diseases characterized by the impossibility to develop an effective immune response mediated by immunoglobulins (Ig). Patients with HID have infections caused by capped extracellular bacteria, mainly in the respiratory and/or gastrointestinal tract, and a higher predisposition to suffer from autoimmune diseases and cancer. Some of them are caused by well-defined genetic defects, while the cause of others is unknown. The clinical manifestations of some HID may be late and the diagnosis is supported by laboratory tests, such as serum level of the Ig, determination of lymphocyte populations, and functional studies. Gamma-globulin replacement therapy significantly decreases serious infections. In order to achieve an early diagnosis, it is necessary to maintain a high index of suspicion and evaluate the clinical and laboratory manifestations that suggest HID. Mass sequencing technologies have favored the description of mutations in various genes that lead to a clinical HID phenotype; which paves the way to a better understanding of immune pathologies in HID.

Key words: Humoral immune deficiencies; Diagnostic criteria; Human inborn errors of immunity

Este artículo debe citarse como: Velásquez-Ortiz MG, O'Farrill-Romanillos PM, Berrón-Ruiz L. Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):142-164

ORCID

María Guadalupe Velásquez-Ortiz, 0000-0002-8984-0246; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Laura Berrón-Ruiz, 0000-0002-3290-8705

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

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

Recibido: 2020-06-03
Aceptado: 2020-06-12
DOI: 10.29262/ram.v67i2.763



Resumen

Las inmunodeficiencias humorales (IDH) comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por la imposibilidad de desarrollar una respuesta inmune efectiva mediada por inmunoglobulinas. Los pacientes con IDH presentan infecciones por bacterias extracelulares encapsuladas, principalmente en el tracto respiratorio o gastrointestinal y una mayor predisposición a padecer enfermedades autoinmunes y cáncer. Algunas se originan por defectos genéticos bien definidos y en otras se desconoce la causa. Las manifestaciones clínicas de algunas IDH pueden ser tardías y el diagnóstico se apoya en pruebas de laboratorio como la concentración en suero de las inmunoglobulinas, determinación de poblaciones linfocitarias y estudios funcionales. El tratamiento de reemplazo con gammaglobulinas disminuye significativamente las infecciones graves. Para lograr un diagnóstico temprano es necesario un alto índice de sospecha y evaluar las manifestaciones clínicas y de laboratorio sugestivas de IDH. Las tecnologías de secuenciación masiva han favorecido la descripción de mutaciones en varios genes que llevan a un fenotipo clínico de IDH, con lo que se abre el camino para comprender mejor las inmunopatologías en las IDH.

Palabras clave: Inmunodeficiencias humorales; Criterios diagnósticos; Errores innatos humanos de la inmunidad

Abreviaturas y siglas

AID, deaminasa de citidinas inducida por activación

BTK, tirosin cinasa de Bruton

CD40L, ligando de CD40

CAML, ligando de la ciclofilina modulador de calcio

HSCT, trasplante de células troncales hematopoyéticas

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IDH, inmunodeficiencias humorales

IEI, *inborn errors of immunity*

IgAD, deficiencia selectiva de IgA

KREC, círculos de escisión de recombinación kappa

NGS, secuenciación masiva

PIK3CD, cinasa 3 de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato

TGP, técnica de panel genético dirigido

TWEAK, factor de necrosis tumoral parecido al inductor débil de apoptosis

UNG, uracilo-DNA glicosilasa

WES, secuenciación del exoma completo

WGS, secuenciación del genoma completo

XLA, agammaglobulinemia ligada a X

Antecedentes

Las inmunodeficiencias primarias, ahora llamadas errores innatos humanos de la inmunidad (*inborn errors of immunity*, IEI) según la última clasificación de 2019,¹ son un grupo de enfermedades heterogéneas caracterizadas por la combinación de varias anomalías del sistema inmunológico, causadas por mutaciones monogénicas de la línea germinal que resulta en pérdida o ganancia de función de una proteína; estos defectos genéticos desencadenan alteraciones en los mecanismos de defensa comandados tanto por los componentes de la inmunidad innata como de la adaptativa.² Los pacientes con inmunodeficiencias primarias presentan infecciones recurrentes debido a una función deficiente o ausente de uno

a más componentes del sistema inmunológico, que predispone a un incremento en la frecuencia de manifestaciones autoinmunes, procesos proliferativos granulomatosos y cancerosos.³

La incidencia global de los IEI se ha estimado en 1:10 000 nacimientos.⁴ Las IEI comprenden un grupo heterogéneo de más de 406 trastornos con 430 diferentes defectos genéticos, enumerados por el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas y la Organización Mundial de la Salud. Estas organizaciones dividen a los IEI en 10 grupos principalmente, dependiendo de su fenotipo clínico e inmunológico. Los diversos defectos congénitos o adquiridos pueden afectar tanto al sistema inmu-

ne innato como al adquirido. Los IEI más comunes son predominantemente trastornos de anticuerpos o inmunodeficiencias humorales (56.66 %), IEI bien definidos o inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas (13.91 %), trastornos fagocíticos o defectos congénitos de fagocitos (8.73 %), deficiencias predominantemente de células T o inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular o humoral (7.47 %) y deficiencias del complemento (4.89 %).⁵

Las inmunodeficiencias humorales (IDH) son un grupo muy destacado, ya que son las reportadas en el mayor número de pacientes, es decir, son las que con mayor frecuencia se diagnostican; sus características principales son que los pacientes presentan ausencia de todas las subclases de anticuerpos o deficiencia selectiva de una clase o subclase de anticuerpos en suero.⁶ Las deficiencias de anticuerpos dan como resultado una mayor susceptibilidad a infecciones por bacterias encapsuladas, en particular *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Los pacientes con deficiencias de anticuerpos desarrollan infecciones recurrentes o persistentes típicas por estos organismos, como neumonía, otitis y sinusitis.^{4,5,6,7,8} También son comunes infecciones más graves e invasivas causadas por estos organismos (por ejemplo, sepsis, meningitis, epiglotitis, celulitis, empiema y artritis séptica). La neutropenia puede ser el hallazgo inicial en pacientes con deficiencias primarias de anticuerpos, por lo tanto, es crítico que los hematólogos estén familiarizados con estos trastornos.⁷

Los anticuerpos o inmunoglobulinas desempeñan un papel importante en los mecanismos de defensa del sistema inmunológico. Los individuos sanos tienen cinco clases de inmunoglobulinas: IgM, IgG,

IgA, IgD e IgE; las subclases de inmunoglobulinas incluyen IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Cualquiera de estas inmunoglobulinas puede ser afectada en los trastornos de deficiencias humorales; las causas son diversas, dependiendo del defecto genético del paciente, si bien en muchas ocasiones el origen es idiopático.⁸

Los pacientes con IDH deben ser tratados con reemplazo de gammaglobulina y antibióticos. La derivación a un centro con experiencia en inmunodeficiencia debe ser parte de la gestión.⁷ Los síndromes más comunes de deficiencia de anticuerpos son agammaglobulinemia ligada a X o enfermedad de Bruton (XLA), hipogammaglobulinemia transitoria del recién nacido, deficiencia selectiva de anticuerpo, síndrome de hiperIgM e inmunodeficiencia común variable (IDCV).⁸

Pruebas de diagnóstico en pacientes con sospecha de IDH

Se puede diagnosticar una gran cantidad de IEI a partir de una historia clínica detallada que incluya antecedentes familiares de IEI, consanguinidad o miembros de la familia que murieron a una edad temprana, examen físico completo, análisis de sangre y determinación de los niveles de inmunoglobulinas en suero. Estas pruebas están disponibles en la mayoría de los laboratorios. El examen físico debe ser detallado y ordenado; es importante evaluar el estado nutricional del paciente, con especial atención en la altura, el peso y las secuelas de infecciones previas. Se debe determinar la presencia de linfadenopatías o la ausencia de cadenas nodales, amígdalas, hepatosplenomegalia, etcétera, ya que en algunos casos estos parámetros pueden orientar al profesional hacia

Cuadro 1. Pruebas inmunológicas en pacientes con sospecha de IDH¹¹

Nivel basal	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Conteo completo de sangre, niveles séricos de inmunoglobulinas G, A, M y E, análisis bioquímico	Estudio de producción básica de anticuerpos ASLO, hemaglutininas y tétanos	Subclases de células B, Respuesta a <i>Salmonella typhi</i> o <i>pneumococcus</i> , respuesta a toxoide tetánico y <i>Haemophilus influenzae</i> (opcional); poblaciones de linfocitos y subpoblaciones de células B	Determinación de la expresión de proteína involucradas en los defectos moleculares de IDH, estudios funcionales y genéticos

ASLO = medición de anticuerpos antiestreptococo beta hemolítico tipo A.

un IEI específico. Un recuento sanguíneo completo con un recuento diferencial proporciona información importante sobre sospechas de citopenias (neutropenia, monocitopenia, linfopenia o trombocitopenia) y cambios celulares cualitativos.⁹

La determinación de inmunoglobulinas en suero (IgG, IgM, IgA e IgE) es el primer paso en la evaluación de la inmunidad humoral y ayudará a diagnosticar o, al menos, señalar una sospecha de deficiencias cuantitativas de Ig, como agammaglobulinemia congénita, IDCV, deficiencia selectiva de IgA y cambios humorales asociados a otros defectos, como el síndrome de hiperIgE o hiperIgM. Por otro lado, la cuantificación de globulina calculada (proteína total menos albúmina) y círculos de recombinación de elementos supresores de kappa (KREC) puede ayudar a identificar IDH en neonatos.¹⁰ En el cuadro 1 se describen las pruebas inmunológicas para diagnosticar IDH.¹¹

Es importante evaluar los resultados de acuerdo con los valores de referencia para cada edad ya

que existen diferencias significativas que si se soslayan pueden hacer que se pase por alto la IDH.^{12,13} Además, siempre es importante que el diagnóstico sospechado esté orientado a evitar estudios innecesarios que resulten en pérdida de tiempo y recursos. Sin embargo, cuando el diagnóstico es incierto y la sospecha es alta, se necesitan pruebas adicionales, como estudios funcionales o moleculares, que deben realizarse en centros de referencia. De hecho, algunos signos de advertencia por sí solos (signos de firma), como infecciones oportunistas o una alta carga de infección, deberían llevar a la derivación del paciente a un nivel más alto de atención, de modo que se puedan realizar las pruebas apropiadas.

Determinación de la concentración sérica de inmunoglobulinas

La medición de los niveles de inmunoglobulina sérica es generalmente el primer paso en una evaluación de la inmunidad humoral y puede haber sido realizada

Cuadro 2. Patrones seleccionados de deficiencias de inmunoglobulina que pueden llevar a la consideración de clases específicas de deficiencias humorales¹⁴

IgG	IgM	IgA	Possible diagnóstico	Pruebas inmunológicas que apoyan el posible diagnóstico
Normal	Normal	Muy bajo	Deficiencia de IgA, inmunodeficiencias combinadas severas, otras inmunodeficiencias humorales	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B
Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo	Agammaglobulinemias LX o AR, inmunodeficiencias combinadas severas, otras inmunodeficiencias humorales	Enumeración de células B
Bajo	Normal o elevado	Bajo	Síndrome de hiperIgM, otras inmunodeficiencias humorales, inmunodeficiencias combinadas severas	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B
Bajo	Normal	Normal	Inmunodeficiencias humorales, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, inmunodeficiencias combinadas severas	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B
Bajo	Bajo o normal	Bajo	Inmunodeficiencias humorales, inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencias combinadas severas	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B
Normal	Normal	Normal	Deficiencia específica de anticuerpos contra individuos normales, otras inmunodeficiencias primarias	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B

por médicos de atención primaria antes de derivar al paciente a un inmunólogo para consulta. Algunos patrones de niveles de IgA, IgM e IgG pueden proporcionar pistas para un diagnóstico subyacente. La ausencia de IgA con niveles normales de IgM e IgG puede indicar una deficiencia aislada de IgA (cuadro 2). Los niveles de IgA < 7 mg/dL o menores del límite inferior de detección en el laboratorio de medición generalmente se consideran deficiencia selectiva de IgA. Los niveles de IgA en suero > 7 mg/dL (o el límite inferior de detección), pero más de dos desviaciones estándar por debajo del rango normal para la edad, pueden denominarse deficiencia parcial de IgA. Sin embargo, se deben realizar más investigaciones para demostrar respuestas normales a las vacunas en pacientes con IgA baja o ausente e IgM e IgG normales, porque también puede haber deficiencia de producción de anticuerpos específicos.¹

Evaluación de la respuesta a vacunas

La evaluación de las respuestas del título de la vacuna puede ser extremadamente útil durante la evaluación de pacientes sospechosos de deficiencias de anticuerpos. Las evaluaciones del título de la vacuna a menudo sirven como la prueba definitiva de la capacidad de un paciente para generar respuestas de anticuerpos normales. Mientras que los niveles de inmunoglobulina miden cantidades cuantitativas generales de anticuerpos, los títulos de vacunas miden una respuesta cuantitativa de anticuerpos específicos a cada antígeno analizado. Las respuestas de proteínas requieren la función de las células B y T, mientras que las respuestas de polisacáridos dependen únicamente de la función de las células B.

También es importante recordar que la capacidad de provocar respuestas de anticuerpos a antígenos de polisacárido del neumococo depende tanto de la edad como del serotipo. Para la evaluación de los anticuerpos específicos contra *Streptococcus pneumoniae*, la Organización Mundial de la Salud sugiere un ensayo inmunoenzimático basado en los serotipos incluidos en la vacuna 23-valente. Al comparar los niveles de anticuerpos IgG contra los polisacáridos evaluados se deben tener en cuenta principalmente tres aspectos: que los títulos después de la vacunación alcancen un nivel > 1.3 µg/mL; que se incrementen, al menos, cuatro veces el valor determinado antes de la vacunación, y que se alcance el nivel protector después de la vacunación contra

50 % o más de los polisacáridos evaluados en niños de dos a cinco años o contra 70 % o más de estos polisacáridos en niños mayores de seis años y adultos¹⁴ (WHO Pneumococcal Serology Reference Laboratories: [http://www.vaccine.uab.edu/ELISA %20protocol.pdf](http://www.vaccine.uab.edu/ELISA%20protocol.pdf)).

Determinación de la concentración de subclases de IgG

La indicación clínica principal para la medición de subclases de IgG es la ocurrencia de infecciones severas prolongadas que no pueden ser explicadas por la información ofrecida por las manifestaciones clínicas y el laboratorio. La demostración de un nivel disminuido de una subclase de IgG no ofrece un diagnóstico definitivo, pero puede ser considerada una indicación de una alteración del sistema inmunitario, lo que requiere profundizar en la investigación diagnóstica.¹⁵ Se ha establecido que las deficiencias de IgG1 o IgG3 están relacionadas con infecciones respiratorias bajas, crónicas o recurrentes, mientras que las deficiencias de IgG2 o IgG4 con otitis o sinusitis.¹⁵

La evaluación de los niveles de subclase de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) es controvertida. Los pacientes con niveles bajos de IgG1 deben mostrar niveles totales de IgG disminuidos, porque la IgG1 contribuye hasta en 70 % de los niveles totales de IgG, lo que hace que las pruebas de IgG1 sean redundantes.¹⁶ Se ha informado que niveles bajos de IgG2 implican posible deficiencia en las respuestas de polisacáridos; sin embargo, las personas sanas pueden tener niveles bajos de IgG2, pero respuestas normales de polisacáridos. Los niveles de IgG4 son bajos en muchas personas porque los niveles generales son bajos en la población sana. Sin embargo, puede ser útil al considerar otros diagnósticos, como la enfermedad relacionada con IgG4. Las decisiones respecto al reemplazo de anticuerpos no deben tomarse con base en un solo número, sino en la evidencia de deficiencia específica de anticuerpos y en el fenotipo clínico.

Cuantificación de células B y subpoblaciones de células B

La enumeración de las células B y subpoblaciones de células B pueden ser útiles en la evaluación de pacientes con sospecha de deficiencia humoral, especialmente cuando se observan déficits obvios en el número total de células B (demasiado alto o demasiado

bajo) o en las células B de memoria. En opinión de los autores, la información práctica más útil incluye el número absoluto de células B y el porcentaje de células B de memoria. Las características inmunológicas de las XLA LX o AR incluyen un profundo decremento de todos los isotipos de inmunoglobulinas en suero y ausencia o un porcentaje muy bajo de células B, debido a que los defectos moleculares afectan el desarrollo temprano de la célula B.⁷

La IDCV es, después de la deficiencia de IgA, el IEI diagnosticado con mayor frecuencia. La IDCV se caracteriza por bajos niveles de inmunoglobulina (al menos dos de los principales isotipos están disminuidos), debido a alteraciones en el desarrollo de células B periféricas; se ha reportado que dos tercios de los pacientes con IDCV tienen un porcentaje muy bajo de células B de memoria. Por esta razón, la determinación de las subpoblaciones de células B es una herramienta muy importante para el diagnóstico de las IDH, principalmente de la IDCV. Dado que los pacientes con IDCV se diagnostican en dos picos de edad (niñez y edad adulta), es importante tener

rangos de referencia de todas las subpoblaciones de células B en sangre periférica.¹²

En los síndromes de hiperIgM, los defectos se deben a alteraciones en proteínas importantes en el desarrollo de las células B, precisamente en el centro germinal en los folículos primarios de los órganos linfoides secundarios, donde se originan los fenómenos de hipermutación somática y cambio de isotipo, por lo que los pacientes tienen una expresión muy baja de las células de memoria con cambio de isotipo.¹⁷

En otras deficiencias humorales a menudo se observan niveles bajos de células B de memoria con cambio de isotipo. La inmunofenotipificación mediante citometría de flujo se ha utilizado para delinear las etapas de maduración de las células B periféricas en una población sana, con el fin de establecer valores de referencia según la edad y crear la base para correlacionar los datos clínicos y los resultados de laboratorio de pacientes con IDH.¹⁸ En el cuadro 3 se muestra una guía para el diagnóstico según los resultados de la concentración de inmunoglobulinas séricas, subclases de IgG, respuesta a vacunas y cuantificación de células B.

Cuadro 3. Guía para el diagnóstico de IDH						
IgG	IgA	IgM	Subclases IgG	Respuesta a vacunas	Linfocitos B	Diagnóstico
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Sano
Normal	Normal	Normal	Normal	Bajo	Normal	Defecto específico de anticuerpo
Normal	Normal	Normal	> 1 Bajo	Bajo	Normal	Deficiencia de subclases de IgG
Normal	Ausente	Normal	Normal	Normal o bajo	Normal	Deficiencia selectiva de IgA
Normal	Ausente	Normal	> 1 Bajo	Bajo	Normal	Deficiencia de IgA con deficiencia de subclases de IgG
Bajo	Normal	Normal		Normal	Normal	Hipogammaglobulinemia secundaria o transitoria
Bajo	Normal o bajo	Normal o bajo		Normal	Normal o bajo	Hipogammaglobulinemia inespecífica
Bajo	Bajo	Normal o alto		Bajo	Normal	Síndrome de hiperIgM
Bajo	Bajo	Normal o bajo		Bajo	Normal o bajo	IDCV
Ausente	Ausente	Ausente			Ausente	Agammaglobulinemia

Detección de trastornos congénitos en IDH

Las mutaciones en genes clave esenciales para la ontogenia de las células B dan lugar a trastornos congénitos por deficiencia de células B, incluida la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), resultante de una mutación en el gen *BTK* y trastornos autosómicos recesivos tipo XLA. Los pacientes muestran ausencia de células B, niveles de inmunoglobulina extremadamente bajos o indetectables y mayor susceptibilidad a infecciones graves por bacterias y otros patógenos.¹⁹

Al igual que las células T, las células B también se reorganizan en dominios variables, de diversidad y de unión (recombinación V [D] J) durante el desarrollo para producir receptores de antígeno de células B únicos. Este proceso también produce ADN circular referido como KREC, que al ser extirpado en una proporción de las células B durante un proceso de ADN genómico lleva a la formación de un repertorio altamente diversificados de los receptores de la células B. La articulación codificadora permanece en el genoma, mientras que el KREC con la articulación de señal correspondiente se excluye como un fragmento de ADN estable y circularizado.²⁰

En 2007, van Zelm *et al.* describieron el proceso anterior y desarrollaron un ensayo utilizando un método basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).²¹ Demostraron que los niveles de KREC reflejaban el historial de replicación de las células B y que tenían una utilidad potencial en la evaluación de la recuperación de las células B después del trasplante de células troncales hematopoyéticas (HSCT) y en la evaluación de pacientes con trastornos de deficiencia de anticuerpos como la inmunodeficiencia común variable.²¹

En 2011, Nakagawa *et al.* fueron los primeros en demostrar la utilidad del ensayo KREC para identificar a los recién nacidos con trastornos por deficiencia de células B. Por medio de PCR, con unas gotas de sangre se detectan los KREC formados durante la maduración de las células B, que no se forman en pacientes con XLA LX y defectos en la proteína tirosin cinasa de Bruton (BTK) o en pacientes con XLA AR.^{20,22}

Clasificación de las IDH

El comité de expertos de IEI de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas propuso una clasificación IEI desde 1999, que facilita la investi-

gación clínica y los estudios comparativos en todo el mundo; se actualiza cada dos años para incluir nuevos trastornos o genes causantes de enfermedades. Esta clasificación se organiza en tablas, cada una de las cuales agrupa IEI que comparten una patogénesis determinada. En el cuadro 4 se muestra específicamente la clasificación de las IDH o deficiencias predominantemente de anticuerpos.⁴

Criterios diagnósticos para IDH

Es imprescindible un diagnóstico de las IDH para evitar la aparición de infecciones que puedan deteriorar la salud del paciente y comprometer irreversiblemente algún órgano, así como ofrecer un consejo genético. Por ello, la European Society for Immunodeficiencies propuso una serie de criterios de diagnóstico para orientar el tipo de IDH en un paciente; si cubre los criterios tendrá un diagnóstico oportuno con un tratamiento eficaz. En el cuadro 5 se resumen los criterios diagnósticos de las principales IDH (<https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q15>).

Agammaglobulinemia ligada a X

Es la enfermedad prototipo del grupo de inmunodeficiencias primarias humorales, ya que está caracterizada por susceptibilidad aumentada a infecciones con severa hipogammaglobulinemia y ausencia de células B circulando en sangre periférica,²³ con una incidencia entre 1:190 000 varones nacidos y 1:379 000 de los nacimientos totales.²⁴ Fue el primer IEI del cual se descubrió el defecto genético; en 1952, Ogden Bruton describió el primer caso de un niño con dicho padecimiento,²⁵ pero no fue sino hasta 1993 que se descubrió el defecto molecular por dos grupos independientes.²⁶

XLA es causada por una mutación en el gen de la tirosin cinasa de Bruton (BTK), localizado en el brazo largo del cromosoma X. BTK es miembro de la familia Tec de tirosinas cinasas no receptoras, que son transductoras de señales.²⁷ BTK tiene un papel crucial en la maduración de las células pre-B a células B maduras.²⁸ La función principal de esta proteína es promover la expansión de células pre-B en la etapa de pre-B1 a pre-B2.²⁹ Como resultado de la mutación en el gen *BTK* hay falla en el desarrollo de las células B y los pacientes afectados tienen niveles reducidos (< 1 %) de linfocitos B maduros

Cuadro 4. Clasificación de inmunodeficiencias humorales ⁴				
Tipo de IDH	Inmunoglobulina en suero	Conteo de células B	Mutación	Herencia
Agammaglobulinemia ligada al X	Todos los isotipos disminuidos	< 1 %	<i>BTK</i>	Ligada al X
Agammaglobulinemia AR	Todos los isotipos disminuidos	< 1 %	<i>IGHIM, CD79A, CD79B, BLNK, IgLL1, PIK3R1, TCF3</i>	Autosómica recesiva; solo PIK3R1 autosómica dominante
Inmunodeficiencia común variable	IgG baja, IgA baja, IgM baja o normal	> 1 %	La mayoría de los pacientes sin mutación conocida; < 20 % con mutaciones en: <i>ICOS, CD19, CD29 CD21, TRNT1, NFKB1, PI3KCD, PI3KR1, PTEN, CD81, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TWEAK, MOGS, NFKB2, NFKB2, IKZF1, TTC37, IRF2BP2, ATP-GAP1</i>	Autosómica recesiva y autosómica dominante
Síndromes de hiperIgM	IgG baja, IgA baja, IgM alta o normal	Normal	<i>AICDA, UNG, INO80, MSH6</i>	Ligada al X, autosómica recesiva
Deficiencia selectiva de IgA	IgA baja	Normal	No conocida	—
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	IgA e IgG bajas	Normal	No conocida	—
Deficiencias de subclases de IgG con deficiencia de IgA	Alguna subclase de IgG e IgA bajas	Normal	No conocida	—
Deficiencia de subclases de IgG	Alguna subclase de IgG baja	Normal	No conocida	—
Deficiencia específica de anticuerpos	Niveles normales de inmunoglobulinas	Normal	No conocida	—
Mutaciones de la cadena pesada de las inmunoglobulinas	Niveles bajo de una o más subclases de IgG o IgA; IgE ausente	Normal	Mutación o delección cromosomal de 14q32	AR
Deficiencia de cadena kappa	Todas las inmunoglobulinas solo con cadena ligera lambda	Normal	<i>IGKC</i>	AR
Deficiencia selectiva de IgM	Ausencia de IgM en suero	Normal	No conocido	—

en la circulación sanguínea periférica. No logran generar células plasmáticas y, en consecuencia, tienen niveles marcadamente bajos de todas las clases de inmunoglobulinas. Eso también resulta en un tamaño

reducido de los ganglios linfáticos y las amígdalas, que están altamente pobladas por células B, sin embargo, el número de células T se conserva, así como la función.³⁰

Cuadro 5. Criterios diagnósticos de las IDH (European Society for Immunodeficiencies)				
	Definitivo	Probable	Posible	Espectro de la enfermedad
XLA	<p>Paciente masculino con menos de 2 % de células B CD19+ y al menos uno de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutación en <i>BTK</i> - Ausencia de mRNA de <i>BTK</i> en el análisis de transferencia Northern de neutrófilos o monocitos. - Ausencia de proteína BTK en monocitos o plaquetas. - Primos, tíos o sobrinos maternos con menos de 2 % de células B CD19+ 	<p>Paciente masculino con menos de 2 % de células B CD19+ en las que todas las siguientes condiciones son positivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida. - Suero IgG, IgM e IgA de más de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad. - Ausencia de isohemaglutininas o mala respuesta a las vacunas. - Se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia 	<p>Paciente masculino con menos de 2 % de células B CD19+ en las que se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia y al menos una de las siguientes es positiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida. - Suero IgG, IgM e IgA más de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad. - Ausencia de isohemaglutininas 	
IgAD	<p>Paciente masculino o femenino > 4 años con IgA en suero de < 7 mg/dL (0.07 g/L), pero IgG e IgM en suero normales, en quienes se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia. Estos pacientes tienen una respuesta normal de anticuerpos IgG a la vacunación</p>	<p>Paciente masculino o femenino > 4 años con IgA en suero de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, pero IgG e IgM en suero normales, en quienes se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia. Los pacientes tienen una respuesta normal de anticuerpos IgG a la vacunación</p>		<p>Paciente masculino o femenino mayor de 4 años con IgA en suero de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, pero IgG e IgM en suero normales, en quienes se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia. Los pacientes tienen una respuesta normal de anticuerpos IgG a la vacunación.</p>
Deficiencia selectiva de subclases de IgG	<p>Paciente masculino o femenino con infecciones recurrentes graves y todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 años de edad. - Niveles normales de IgM e IgA y al menos dos de las subclases de IgG1-3 inferiores al quinto percentil para la edad. - Mala respuesta a algunas vacunas. 			

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Cuadro 5. Criterios diagnósticos de las IDH (European Society for Immunodeficiencies)				
	Definitivo	Probable	Posible	Espectro de la enfermedad
Síndromes de hiperIgM	<p>Paciente masculino con concentración sérica de IgG de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad y uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutación en el gen <i>CD40L</i>. - Primos, tíos o sobrinos maternos con diagnóstico confirmado de síndrome de hiperIgM 	<p>Paciente masculino con concentración de IgG en suero de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad y todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Número normal de células T y proliferación normal de células T con mitógenos. - Números normales o elevados de células B, pero sin anticuerpo IgG específico de antígeno. - Una o más de las siguientes infecciones o complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida. - Infección por <i>Pneumocystis carinii</i> en el primer año de vida, neutropenia, diarrea relacionada con <i>Cryptosporidium</i>. - Colangitis esclerosante. - Anemia aplásica inducida por parvovirus. - Ausencia de tinción de la superficie celular del ligando CD40 en las células T CD4+ activadas, según se evalúa uniéndose a CD40 soluble o anticuerpo monoclonal al ligando CD40 	<p>Paciente masculino con concentración sérica de IgG de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, números normales de células T y células B y uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentración de IgM en suero de al menos dos desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad. - Infección por <i>Pneumocystis carinii</i> en el primer año de vida. - Anemia aplásica inducida por parvovirus. - Diarrea relacionada con <i>Cryptosporidium</i>. - Enfermedad hepática grave (colangitis esclerosante) 	<p>Los pacientes con síndrome de hiperIgM tienen infecciones bacterianas y oportunistas recurrentes a partir del primer año de vida. La neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> es una infección de presentación común. Otros pacientes pueden tener diarrea crónica y profusa que requiere nutrición parenteral. Más de 50 % de los pacientes tiene neutropenia crónica o intermitente, a menudo asociada con úlceras orales. La infección por <i>Cryptosporidium</i> puede provocar enfermedad grave de las vías biliares y cáncer hepático. La concentración sérica de IgG suele ser < 200 mg/dL, la IgM puede ser baja, normal o elevada. Los casos atípicos pueden presentarse con infecciones recurrentes, anemia o hepatitis en la segunda o tercera década de la vida</p>

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Cuadro 5. Criterios diagnósticos de las IDH (European Society for Immunodeficiencies)				
	Definitivo	Probable	Posible	Espectro de la enfermedad
IDCV		<p>Paciente masculino o femenino con disminución marcada de IgG (de al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para su edad) y una disminución marcada de al menos uno de los isotipos IgM o IgA, y que cumple con todos los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad. - Ausencia de isohemaglutininas o mala respuesta a las vacunas. - Se han excluido las causas definidas de hipogammaglobulinemia 	<p>Paciente masculino o femenino que tiene una disminución marcada (de al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad) en uno de los isotipos principales (IgM, IgG e IgA) y cumple con todos los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad. - Ausencia de isohemaglutininas o mala respuesta a las vacunas. - Se han excluido las causas definidas de hipogammaglobulinemia 	<p>Se reconoce que la mayoría de los pacientes con IDCV tienen inmunodeficiencia en la segunda, tercera o cuarta década de la vida, después de haber tenido varias neumonías; sin embargo, los niños y los adultos mayores pueden verse afectados. Las infecciones virales, fúngicas y parasitarias, así como las infecciones bacterianas pueden ser problemáticas. La concentración sérica de IgM es normal en aproximadamente la mitad de los pacientes. Las anomalías en el número o la función de las células T son comunes. La mayoría de los pacientes tiene un número normal de células B; sin embargo, algunos tienen células B bajas o ausentes. Aproximadamente 50 % de los pacientes tiene manifestaciones autoinmunes. Hay un mayor riesgo de malignidad</p>

XLA se hereda de forma vinculada al cromosoma X; *BTK* es el único gen conocido que lo causa. La mayoría de las mutaciones en el gen *BTK* es familiar y las madres de los individuos afectados son portadoras sanas. Sin embargo, 15 a 20 % de mutaciones se sabe que ocurren *de novo*. Aproximadamente 50 % de los pacientes tiene antecedentes familiares de un miembro de la familia previamente afectado.²⁴

En una mujer se describió agammaglobulinemia debida a mutación en *BTK* por desactivación

sesgada del cromosoma X.³¹ Se han descrito casi 544 mutaciones con la enfermedad, de las cuales aproximadamente 70 % se trata de cambios de un par de bases que resultan en la sustitución de aminoácidos, codones de paro prematuros o defectos de empalmes y 22 % son inserciones, supresiones o pequeños reordenamientos en el gen, siendo la mutación sin sentido el evento genético más frecuente.³²

Aproximadamente 85 % de los pacientes con inicio temprano de infecciones, hipogammaglobuli-

Cuadro 6. Manifestaciones clínicas en pacientes con XLA ²⁴		
	Manifestación clínica	Microorganismos
Infecciones	Infecciones sinopulmonares, otitis media, meningitis, osteomielitis, septicemia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
	Artritis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	Diarrea crónica	<i>Campylobacter jejunii</i> , <i>Giardia lamblia</i>
	Meningoencefalitis	Enterovirus
Autoinmunidad e inflamación	Artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, encefalopatía progresiva	
Neoplasias malignas	Cáncer colorrectal, linfoma no Hodgkin	
Asociaciones	Síndrome de sordera, distonía y neuropatía óptica. Deficiencia aislada de la hormona del crecimiento.	
Otras	Glomerulonefritis, alopecia, amiloidosis, enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis)	

nemia y menos de 2 % de células B CD19+ en la circulación periférica tienen XLA. La agammaglobulinemia autosómica recesiva se ha asociado a mutaciones en otros genes como el gen de la cadena pesada μ (*IGHM*), $\lambda 5$ (*IGLL1*), $I\alpha$ (*CD79A*), $I\beta$ (*CD79B*), proteína enlazadora de células B: BLNK (*BLNK*), subunidad 1 reguladora de la cinasa de fosfoinosítido 3: PIK3R1 (*PIK3R1*) y el factor de transcripción 3: TCF3 (*TCF3*).^{33,34}

Los primeros informes de pacientes con XLA se centraron en las infecciones como las manifestaciones más comunes de XLA; sin embargo, no está claro si las infecciones específicas varían de un país a otro o de una región a otra, ya que las frecuencias de las características clínicas de los pacientes cambian.³⁵ Sin embargo, las manifestaciones se presentan entre los seis y 12 meses de edad; la mayoría de los pacientes presenta infecciones recurrentes, además de un cuadro infeccioso grave antes de los dos años de edad.²⁴ En el cuadro 6 se muestran las manifestaciones más frecuentes presentadas por los pacientes.

Los pacientes con XLA diagnosticados son tratados con una dosis inicial estándar de gammaglobulina intravenosa de 40 mg/kg (con un rango de 300 a 600 mg/kg) cada tres a cuatro semanas. Poste-

riormente, la dosis debe optimizarse para mantener un valor mínimo biológico del paciente.³⁶

Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

La hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia fue descrita en 1956.³⁷ Se trata de un desorden heterogéneo caracterizado por reducidos niveles de IgG en suero y algunas veces de IgA,³⁸ asociado principalmente a infecciones recurrentes en los tractos respiratorio y urinario, así como reflujo gastroesofágico, dermatitis atópica y alergias alimentarias, aunque en algunos casos ocurre con un proceso asintomático.³⁹ El diagnóstico definitivo se realiza una vez que los niveles de IgG se normalizan y desaparecen los síntomas después de los dos a cuatro años de edad.³⁸

No se sabe qué ocasiona este desorden, sin embargo, se sabe que el porcentaje de células B (CD19+) es normal. Aunque el porcentaje de células Treg (CD4+, CD25+, FOXP3+) está elevado significativamente respecto a los valores de referencia, disminuye conforme se reestablece el nivel de IgG en suero; este fenómeno no está asociado a una mutación en los genes de los receptores del factor de crecimiento transformante beta ni a niveles elevados de interleucina 2 (IL-2).⁴⁰

Deficiencia selectiva de anticuerpo

La deficiencia selectiva de IgA (IgAD), descrita en 1964,⁴¹ es la más común. Representa el IEI más frecuente: afectan a uno de cada 600 individuos en la región occidental. Está caracterizada por valores séricos de IgA < 0.05 g/L y falta de IgA secretora. En muchos casos se observa un cambio simultáneo en el patrón de clases de IgG, con una falta de la subclase de IgG2 o una falta total de IgG2, IgG4 e IgE en suero.⁴²

Los pacientes con IgAD presentan niveles disminuidos del gen de la cadena α en el mRNA de las células, con cambio de isotipo a IgA. Existe otro grupo de pacientes que presenta baja expresión del gen de la cadena α posterior a la recombinación somática $S\mu$ - $S\alpha$.⁴³ Se han reportado casos en los cuales los pacientes tienen una deficiencia parcial de IgA, ya sea que posean IgA1 o IgA2 a causa de delecciones en el gen $\alpha 1$ o $\alpha 2$.⁴⁴ Además, se han encontrado mutaciones en el gen del activador transmembranal que interactúa con el ligando de la ciclofilina modulador de calcio (CAML) que da un fenotipo de IgAD,⁴⁵ así como mutaciones en el *locus* ICOS-CTLA-4 que dan el mismo fenotipo, debido a que el coestimulador inducible de células T (ICOS o CD278) está relacionado con el cambio de clase de las inmunoglobulinas.⁴⁶

Gran parte de los pacientes son asintomáticos,⁴⁷ sin embargo, quienes presentan síntomas se caracterizan por infecciones recurrentes en el tracto respiratorio, autoinmunidad como artritis reumatoide, tiroiditis y enfermedades neurológicas;⁴⁸ además, asma y alergias como dermatitis atópica y rinoconjuntivitis alérgica.⁴⁹ También se ha observado que al tener deficiencia de IgA, en las mucosas se elevan los niveles de IgM como un mecanismo compensatorio; además, dicha deficiencia se correlaciona con aumento de bacterias anaerobias en la microbiota intestinal.⁵⁰

Los pacientes con IgAD tienen baja o nula respuesta a vacunas de polisacáridos ya que producen cantidades insignificantes de anticuerpos IgA e IgG2 contra los serotipos neumocócicos, aunque también hay algunos con respuesta subnormal que producen IgG2 normal. Se ha correlacionado que los pacientes que poseen alelos del antígeno leucocitario humano del serotipo B8 tienen mayor respuesta a la vacuna,⁴⁷ los pacientes que no responden a la vacuna presentan bronquiectasias y algunos producen anticuerpos específicos defectuosos.⁴⁹

La IgAD a temprana edad se puede evidenciar por mayor riesgo a infecciones virales que causen inflamación de la laringe y tráquea provocando problemas para respirar, lo cual ocurre durante el primer año de edad, además de presentar hipersensibilidad alimentaria antes de los cuatro años.⁵¹ Se ha observado que los pacientes que presentan problemas con la IgA secretora pueden ser infectados por *Giardia lamblia* en el tracto gastrointestinal con subsecuente diarrea crónica (cuadro 7).^{52,53}

Se han descrito deficiencias selectivas de subclases de inmunoglobulinas, específicamente de IgG2 e IgG3, en las cuales los pacientes presentan infecciones respiratorias recurrentes.⁵⁴ Además, se ha reportado deficiencia de IgM, pero es muy rara. Se sabe que los pacientes presentan infecciones recurrentes graves, atopias y autoinmunidad.⁵⁵

Síndromes de hiperIgM

El síndrome de hiperIgM es un padecimiento en el cual existen anomalías entre las células B y T del paciente, caracterizado principalmente por niveles bajos, de al menos dos desviaciones estándar, de IgG, IgA e IgE, con valores normales o elevados de IgM en suero de acuerdo con la edad. La prevalencia de esta enfermedad depende del grupo étnico, pues varía en distintas partes del mundo; sin embargo, se estima que se presenta en dos de cada 1000 000 hombres, los cuales constituyen 0.3 a 2.9 % de todos los pacientes con IEI.⁵⁶

Debido a que el fenotipo de la enfermedad es causado por defectos en la hipermutación somática, existen cuatro tipos de síndromes de hiperIgM:

- *Tipo I*, caracterizado por mutación en el gen del ligando de CD40 (CD40L), el cual está ligado al cromosoma X.^{57,58}
- *Tipo II*, en el cual la mutación se encuentra en el gen de la deaminasa de citidinas inducida por activación (AID).⁵⁹
- *Tipo III*, con mutación en el gen de CD40 y que se hereda de forma autosómica recesiva.⁶⁰
- *Tipo IV*, asociado a defectos en los mecanismos de reparación del ADN.⁶¹

Sin embargo, no son las únicas mutaciones que se han reportado: también se han encontrado mutaciones en el gen del modulador esencial de NF- κ B, aunque este defecto origina un fenotipo de síndrome de hiperIgM en el que únicamente se ve afectada la

inmunidad adaptativa;⁶² además han sido reportadas mutaciones en la subunidad catalítica δ de la cinasa 3 de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIK3CD) y uracilo-DNA glicosilasa (UNG).⁵⁶ Desde la clasificación de EIE de 2015, los pacientes con síndrome de hiperIgM con defecto en CD40L y CD40 se han reclasificado en el grupo de inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular o humoral; en el grupo de IDH solo quedan los defectos de AID, UNG, UN080, MSH6.¹

En los pacientes con síndrome de hiperIgM se han observado distintas afecciones en el sistema inmune, tales como la ausencia de células B de memoria IgD- CD27+ en sangre periférica.⁶³ Los neutrófilos de los pacientes presentan estallido respiratorio y actividad microbicida deficientes, además de una expresión reducida de CD16, lo cual da pauta a infecciones por patógenos oportunistas.⁶⁴ Además, las células T de los pacientes producen niveles disminuidos de interferón gamma (IFN- γ), lo que no logra inducir a las células presentadoras de antígeno para que sinteticen interleucina 12 (IL-12) e inducen niveles bajos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Otro aspecto por resaltar es que los pacientes presentan bajo porcentaje de células T de memoria (CD45RO+), tanto CD4+ como CD8+, lo cual se ha atribuido a la señalización deficiente de CD40L (CD154).⁴⁹ Otro de los hallazgos interesantes es que se ha encontrado disminución progresiva de células B, NK y T CD4+, además de células T CD8+ exhaustas.⁶⁵

Los criterios diagnóstico son que el paciente sea del sexo masculino, con deficiencia o reducción de la expresión de CD40L después de activar sus células T CD4+, corroborando con una mutación generalmente en el gen *CD40L*.⁶⁶ Se ha descrito una deficiencia en la expresión de CD40L en mujeres portadoras debido a inactivación sesgada del cromosoma X, lo cual deriva en un fenotipo de síndrome de hiperIgM leve, parecido a la inmunodeficiencia común variable.⁶⁷

Las principales afecciones de los pacientes son neutropenia, neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea crónica, infecciones del tracto urinario, sepsis, hepatitis, meningitis y encefalitis.⁶⁶ Las infecciones recurrentes suelen ser por patógenos oportunistas; las principales se muestran en el cuadro 8. Los pacientes son tratados con gammaglobulina intramuscular o subcutánea, y en casos necesarios se realiza HSCT.⁶⁹

Cuadro 7. Patógenos causantes de infección más frecuentes es pacientes con deficiencia selectiva de IgA⁵³

Tipo de patógeno	Patógeno
Bacterias	<i>Escherichia coli</i> , antígenos O, K, enterotoxina.
	<i>Salmonella sp</i>
	<i>Shigella sp</i>
	<i>Vibrio cholerae</i>
	<i>Bacteroides fragilis</i>
	<i>Streptococcus sp</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Clostridium diphtheriae</i>
	<i>Clostridium tetani</i>
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	<i>Campilobacter sp</i>
Virus	Virus sincitial respiratorio
	Citomegalovirus
	Virus de la influenza A
	Arbovirus
	Dengue
	Virus de la inmunodeficiencia humana
	Parainfluenza
	Rotavirus
<i>Echovirus</i>	
<i>Rhinovirus</i>	
Polio virus 1, 2, 3	
Hongos	<i>Cándida albicans</i>
Protozoarios	<i>Giardia lamblia</i>

Inmunodeficiencia común variable

La IDCV fue descrita en 1953.⁷⁰ El término comprende diversos trastornos de deficiencia de anticuerpos. La IDCV es el grupo más grande de inmunodeficiencias primarias sintomáticas, con una incidencia de 1:10 000 a 1:50 000. No hay predisposición según el sexo y la edad. Aunque se sabe que existen dos picos de incidencia entre los dos años y los 20 a 30 años, el comienzo de los síntomas es por lo general entre la segunda y tercera décadas de la vida y solo un pequeño grupo tiene manifestaciones en la infancia. El diagnóstico se define por la severa reducción de al menos dos tipos de inmunoglobulinas, la mala respuesta a la vacunación, el inicio de manifestaciones después del segundo año de vida y la exclusión de diagnóstico diferencial definido.⁷¹

La mayoría de los casos con IDCV ocurre esporádicamente, solo de 5 a 10 % de los pacientes tiene

Cuadro 8. Patógenos oportunistas causantes de infección más frecuentes en pacientes con síndromes de hiperIgM⁶⁸

Tipo de patógeno	Patógeno
Bacterias	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Actinobacter sp.</i>
	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Enterobacter cloacae</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Virus	Citomegalovirus
	Virus de la hepatitis B
	<i>Molluscum contagiosum</i>
	Virus del papiloma humano
	Virus de la parainfluenza tipo II
Hongos	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
	<i>Cándida albicans</i>
	<i>Aspergillus sp</i>
	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Protozoarios	<i>Giardia lamblia</i>
	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	<i>Isospora sp.</i>

una historia familiar positiva, la mayoría con herencia autosómica dominante. Se ha identificado una causa monogénica en 2 a 10 % de los pacientes con IDCV. Los defectos más notorios se encuentran en las células B, ya que la diferenciación terminal y la hipermutación somática se encuentran alteradas; además, se presentan problemas en la señalización y en el cambio de isotipo. Los genes que han sido implicados en la IDCV son *ICOS* (coestimulador inducible de células T), *TNFRSF13B* (activador transmembranal que interactúa con CAML: TACI), *TNFRSF13C* (receptor del factor de activación de células B: BAFF-R), *TNFSF12* (factor de necrosis tumoral parecido al inductor débil de apoptosis, TWEAK), *CD19*, *CD81* *CD21* (receptor de complemento 2: CR2), *MS4A1* (CD20), *TNFRSF7* (CD27), *IL21* (interleucina 21), *IL21R* (receptor de interleucina 21), *LRBA* (*lipopolisaccharide responsive beige-like anchor protein*), *CTLA4* (proteína 4 del linfocito T citotóxico), *PRKCD* (proteína

cinasa C delta), *PLCG2* (fosfolipasa C gamma 2), *NFKB1* (factor nuclear kappa B1), *NFKB2* (factor nuclear kappa B2), *PIK3CD*, *TGF* (factor de crecimiento transformante), *VAV1* (*VAV guanine nucleotide exchange factor 1*), *RAC2* (*Rac family small GTPase 2*), *BLK* (*B cell lymphocyte kinase*), *IKZF1* (familia 1 de dedos de cinc, IKAROS) e *IRF2BP2* (factor regulador de interferón 2 de unión a proteína 2). Estas moléculas cobran importancia debido a que forman parte de las señales necesarias para el desarrollo, la supervivencia y la activación de la célula B en órganos linfoides periféricos.⁷²

Los pacientes con IDCV tienen valores normales o bajos de células B, las cuales pueden subdividirse en *naive* (CD27⁻ IgD⁺ IgM⁺), memoria de IgM (CD27⁺ IgD⁺ IgM⁺) y memoria con cambio de isotipo (CD27⁺ IgD⁻ IgM⁻). La mayoría de los pacientes con IDCV presentan número disminuido de células B de memoria con cambio de isotipo. Las primeras mutaciones en pacientes con IDCV fueron en moléculas involucradas en la diferenciación de las células B tales como CD19, CD81, CD20, CD21 o BAFFR. Otra de las mutaciones fue en ICOS, con regulación disminuida por activación de las células T.⁷³

La IDCV se caracteriza principalmente por infecciones recurrentes del tracto respiratorio como neumonías, bronquitis, sinusitis y otitis media, principalmente, causadas por patógenos encapsulados. Las complicaciones clínicas derivadas de las neumonías de repetición, como la fibrosis pulmonar y las bronquiectasias, constituyen la principal causa de morbilidad de los pacientes al comprometer la función respiratoria. Las infecciones que afectan al intestino y causan diarrea persistente se deben principalmente a bacterias y, con menos frecuencia, a virus o parásitos. Raramente las infecciones se localizan en el tracto urinario, articulaciones o sistema nervioso.⁷⁴ En el cuadro 9 se muestran los principales patógenos que causan infecciones.

Los procesos autoinmunes están presentes en 25 a 50 % de los pacientes con IDCV. Los más frecuentes son las citopenias autoinmunes (trombocitopenia, anemia hemolítica y, con menos frecuencia, neutropenia); 10 % de los pacientes tiene anticuerpos anti-IgA.⁷⁵ Otras complicaciones clínicas menos prevalentes son la anemia perniciosa, las hepatitis y tiroiditis autoinmunes. Menos comúnmente, los pacientes con IDCV presentan vitíligo, vasculitis, psoriasis, artritis reumatoide o síndrome de Sjören.

Además, los pacientes con IDCV y enteropatía pueden presentar manifestaciones clínicas similares a las de la enfermedad celíaca, cuya relación con la deficiencia selectiva de IgA está bien caracterizada.⁷⁶ Sin embargo, dado que la frecuencia de los alelos del antígeno leucocitario humano asociados a la enfermedad celíaca no está aumentada en los pacientes con IDCV que presentan enteropatía, esta debe atribuirse al fallo en la regulación inmune que padecen.⁷⁷

Los procesos inflamatorios que provocan malabsorción y afección gastrointestinal (microvellosidades intestinales atrofiadas, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y gastritis atrófica) son, después de las infecciones, la segunda causa de diarrea persistente en los pacientes con IDCV. Además, la enfermedad granulomatosa afecta de 8 a 22 % de los pacientes con IDCV y representa uno de los factores de morbilidad más importantes.⁷⁵ Su etiología es desconocida y la localización de los granulomas es multisistémica, aunque en la IDCV es más común en pulmón, órganos linfoides o bazo. En más de 50 % de los casos con IDCV y enfermedad granulomatosa, esta coexiste con complicaciones autoinmunes, sobre todo anemia hemolítica. Las hiperplasias linfoides se asocian en muchos casos a la infiltración granulomatosa. En ausencia de granulomas, las hiperplasias linfoides son de origen reactivo (relacionadas con procesos infecciosos o inflamatorios) o desconocido (idiopáticas). Las linfadenopatías cervicales y abdominal son las más comunes; 30 % de los pacientes presenta esplenomegalia.^{75,78}

El riesgo de desarrollar neoplasia es significativamente superior en los pacientes con IDCV que en personas sanas. Los linfomas no-Hodgkin de origen B, los tumores hematológicos y el carcinoma gástrico, entre los tumores sólidos, son las entidades más comunes en pacientes con IDCV. La mayor propensión a padecer neoplasia podría tener su origen en la interacción de diversos factores, como la estimulación antigénica crónica debida a las infecciones, el fallo en la regulación inmune y en contexto genético.⁷⁵

Tratamiento con inmunoglobulinas polivalentes de administración intravenosa y profilaxis de antibióticos

Desde su aparición, las inmunoglobulinas intravenosas son de elección para el tratamiento sustitutivo en IEI en los que exista hipogammaglobulinemia grave, como ocurre en XLA LX, XLA AR, IDCV,

Cuadro 9. Patógenos causantes de infección más frecuentes en pacientes con IDCV⁷⁴

Tipo de patógeno	patógeno
Bacterias	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Campylobacter sp.</i> <i>Salmonella sp.</i> <i>Mycoplasma sp.</i>
Virus	Virus Herpes Zoster
Protozoarios	<i>Giardia enteritis</i>

síndrome de hiperIgM, inmunodeficiencias combinadas graves, síndromes de desregulación inmunitaria como el síndrome de Wiskott-Aldrich o ataxia-telangiectasia. Las dosis empleadas oscilan entre 200 y 800 mg/kg, cada 21 a 28 días, dependiendo fundamentalmente de los niveles en valle que se consigan y la respuesta clínica, sobre todo en la reducción del número y gravedades de las infecciones. La mayoría se mantiene estable con dosis de 400 a 600 mg/kg cada cuatro semanas, con IgG en valle > 700 mg/kg. Se realiza monitorización de estos niveles en valle cada tres a seis meses.⁷⁹ Por lo anterior, un número mayor de pacientes que aquellos con deficiencias selectivas de anticuerpos pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo de Ig. En el cuadro 10 se resumen las enfermedades IDH, sus defectos inmunes subyacentes, sus infecciones específicas y el efecto de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina.⁸⁰

Dado que los IEI se manifiestan con numerosas infecciones recurrentes, las prácticas de profilaxis son importantes. De los pacientes con IDH, quienes están enfermos de gravedad deben recibir reemplazo de inmunoglobulina, que constituye el tratamiento más importante. Se ha sugerido el tratamiento profiláctico con antibióticos si los episodios de infecciones recurrentes exceden tres por año o si hay alguna infección muy grave a pesar del reemplazo adecuado de inmunoglobulina. La profilaxis a largo plazo se debe realizar con trimetropina-sulfametazol, amoxicilina o macrólidos. En general, el efecto de los antibióticos profilácticos sobre la frecuencia y la gravedad de las infecciones en los pacientes con hipogammaglobulinemia son beneficiosos; sin embargo, existe una variación en la necesidad de antibióticos según el paciente y el tipo de IDH.⁸¹

Cuadro 10. Resumen de las enfermedades IDH, sus defectos inmunes subyacentes, sus infecciones específicas y el efecto de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina⁸⁰

Enfermedad	Defecto inmunológico	Infecciones	Microorganismos	Efecto de las inmunoglobulinas
Inmunodeficiencia común variable (IDCV)	Causa genética a menudo desconocida. En una minoría de se ha identificado una causa monogénica (TACI, ICOS, deficiencia de CD19, etcétera)	Infecciones del tracto respiratoria alto y bajo, sinusitis, diarrea	Enterovirus de bacterias encapsuladas, <i>Helicobacter</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>Flexispira</i>	Reduce la frecuencia de neumonías y aparición de bronquiectasias
Agammaglobulinemia de Bruton (XLA)	85 % de mutación familiar en <i>BTK</i> , 15 % de mutación <i>de novo</i> en <i>BTK</i>	Infecciones del tracto respiratoria alto y bajo, sinusitis, diarrea	Enterovirus de bacterias encapsuladas (<i>Haemphilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>), <i>Helicobacter</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>Flexispira</i>	Reduce la frecuencia de neumonías y aparición de bronquiectasias
Síndromes de hiperIgM	<i>CD40L</i> , <i>CD40</i> , <i>AID</i> , <i>UNG</i> , <i>INO80</i> , <i>MSH6</i>	Infecciones del tracto respiratorio alto y bajo, otitis, infecciones en piel y gastrointestinales	Bacterias <i>Pneumocystis</i> y <i>Cryptosporidium</i>	Aunque los datos son limitados, se ha demostrado beneficio en la reducción de la meningitis y las neumonías
Deficiencia selectiva de anticuerpos	Etiología desconocida	Infecciones sinopulmonares bacterianas (otitis media, sinusitis y neumonía)	Enterovirus de bacterias encapsuladas (<i>Haemphilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>), <i>Helicobacter</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>Flexispira</i>	No es conocida

Secuenciación masiva para el diagnóstico de IDH

El desarrollo que se ha producido en los últimos años en el campo de la genómica ha contribuido a comprender las enfermedades hereditarias. La técnica de secuenciación masiva (NGS), conocida también como secuenciación de segunda generación, ha sido pilar fundamental para este tipo de avance. El perfeccionamiento de las tecnologías, la estandarización de técnicas y la reducción de costos han hecho que este tipo de herramientas sean utilizadas cada vez con mayor frecuencia. Con la NGS se ha avanzado en el campo del estudio de las IEI, gracias a estas técnicas se han detectado los defectos moleculares de más IEI, consecuentemente ha aumentado el número de IEI y se han reordenado en las tablas de clasificación.⁸² Un ejemplo es la IDCV, en la cual las

técnicas de NGS han detectado numerosas nuevas mutaciones. De igual manera, en hiperIgM y XLA AR se han reportado nuevas mutaciones que causan el mismo fenotipo clínico. La NGS ha demostrado amplitud de fenotipos inusuales por mutaciones en genes conocido por causar IEI, por ejemplo, en algunos pacientes con IDCV con la NGS se han demostrado mutaciones en genes que causan un fenotipo clínico de una inmunodeficiencia combinada severa, como *RAG1* (activador de recombinación 1) y *JAK3* (cinasa de Janus).⁸³

La técnica NGS más completa es la secuenciación del genoma completo (WGS), que secuencia el genoma completo de un paciente y permite la identificación de variantes en regiones exónicas y no codificantes. La secuenciación del exoma completo (WES) es una tecnología más enfocada a las secuencias solo

Cuadro 11. Comparación de paneles de secuenciación masiva ⁸³			
	TGP	WES	WGS
Blanco	300 genes	2 % del genoma	El genoma entero
Costo por prueba	Bajo	Medio	Alto
Variantes detectadas	Depende del tamaño del panel	± 20 000	± 4000 000
Ventajas	Bajo costo, personalizable	Identificación de nuevas causas genéticas en IEI en las regiones codificantes	Identifica nuevas mutaciones genéticas en IEI en regiones codificantes y no codificantes, detecta variantes estructurales, análisis más profundos.
Limitantes	Variantes limitadas a genes seleccionados en el panel, no identifica nuevas mutaciones	No puede detectar variantes en regiones no codificantes o estructurales	Volumen muy grande de datos, y un análisis muy complejo.

TGP = técnica de panel genético dirigido, WES = secuenciación del exoma completo, WGS = secuenciación del genoma completo

de las regiones donde se codifican las proteínas dentro de un genoma, las cuales contiene aproximadamente 85 % de las mutaciones causante de enfermedades. El NGS que da solo un enfoque a un panel de genes objetivos es la técnica de panel genético dirigido (TGP), que secuencia una cohorte específica de genes. En el cuadro 11 se aprecia la complejidad de análisis de datos de cada técnica de secuenciación.⁸³

El uso de la NGS se ha vuelto más común, lo cual ha posibilitado identificar nuevos defectos moleculares en las IEI, si bien los altos costos todavía son una limitante. Debido a que todavía hay numerosos pacientes con IDH en las cuales no se ha definido el defecto molecular, será indispensable continuar con las investigaciones para la búsqueda de nuevos genes que contribuyan a entender el fenotipo clínico de las IDH.

Conclusiones

Las enfermedades por deficiencias de anticuerpos primarios representan un grupo heterogéneo de trastornos. Los pacientes con estos trastornos inmunes son vulnerables a una amplia variedad de infecciones. La comprensión exhaustiva de la predisposición observada para cada uno de estos diagnósticos permite a los médicos anticipar complicaciones infecciosas y hacer uso completo del arsenal terapéutico, incluida la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas, antibióticos profilácticos e, incluso, HSCT, para reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes altamente vulnerables. Con los nuevos métodos de NGS se ha abierto el camino para comprender mejor las patologías de las IDH. Si bien el reemplazo de las gammaglobulinas ha mejorado la calidad de vida de los pacientes, estos siguen requiriendo vigilancia permanente.

Referencias

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
2. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):61. DOI: 10.1186/s13223-018-0290-5

3. Raje N, Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):599-623. DOI: 10.1016/j.iac.2015.07.001
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):129-143. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
5. Picard C, Bobby-Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96-128. DOI: 10.1007/s10875-017-0464-9
6. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S182-S194. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.053
7. Cooper MD, Lanier LL, Conley ME, Puck JM. Immunodeficiency disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:314-330. DOI: 10.1182/asheducation-2003.1.314
8. Westh L, Mogensen TH, Dalgaard LS, Bernth-Jensen JM, Katzenstein T, Hansen AE, et al. Identification and characterization of a nationwide Danish adult common variable immunodeficiency cohort. *Scand J Immunol.* 2017;85(6):450-461. DOI: 10.1111/sji.12551
9. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics.* 2011;127(5):810-816. DOI: 10.1542/peds.2010-3680
10. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(3):396-414. DOI: 10.1128/CMR.00001-09
11. García-Prat M, Álvarez-Sierra D, Aguilo-Cucurull A, Salgado-Perandres S, Briongos-Sebastian S, Franco-Jarava C, et al. Extended immunophenotyping reference values in a healthy pediatric population. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96(3):223-233. DOI: 10.1002/cyto.b.21728
12. García-Prat M, Vila-Pijoan G, Martos-Gutiérrez S, Gala-Yerga G, García-Guantes E, Martínez-Gallo M, et al. Age-specific pediatric reference ranges for immunoglobulins and complement proteins on the Optilite™ automated turbidimetric analyzer. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(6):e22420. DOI: 10.1002/jcla.22420
13. Berrón-Ruiz L, López-Herrera G, Ávalos-Martínez CE, Valenzuela-Ponce C, Ramírez-Sanjuán E, Santoyo-Sánchez G, et al. Variations of B cell subpopulations in peripheral blood of healthy Mexican population according to age: relevance for diagnosis of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol.* 2016;44(6):571-579. DOI: 10.1016/j.aller.2016.05.003
14. Marsh RA, Orange JS. Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency: a practical review for the clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(5):444-453. DOI: 10.1016/j.anai.2019.08.012
15. Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Ocejo-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S. The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. *Lab Med.* 2017;48(4):314-325. DOI: 10.1093/labmed/lmx058
16. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205.e1-78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
17. Notarangelo LD, Lanzi G, Peron S, Durandy A. Defects of class-switch recombination. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):855-864. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.043
18. Piatosa B, Wolska-Kusnierz B, Pac M, Siewiera K, Galkowska E, Bernatowska E. B cell subsets in healthy children: reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(6):372-381. DOI: 10.1002/cyto.b.20536
19. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726. DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1
20. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, et al. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):223-225.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.052

21. Van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, van Dongen JJ. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med.* 2007;204(3):645-655. DOI: 10.1084/jem.20060964
22. El-Sayed ZA, Radwan N. Newborn screening for primary immunodeficiencies: the gaps, challenges, and outlook for developing countries. *Front Immunol.* 2019;10:2987.
23. Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked agammaglobulinemia. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):331-337.
24. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(4):193-202. DOI: 10.1097/01.md.0000229482.27398.ad
25. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9(6):722-728. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/9/6/722.long>
26. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell.* 1993;72(2):279-290. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90667-f
27. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature.* 1993;361(6409):226-233.
28. Dogruel D, Serbes M, Sasihuseyinoglu AS, Yilmaz M, Altintas DU, Bisgin A. Clinical and genetic profiles of patients with X-linked agammaglobulinemia from southeast Turkey: novel mutations in BTK gene. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(1):24-31. DOI: 10.1016/j.aller.2018.03.004
29. Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, Boylin EC, Minegishi Y. Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse. *Immunol Rev.* 2000;178(1):75-90. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2000.17809.x
30. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(6):287-299. DOI: 10.1097/00005792-199611000-00001
31. Takada H, Kanegane H, Nomura A, Yamamoto K, Ihara K, Takahashi Y, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood.* 2004;103(1):185-187. DOI: 10.1182/blood-2003-06-1964
32. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 2002;104(3):221-230. DOI: 10.1006/clim.2002.5241
33. Ben-Ali M, Yang J, Chan KW, Ben-Mustapha I, Mekki N, Benabdeselem C, et al. Homozygous transcription factor 3 gene (TCF3) mutation is associated with severe hypogammaglobulinemia and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1191-1194 e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.037
34. Aadam Z, Kechout N, Barakat A, Chan KW, Ben-Ali M, Ben-Mustapha I, et al. X-Linked agammaglobulinemia in a large series of North African patients: frequency, clinical features and novel BTK mutations. *J Clin Immunol.* 2016;36(3):187-194. DOI: 10.1007/s10875-016-0251-z
35. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019;12(3):100018. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100018
36. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210-212. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.044
37. Gitlin D, Janeway CA. Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol.* 1956;1:318-329.
38. Rutkowska M, Lenart M, Bukowska-Strakova K, Szaflarska A, Pituch-Noworolska A, Kobylarz K, et al. The number of circulating CD4+ CD25high Foxp3+ T lymphocytes is transiently elevated in the early childhood of transient hypogammaglobulinemia of infancy patients. *Clin Immunol.* 2011;140(3):307-310. DOI: 10.1016/j.clim.2011.04.003

39. Ricci G, Piccinno V, Giannetti A, Miniaci A, Specchia F, Masi M. Evolution of hypogammaglobulinemia in premature and full-term infants. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(3):721-726. DOI: 10.1177/039463201102400318
40. Rutkowska M, Trzyna E, Lenart M, Szaflarska A, Pituch-Noworolska A, Kobylarz K, et al. The elevated number of circulating regulatory T cells in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy is not associated with any abnormalities in the genes encoding the TGF-beta receptors. *Clin Immunol.* 2013;149(1):83-85. DOI: 10.1016/j.clim.2013.06.008
41. Cunningham-Rundles C, Fotino M, Rosina O, Peter JB. Selective IgA deficiency, IgG subclass deficiency, and the major histocompatibility complex. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991;61(2 Pt 2):S61-S69. DOI: 10.1016/S0090-1229(05)80039-X
42. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2000;120(2):225-231. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x
43. Wang Z, Yunis D, Irigoyen M, Kitchens B, Bottaro A, Alt FW, et al. Discordance between IgA switching at the DNA level and IgA expression at the mRNA level in IgA-deficient patients. *Clin Immunol.* 1999;91(3):263-270. DOI: 10.1006/clim.1999.4702
44. Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, Jin R, Kawamoto N, Asano T, et al. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. *Allergol Int.* 2009;58(1):111-117. DOI: 10.2332/allergolint.O-08-549
45. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet.* 2005;37(8):829-834. DOI: 10.1038/ng1601
46. Haimila K, Einarsdottir E, de Kauwe A, Koskinen LL, Pan-Hammarstrom Q, Kaartinen T, et al. The shared CTLA4-ICOS risk locus in celiac disease, IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Genes Immun.* 2009;10(2):151-161. DOI: 10.1038/gene.2008.89
47. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol.* 2004;111(1):93-97. DOI: 10.1016/j.clim.2003.12.005
48. Cunningham-Rundles C, Brandeis WE, Pudifin DJ, Day NK, Good RA. Autoimmunity in selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease. *Clin Exp Immunol.* 1981;45(2):299-304.
49. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009;29(1):130-136. DOI: 10.1007/s10875-008-9229-9
50. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(7):1981-1986. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/101/7/1981>
51. Janzi M, Kull I, Sjoberg R, Wan J, Melen E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133(1):78-85. DOI: 10.1016/j.clim.2009.05.014
52. Zinneman HH, Kaplan AP. The association of giardiasis with reduced intestinal secretory immunoglobulin A. *Am J Dig Dis.* 1972;17(9):793-797. DOI: 10.1007/BF02231148
53. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001;21(5):303-309. DOI: 10.1023/a:1012241117984
54. Sherkat R, Shoaie P, Parvaneh N, Babak A, Kassaian N. Selective antibody deficiency and its relation to the IgG2 and IgG3 subclass titers in recurrent respiratory infections. *Iran J Immunol.* 2013;10(1):55-60.
55. Janssen LMA, Macken T, Creemers MCW, Pruijt JFM, Eijk JJJ, de Vries E. Truly selective primary IgM deficiency is probably very rare. *Clin Exp Immunol.* 2018;191(2):203-11. DOI: 10.1111/cei.13065
56. Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, Scholl PR, Buckley RH, Fuleihan RL, et al. Hyper IgM syndrome: a report from the USIDNET registry. *J Clin Immunol.* 2016;36(5):490-501. DOI: 10.1007/s10875-016-0291-4
57. Allen RC, Armitage RJ, Conley ME, Rosenblatt H, Jenkins NA, Copeland NG, et al. CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science.* 1993;259(5097):990-993. DOI: 10.1126/science.7679801

58. Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, Li X, Milatovich A, Nonoyama S, et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell*. 1993;72(2):291-300. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90668-g
59. Revy P, Muto T, Levy Y, Geissmann F, Plebani A, Sanal O, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell*. 2000;102(5):565-575. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00079-9
60. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghonaïm A, Soresina AR, Loubser M, et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(22):12614-12619. DOI: 10.1073/pnas.221456898
61. Imai K, Catalan N, Plebani A, Marodi L, Sanal O, Kumaki S, et al. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte-intrinsic selective deficiency in Ig class-switch recombination. *J Clin Invest*. 2003;112(1):136-142. DOI: 10.1172/JCI18161
62. Jain A, Ma CA, Liu S, Brown M, Cohen J, Strober W. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol*. 2001;2(3):223-228.
63. Agematsu K, Nagumo H, Shinozaki K, Hokibara S, Yasui K, Terada K, et al. Absence of IgD-CD27(+) memory B cell population in X-linked hyper-IgM syndrome. *J Clin Invest*. 1998;102(4):853-60. DOI: 10.1038/85277
64. Jain A, Atkinson TP, Lipsky PE, Slater JE, Nelson DL, Strober W. Defects of T-cell effector function and post-thymic maturation in X-linked hyper-IgM syndrome. *J Clin Invest*. 1999;103(8):1151-1158. DOI: 10.1172/JCI5891
65. Lougaris V, Lanzi G, Baronio M, Gazzurelli L, Vairo D, Lorenzini T, et al. Progressive severe B cell and NK cell deficiency with T cell senescence in adult CD40L deficiency. *Clin Immunol*. 2018;190:11-14. DOI: 10.1016/j.clim.2018.02.008
66. Cabral-Marques O, Klaver S, Schimke LF, Ascendino EH, Khan TA, Pereira PV, et al. First report of the Hyper-IgM Syndrome Registry of the Latin American Society for Immunodeficiencies: novel mutations, unique infections, and outcomes. *J Clin Immunol*. 2014;34(2):146-156. DOI: 10.1007/s10875-013-9980-4
67. De Saint Basile G, Tabone MD, Durandy A, Phan F, Fischer A, Le Deist F. CD40 ligand expression deficiency in a female carrier of the X-linked hyper-IgM syndrome as a result of X chromosome lyonization. *Eur J Immunol*. 1999;29(1):367-373. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199901)29:01<367::AID-IMMU367>3.0.CO;2-4
68. Cabral-Marques O, Franca TT, Al-Sbiei A, Schimke LF, Khan TA, Feriotti C, et al. CD40 ligand deficiency causes functional defects of peripheral neutrophils that are improved by exogenous IFN-gamma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1571-1588.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.026
69. Ferrua F, Galimberti S, Courteille V, Slatter MA, Booth C, Moshous D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2238-2253. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.1010
70. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1953;66:200-202.
71. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48. DOI: 10.1006/clim.1999.4725
72. 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. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103690
73. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int*. 2018;67(1):43-54. DOI: 10.1016/j.alit.2017.06.003
74. 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.
75. Horn J, Thon V, Bartonkova D, Salzer U, Warnatz K, Schlesier M, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol*. 2007;122(2):156-162. DOI: 10.1016/j.clim.2006.10.002
76. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet*. 2008;372(9637):489-502. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61199-X

77. Venhoff N, Emmerich F, Neagu M, Salzer U, Koehn C, Driever S, et al. The role of HLA DQ2 and DQ8 in dissecting celiac-like disease in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2013;33(5):909-916. DOI: 10.1007/s10875-013-9892-3
78. Yong PF, Thaventhiran JED, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol.* 2011;111:47-107. DOI: 10.1016/B978-0-12-385991-4.00002-7
79. Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy.* 2014;6(10):1113-1126. DOI: 10.2217/imt.14.67
80. Gernez Y, Baker MG, Maglione PJ. Humoral immunodeficiencies: conferred risk of infections and benefits of immunoglobulin replacement therapy. *Transfusion.* 2018;58(Suppl 3):3056-3064. DOI: 10.1111/trf.15020.
81. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(4):249-258. Disponible en: <https://www.apjai-journal.org/wp-content/uploads/2017/09/2PreventionofinfectionVol30No4December2012P249.pdf>
82. Rudilla F, Franco-Jarava C, Martínez-Gallo M, García-Prat M, Martín-Nalda A, Rivière J, et al. Expanding the clinical and genetic spectra of primary immunodeficiency-related disorders with clinical exome sequencing: expected and unexpected findings. *Front Immunol.* 2019;10:2325. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02325
83. Seleman M, Hoyos-Bachiloglu R, Geha RS, Chou J. Uses of next-generation sequencing technologies for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2017;8:847. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00847