

# Inmunodeficiencia común variable: hallazgos recientes sobre anomalías celulares

► Horacio Marcelo Serra<sup>1</sup>, Pablo Federico Barcelona<sup>2</sup>, César Juan Gerardo Collino<sup>3</sup>, Lorena Vettorazzi<sup>4</sup>

1. Ph.D., Especialista en Inmunología; Inmunología, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
2. Bioquímico; Inmunología, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
3. Bioquímico; Departamento de Bioquímica Clínica, CEQUIMAP (Centro de Química Aplicada), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
4. Bioquímica; Laboratorio de Inmunología, Hospital Privado, Centro Médico de Córdoba, Argentina.

## Resumen

La Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV), también llamada hipogammaglobulinemia adquirida o disgammaglobulinemia, es un grupo heterogéneo de desórdenes que afecta a los linfocitos (L)T y a los LB. Constituye uno de los principales síndromes de deficiencia de anticuerpos; presenta una pérdida o disminución de la respuesta inmune humoral a antígenos específicos, particularmente polisacáridos capsulares bacterianos. Estos pacientes tienen una alta susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio y la IDCV tiene una estrecha relación con patologías tales como deficiencias de IgA y subclases de IgG. El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos de este grupo de desórdenes inmunológicos, con especial énfasis en los nuevos criterios utilizados para el diagnóstico y seguimiento.

**Palabras clave:** inmunodeficiencia común variable \* inmunidad adquirida \* infección.

## Summary

### COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY: RECENT FINDINGS IN CELLULAR ABNORMALITIES.

*The Common Variable Immunodeficiency (CVID), also well known as acquired hypogammaglobulinemia or disgammaglobulinaemia, is a heterogeneous group of disorders in which T and B lymphocytes are affected. It is one of the most important syndromes of antibodies deficiency characterized by an impaired antigen specific humoral immune response, particularly against bacterial capsular polysaccharides. These patients have a high susceptibility to recurrent infections of the respiratory tract and the CVID has a narrow relationship with pathologies such as deficiency of IgA and IgG subclasses. The objective of this review is to update the knowledge of these immunology disorders, with special emphasis on the new approaches used for the diagnosis and follow up.*

**Key words:** common variable immunodeficiency \* acquired immunity \* infection.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

## Introducción

La Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV), es un síndrome sintomático de deficiencia primaria de anticuerpos con expresión inmunofenotípica heterogénea y de etiología desconocida. Esta patología comprende un amplio grupo de desórdenes, destacándose una hipogammaglobulinemia de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina A (IgA) con niveles fluctuantes de inmunoglobulina M (IgM), y con variados números absolutos de linfocitos (L)B.

La presentación inicial de esta patología puede ser muy variada al incluir alteraciones de distintos subtipos de L y diferentes cuadros clínicos como trombocitopenia, giardiasis crónica, fenómenos de malabsorción y diarrea (1-3); contribuye a los síntomas gastrointestinales la intolerancia a la lactosa, la enteropatía con pérdida de proteínas o la infección del intestino delgado con *Campylobacter sp.* y *Yersinia sp.* Además, en estos pacientes es común el hallazgo de gastritis atrófica con aclorhidria (la cual puede llevar a la instauración de un cuadro de anemia perniciosa), hiperplasia linfoide nodular (hipertrofia de placas de Peyer en el intestino delgado), infiltración linfoide difusa y pérdida de *villi*. Se suele observar también hipertrofia de bazo, y, ocasionalmente, de hígado (1) (4) (5).

Es frecuente el hallazgo de desórdenes de tipo autoinmune en pacientes con IDCV (22%), los cuales incluyen artritis reumatoidea, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia perniciosa, endocrinopatías autoinmunes (involucrando tiroides), enfermedades neurológicas (Síndrome de Guillain-Barré) y hepatitis crónica activa (asociada a virus de la hepatitis C). También la deficiencia de lectinas que unen manosa se asocia a los eventos tempranos del desarrollo de la enfermedad y predisposición a patologías de tipo autoinmune, indicando que otros factores genéticos contribuirían al desarrollo del cuadro clínico (1) (6).

Otras afecciones vinculadas a esta entidad incluyen: otitis media, sinusitis crónica, neumonía recurrente que a menudo termina en bronquiectasias, así como también infecciones inusuales a *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, asociándose estos vectores a menudo con artritis (1). Los pacientes presentan rasgos clínicos e inmunológicos muy heterogéneos y diversos, siendo necesario realizar un diagnóstico diferencial para excluir otras hipogammaglobulinemias tales como: enteropatías con pérdida primaria de proteínas, síndrome nefrótico, síndromes linfoproliferativos, o hipogammaglobulinemias inducidas por drogas anticonvulsivantes (7) (8). La herencia familiar de la IDCV ocurre en aproximadamente el 20% de los casos, habiéndose demostrando una prevalencia poblacional diferente en varios grupos étnicos, una fuerte agrupación familiar, un patrón de herencia predominante compatible con transmisión autosómica domi-

nante, y un alto riesgo relativo en hermanos, lo que sugiere la participación de factores genéticos hasta ahora no identificados en la patogénesis de la IDCV (9).

La IDCV posee una prevalencia de aproximadamente 1 en 50.000 y una mortalidad asociada del 24% a lo largo de 25 años de evolución, adjudicándose la mayoría de los casos a linfoma (18%) y enfermedad crónica pulmonar (11%). Dos eventos relacionados entre sí, como niveles bajos de inmunoglobulinas (Igs) al momento del diagnóstico y pobre respuesta de células T, se asocian con una edad de muerte más temprana. Si bien la prevalencia es similar entre mujeres y hombres, existe una gran variabilidad en cuanto a la edad de presentación, situándose la media a los 25 años (1). En el caso de presentación en la edad pediátrica, se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial con otras inmunodeficiencias primarias. En la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, los valores de Igs. son bajos con o sin clínica infecciosa y con células B presentes; en estos casos se observa una normalización progresiva de las Igs con desaparición de cualquier tipo de sintomatología. En las agammaglobulinemias ligadas al cromosoma X o autosómicas (10) (11), hay ausencia de LB, cifras muy bajas de todas las Igs. y es posible el diagnóstico molecular de mutaciones en diferentes genes. En el Síndrome de Hiper-IgM, ligado al cromosoma X (12) (13), se observa un aumento de IgM, ausencia de IgA e IgG, debido a alteraciones genéticas que afectan la estructura y función de la molécula CD40L (CD154). En el déficit de subclases de IgG y déficit de IgA se observan cifras bajas de uno o varios subtipos de IgG o IgA, respectivamente. En los niños también deben descartarse otros procesos que cursan con infecciones respiratorias a repetición, como por ejemplo la fibrosis quística (14).

Se ha descrito que pacientes con inmunodeficiencias primarias de células B tienen un riesgo aumentado entre 30 y 259 veces de desarrollar cáncer (15) (16); principalmente linfoma y cáncer de estómago (17). Por el contrario, se demostró que la incidencia de cáncer no se vio incrementada en 386 pacientes con deficiencia de IgA (17).

## Metodologías diagnósticas

Uno de los aspectos más importantes para el diagnóstico de esta patología es la sospecha clínica de la misma y la realización de los estudios inmunológicos pertinentes, principalmente la cuantificación de Igs séricas, no siendo excluyente la presencia de una deficiencia inmune humoral con niveles de Igs dentro de los valores de referencia. La cuantificación sérica de Igs se complementa con el estudio de anticuerpos específicos: deben valorarse anticuerpos contra polisacáridos de neumococos, polisacáridos del *Haemophilus*

*influenza* tipo B, toxoide tetánico, y antígenos virales tales como rubéola, polio, Virus de Epstein-Barr, sarampión y paperas (6). Es importante recordar que el diagnóstico de enfermedades infecciosas en pacientes con deficiencia de anticuerpos se realiza mediante ensayos de cultivo directo o la identificación de ácidos nucleicos (9).

Otro ensayo utilizado para el diagnóstico de esta patología comprende la cuantificación de subpoblaciones de LT y LB a través de una tecnología sensible y específica, como es la Citometría de Flujo. Esta tecnología posee la capacidad de medir características ópticas y fluorescentes de cada tipo celular presente en una matriz compleja como puede ser sangre entera. La estrategia de procesamiento de la muestra está directamente relacionada con el tipo y subtipo celular que se quiere investigar, para lo cual se utiliza un panel importante de anticuerpos monoclonales contra diferentes antígenos leucocitarios (CD). Si bien es acentuada la linfopenia que suele observarse en los pacientes con IDCV, estudios precedentes demuestran que a través de esta tecnología es posible realizar una cuantificación exacta y confiable de cada población celular presente (18). Actualmente se ha logrado disminuir aún más el límite de detección de la citometría de flujo a través de la adquisición seleccionada de células, lo cual ha permitido el estudio de pequeñas poblaciones celulares presentes en una determinada muestra.

Son recomendados también análisis complementarios como el dosaje de  $\beta$ 2-microglobulina y neopterina, parámetros que estarían incrementados en esta patología.

## Alteraciones de subpoblaciones leucocitarias

Desde la primera descripción de esta patología en el año 1953, un año después de ser caracterizada la Agammaglobulinemia ligada al X por Burton, se han realizado múltiples estudios a los fines de obtener nuevos conocimientos sobre esta enfermedad cuya etiología es aún desconocida.

Se han descrito alteraciones cuanti/cualitativas en las células presentadoras de antígenos, principalmente en células dendríticas y macrófagos (19), en la producción de citocinas por parte de la célula T que fueron estimuladas vía receptor de célula T (TCR) (20-22), en el desarrollo de células T memoria (23-27), en LT CD4+/CD45RA+ (28) (29), así como también en la expresión de ciertas moléculas de adhesión leucocitaria (18) (30-32).

Spickett y col. (33) describen esta patología según la clasificación propuesta por Bryant y col. (34); en esta clasificación se utiliza un sistema de tipificación ba-

sado en la capacidad de la célula B de secretar IgM, IgG, IgA bajo una estimulación *in vitro* con *Staphylococcus aureus* Cowan I, adicionando IL-2, o anti IgM más IL-2. Se establecieron, entonces, tres grupos, a saber: *Grupo A*: involucra pacientes que presentan falla en la producción de cualquier isotipo de Igs. *in vitro*; *Grupo B*: incluye pacientes con una producción normal solamente de IgM; *Grupo C*: pacientes que tienen una producción similar a individuos sanos de cualquier isotipo de Igs *in vitro*, pero con bajos niveles de Igs *in vivo*. Es necesario destacar que esta clasificación incluye solamente pacientes que poseen un porcentaje de células B mayor al 1% de los L totales de sangre periférica.

Si bien esta clasificación contribuyó a identificar los distintos subtipos de esta patología, requiere de un laboratorio de mediana complejidad para la realización de la técnica de síntesis *in vitro* de Igs.

Los nuevos conocimientos sobre maduración y diferenciación de los LB en individuos normales han permitido definir otras alteraciones en subpoblaciones de células B en ciertos sujetos con IDCV. Cuando la célula B inmadura migra desde la médula ósea, avanza a un estadio de célula madura la cual posee una vida media prolongada, denominándose en esta instancia célula B "virgen" siendo su fenotipo: CD19+ CD27-, IgD+, IgM+, IgG+ o IgA- y representa el 40% de las células B periféricas en un individuo normal, cuya función es identificar por primera vez a su antígeno específico en órganos linfáticos secundarios. Cuando esto ocurre interacciona con LT cooperadores y células dendríticas foliculares para transformarse en células plasmáticas o células B de memoria. Los LB de memoria pueden ser "B no switch": CD19+, CD27+, IgD+, IgM+, IgG- o IgA- representando el 30% de las células B periféricas en un individuo normal. En el caso en que la célula B realice un cambio en el isotipo de Ig se denomina célula "B de memoria switch": CD19+, CD27+, IgD+, IgM+, IgG+ o IgA+ constituyendo el 30% restante de las células B periféricas en un individuo normal (35).

Por lo tanto, la molécula CD27, que pertenece a la familia del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), al igual que el CD40, CD95, y la proteína de maduración de las células B (BCMA), es un importante marcador que adquiere el LB durante la maduración en órganos linfoides secundarios al ser estimulado por antígenos. La molécula CD27 se une a su receptor CD70 el cual se expresa en LT activados, aunque también se ha reportado que esta interacción no necesariamente requiere la colaboración del componente celular T (36).

En la cooperación entre L para la producción de Igs es muy importante también la interacción entre CD134 sobre la membrana del LT y su receptor el CD134L expresado en LB.

Serge y col. (37), demostraron que algunos pacientes con IDCV poseen una disminución de células

CD27<sup>+</sup>, estando reducida así la hipermutación somática de la fracción variable del gen de las Igs. Se observó una asociación entre el número de LB CD27<sup>+</sup> circulantes y el grado de evolución de la IDCV, y correlación entre los valores bajos de LB CD27<sup>+</sup> con niveles disminuidos de Igs. totales y con valores absolutos reducidos de células B totales. Estos pacientes no expresan CD134L en los LB, poseen una disfunción en la señalización producida por la interacción entre el CD27 de la célula B y el CD70 de la célula T, no pueden recuperar los valores de referencia de LB CD27<sup>+</sup> luego de ser estimulados con LT activados. Los LT de estos pacientes no pierden la capacidad de inducir en los LB mutación somática *in vitro* y cuando son activados, expresan niveles normales de CD70 y de CD134.

Warnatz K, y col. (38) publicaron un estudio sobre la deficiencia de células B de memoria en un subgrupo de pacientes con IDCV, los cuales habían logrado realizar el cambio de isotipo de Igs utilizando Citometría de Flujo para estudiar la expresión de CD27, CD21 y CD19. Ellos establecieron una nueva clasificación de IDCV:

**Grupo Tipo I:** incluye pacientes que poseen células B CD27<sup>+</sup> (células de memoria) < al 0,5% de los L totales de sangre periférica, (77% de los pacientes estudiados). Este grupo se subdivide en dos subgrupos; *tipo Ia*: con un número incrementado de células B CD19<sup>+</sup> CD21<sup>-</sup> (células inmaduras); y *tipo I*: en este subgrupo los pacientes presentan un número normal de células B CD19<sup>+</sup> CD21<sup>-</sup>. Pacientes del *tipo Ib* poseen porcentajes incrementados o normales de células B, muy bajos porcentajes de célula B de memoria no *switch* IgD<sup>+</sup>, y un porcentaje menor aún de células B de memoria *switch*<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup>, lo cual sugiere un defecto en el compartimiento de memoria. Pacientes del *tipo Ia* también poseen muy bajos porcentajes de células B de memoria *switch*<sup>+</sup>. El 100% de los pacientes pertenecientes al *grupo Ia* presentó esplenomegalia y el 60% presentó citopenia de tipo autoinmune, mientras que de los pacientes del *grupo Ib* sólo el 7,7% se asoció a otros fenómenos autoinmunes tales como vitíligo y anemia perniciososa.

**Grupo Tipo II:** incluye pacientes (del 13 al 18% de los pacientes estudiados) que presentan un alto porcentaje de células B totales, con células B CD27<sup>+</sup> (memoria) > al 0,5% de los L totales de sangre periférica, y con una producción normal de Igs. *in vitro* pero con bajos porcentajes de Igs. *in vivo*, lo que sugiere un incremento en el catabolismo de Igs.; y a su vez, al haber una hipermutación somática normal de IgM, la falla podría encontrarse en la diferenciación terminal de la célula plasmática en donde participan moléculas como CD27-CD70, CD134-CD134L y los receptores de IL-6.

**Grupo Tipo III:** incluye pacientes con menos del 1% de LB en sangre periférica (5% al 10% de los pacientes estudiados).

Se debe destacar que esta nueva clasificación es empleada sólo en aquellos pacientes diagnosticados con IDCV según criterios clínicos adoptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se excluyen los que presentan hipogammaglobulinemia asociada a sarcoidosis con lesiones histológicas, debido a que este subgrupo de pacientes tiende a desarrollar una deficiencia en el componente celular T.

Warnatz, K. y col. muestran que todos los pacientes anteriormente clasificados como *Grupo A* y *B* (Bryant A. y col.) corresponden al *Grupo Tipo I* de la nueva clasificación con excepción de 2 pacientes del *Grupo B*.

En estudios realizados por Groth y col. (39) sobre un subgrupo de pacientes *tipo I* (clasificación de Warnatz y col.) observaron una expresión disminuida de las moléculas CD86 y CD137 en células mononucleares de sangre periférica activadas *in vitro*, como así también en células B purificadas y estimuladas con anti-IgM más IL-2. Además, se observó principalmente en células B vírgenes de estos pacientes con IDCV *tipo I* un defecto en la expresión de las siguientes moléculas: CD39 y CD69 (relevantes durante el proceso de activación inducido por entrecruzamiento del receptor de células B, BCR); CD24, CD27 y CD38 (importantes en la diferenciación y maduración del LB); CD25 (receptor de la cadena  $\alpha$  de IL-2); CD70 y CD86 (esenciales para llevar a cabo la interacción entre LB y LT). La expresión de CD25, pero no la de CD70 y CD86, se incrementó con el agregado de LT CD4<sup>+</sup> autólogos.

También se ha reportado que la anormal expresión y/o función de la molécula CD27 constituiría uno de los principales defectos inmunológicos de esta patología (40).

Existe un subgrupo de LB que aunque no han realizado el cambio isotípico son células de memoria (CD19<sup>+</sup>, CD27<sup>+</sup>, IgD<sup>+</sup>, IgM<sup>+</sup>, IgG<sup>-</sup> o IgA<sup>-</sup>) que necesitan el micro ambiente del bazo para su generación y supervivencia. Estas células son indispensables para controlar infecciones de bacterias encapsuladas, tales como *Streptococcus pneumoniae*, que atacan principalmente el tracto respiratorio. En un reciente trabajo realizado por Kruetzmann, y col. (35) se observó que pacientes con IDCV que presentan infecciones recurrentes poseen un reducido número de este tipo de LB IgM<sup>+</sup> de memoria similar a pacientes esplenectomizados y pacientes con asplenia. La sintomatología que padecen los pacientes esplenectomizados generalmente involucra infecciones a repetición, las cuales están caracterizadas por coagulación intravascular diseminada y *shock* séptico con una mortalidad del 50% de los casos adultos y un porcentaje sensiblemente mayor en la totalidad de los niños. Los pacientes con asplenia congé-

nita mueren de infecciones alrededor del primer mes de vida, siendo una causa de mortalidad relevante el *Streptococcus pneumoniae*.

## Conclusión

En virtud de los múltiples estudios de investigación realizados hasta el presente sobre esta heterogénea inmunodeficiencia, y conociéndose que la maduración de la célula B virgen está esencialmente ligada a la formación de centros germinales en órganos linfáticos secundarios, una de las hipótesis planteada es que podría haber una/varias disfunciones en la formación y/o función de estas estructuras especializadas en los pacientes con IDCV.

Diversas moléculas y células participan en la génesis de estas estructuras tales como: miembros de la familia del TNF $\alpha$  (41), CD86 (42), quimiocinas (43), y CD40L (44) (45).

El diagnóstico temprano es crítico en la prevención de daño tisular y secuelas a largo plazo originadas por procesos inflamatorios concomitantes a infecciones. En este sentido las nuevas metodologías diagnósticas y pronósticas propuestas han sido de gran utilidad. Si bien estos hallazgos son de gran importancia, no se ha arribado a conclusiones contundentes sobre esta patología.

### CORRESPONDENCIA

PROFESOR DR. HORACIO MARCELO SERRA  
 Inmunología, Departamento Bioquímica Clínica  
 Facultad de Ciencias Químicas - U.N.C.  
 Haya de la Torre esquina Medina Allende, Ciudad Universitaria  
 5000 CÓRDOBA - Argentina  
 E-mail: hserra@bioclin.fcq.unc.edu.ar

## Referencias bibliográficas

1. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: Antidody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 109: 581-91.
2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
3. Fasano M, Sullivan K, Sarpong S, Wood R, Lones S, Johns C, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine* 1996; 75: 251-61.
4. Report of a WHO Scientific Group. Primary Immunodeficiency Disease. *Clinical and Experimental Immunology* 1997; 109:1-28.
5. López Martín A, Hallal H, Barón JM, Vera F, Jiménez M, Conesa F. Alteraciones gastrointestinales en una paciente con inmunodeficiencia común variable. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 156-8.

6. Spickett, G. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical and Experimental Allergy* 2001; 31: 536-42.
7. Aarli J. Immunoglobulins in epilepsy. *Springer Semin Immunopathol* 1985; 8: 5-28.
8. Zenone T, Souquet P, Cunningham-Rundles C, Bernard J. Hodgkin's disease associates with IgA and IgG subclass deficiency. *J Intern Med* 1996; 240 :99-102.
9. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SigAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-31.
10. 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: 226-33.
11. Yel L, Minegishi Y, Coustan-Smith E, Buckley R, Trubel H, Pachman L, et al. Mutations in the mu heavy-chain gene in patients with agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1523-5.
12. Notarangelo LD, Peitsch MC. CD40lbase: a database of CD40L gene mutations causing X-linked hyper-IgM syndrome. *Immunol Today* 1996; 17: 511-6.
13. Serra HM, Baena-Cagnani CE, Mariani AL, Martin A, Garip EA, Pesa SA. A new CD154 mutation. *Allergy* 2001; 56: 1230-1.
14. Llobet MP, Bertran JM, Español T. Inmunodeficiencia común variable en la edad pediátrica. *Allergol et Immunopathol* 2002; 30: 42-6.
15. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JF, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet* 1985; 1: 263-6.
16. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1987; 7: 294-6.
17. Mellemkjer L, Hammarström L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 495-500.
18. Menso E, Romagnoli P, Criscuolo M, Barcelona P, Collino C, Serra H. Expresión de moléculas de adhesión leucocitarias en un paciente con IDCV. *Alergia México* 2004; 51: 13-22.
19. Rozynska KE, Spickett GP, Millrain M, Edwards A, Bryant A, Webster AD, et al. Accessory and T cell defects in acquired and inherited hypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 1-6.
20. Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, Peronne G, Toba PA, de Vries JE. Peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency (CVI) produced reduced levels of interleukin-4, interleukin-2 and interferon-gamma, but proliferate normally upon activation by mitogens. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 334-40.

21. Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1990; 144: 3762-9.
22. Rump JA, Jahreis A, Shlesier M, Drager R, Melchers I, Peter HH. Possible role of IL-2 deficiency for hipogammaglobulinaemia in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 204-10.
23. Fischer MB, Wolf HM, Hauber I, Eggenbauer H, Thon V, Sasgary M, et al. Activation via the antigen receptor is impaired in T cells, but not in B cells from patients with common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol* 1996; 26: 231-7.
24. Thon V, Wolf HM, Sasgary M, Litzman J, Samstag A, Hauber I, et al. Defective integration of activating signals derived from the T cell receptor (TCR) and costimulatory molecules in both CD4+ and CD8+ T lymphocytes of common variable immunodeficiency (CVID) patients. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 174-81.
25. Majolini MB, D'Elios MM, Boncristiano M, Galieni P, Del Prete G, Telford JL, et al. Uncoupling of T-cell antigen receptor and downstream protein tyrosine kinases in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 98-102.
26. Boncristiano M, Majolini MB, D'Elios MM, Pacini S, Valensin S, Ulivieri C, et al. Defective recruitment and activation of ZAP-70 in common variable immunodeficiency patients with T cell defects. *Eur J Immunol* 2000; 30: 2632-8.
27. Fischer MB, Hauber I, Wolf HM, Vogel E, Mannhalter JW, Eibl MM. Impaired TCR signal transduction, but normal antigen presentation, in a patient with common variable immunodeficiency. *Br J Haematol* 1994; 88: 520-6.
28. Farrant J, Spickett G, Matamoros N, Copas D, Hernandez M, North M, et al. Study of B and T cell phenotypes in blood from patients with common variable immunodeficiency. *Immunodeficiency* 1994; 5: 159-69.
29. Spickett GP, Matamoros N, Farrant J. Lymphocyte phenotype in common variable immunodeficiency. *Dis Markers* 1992; 10: 67-80.
30. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, Fischer SH, Hollenbaugh D, Ledbetter JA, et al. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1099-103.
31. Zhang JG, Morgan L, Spickett GP. L-selectin in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a comparative study with normal individual. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 275-9.
32. Pozzi N, Gaetaniello L, Martire B, De Mattia D, Balestrieri B, Cosentini E, et al. Defective surface expression of atractin on T cells in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 99-104.
33. Spickett GP, Farrant J, North EN, Zhang J, Morgan L, Webster BD. Common variable immunodeficiency: how many diseases? *Immunology Today* 1997; 8: 325-8.
34. Bryant A, Calver NC, Toubi E, Webster AD, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56: 239-48.
35. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, Peter HH, et al. Human Immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003; 197: 939-45.
36. Shinozaki K, Yasui K, Agematsu K. Direct B/B- cell interactions in immunoglobulin synthesis. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 386-91.
37. Jacquot S, Macon-Lemaître L, Paris E, Kobata T, Tanaka Y, Morimoto C, et al. B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immunocompromised patients. *Int Immunol* 2001; 13: 871-6.
38. Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM-IgD-) in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002; 99: 1544-51.
39. Groth C, Drager R, Warnatz K, Wolff-Vorbeck G, Schmidt S, Eibel H, et al. Impaired up-regulation of CD70 and CD86 in naive (CD27-) B cell from patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 133-9.
40. Brouet JC, Chedeville A, Ferman JP, Royer B. Study of the B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol* 2000; 30: 2516-20.
41. Endres R, Alimzhanov MB, Plitz T, Futterer A, Kosco-Vilbois MH, Nedospasov SA, et al. Mature follicular dendritic cell networks depend on expression of lymphotoxin  $\beta$  receptor by radioresistant stromal cells and of lymphotoxin and tumor necrosis factor by B cells. *J Exp Med* 1999; 189: 159-68.
42. Han S, Hathcock K, Zheng B, Kepler TB, Hodes R, Kelsoe G. Cellular interaction in germinal centers: role of CD40 ligand and B7-2 in established germinal centers. *J Immunol* 1995; 155: 556-67.
43. Ansel KM, Ngo VN, Hyman PL, Luther SA, Forster R, Sedgwick JD, et al. A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles. *Nature* 2000; 406: 309-14.
44. Korthauer U, Graf D, Mages HW, Briere F, Padayachee M, Malcolm S, et al. Defective expression of T-cell CD40 ligand causes X-linked Immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993; 361: 539-41.
45. DiSanto JP, Bonnefoy JY, Gauchat JF, Fischer A, de Saint BG. CD40 ligand mutations in x-linked Immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993; 361: 541-3.

Aceptado para su publicación el 6 de agosto de 2004