

Diana Andrea Herrera-Sánchez<sup>1a</sup>, Nancy Valeria López-Moreno<sup>1b</sup>, Laura Berrón-Ruiz<sup>2c</sup>, Gustavo Jonny Ramos-Blas<sup>3d</sup>, Rocío Catana-Hernández<sup>4e</sup>, Patricia María O'Farrill-Romanillos<sup>1f</sup>

### Resumen

**Introducción:** hasta el 25% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV) debutan con autoinmunidad, la cual guarda relación con la clasificación de Freiburg, que se basa en la citometría de flujo.

**Objetivo:** determinar la frecuencia y tipo de enfermedades autoinmunes y su asociación con la clasificación de Freiburg en adultos con IDCV.

**Material y métodos:** se realizó un estudio transversal, analítico y observacional con 33 pacientes pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias de un hospital de tercer nivel con diagnóstico de IDCV. Se dividieron en tres fenotipos según la clasificación de Freiburg.

**Resultados:** de los 33 pacientes estudiados, el 66.6% presentó enfermedades autoinmunes, de ellos 19 (86.3%) tuvieron citopenias. El 42.1% se clasificó en el grupo Ia de Freiburg, el 36.8% en el grupo Ib y el 21% en el fenotipo II. En el 36.6% de los pacientes las citopenias autoinmunes fueron la primera manifestación de IDCV, y hasta el 70% de ellos pertenecen al fenotipo Ia de Freiburg ( $p = 0.086$ ). Los pacientes con citopenias autoinmunes tuvieron un menor porcentaje de células B de memoria con cambio de isotipo ( $p = 0.018$ ), sin mayor porcentaje de células B CD21<sup>low</sup> ( $p = 0.226$ ).

**Conclusiones:** la clasificación por fenotipos en IDCV permite identificar el perfil del paciente y el tipo de manifestaciones asociadas, lo que es útil para buscar de manera intencionada complicaciones no infecciosas propias de la enfermedad.

### Abstract

**Introduction:** Up to 25% of patients with common variable immunodeficiency (CVID) debut with autoimmunity, which is related to the Freiburg classification, which is based on flow cytometry.

**Objective:** to determine the frequency and type of autoimmune diseases and their association with the Freiburg classification in adults with CVID.

**Material and methods:** A cross-sectional, analytical and observational study was carried out with 33 patients belonging to the Primary Immunodeficiency Clinic of a third level hospital, with a diagnosis of CVID. They were divided into 3 phenotypes according to the Freiburg classification.

**Results:** Of the 33 patients studied, 66.6% presented autoimmune diseases, 19 of them (86.3%) had cytopenia; 42.1% belonged to Freiburg group Ia, 36.8% to Ib and 21% to phenotype II. In 36.6% of the patients, autoimmune cytopenia were the first manifestation of CVID; and up to 70% of them belong to the Freiburg phenotype Ia ( $p = 0.086$ ). Patients with autoimmune cytopenia had a lower percentage of isotype-switched memory B cells ( $p = 0.018$ ), no higher percentage of CD21<sup>low</sup> B cells ( $p = 0.226$ ).

**Conclusions:** Classification by CVID phenotypes allows the identification of the patient's profile according to the percentage of memory B cells with isotype change, which is useful to intentionally search for non-infectious complications of the disease.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Clínica de Errores Innatos de la Inmunidad. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio de Inmunodeficiencias Primarias. Ciudad de México, México.

<sup>3</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Hematología, Clínica de Errores Innatos de la Inmunidad. Ciudad de México, México

<sup>4</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Reumatología, Clínica de Errores Innatos de la Inmunidad. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0003-1621-6976<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0003-1621-6976), [0000-0002-6309-5663<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0002-6309-5663), [0000-0002-3290-8705<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0002-3290-8705), [0000-0001-5785-6924<sup>d</sup>](https://orcid.org/0000-0001-5785-6924), [0000-0001-8510-3030<sup>e</sup>](https://orcid.org/0000-0001-8510-3030), [0000-0002-7186-1372<sup>f</sup>](https://orcid.org/0000-0002-7186-1372)

#### Palabras clave

Inmunodeficiencia Variable Común  
Enfermedades Autoinmunes  
Autoinmunidad  
Inmunodeficiencias Primarias  
Freiburg



#### Keywords

Common Variable Immunodeficiency  
Autoimmune Diseases  
Autoimmunity  
Primary Immunodeficiencies  
Freiburg

**Fecha de recibido:** 02/01/2023

**Fecha de aceptado:** 08/05/2023

#### Comunicación con:

Patricia María O'Farrill Romanillos  
 [dra.patyofarrill@gmail.com](mailto:dra.patyofarrill@gmail.com)  
 55 5627 6900, extensión 21546

**Cómo citar este artículo:** Herrera-Sánchez DA, López-Moreno NV, Berrón-Ruiz L *et al.* Autoinmunidad y clasificación de Freiburg en pacientes con inmunodeficiencia común variable. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 3:S484-91. doi: 10.5281/zenodo.8319786

## Introducción

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es un error innato de la inmunidad, que suele ser más frecuente en adultos. Comprende un grupo de desórdenes heterogéneos que se caracterizan por defectos de anticuerpos ocasionados por diferentes mutaciones genéticas.<sup>1</sup>

El aspecto *variable* de la enfermedad se refiere a que puede presentarse a través de diferentes manifestaciones clínicas. En el 50% de los pacientes se desarrollará o detectará la enfermedad por las complicaciones de tipo no infecciosas, así como por el incremento de la susceptibilidad a infecciones.<sup>1,2,3</sup>

De las complicaciones no infecciosas las enfermedades autoinmunes son las más frecuentes y se presentan en un 20 a 30% de los pacientes con IDCV. Existen tres patrones de presentación: *enfermedades autoinmunes órgano-específicas*, como la enfermedad de Graves; *enfermedades de tipo sistémico*, como el lupus eritematoso sistémico y, por último, las *citopenias autoinmunes*, como la púrpura trombocitopénica inmune.<sup>3,4</sup>

El patrón más común es el de las citopenias autoinmunes, de las que la púrpura trombocitopénica inmune es la más frecuente, seguida por la anemia hemolítica autoinmune y el síndrome de Evans. El 25% de los pacientes pueden debutar con citopenia autoinmune y su presencia está asociada a otras complicaciones no infecciosas como granulomas y linfoproliferación.<sup>5,6</sup>

Las enfermedades autoinmunes guardan relación estrecha con la clasificación de Freiburg que permite una vigilancia personalizada de los pacientes acorde a la clasificación obtenida. Las complicaciones no infecciosas de la IDCV afectan diversos órganos y sistemas, y representan un desafío clínico importante que requiere del manejo integral por diversos especialistas.<sup>7</sup>

La IDCV forma parte del grupo de los *defectos predominantemente de anticuerpos*, por lo que la atención se centra naturalmente en el análisis de células B y sus compartimentos. La célula B de memoria con cambio de isotipo se encuentra disminuida y esta anomalía se presenta hasta en el 75% de los pacientes con IDCV.<sup>8</sup> Las clasificaciones basadas en la subpoblación de células B ayudan a definir subcategorías, ya que los pacientes pueden presentar cantidades variables de células B totales y frecuencias reducidas de células B de memoria con cambio de isotipo y células plasmáticas (PC) que se correlacionan con las manifestaciones clínicas.<sup>7,9</sup>

El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia y tipo de enfermedades autoinmunes y su asociación con la

clasificación de Freiburg en adultos con IDCV.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico y observacional que incluyó a 33 pacientes, pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias de un hospital de tercer nivel, con diagnóstico de IDCV según los criterios de la Sociedad Europea de Registro de Inmunodeficiencias (ESID) y del Consenso Internacional de Inmunodeficiencia Común Variable.<sup>7,9</sup>

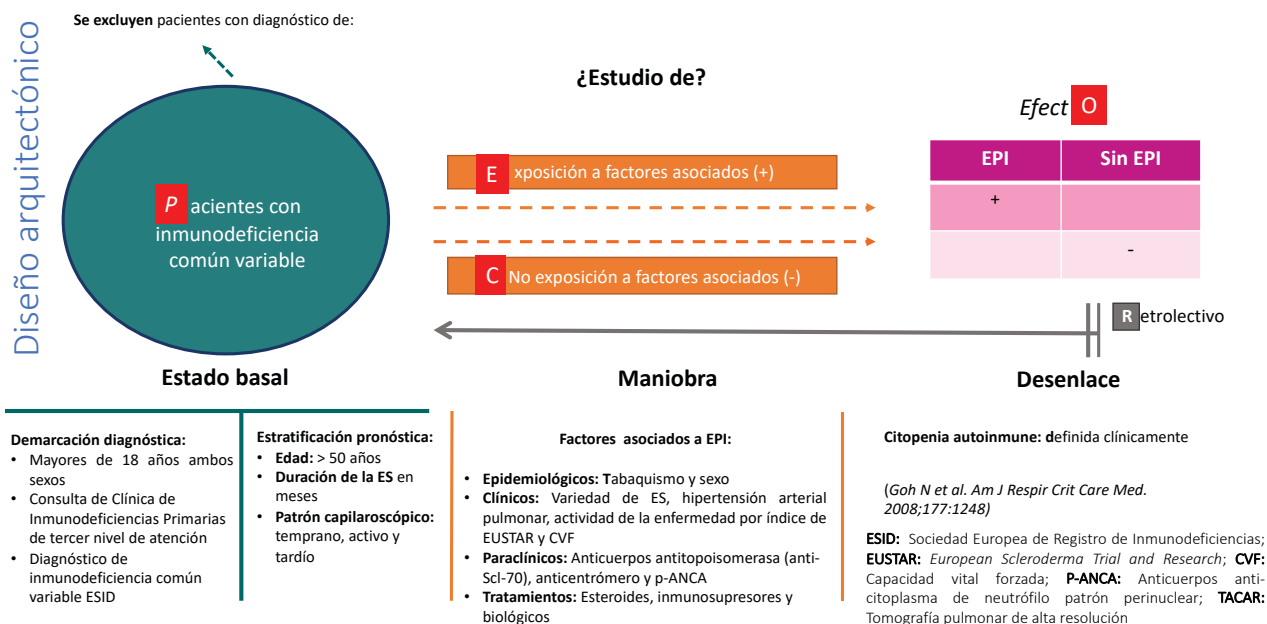
Se realizó una revisión de expedientes, de los cuales se recabó la siguiente información: edad de inicio de síntomas, edad actual, historial de infecciones, comorbilidades, tiempo de tratamiento con gammaglobulina, biometría hemática, inmunoglobulinas séricas, subpoblaciones de linfocitos B CD19+, CD27+ IgM+ IgD+ (células B sin cambio de isotipo), CD19+ CD27+ IgD- (células B de memoria con cambio de isotipo), CD19+ CD38+ CD21<sup>low</sup> (células B CD21<sup>low</sup>) y linfocitos T CD4+ CD45+ RO (células T CD4+ de memoria), CD4+CD45+RA (células T CD4+ vírgenes), ultrasonido de abdomen superior y valoraciones por médico especialista en hematología y reumatología. Se excluyó un paciente por no contar con reporte de subpoblaciones de linfocitos B y T (figura 1).

Se utilizó la clasificación de Freiburg, que divide a los pacientes con IDCV en tres grupos de acuerdo con las células B de memoria con cambio de isotipo: *grupo Ia*: < 0.4% de células CD19+ CD27+ IgD- IgM- y > 20% de células CD21<sup>low</sup>; *grupo Ib*: con < 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo y < 20% de células B CD21<sup>low</sup>, y *grupo II*: pacientes con > 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo.<sup>7</sup>

Se realizó el análisis estadístico con el programa informático SPSS versión 27.0. Se aplicaron pruebas de normalidad para establecer en variables cuantitativas el tipo de distribución, con uso de la prueba de Shapiro, al ser una muestra < 50 pacientes. El análisis descriptivo se hizo acorde al tipo de variable a analizar, por ejemplo en variables cuantitativas de distribución libre se usó mediana y rangos, en las de distribución normal se empleó media y desviación estándar y en las cualitativas, frecuencias y porcentajes. Para el análisis bivariado se utilizó prueba de Chi cuadrada y Kruskal-Wallis de acuerdo con el tipo de variable. Se consideró una *p* significativa aquella con valor < 0.05.

Este trabajo se realizó acorde a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y de acuerdo con los principios bioéticos contenidos en el informe Belmont: respeto beneficencia y justicia. De acuerdo con los lineamientos vigentes

**Figura 1** Citopenias autoinmunes y la clasificación de Freiburg en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable



Se describe el estado basal, maniobra y desenlace del estudio transversal

en la Ley General de Salud en materia de investigación, contenidos en el Artículo 17, se considera sin riesgo ya que se trató únicamente de una revisión de expedientes.

Este proyecto fue sometido y aprobado por el Comité de Ética y de Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. (R-2020-3601-243)

## Resultados

Se analizaron los resultados de 33 pacientes. De los cuales 63.6% eran mujeres, con mediana de edad al diagnóstico de 29 años (cuadro I).

La mediana de inmunoglobulinas al momento del diagnóstico fue de 225.15 mg/dL de IgG, IgA: 28.8 mg/dL y IgM: 49.6 mg/dL.

La citometría de flujo reflejó que la mediana de células B totales CD19+ fue de 220 células/mm<sup>3</sup>, de las cuales el 2% de las células B sin cambio de isotipo, el 1% de las células B con cambio de isotipo y 11% de células CD21<sup>low</sup>.

Con base en estos resultados se clasificó a cada paciente de acuerdo con el fenotipo de Freiburg: 22 pacientes fueron del grupo I (66.6%), de los cuales 10 fueron Ia (30.3%) y 12 fueron Ib (36.3%), y 11 pacientes fueron del grupo II

(33.3%). Se describen las comorbilidades encontradas en cada grupo en las figuras 2, 3 y 4.

La presencia de enfermedades autoinmunes se documentó en 22 pacientes y en 19 pacientes (86.3%), citopenias autoinmunes.

La trombocitopenia autoinmune primaria fue la citopenia más común, la cual se encontró en 19 pacientes (57.5%), en segundo lugar, la anemia hemolítica autoinmune en 3 pacientes (9.1%), seguidos de neutropenia cíclica autoinmune en 1 paciente (3%) y síndrome de Evans en 1 (3%) más.

De los 19 pacientes con trombocitopenia autoinmune, 8 de ellos (40%) se clasificaron como grupo Ia de la clasificación Freiburg, 7 (35%) como Ib y 4 (18.1%) como grupo II.

Las citopenias autoinmunes fueron la primera manifestación clínica en 36.3% de los pacientes, y en 21.2% se presentaron después del diagnóstico. De los 19 pacientes con citopenias autoinmunes, el 42.1% pertenecen al grupo Ia de la clasificación de Freiburg, 36.8% del grupo Ib y 21% del grupo II (figura 3).

Otras enfermedades autoinmunes reportadas fueron: enfermedad celiaca 4 (12.1%) hipoparatiroidismo autoinmune 1 (3%), artritis 1 (3%) y síndrome antifosfolípidos 1 (3%).

**Cuadro I** Características generales de la población

Variable	n = 33
Edad al diagnóstico <sup>b</sup>	29 (4-86)
Sexo <sup>a</sup>	Masculino = 12 (36.4%) Femenino = 21 (63.6%)
Comorbilidades	
Bronquiectasias <sup>a</sup>	26 (78.7%)
Rinosinusitis crónica <sup>a</sup>	25 (75.5%)
Gastronteritis infecciosa <sup>a</sup>	23 (69.6%)
Esplenomegalia <sup>a</sup>	21 (63.6%)
Neumonía <sup>a</sup>	20 (60.6%)
Otitis <sup>a</sup>	19 (57.5%)
Diarrea crónica <sup>a</sup>	18 (54.5%)
Enfermedades alérgicas <sup>a</sup>	14 (42.4%)
Linfadenopatías <sup>a</sup>	5 (15%)
Granulomasa	4 (12.1%)
Enfermedades autoinmunes <sup>a</sup>	22 (66.6%)
Citopenias autoinmunes <sup>a</sup>	19 (57.5%)
Trombocitopenia inmune <sup>a</sup>	19 (57.5%)
Anemia hemolítica autoinmune <sup>a</sup>	3 (9.1%)
Neutropenia autoinmune <sup>a</sup>	1 (3%)
Síndrome de Evans <sup>a</sup>	1 (3%)
Clasificación de Freiburg	
Ia <sup>a</sup>	10 (30.3%)
Ib <sup>a</sup>	12 (36.3%)
II <sup>a</sup>	10 (30.3%)
Mortalidad <sup>a</sup>	7 (21.2%)

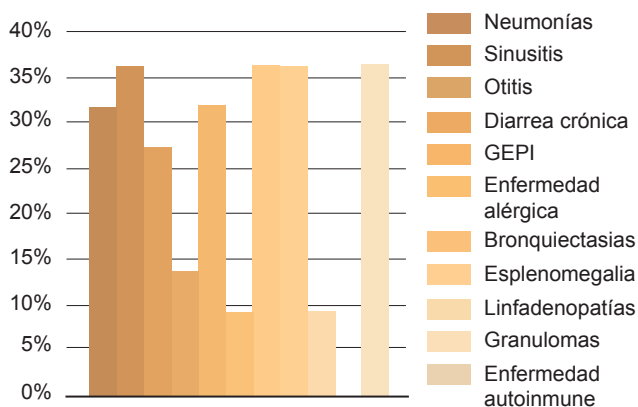
\*Se utilizaron las pruebas de acuerdo con la variable de estudio:

<sup>a</sup>Frecuencias, porcentajes

<sup>b</sup>Mediana, rangos

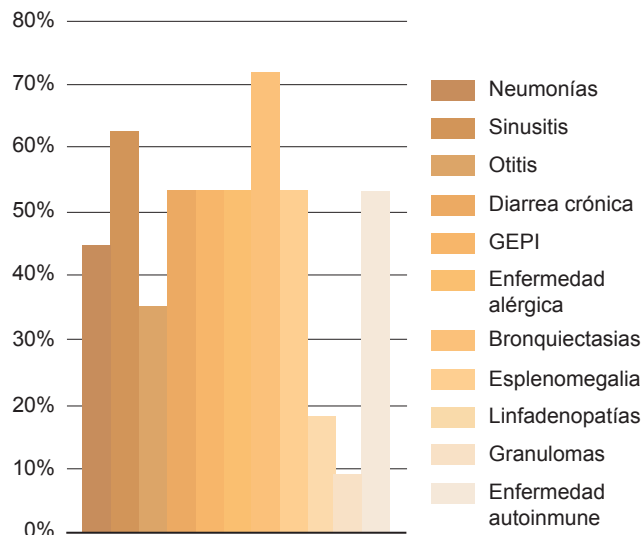
Prueba de normalidad: Shapiro

**Figura 2** Comorbilidades de los pacientes en grupo Ia de la clasificación de Freiburg



La clasificación de Freiburg es aquella que cuenta con < 0.4% de células CD19+ CD27+ IgD- IgM- y > 20% de células CD21<sup>low</sup>, se muestran las comorbilidades asociadas a este grupo  
GEPI: Infección gastrointestinal

**Figura 4** Comorbilidades y fenotipo de Freiburg II



La Clasificación II de Freiburg es aquella que cuenta con > 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo, se muestran las comorbilidades asociadas a este grupo  
GEPI: Infección gastrointestinal

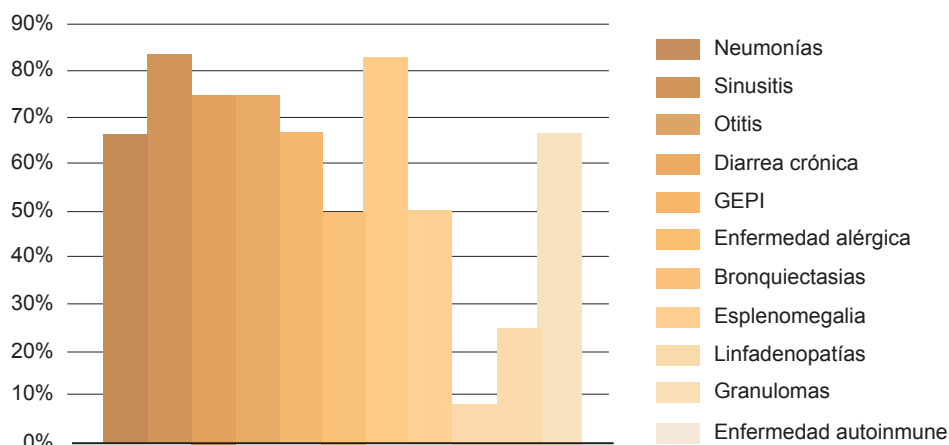
De todos los pacientes estudiados en 21 se documentó esplenomegalia por ultrasonido, de los cuales 14 se clasificaron en el grupo I de Freiburg, 8 (38%) en el grupo Ia y 6 (28.5%) en el grupo Ib, mientras que 7 pacientes (33.3%) se clasificaron en el grupo II (cuadro II).

Durante el periodo de seguimiento se documentó la muerte de 7 pacientes (21.2%) con una tasa de mortalidad de 4.7%. Asimismo, 2 (28.5%) pacientes fallecieron por choque séptico secundario a neumonía adquirida en la comunidad, 2 (28.5%) por suicidio secundario a trastorno depresivo mayor, 1 (14.2%) por choque séptico secundario a neumonía asociada a cuidados de la salud, 1 (14.2%) por sangrado de tubo digestivo bajo secundario a linfoma de células B no Hodgkin en íleon y 1 (14.2%) por sangrado de tubo digestivo alto de origen variceal secundario a hiperplasia nodular regenerativa.

De los 7 pacientes que fallecieron 4 (57%) pertenecían al grupo Ia de la clasificación de Freiburg, 1 (14.2%) al grupo Ib y 2 (28.5%) al grupo II.

Las causas de muerte se asociaron, indirectamente, en el 71% de los casos a la presencia de autoinmunidad y al tratamiento utilizado, y solo el 29% de los pacientes tuvieron otras causas de muerte no relacionadas.

Al realizarse un análisis bivariado tratando de identificar si existía mayor asociación entre citopenias autoinmunes y

**Figura 3** Comorbilidades de los pacientes en grupo Ib de la clasificación de Freiburg

La clasificación Ib de Freiburg es aquella que cuenta con < 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo y < 20% de células B CD21<sup>low</sup> se muestran las comorbilidades asociadas a este grupo  
GEPI: Infección gastrointestinal

**Cuadro II** Características de los pacientes de acuerdo a la Clasificación de Freiburg

Característica	Grupo Ia n = 10 n (%)	Grupo Ib n = 12 n (%)	Grupo II n = 10 n (%)	p
Citopenias autoinmunes (sí) <sup>a</sup>	8 (80%)	7 (58.3%)	4 (40%)	0.130
Esplenomegalia (sí) <sup>a</sup>	8 (80%)	6 (50%)	7 (70%)	0.317
Granulomas (sí) <sup>a</sup>	0 (0%)	3 (25%)	1 (10%)	0.202
Otras enfermedades autoinmunes no relacionadas a citopenias (sí) <sup>a</sup>	8 (80%)	8 (66.6%)	6 (60%)	0.466
Linfadenopatías (sí) <sup>a</sup>	1	1	2	0.093
Bronquiectasias (sí) <sup>a</sup>	8 (80%)	10 (83.3%)	8 (80%)	0.819
Edad al diagnóstico <sup>b</sup>	43 (25-57)	36 (20-67)	43 (22-66%)	0.102

\*Se dividió a los grupos de acuerdo con los resultados de subpoblaciones de células B, Ia: < 0.4% de células CD19<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> IgD<sup>-</sup> IgM<sup>+</sup> y > 20% de células CD21<sup>low</sup>; Ib: < 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo y < 20% de células B CD21<sup>low</sup>, II: > 0.4% de células B de memoria con cambio de isotipo

<sup>a</sup>Frecuencias, porcentajes, Chi cuadrada de asociación lineal por lineal

<sup>b</sup>Mediana, rangos, Kruskal-Wallis

el grupo de pacientes con clasificación Ia de Freiburg, se encontró una  $p = 0.086$ ; en relación con la presencia de granulomas asociada con este grupo no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.149$ ).

Respecto a los pacientes del grupo Ib, tampoco se encontró mayor predisposición a esplenomegalia ( $p = 0.082$ ), ni a la presencia de granulomas ( $p = 0.067$ ), menos en cuanto a citopenias autoinmunes ( $p = 0.803$ ).

Al evaluar el grupo de pacientes con citopenias autoinmunes se encontró que tenían menor porcentaje de células B de memoria con cambio de isotipo ( $p = 0.018$ ), pero sin mayor porcentaje en células B CD 21<sup>low</sup> ( $p = 0.226$ ).

## Discusión

En este estudio encontramos que el grupo Ib, de acuerdo con la clasificación de Freiburg, fue el más común para pacientes con IDCV y que en el grupo Ia se presentó mayor frecuencia de citopenias autoinmunes, esplenomegalia y otras enfermedades autoinmunes, como el síndrome antifosfolípidos, lo cual similar a lo reportado en la literatura.

Las clasificaciones por fenotipos en IDCV se han realizado en un intento por determinar el perfil de estos pacientes respecto a la clasificación de Freiburg, y tienen como objetivo identificar el tipo de complicaciones que los pacientes pueden presentar.

Los pacientes con fenotipo Ia, son los que presentan mayor porcentaje de esplenomegalia, citopenias autoinmunes y granulomas, lo que está en relación con la disregulación inmune asociada.<sup>11</sup>

La autoinmunidad es una de las manifestaciones no infecciosas más comunes en IDCV, hasta el 66% de nuestros pacientes con IDCV presentaban enfermedades autoinmunes, comparado con el 25-30% según lo reportado a nivel internacional.<sup>12</sup> Además, se documentó que hasta un tercio de los ellos debutaron con autoinmunidad (36.3%), lo cual es importante resaltar, ya que se ha observado que las citopenias autoinmunes, incluyendo el síndrome de Evans, pueden ser la presentación inicial en un grupo de pacientes con IDCV.<sup>13</sup> En una cohorte realizada por Gathmann *et al.* en 2212 pacientes con IDCV, se documentó que de los 261 pacientes con autoinmunidad, 49% debutaron con la misma, previa al diagnóstico de IDCV.<sup>14</sup>

La trombocitopenia autoinmune fue el fenómeno más frecuente, incluso mayor al reportado a nivel mundial (7.4-19% frente a 57.5%).<sup>12</sup> En un estudio realizado por Mormile *et al.* en 2021, en Italia, en una cohorte de 95 pacientes con IDCV se encontró que el 17.8% presentaba citopenias autoinmunes y que la trombocitopenia inmune fue la más común, presente en el 10.5% de los pacientes.<sup>13</sup>

En cuanto a la prevalencia de anemia hemolítica autoinmune (AHA), también hubo mayor frecuencia en nuestra población, con un 9.1% de los pacientes, en comparación con lo reportado a nivel internacional, que es de 1-5%. En el estudio realizado por Feuille *et al.* del Registro de Estados Unidos de América y Canadá sobre Inmunodeficiencias (USIDNET), se documentó la presencia de AHA en 4.5% de 990 pacientes con IDCV.<sup>15</sup>

Respecto a los grupos de acuerdo con la clasificación de Freiburg, el más asociado a citopenias autoinmunes fue el Ia, con 42% de los casos, seguido del Ib con 36%.<sup>15,16</sup>

La neutropenia autoinmune se documentó solo en el 3% de nuestros pacientes. A nivel internacional se ha documentado que el 1-4% de los pacientes con IDCV presenta neutropenia;<sup>12</sup> e incluso, en un estudio en Irán llevado a cabo por Ghorbani *et al.* se documentó hasta en el 8.1% de los pacientes, sin embargo se incluyeron todos los pacientes con IDCV y neutropenia, independientemente de la causa, por lo que no se especifica si se trataba de etiología autoinmune.<sup>16,17</sup>

De los tratamientos empleados para las citopenias autoinmunes, en el 10% de los pacientes se utilizó un agonista de receptor de trombopoyetina, en el resto se utilizaron esteroides sistémicos y otros inmunosupresores, como la azatioprina.<sup>18,19</sup>

En cuanto a las enfermedades autoinmunes sistémicas se ha documentado la existencia de pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet y psoriasis; sin embargo, la más frecuente ha sido la artritis inflamatoria, juvenil y del adulto, presente hasta en el 3% de los casos. En nuestro grupo de pacientes solo se documentó en un paciente, así como otro más con síndrome antifosfolípido.<sup>20,21</sup>

Con respecto a las enfermedades autoinmunes órgano-específicas, en el registro de 2700 pacientes con IDCV de ESID se documentó que el hipotiroidismo fue la más común, presente en el 3.5% de los pacientes, aunque en nuestro grupo solo se documentó un caso de hipoparatiroidismo autoinmune.<sup>22,23</sup>

En un estudio de cohorte en Italia, realizado por Mormile *et al.*, en 95 pacientes con IDCV se documentó presencia en el 11.5% de los pacientes de un fenotipo similar al de artritis reumatoide.<sup>10,11,12</sup>

En cuanto a los trastornos linfoproliferativos, en este estudio se reporta un 20% más de prevalencia de pacientes con esplenomegalia que en Europa (63.6% frente a 40.5%). Las linfadenopatías se reportaron en menor medida (15% frente a 26.2%).<sup>22,23,24</sup>

Con respecto a la esplenomegalia, de acuerdo con lo reportado existe variabilidad de la presentación de esta complicación no infecciosa en pacientes con IDCV; por ejemplo, en la cohorte de pacientes de Cunningham *et al.*, de los 623 pacientes se documentó esplenomegalia en el 20.9%, y en la de Chapel *et al.*, de los 334 pacientes se encontró en el 30%. Con respecto a nuestra cohorte de pacientes adultos con IDCV se documentó una prevalencia más alta (65.6% de los pacientes), de los que el 38% de ellos pertenecían al grupo Ia de Freiburg y el 28% al grupo Ib.<sup>17,18,19</sup>

En relación con la presencia de granulomas como complicaciones no infecciosas en pacientes con IDCV, se ha observado en las cohortes de pacientes con esta inmunodeficiencia en el 8-20% de los mismos, mientras que en la cohorte reportada por Farmer *et al.* de los 205 pacientes se documentó en el 20% y es la que ha presentado mayor prevalencia; en nuestro grupo de pacientes se encontró en solo el 12.5% de los mismos.<sup>18,19,20</sup>

La mayoría de los pacientes (63.6%) superan los niveles normales de expresión de células B CD21<sup>low</sup> (valor normal 1.1-6.9%). De manera especial, los pacientes del grupo Ia de la clasificación Freiburg ya que presentan, de acuerdo con dicha clasificación, > 20% de estas células. Es importante destacar que este subtipo de células B usualmente están enriquecidas con clonas autorreactivas y pueden

predecir el desarrollo de citopenias autoinmunes y esplenomegalia en pacientes pertenecientes a este fenotipo de Freiburg.<sup>21,22,23,24</sup>

En cuanto a la mortalidad en este grupo de pacientes fue de 21.2%, en comparación con lo reportado en otras cohortes de pacientes con IDCV, donde se ha documentado mortalidad del 15%, generalmente asociada a complicaciones no infecciosas como en nuestro grupo, que se presentaron en 57% de los casos.<sup>25,26,27,28</sup>

Las limitaciones de nuestro trabajo fueron el tipo de estudio, ya que al ser una encuesta transversal y obtenerse los datos del expediente clínico, impide tener datos homogéneos.

Otra limitante es el tamaño de muestra, que es pequeño; sin embargo, estas enfermedades tienen prevalencias bajas y se han catalogado como enfermedades raras, lo que impide realizar, incluso, cálculos de tamaño de muestra.

## Conclusiones

El fenotipo la de Freiburg, en pacientes con IDCV, se asocia con la presencia de citopenias autoinmunes e incluso esplenomegalia, lo que es reflejo de la disregulación inmune, identificado a través de la presencia de mayor

porcentaje de células B CD21<sup>low</sup>, consideradas como auto-reactivas. Es importante, por lo tanto, identificar estas complicaciones no infecciosas, debido a que son las que se asocian a mayor morbi-mortalidad, pues hasta un tercio de nuestros pacientes fallecieron por las mismas.

Durante el diagnóstico de citopenias autoinmunes debe considerarse la coexistencia de inmunodeficiencia, porque estas pueden presentarse como la primera manifestación de los errores innatos de la inmunidad, especialmente de los humorales o los asociados a la disregulación inmunológica.

## Agradecimientos

A la Dra. Nora Hilda Segura Méndez por imaginar y hacer realidad la Clínica Multidisciplinaria de Inmunodeficiencias.

A los pacientes que participaron en este proyecto y que han regalado su tiempo y compromiso a favor de otros pacientes.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(5):454–460. doi: 10.1016/j.anai.2019.07.014.
2. Gereige JD, Maglione PJ. Current Understanding and Recent Developments in Common Variable Immunodeficiency Associated Autoimmunity. *Front. Immunol.* 2019;10:2753. doi: 10.3389/fimmu.2019.02753
3. O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernandez C, López-Rocha EG. Inmunodeficiencia común variable en adultos. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):452-462. doi: 10.29262/ram.v64i4.323.
4. Lenti MV, Savioli J, Achilli G, Di Sabatino A. Autoimmune diseases associated with Common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(26):60-62. doi: https://doi.org/10.1111/pai.13339
5. O'Farrill-Romanillos PM, Campos-Romero F, Mendoza-Reyna L, Amaya-Mejía A, Galindo-Pacheco L, González-Virla B, et al. Enfermedades hematológicas autoinmunes en adultos con Inmunodeficiencia común variable. *Revista Alergia México.* 2012;59(4):187-191
6. Lee KT, Gereige JD, Maglione PJ. State of art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127:19-27. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.005
7. Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common variable immunodeficiency and associated complications. *Chest* 2019; 156(3):579-593. doi: 10.1016/j.chest.2019.05.009.
8. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008;111(1):77-85. doi: 10.1182/blood-2007-06-091744.
9. Bonilla F, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho B, Cunningham-Rundles C, Teresa de la Morena M, et al. International Consensus document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.
10. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1763-1770. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
11. Mormile I, Punziano A, Riolo CA, Granata F, William M, de Paulis A, et al. Common variable Immunodeficiency and autoimmune diseases: a retrospective study of 95 adult patients in a single tertiary care center. *Front Immunol.* 2021;12:652487. doi: 10.3389/fimmu.2021.652487.
12. Ho H, Cunningham-Rundles C. Non-infectious complications of common variable Immunodeficiency: updated clinical spectrum, sequelae, and insights to pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020;11:149. doi: 10.3389/fimmu.2020.00149
13. Chawla S, Barman P, Tyagi R, Jindal AK, Sharma S, Rawat

- A, et al. Autoimmune cytopenias in Common variable Immunodeficiency are a diagnostic and therapeutic conundrum: an update. *Front Immunol.* 2022;13:869466. doi:10.3389/fimmu.2022.869466.
14. Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):116-26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077.
  15. Bucciol G, Petrone A, Putti MC. Efficacy of mycophenolate on lung disease and autoimmunity in children with immunodeficiency. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(10):E73-E76. doi:10.1002/ppul.23757.
  16. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Fron Immunol.* 2012;3(189). doi:10.3389/fimmu.2012.00189.
  17. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune cytopenias and associated conditions in CVID: a report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):28-34. doi:10.1007/s10875-017-0456-9.
  18. Ghorbani M, Fekrvand S, Shahkarami S, Yazdani R, Sohani M, Shaghagh M, et al. The Evaluation of Neutropenia in Common Variable Immune Deficiency Patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(11):1225-33. doi: 10.1080/1744666X.2020.1677154
  19. Romberg N, Le Coz C, Glauzy S, Schickel JN, Trofa M, Nolan BE, et al. CVID patients with autoimmune cytopenias exhibit hyperplastic yet inefficient germinal center responders. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):258-265. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.012.
  20. Gereige JD, Maglione PJ. Current understanding and recent developments in Common variable Immunodeficiency associated autoimmunity. *Front Immunol.* 2019;10:2753. doi: 10.3389/fimmu.2019.02753.
  21. Berrón-Ruiz L, O'Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales IJ. Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(2):171-177.
  22. Ballou M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary immunodeficiency and primary immunodeficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2022;13:928062. doi: 10.3389/fimmu.2022.928062.
  23. Berrón-Ruiz L. Autoimmune diseases in patients with common variable immunodeficiency. *Rev Alerg Mex.* 2021;6(1):48-64. doi: 10.29262/ram.v6i1.894.
  24. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity—an inconvenient truth. *Autoimmun Rev.* 2014;13(8):858-64. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.006.
  25. Rizvi FS, Zainaldain H, Rafiemanesh H, Jamee M, Hossein-Khannazer N, Hamedifar H, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: A systematic review and metaanalysis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2020;16(12):1227-1235. doi: 10.1080/1744666X.2021.1850272
  26. Guevara-Hoyer K, Vasconcelos J, Marques L, Fernandes AA, Ochoa-Grullon J, Marinho A, et al. Variable immunodeficiency study: evaluation of two European cohorts within a variety of clinical phenotypes. *Immunology letters.* 2020;223:78-88. doi: 10.1016/j.imlet.2020.03.006
  27. Arshi S, Nabavi M, Bemanian MH, Shakeri R, Taghvaei B, Ghalebzagh B, et al. Phenotyping and follow up forty-seven Iranian patients with Common variable Immunodeficiency. *Allergol Immunopathol.* 2016;44(3):226-231. doi: 10.1016/j.aller.2015.04.005
  28. Azizi G, Abolhassani H, Kiaee F, Tavakolinia N, Rafiemanesh H, Yazdani R, et al. Autoimmunity and its association with regulatory T cells and B cell subsets in patients with common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol.* 2018;46(2):127-135. doi:10.1016/j.aller.2017.04.004.