
PRESENTACIÓN DE CASOS

Immunodeficiencia Común Variable. Reporte de un caso

Common Variable Immunodeficiency. A case report

Martha Leonor Paradoa Pérez,^I Héctor Ivan Andreu Malda,^{II} Oliver G. Pérez Martín.^{III}

Resumen

La inmunodeficiencia común variable es la inmunodeficiencia primaria clínica más frecuente. Se produce por defectos en la diferenciación de los linfocitos B hacia células plasmáticas y linfocitos B de memoria. Aunque la deficiencia celular más severa está en los linfocitos B, pueden encontrarse alteraciones en los linfocitos T de estos pacientes como disminución en el número y en sus funciones efectoras. Una variedad de cuadros clínicos, acompañan a estos déficits celulares, que han dado lugar a la reciente clasificación de diferentes fenotipos, de valor pronóstico de la enfermedad. Este trabajo reporta a un paciente masculino de 20 años de edad, mestizo, que fue diagnosticado con esta enfermedad, en el servicio de Inmunología del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” en La Habana, Cuba, a la edad de 9 años, presentando hepatoesplenomegalia, bronconeumonías recurrentes e hipogammaglobulinemia. Se descartaron otras causas de este cuadro clínico. Los exámenes de laboratorio inmunológicos arrojaron: hipogammaglobulinemia severa con cifras extremadamente bajas de IgG, IgA e IgM, disminución de linfocitos CD3+CD4+ y CD19+, con aumento de linfocitos CD3+CD8+, e inversión del índice CD4+/CD8+. La transformación blástica con fitohemaglutinina, concavalina A y *mitogen powed* estaba muy disminuida. La evaluación del sistema de complemento resultó normal. Se realizó el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común. Luego de 10 años de evolución se evidenció que el tratamiento con inmunoglobulina endovenosa y el factor de transferencia producidos en Cuba, no solo mantuvo las cifras adecuadas de IgG, sino produjo elevación del porcentaje de células T CD4+ y su proliferación.

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common clinical primary immunodeficiency. It is characterized by defects in differentiation of B cells to plasma cells and memory B cells. The most important cellular alteration in CVID patients is severe B-cell deficiency. However, an alteration in the frequency and function of T cells has also been demonstrated in patients with CVID. Patients may also experience a wide variety of clinical complications, all of which are included in recent classifications of CVID into clinical phenotypes with different prognoses. A male patient aged 20, mestizo, with a history of bronchopneumonia, hepatoesplenomegaly, chronic respiratory tract diseases and hypogammaglobulinemia, was diagnosed at 9 years old with CVID, in our service of Immunology, in the Pediatric Hospital “Juan Manuel Márquez”, Havana, Cuba. Other causes of this clinical picture were ruled out. The immunological tests showed: severe hypogammaglobulinemia with extremely low IgG, IgA and IgM levels as well as a decrease in CD3+CD4+ and CD19+ lymphocytes, with an increase in CD3+CD8+ lymphocytes. It was found an investment of the CD4+/CD8+ index. The blast transformation with Phytohemagglutinin, Concavalin A and mitogen powed were greatly diminished. The evaluation of the complement system showed normal results. The diagnosis of common variable immunodeficiency was made. After 10 years of evolutions has been evidence that treatment with intravenous immunoglobulin and transference factor produced in Cuba, produce reconstitution of normal values of IgG, elevation of CD4+ T-cell percentages, and improvement of T-cell proliferation.

Palabras clave: Inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia primaria, hipogammaglobulinemia.

Keywords: Common variable immunodeficiency, primary immunodeficiency, hypogammaglobulinemia.

^I Médico. Master en Inmunología. Profesor Auxiliar e Investigador Agregado. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Email: mparadoa@infomed.sld.cu

^{II} Médico. Especialista de 1er Grado en Inmunología. Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, La Habana, Cuba.

Introducción

La inmunodeficiencia común variable (CVID, por sus siglas en inglés *common variable immunodeficiency*) es la inmunodeficiencia primaria clínica más frecuente. Se caracteriza por defectos en la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas y linfocitos B memoria.⁽¹⁾ La forma de presentación más común es a través de infecciones bacterianas severas, recurrentes y a veces crónicas, principalmente de membranas mucosas del tracto gastrointestinal (TGI) y tracto respiratorio (TR); con diarrea crónica y recurrente por giardias o salmonellas, gastritis aguda y crónica por *Helicobacter Pylori*, sinusitis, bronquitis, neumonía, bronquiectasias, *Herpes Zoster*.⁽²⁾ Estos pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes, sobre todo pulmonares, debido a la deficiencia de inmunoglobulinas y de anticuerpos específicos contra antígenos proteicos y polisacáridos.⁽³⁻⁶⁾ Las infecciones pueden ser esporádicas y las oportunistas son raras, por lo que cuando se presentan, debe sospecharse un defecto combinado.⁽⁷⁾ La deficiencia celular más severa está en los linfocitos B, dando lugar a una hipogammaglobulinemia característica; pero se pueden ver numerosas alteraciones en los linfocitos T de estos pacientes, tales como disminución en el número y en sus respuestas proliferativas, así como alteraciones en la producción de citocinas.^(8,9) Una variedad de cuadros clínicos, acompañan estos déficits celulares, tales como enteropatías, autoinmunidad, granulomas e inflamación, lo que ha dado lugar a la reciente clasificación de diferentes fenotipos de CVID, de valor pronóstico para esta enfermedad.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ Los defectos en la interacción entre linfocitos T y B, explican también las complicaciones que se desarrollan en el transcurso de la enfermedad, que incluyen infecciones virales y bacterianas, enfermedades gastrointestinales, linfomas y autoinmunidad.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Es un trastorno clínico e inmunológicamente heterogéneo, que se acompaña de enfermedades autoinmunes en un 25 a 50% de los casos, siendo la citopenia la manifestación más común. Esta aparente paradoja de autoinmunidad e inmunodeficiencia en el mismo individuo, en realidad son las “dos caras diferentes de una misma moneda” interconectadas y que reflejan la desregulación inmune. La CVID presenta también complicaciones inflamatorias, granulomatosas, linfoproliferativas mono o policlonales e incluso el desarrollo de cáncer. En los pacientes con CVID se define una deficiencia profunda de linfocitos T, cuando se cumplen 2 de los

siguientes criterios:

(1) Linfocitos T CD4+: en pacientes 2-6 años <300 cel/ μ L, 6-12 años <250 cel/ μ L y mayores de 12 años <200 cel/ μ L;

(2) Linfocitos T CD4+: en pacientes 2-6 años <25%, 6-16 años <20%, mayores de 16 años <10%; y

(3) Ausencia de proliferación de células T.⁽¹⁸⁾

Se ha demostrado que la consanguinidad en los padres de estos pacientes está asociada a una mayor severidad de la enfermedad y un alto rango de mortalidad.^(19,20) Aunque se presenta con mayor frecuencia entre los 20 a 40 años de edad (20% en menores de 20 años), se sabe que hay dos picos: en la niñez y en la adolescencia.⁽⁷⁾

El presente artículo describe un caso diagnosticado con CVID, así como su evolución clínica y respuesta al tratamiento con inmunomoduladores producidos en Cuba durante los 10 años posteriores al diagnóstico.

Presentación de caso

Paciente masculino de 20 años de edad, mestizo, con antecedentes de una disminución transitoria de IgG sérica y CH50, a los 5 años de edad que recibió tratamiento con inmunoglobulina humana normal al 16%, administrada por vía intramuscular durante 3 meses, mejorando clínicamente, según referencia. A los 9 años de edad es remitido al servicio de inmunología del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” por presentar hepatoesplenomegalia, bronconeumonías recurrentes, hipogammaglobulinemia y retraso del desarrollo pondo estatural. Se descartaron otras causas como enfermedades linfoproliferativas y metabólicas; inmunodeficiencia secundaria al uso de inmunosupresores, e infección por VIH y agentes oportunistas.

Los exámenes de laboratorio para diagnóstico clínico inmunológico arrojaron los siguientes resultados: hemograma con Hb 125 g/L; hematocrito 40%; leucocitos totales: 7600 células x 10⁹, neutrófilos 51%; linfocitos 43%; eosinófilos 2%; monocitos 4%; plaquetas 240 células x 10⁹, todos dentro de límites normales. La eritrosedimentación fue de 5 mm a la primera hora. La determinación de proteínas totales (64 g/L) y albúmina (39 g/L) fueron normales. La proteína C reactiva (PCR) resultó positiva y el factor reumatoideo negativo.

La hipogammaglobulinemia fue severa con cifras extremadamente bajas de las inmunoglobulinas, como se muestra a continuación: IgG:1,6 g/L; IgA:0,17g/L e IgM:0,24 g/L, todos determinados mediante

^{III} Médico. Especialista de Segundo Grado en inmunología. Doctor en Ciencias, Profesor Titular e Investigador Titular. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

turbidimetría con un autoanizador Hitachi.

La cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias arrojó valores de células CD3+ del 88%; CD3+CD8+ aumentadas con un 67,3% y cifras muy disminuidas de células CD3+CD4+ (33,6%) y CD19+ (0,5%). Se constató una inversión del índice CD4+/CD8+.

La transformación blástica se encontró muy disminuida ($p=0,005$) tanto con fitohemaglutinina (PHA) 1.53, como con concavalina A (CON A) 2.34 y mitógeno Powed (PWM): 0,7. Se calculó la media (X) del índice de estimulación (IE) empleándose la prueba T de Student para muestras pareadas.

Los componentes del complemento C3: 1,5 g/L; C4: 0,84 g/L y la determinación del CH50: 27.0 Ud. fueron normales.

La detección de anticuerpos anti nucleares y el PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para VIH fueron negativos.

Después de analizada toda la información recogida, y los resultados de los complementarios se determinó el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común, y teniendo en cuenta que el paciente junto con una hipogammaglobulinemia tenía una disminución del número de células T CD3+CD4+, así como su función se determina que presenta un fenotipo severo de la enfermedad. Se obtuvo el consentimiento del paciente para publicar su caso.

Evolución y Tratamiento.

El paciente en los 10 años de evolución logró mantener cifras normales de IgG (6g/mL), con el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana (INTACBLOBÍN) intravenosa (IGEV) a dosis de 500mg/kg de peso cada 30 días y tratamiento ambulatorio con factor de transferencia (Hebertrans), a dosis de 2 bulbos por semana, aplicados por vía subcutánea. Ambos medicamentos son producidos en Cuba en los centros del polo científico de La Habana: la Planta de Hemoderivados y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), respectivamente.

Las cifras de células T CD3+CD4+ se normalizaron (48,8%), y su proliferación, aunque tuvo un ligero incremento, se mantuvo disminuida: (PHA) 14.13, (CON A) 7.64 y (PWM) 0,7 ($p=0,01$). Las cifras de células T CD3+CD8+ también se normalizaron (26,7%), corrigiéndose el índice CD4+/CD8+.

El paciente se mantuvo con un seguimiento semanal por los servicios de Nutrición y Endocrinología con una dieta proteico energético; suplementada con aminoácidos (ADN), calcio oral (3 tab 1000mg/día) y hormona de crecimiento.

El cuadro clínico en estos años se caracterizó por una recurrencia en las infecciones severas bacterianas agudas y crónicas, que fueron evolucionando

en algunas ocasiones a trastornos orgánicos y funcionales, requiriendo atención intrahospitalaria. Enumeramos las principales complicaciones graves que se presentaron en el transcurso de la enfermedad que alertan clínicamente para una mejor atención médica:

- 2 Neumonías con diarreas agudas, que requirieron ingresos por complicaciones severas.
- Varias diarreas recurrentes por giardiasis, dos requirieron ingresos por deshidratación. En la última se realizó endoscopia observándose en el yeyuno lesiones polipoides de 2.4mm, diseminadas hasta duodeno y gastritis crónica. La biopsia arrojó acúmulos nodulares linfoides. El tránsito intestinal fue normal y se descarta enfermedad autoinmune por el departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba.
- Queratoconjuntivitis complicada con uveítis y glaucoma secundario, de mal pronóstico, que requirió tratamiento quirúrgico. Pérdida severa de la agudeza visual.
- Disminución del calcio sérico y una disminución ecográfica de ambos riñones, además retraso mantenido en la edad ósea.
- Raquitismo severo.
- Bronconeumonía extensa que se complicó con desequilibrio ácido-básico, anemia, fallo multiórgano, con ingreso en Cuidados Intensivos. Cuando se incluyó tratamiento con inmunoglobulina endovenosa a la dosis habitual, fue superado su estado crítico y tuvo evolución favorable.

Discusión

La forma de presentación más común de esta enfermedad es a través de infecciones bacterianas severas, recurrentes y a veces crónicas, principalmente de mucosas del tracto gastrointestinal y tracto respiratorio y las oportunistas son raras.⁽²⁾ El caso que se presenta desarrolló infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio y giardiasis que conllevaron a ingresos por deshidratación y complicaciones severas. A pesar de que se presentó también, una deficiencia de linfocitos T, no se detectaron infecciones por agentes oportunistas en la historia de su enfermedad y se logró la normalización de estas cifras con el tratamiento continuo, por lo que descartamos las inmunodeficiencias combinadas.⁽⁷⁾ La deficiencia de células T, no puede clasificarse como profunda, pues aunque la enfermedad cursó con una proliferación muy disminuida las cifras de linfocitos T CD4+ se mantuvieron por encima del 30%.⁽¹⁸⁾ Los pacientes con CVID con células T

deficientes presentan un fenotipo severo asociado frecuentemente a enfermedades gastrointestinales, esplenomegalia, granuloma, y linfoma. Así ocurre en el caso que presentamos, que, aunque no clasifica como una deficiencia profunda de linfocitos T, sí presenta un fenotipo severo, dado por su presentación clínica como por las cifras de células T CD4+.

Se evidenció que el tratamiento con Intacglobin y el factor de transferencia cubanos, no solo mantuvo las cifras adecuadas de IgG, sino que tuvo efectos positivos en la elevación del porcentaje de células T y su proliferación. Investigaciones recientes demostraron el efecto inmunomodulador de la IGEV provocando un aumento en el porcentaje de células T, corrección de la inversión del índice CD4/CD8, así como la recuperación de las funciones de células T. (21-25)

La heterogeneidad y complejidad de CVID ha renovado los esfuerzos para identificar el defecto genético causal, así como la correlación del inmunofenotipo con el fenotipo clínico. Se han descrito defectos monogénicos asociados que incluyen mutaciones o polimorfismos de genes como TNFRSF13B (TACI) (activador de transmembrana e interactor del ligando de ciclofilina Ca modulada), CD19, ICOS (coestimulador inducible), CD81, CD20 y CD21 relacionados con la respuesta inmune de células B. Sin embargo, estos defectos genéticos únicos asociados a las complicaciones clínicas se han encontrado en un pequeño porcentaje (2-10%) de

CVID, aumentando la posibilidad de defectos oligo o poligénicos en la mayoría de los pacientes. En algunas familias se observan individuos con deficiencia de IgA sérica (DsIgA) o formas intermedias entre DsIgA/CVID y otros progresan de DsIgA a CVID, indicando una predisposición genética.^(7,26)

La posibilidad de desarrollar el estudio genético hará posible no solo un diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, sino podremos prevenir el riesgo de otros miembros de la familia y de otros pacientes con igual inmunofenotipo y defecto génico, y brindar un adecuado asesoramiento genético. La relación del inmunólogo con los genetistas podría estar dirigida también a un diagnóstico prenatal de estas enfermedades y recibir todos los beneficios de nuestro sistema de salud para las enfermedades genéticas.

Se hace necesario resaltar la eficacia de los productos cubanos en el tratamiento de este paciente, abriendo la posibilidad de contar con medicamentos nacionales para estos pacientes. El seguimiento clínico ha sido continuo por las especialidades de inmunología y oftalmología por ser la complicación más frecuente de nuestro paciente. Otros servicios como gastroenterología, endocrinología, nutrición y las áreas cerradas de terapia intensiva fueron esenciales para el seguimiento clínico evolutivo.

Es importante evidenciar que estos pacientes requieren de una atención multidisciplinaria que desarrolla la atención secundaria de nuestro Sistema de Salud, apoyados por las instituciones de la atención terciaria.

Referencias bibliográficas

1. Ahn S, Cunningham-Rundles C. Role of B cells in common variable immune deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009; 5:557-64.
2. Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. *Am J Med* 1976; 61:221-237.
3. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999; 93: 190-7.
4. Seppanen M, Aghamohammadi A, Rezaei N. Is there a need to redefine the diagnostic criteria for common variable immunodeficiency? *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10: 1-5.
5. Karakoc-Aydiner E, Ozen AO, Baris S, Ercan H, Ozdemir C, Barlan IB. Alteration in humoral immunity is common among family members of patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24:346-51.
6. Nemati S, Amirzargar AA, Farhadi E, Hirbod-Mobarakeh A, Nabavi M, Soltani S, Mahdavian SA, Shahinpour S, Arshi S, MirAhmadian M, Nicknam MH, Aghamohammadi A, Rezaei N. RAD50 Single-Nucleotide Polymorphism in Predominantly Antibody Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25:299-301.
7. Miguel Castro Rios. *Immunodeficiencia Común Variable (IDCV) y sus diferentes máscaras de presentación* Hematología.2014; 18: 19-24.
8. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, De Felice M, Mora B, Esposito A, Carello R, Pizzuti A, Paggi MG, Paganelli R, Malorni W, Aiuti F. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2007; 178:3932-43.
9. Kutukculer N, Azarsiz E, Aksu G, Karaca NE. Cd4+Cd25+Foxp3+ T regulatory cells, Th1 (Ccr5, Il-2, Ifn-Gamma) and Th2 (Ccr4, Il4, Il-13) type chemokine receptors and intracellular cytokines in children with common variable immunodeficiency.

- Int J Immunopathol Pharmacol. 2016; 29(2):241-51.
10. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008; 112:277-86.
 11. Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, Gerard L, Oksenhendler E. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130:1197-8.
 12. Mohammadinejad P, Aghamohammadi A, Abolhassani H, Sadaghiani MS, Abdollahzade S, Sadeghi B, Soheili H, Tavassoli M, Fathi SM, Tavakol M, Behniafard N, Darabi B, Pourhamdi S, Rezaei N. Pediatric patients with common variable immunodeficiency: long-term follow-up. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22:208-14.
 13. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, Yaseri N, Movahedi M, Gharagozlou M, Zandieh F, Yazadni F, Arshi S, Mohammadzadeh I, Ghazi BM, Mahmoudi M, Tahaei S, Isaeian A. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005; 12:825-32.
 14. Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Mahjoob F, Bashashati M, Movahedi M, Fazlollahi MR, Zandieh F, Roohi Z, Abdollahzade S, Salavati A, Kouhi A, Talebpour B, Daryani NE. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:2977-83.
 15. Boileau J, Mouillot G, Gerard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, Pasquali JL, Korganow AS. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun*. 2011; 36:25-32.
 16. Rezaei N, Wing JB, Aghamohammadi A, Carlring J, Lees A, Asgarian-Omran H, Pourpak Z, Sarrafnejad A, Kardar GA, Shahrestani T, Masoumi F, Zare A, Saghafi S, Sarrafzadeh S, Foster RA, Heath AW, Read RC. B-cell-T-cell activation and interaction in common variable immunodeficiency. *Hum Immunol*. 2010; 71:355-62.
 17. Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, Hirbod-Mobarakeh A, Mirghorbani M, Movahedi M, Gharagozlou M, Rezaei N, Aghamohammadi A. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23:323-9.
 18. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, Koopmans W, Woon ST. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol*. 2014; 5:415.
 19. Rivoisy C, Gerard L, Boutboul D, Malphettes M, Fieschi C, Durieu I, Tron F, Masseur A, Bordigoni P, Alric L, Haroche J, Hoarau C, Berezne A, Carmagnat M, Mouillot G, Oksenhendler E. Parental consanguinity is associated with a severe phenotype in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2012; 32:98-105.
 20. Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Berezne A, Nove-Josserand R, Lemoing V, Tetu L, Viallard JF, Bonnotte B, Pavic M, Haroche J, Larroche C, Brouet JC, Fermanand JP, Rabian C, Fieschi C, Oksenhendler E. Lateonset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1329-38.
 21. Paquin-Proulx D, Sandberg JK. Persistent Immune Activation in CVID and the Role of IVIG in Its Suppression. *Front Immunol*. 2014; 5:637.
 22. Azimi M, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Soluble molecules in intravenous immunoglobulin: benefits and limitations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016; 12: 99-101.
 23. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9:561-74.
 24. Kasztalska K, Ciebiada M, Cebula-Obrzut B, Gorski P. Intravenous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with common variable immunodeficiency disease: an open-label prospective study. *Clin Drug Investig*. 2011; 31:299-307.
 25. Lu W, Liu ZY, Li TS. [Common variable immunodeficiency: report of 12 cases and review of literature]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008; 47:378-81.
 26. Maffucci P, Filion Ch.A, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova J.L. and Cunningham-Rundles Ch. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front. Immunol*. 2016; 7:220.