

De la inmunodeficiencia primaria al cáncer

From primary immunodeficiency to cancer

Dra. Tania Lahera-Sánchez, Dr. Carlos A. Villegas-Valverde

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El aumento de la supervivencia de los pacientes con inmunodeficiencia primaria (IDP) ha incrementado el riesgo de desarrollar cáncer, que en la actualidad oscila entre el 4 y el 25 %. Se exponen las IDP que se asocian con una alta incidencia de neoplasias: la inmunodeficiencia variable común, la deficiencia selectiva de IgA, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la inmunodeficiencia con timoma (síndrome de Good) y la enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (síndrome de Duncan). Los mecanismos patogénicos implicados son diferentes en cada enfermedad y pueden incluir: defectos en la inmunovigilancia, aumento de la susceptibilidad cromosómica intrínseca a ciertos mutágenos, infecciones causadas por virus como el de Epstein Barr, inmunodesregulación de las células B por defectos de las células T reguladoras, entre otros.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria, cáncer.

ABSTRACT

Rising survival rates among patients with primary immunodeficiency (PID) have increased the risk of developing cancer, which currently ranges between 4 and 25 %. A presentation is made of the PIDs associated with a high incidence of neoplasias: common variable immunodeficiency, selective IgA deficiency, ataxia-telangiectasia, Wiskott-Aldrich syndrome, immunodeficiency with thymoma (Good's syndrome) and linfoproliferative disease linked to chromosome X (Duncan's syndrome). The intervening pathogenic mechanisms are different for each disease and may include: immunosurveillance defects, increased chromosome susceptibility intrinsic to certain mutagens, infections caused by virus such as Epstein Barr, immunodysregulation of B cells due to defects in regulatory T cells, among others.

Key words: Primary immunodeficiency, cancer

INTRODUCCIÓN

Desde que el primer caso de inmunodeficiencia primaria (IDP) fue descrito en 1952 por *Bruton* (agammaglobulinemia ligada al X), se han reportado más de 180 tipos diferentes de IDP y más de 120 genes han sido vinculados con estas enfermedades. La prevalencia estimada en la población oscila entre 1/500 y 1/500 000, en dependencia de la enfermedad y las pruebas diagnósticas disponibles en cada país.¹⁻¹⁰ Si bien estas enfermedades han sido descritas como familiares, raras, monogénicas, de carácter recesivo, con infecciones oportunistas recurrentes como fenotipo, entre otras características, en la última década se han descrito múltiples excepciones de este patrón de comportamiento y se produce lo que algunos autores catalogan como cambio en el paradigma de estas enfermedades. Uno de los aspectos señalados en este nuevo contexto se relaciona con los otros fenotipos clínicos que pueden caracterizar a la enfermedad como: autoinmunidad, alergia, formación de granulomas, cáncer, microangiopatía trombótica, entre otros, algunos de los que ya habían sido descritos, pero que en la actualidad están mejor caracterizados.^{1,2} Se convierten entonces las IDP en un desafío permanente que demanda cada día un mayor conocimiento del tema por parte de los médicos de asistencia y especialistas encargados de su atención, razón por la que realizamos esta revisión.

DE LAS IDP AL CÁNCER

El aumento de la supervivencia global de los pacientes con IDP ha incrementado el riesgo de desarrollar cáncer, que oscila entre el 4-25 % en la actualidad. La malignidad depende del tipo de inmunodeficiencia, la edad del paciente, la presencia de infecciones virales, entre otros factores, lo que hace indicar que los mecanismos patogénicos implicados son diferentes en cada caso y pueden incluir: defectos en la inmunovigilancia, aumento de la susceptibilidad cromosómica intrínseca a ciertos mutágenos, infecciones por virus oncogénicos como el virus de Epstein Barr (VEB), inmunodesregulación de las células B por defectos en las células T reguladoras, entre otros.^{11,12}

Los linfomas no-hodgkinianos (LNH) prevalecen en estos pacientes y representan el 60 % del total de las neoplasias. Por lo general, presentan un fenotipo de células B maduras e histología de células grandes. También se ha observado el fenotipo de células T maduras y linfoma anaplásico de células grandes. Los niños con IDP y LNH tienen más probabilidades de tener una enfermedad diseminada y presentar síntomas relacionados con infiltración extranodal, particularmente del tubo digestivo y del sistema nervioso central.^{11,13}

Las IDP que pueden asociarse CON neoplasias son: la inmunodeficiencia variable común, la deficiencia selectiva de IgA, la ataxia telangiectasia, el Síndrome de Wiskott-Aldrich, la inmunodeficiencia con timoma (síndrome de Good) y la enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (enfermedad de Duncan).^{11,14}

1. *Inmunodeficiencia variable común (IDVC):*

Es la segunda IDP más frecuente después de la deficiencia selectiva de IgA, con una prevalencia estimada en caucásicos de 1/25 000. Se presenta en la niñez o en la edad adulta. Representa un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por hipogammaglobulinemia y conteo normal de células B. La producción defectuosa de

anticuerpos se atribuye a múltiples anomalías, como son: la existencia de defectos intrínsecos de las células B y la colaboración deficiente de células T CD4 positivas. Algunos defectos genéticos descritos en pacientes con IDVC son: la deficiencia del factor coestimulador inducible (ICOS), de CD19, del receptor de interacción de ciclofilina, modulador de calcio y activador transmembranal (TACI) o del receptor del factor activador de linfocitos B (BAFF-R).¹⁵⁻¹⁸

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas e incluyen susceptibilidad aumentada a las infecciones, granulomatosis sistémica, manifestaciones autoinmunes y predisposición a la malignidad, fundamentalmente LNH, una de las complicaciones más severas de la enfermedad.¹⁹⁻²²

Hasta este momento se han realizado 4 estudios sobre la asociación entre IDVC y linfomas y todos demostraron un riesgo aumentado, aunque de magnitud variable. Alrededor de los 1 000 pacientes con IDVC estudiados mostraron una tendencia a padecer de LNH 10 veces mayor que la población sana.²³⁻²⁶

Varios investigadores han tratado de explicar el riesgo incrementado a desarrollar linfomas en la IDVC y si bien en la actualidad los mecanismos exactos no son conocidos, se plantean factores genéticos, fundamentalmente en los genes relacionados con la supervivencia de los linfocitos B, como las deficiencias de TACI, que forma parte de un complejo de señalización que interviene en la supervivencia de las células B y que además constituye un regulador negativo. En ratones con inactivación del gen TACI se ha encontrado una hiperplasia de células las B y el 15 % ha desarrollado linfomas.²⁷

Otro mecanismo reportado en la aparición de cáncer es la inmunodesregulación de la homeostasis de las células B por factores constitutivos, como la señalización a través de receptor BAFF-R. La expresión de BAFF está desregulada en las infecciones y está incrementada en pacientes con LNH, lo que aumenta su agresividad. Los LNH secretan BAFF y expresan el receptor para este factor, por lo que se establece un circuito autocrino que contribuye a la propagación de las células tumorales.^{28,29}

Otro factor importante lo constituye la infección crónica por determinados patógenos como: *Helicobacter pylori*, herpes virus humano tipo 8 y citomegalovirus, así como la enfermedad autoinmune inflamatoria persistente, que llevan a una estimulación persistente crónica, aunque esto solo ha sido documentado en algunos pacientes.²⁷

Otros 2 estudios han demostrado un aumento de la radiosensibilidad en pacientes con IDVC complicada a los que se les realizan con frecuencia tomografía computadorizada y radiografía. Aunque no hay claridad de las dosis seguras de radiaciones, se ha visto que en pacientes con esta enfermedad, la frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas por las radiaciones es mayor que en individuos sanos.^{30,31}

Además de la susceptibilidad a desarrollar linfomas, los pacientes con IDCV también muestran un riesgo incrementado de padecer enfermedades malignas gastrointestinales, fundamentalmente carcinoma gástrico, que, al igual que en la deficiencia selectiva de IgA, puede estar relacionado con una inmunidad de mucosa deficiente y la persistencia de patógenos como el *Helicobacter pylori*. Un estudio realizado de las lesiones gástricas en pacientes con IDVC, involucra a este patógeno en la carcinogénesis gástrica.³²

2. Deficiencia selectiva de IgA:

Es la inmunodeficiencia primaria más frecuente, causada por un defecto en la diferenciación terminal de los linfocitos B. Se caracteriza por concentraciones séricas

de IgA por debajo de 0,05 g/L, y normales de los otros isotipos. Cursa con infecciones respiratorias, gastrointestinales y genitourinarias, que confirman el papel de la IgA en la inmunidad de mucosas.³³⁻³⁶

Existe evidencia de que la deficiencia de IgA y la IDVC, son enfermedades relacionadas, incluso, diferentes expresiones de una misma enfermedad, donde la primera puede representar una forma frustrada de la segunda. Se ha encontrado una asociación genética entre ambas dolencias que radica en un gen común localizado en la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase III del cromosoma 6. Se ha comunicado una alta incidencia de deleciones en el gen C4-A y en alelos raros del gen C2.^{34,37,38}

Esta enfermedad puede asociarse con cáncer, fundamentalmente gastrointestinal y linfoide, aunque existen pocos estudios al respecto. Al igual que en la IDVC, el déficit selectivo de IgA compromete la defensa contra el *Helicobacter pylori* y aumenta la susceptibilidad al carcinoma gástrico. En una pequeña proporción de pacientes se han encontrado mutaciones en el gen TACI, que también puede contribuir a la aparición de linfomas. En algunos casos, se han desarrollado carcinomas de células escamosas de esófago y pulmón, que también pudieran estar relacionados con las infecciones recurrentes.^{12,14,24,34,37}

3. *Ataxia-telangiectasia (AT):*

Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una marcha anormal (ataxia), malformaciones vasculares (telangiectasias), déficit neurológico, aumento en la incidencia de tumores e inmunodeficiencia. Cursa con infecciones recurrentes, fundamentalmente pulmonares y sinusales. Los defectos inmunitarios tienen una gravedad variable y pueden afectar, tanto a las células T como a las B. Los defectos más frecuentes de la inmunidad humoral son la deficiencia de IgA e IgG2. La depresión de las células T, habitualmente menos pronunciada, se asocia con hipoplasia tímica.^{14, 37,39}

El cáncer muestra una frecuencia creciente al avanzar la edad del paciente, fundamentalmente: LNH (45 %), leucemias (24 %) y enfermedades malignas de las células epiteliales (carcinoma de estómago, hígado y ovarios) en el 21 %. La propensión a desarrollar cáncer, así como la presencia de anomalías multisistémicas, se debe a un defecto específico en la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) que conlleva, además, una mayor susceptibilidad de las células al daño por radiación ionizante.¹⁴

El gen responsable de este trastorno se localiza en el cromosoma 11 y codifica para una proteína denominada ATM (mutada en la ataxia telangiectasia), que pertenece a la familia de las proteínas quinasas y que realiza una función reguladora fundamental en el control del ciclo celular. Esta proteína puede activar los puntos de verificación del ciclo celular y la apoptosis, en respuesta a las roturas del ADN bicatenario. Los fenotipos pleiotrópicos de esta enfermedad, reflejan la actividad multifacética de la proteína ATM.^{14,37,39}

4. *Síndrome de Wiskott-Aldrich:*

Síndrome ligado al cromosoma X y caracterizado por eccema, trombocitopenia e inmunodeficiencia, que se manifiesta por infecciones piógenas recurrentes. El gen defectuoso codifica para la proteína citoplasmática WASP (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich), que participa en la reorganización del citoesqueleto de actina. La ausencia en la expresión de esta proteína afecta la activación y cooperación entre los linfocitos, así como la movilidad de los leucocitos. La disminución de la función de las

células T aumenta la tendencia a desarrollar enfermedades malignas como linfomas y leucemias.^{14,37,34-36}

En la actualidad, se han descrito cuatro fenotipos clínicos de la enfermedad que dependen de la mutación de la proteína WASP: el síndrome de Wiskott-Aldrich clásico (con la triada ya descrita de eccema, trombocitopenia e inmunodeficiencia), la trombocitopenia ligada al X, la trombocitopenia intermitente y la neutropenia. La variante clásica es la más severa y se acompaña con mayor frecuencia de enfermedades hematológicas malignas debido a una inmunodeficiencia más profunda. Los linfomas de células B asociados al VEB son los más frecuentes; suelen presentarse en adolescentes, adultos jóvenes y en menor proporción en la niñez.^{14, 27,40-42}

5. *Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (enfermedad de Duncan):*

Se caracteriza por la imposibilidad de eliminar al VEB. La mayoría de los pacientes (73 %) desarrollan mononucleosis letal después de la infección por este virus. En otros pacientes, como consecuencia de la infección, aparece linfoma, hipogammaglobulinemia o anemia aplásica. Aproximadamente en el 80 % de los pacientes, la enfermedad se debe a mutaciones del gen que codifica para la proteína adaptadora SAP (proteína asociada con SLAM, molécula de activación de linfocitos), que participa en la activación de los linfocitos. Los defectos de SAP contribuyen a la atenuación de la activación de los linfocitos T y células NK por lo que aumenta la propensión a padecer de infecciones víricas y a neoplasias inducidas por virus oncógenos. En el 20 % de los pacientes, el defecto reside en el gen que codifica para XIAP (inhibidor de la apoptosis ligado al X), lo que favorece la apoptosis de linfocitos T y de las células asesinas naturales (NK) y disminuye así estas poblaciones celulares.^{14,37,38}

6. *Inmunodeficiencia con timoma (síndrome de Good):*

El síndrome de Good es una enfermedad rara, definida por la asociación de inmunodeficiencia por déficit de anticuerpos y timoma generalmente benigno, que en el 75 % de los pacientes es de células fusiformes. El timoma puede ser maligno, lo que es raro, y lleva a la muerte pocos años después del diagnóstico.^{14,43}

Se ha comunicado que cerca del 10 % de los pacientes con timoma presentan alguna inmunodeficiencia, asociación descrita en 1954. Frecuentemente se diagnostica primero el timoma (80 % de los pacientes) y por lo general, 5 años más tarde, la inmunodeficiencia.⁴³

La fisiopatología de la inmunodeficiencia asociada con timoma, es pobremente comprendida y probablemente multifactorial. Presumiblemente, el incremento en la actividad de las células T supresoras o la ausencia en la función de las células T cooperadoras, conduce al deterioro de la capacidad de producción de anticuerpos por los linfocitos B.^{14,43}

Las IDP representan un conjunto de entidades cuyos fenotipos clínicos son cada día mejor caracterizados. Si bien han sido identificadas aquellas IDP asociadas con neoplasias, no existen muchos estudios al respecto y aún permanecen aspectos no bien dilucidados, en los que hay que seguir investigando. El incremento del riesgo de desarrollar cáncer, dado por el aumento de la supervivencia de los pacientes con IDP, demanda un mayor conocimiento del tema por parte del personal encargado de su atención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, Abel L. Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Med* [serial on the Internet]. Aug 2008 [cited 2010 Apr 15]; 264(2):115-27. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1111/j.1365-2796.2008.01971.x/full>
2. Maródi L, Casanova JL. Novel primary immunodeficiencies relevant to internal medicine: Novel phenotypes. *J Intern Med* [serial on the Internet]. Dec 2009 [cited 2010 Apr 15]; 266(6):502-6. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1111/j.1365-2796.2009.02166.x/pdf>
3. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* [serial on the Internet]. Apr 2006 [cited 2010 Apr 21]; 117(4):883-96. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WH4-4JS81T0-&_user=2778716&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=rslt_list&_origin=rslt_list&_zone=top&_sort=d&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=f597f39252359276d27b3cf9378c3b32&_searchtype=a
4. Casanova JL, Abel L. Inborn errors of immunity to infection: The rule rather than the exception. *J Exp Med* [serial on the Internet]. Jul 2005 [cited 2010 Apr 15]; 202(2):197-201. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomjem.rupress.org/whalecom0/content/202/2/197.long>
5. ———. Primary immunodeficiencies: A field in its infancy. *Science* [serial on the Internet]. Aug 2007 [cited 2010 Apr 28]; 317(5838):617-9. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencemag.org/whalecom0/content/317/5838/617.full>
6. Casanova JL, Fieschi C, Bustamante J, Reichenbach J, Remus N, von Bernuth H, et al. From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [serial on the Internet]. Aug 2005 [cited 2010 Apr 15]; 116(2):426-30. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6WH4-4GHSCT-3-1&_cdi=6840&_user=2778716&_pii=S0091674905013576&_origin=gateway&_coverDate=08%2F31%2F2005&_sk=998839997&_view=c&_wchp=dGLbVlz-zSkWA&_md5=7b518268530872ac9339ffdf55819573&_ie=/sdarticle.pdf
7. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* [serial on the Internet]. 2007 Oct [cited 2010 Apr 28]; 120(4):776-94. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.ncbi.nlm.nih.gov/whalecom0/pmc/articles/PMC2601718/pdf/nihms57213.pdf>
8. Maródi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* [serial on the Internet]. Nov 2007 [cited 2010

Apr 21]; 7:851-61. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.nature.com/whalecom0/nri/journal/v7/n11/full/nri2195.html>

9. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases. Immunity [serial on the Internet]. Dic 2007 [cited 2010 Apr 15]; 27(6):835-45. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSP-4RD3DM6-5&_user=2778716&_coverDate=12%2F21%2F2007&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C00049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&md5=9f11204a5e14d8629fc4cf9096e361bc&searchtype=a

10. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: A new look at an old disease. Lancet [serial on the Internet]. 2008 Aug [cited 2010 Apr 15]; 372 (9637):489-502. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T1B-4T5CV23-Y-1&_cdi=4886&_user=2778716&_pii=S014067360861199X&_origin=gateway&_coverDate=08%2F15%2F2008&_sk=996270362&view=c&wchp=dGLbVzW-zSkzS&md5=8d5843effddc74c4fc6893b3274d2a76&ie=/sdarticle.pdf

11. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. Anticancer Res [serial on the Internet]. 2008 Mar [cited 2010 Apr 28]; 28:1263-9. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.ncbi.nlm.nih.gov/whalecom0/pubmed/18505064>

12. Zenone T, Souquet PJ, Cunningham-Rundles C, Bernard JP. Hodgkin's disease associated with IgA and IgG subclass deficiency. J Intern Med [serial on the Internet]. 1996 Aug [cited 2010 May 4]; 240(2):99-102. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1046/j.1365-2796.1996.514837000.x/pdf>

13. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, Sauerbrey A, Müller S, Reiter A. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: Analysis of 19 patients from the BFM trials. Med Pediatr Oncol [serial on the Internet]. 1999 Dic [cited 2010 Apr 21]; 33(6):536-44. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.ncbi.nlm.nih.gov/whalecom0/pubmed?term=Therapyfornon-Hodgkinlymphomainchildrenwithprimaryimmunodeficiency%3Aanalysisof19patientsfromtheBFMtrials>

14. Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. Inmunología básica y clínica. 10^{ma} ed. México DF: El Manual Moderno; 2002. p.356-88.

15. Llobet MP, Soler-Palacin P, Detkova D, Hernández M, Caragol I, Espanol T. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre. Pediatr Allergy Immunol [serial on the Internet]. 2009 March [cited 2010 Apr 15]; 20(2):113-8. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1111/j.1399-3038.2008.00744.x/full>

16. Yong PF, Tarzi M, Chua I, Grimbacher B, Chee R. Common variable immunodeficiency: An update on etiology and management. Immunol Allergy Clin North Am [serial on the Internet]. 2008 May [cited 2010 Apr 21]; 28(2):367-86. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww>

[sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75J8-4SB7S5K-D&_user=2778716&_coverDate=05%2F31%2F2008&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=26bef3ed97a5ef4b0ca817383ee96d78&searchtype=a](http://www.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75J8-4SB7S5K-D&_user=2778716&_coverDate=05%2F31%2F2008&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=26bef3ed97a5ef4b0ca817383ee96d78&searchtype=a)

17. Bayry J, Hermine O, Webster DA, Lévy Y, Kaveri SV. Common variable immunodeficiency: The immune system in chaos. Trends Mol Med [serial on the Internet]. 2005 Aug [cited 2010 May 4]; 11(8):370-6. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W7J-4GHBP7-1&_user=2778716&_coverDate=08%2F31%2F2005&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=b171a74814a68df56c22a1e931cea314&searchtype=a

18. Reyes L, León F, Rozas MF, González P, Naves R. BAFF: Una citoquina reguladora de linfocitos B implicada en autoinmunidad y cáncer linfóide. Rev Méd Chile [serial on the Internet]. 2006 Sep [cited 2010 Apr 15]; 134(9):1175-84. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872006000900014&script=sci_arttext

19. Iglesias Alzueta J, Matamoros Florí N. Inmunodeficiencia variable común. Revisión. Allergol Immunopathol [serial on the Internet]. 2001 [cited 2010 April 15]; 29:113-5. Available from: http://www.doyma.es/revistas/ctl_servlet?_f=7064&_ip=66.249.71.242&articuloid=13013998

20. Cunningham-Rundles Ch, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. J Clin Immunol [serial on the Internet]. 1999 July [cited 2010 Apr 15]; 92:34-48. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WCJ-45GWBVR-2K&_user=2778716&_coverDate=07%2F31%2F1999&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=6f6bb5023b014e1e685319a6172ccb79&searchtype=a

21. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immunodeficiencies. Autoimmun Rev [serial on the Internet]. 2009 Feb [cited 2010 May 15]; 8(4):332-6. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W8V-4V0MXXC-1&_user=2778716&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=rslt_list&_origin=rslt_list&_zone=top&_sort=d&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=f5fb60eb5d866b460f885432c4c45734&searchtype=a

22. Haymore BR, Mikita CP, Tsokos GC. Common variable immune deficiency (CVID) presenting as an autoimmune disease: Role of memory B cells. Autoimmun Rev [serial on the Internet]. 2008 Feb [cited 2010 May 4]; 7:309-12. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww>.

scimedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W8V-4RGFRWG-1&_user=2778716&_coverDate=02%2F29%2F2008&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&md5=79ef01b5587db71c413ffc74bbc2d4c1&searchtype=a

23. Kinlen LJ, Webster ADB, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JF, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet* [serial on the Internet]. 1985 Feb [cited 2010 Apr 28]; 1:263-6. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T1B-49MNR13-344&_user=2778716&_coverDate=02%2F02%2F1985&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&md5=12fd9b7912d057216245ac1524cb5273&searchtype=a

24. Mellekjær 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* [serial on the Internet]. 2002 Dec [cited 2010 May 4]; 130(3):495-500. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1046/j.1365-2249.2002.02004.x/pdf>

25. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol* [serial on the Internet]. 1987 Jul [cited 2010 Apr 15]; 7(4):294-9. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/pubmed?term=Incidenceofcancerin98patientswithcommonvariedimmunodeficiency>

26. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long term follow up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* [serial on the Internet]. 2007 May [cited 2010 Apr 15]; 27(3):308-316. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.springerlink.com/whalecom0/content/kv5480m202u8m17k/fulltext.html>

27. Chua I, Quinti I, Grimbacher B. Lymphoma in common variable immunodeficiency: Interplay between immune dysregulation, infection and genetics. *Curr Opin Hematol* [serial on the Internet]. 2008 Jul [cited 2010 Apr 15]; 15(4):368-74. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomovidsp.tx.ovid.com/whalecom0/sp-3.3.1a/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00062752-200807000-00015&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=PubMed>

28. Novak AJ, Grote DM, Stenson M, Ziesmer SC, Witzig TE, Habermann TM, et al. Expression of BlyS and its receptors in B-cell non-Hodgkin lymphoma: Correlation with disease activity and patient outcome. *Blood* [serial on the Internet]. 2004 Oct [cited 2010 Apr 15]; 104(8):2247-53. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomovidsp.tx.ovid.com/whalecom0/sp-3.3.1a/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00062752-200807000-00015&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=PubMed>

29. Ng L, Mackay C, Mackay F. The BAFF/APRIL system: Life beyond B lymphocytes. *Mol Immunol* [serial on the Internet]. 2005 May [cited 2010 Apr 21]; 42(7):763-772. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T9R-4F02KVJ-1&_user=2778716&_coverDate=05%2F31%2F2005&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&md5=020ce3a2d5dbfccba16e99756c20b1b5&searchtype=a
30. Palanduz S, Palanduz A, Yalcin I, Somer A, Ones U, Ustek D, et al. In vitro chromosomal radiosensitivity in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* [serial on the Internet]. 1998 Feb [cited 2010 Apr 21]; 86(2):180-82. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WCK-45K162M-7&_user=2778716&_coverDate=02%2F28%2F1998&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&md5=68526f169ae8d1366b7a0b03140e7dd9&searchtype=a
31. Vorechovský I, Scott D, Haeney MR>, Webster DA. Chromosomal radiosensitivity in common variable immunodeficiency. *Mutat Res* [serial on the Internet]. 1993 Dec [cited 2010 Apr 15]; 290(2):255-64. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T2C-47PCP6H-J1&_user=2778716&_coverDate=12%2F31%2F1993&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&md5=39da4533722596f7d89daebeeab1800c&searchtype=a
32. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, Vecchione A, Tomao S, Aiuti F, et al. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* [serial on the Internet]. 1999 July [cited 2010 Apr 21]; 45(1):77-81. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.ncbi.nlm.nih.gov/whalecom0/pmc/articles/PMC1727591/pdf/v045p00077.pdf>
33. Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem* [serial on the Internet]. 2007 Mar [cited 2010 Apr 15]; 44(2):131-9. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomrsmjournals.com/whalecom0/cgi/content/abstract/44/2/131>
34. Leman Y. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol* [serial on the Internet]. 2010 Jan [cited 2010 May 4]; 30(1):10-6. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.springerlink.com/whalecom0/content/e20g5265515k426v/fulltext.pdf>
35. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: Clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* [serial on the Internet]. 2004 Jan [cited 2010 May 4]; 111:93-7. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WCJ-4BYJWNR-2&_user=2778716&_coverDate=04%2F30%2F2004&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway
-

gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=2934e07b50b98387ecbf33c8eb182a12&_searchtype=a

36. Kersey JH, Shapiro RS, Filipovich AH. Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. *Pediatr Infect Dis J* [serial on the Internet]. May 1988 [cited 2010 May 4]; 7:S10-2. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.ncbi.nlm.nih.gov/whalecom0/pubmed/2840629>

37. Abbas AK. Inmunología celular y molecular. 6^{ta} ed. Madrid: Elsevier Saunders; 2008. p.472-5.

38. Marsán V, Paradoa M. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. In: Suardiá J, Cruz C, Colina A. Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p.486-9.

39. Bott L, Thumerelle C, Cuvellier JC, Deschildre A, Vallée L, Sardet A. Ataxia-telangiectasia: A review. *Arch Pediatr* [serial on the Internet]. 2006 March [cited 2010 May 4]; 13(3):293-8. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VKK-4J2TSGG-2&_user=2778716&_coverDate=03%2F31%2F2006&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=b412666978c289f9c0f4a857bce52def&_searchtype=a

40. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [serial on the Internet]. Apr 2006 [cited 2010 May 4]; 117(4):725-38. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WH4-4JS81T0-G&_user=2778716&_coverDate=04%2F30%2F2006&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000049744&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2778716&_md5=bfd3f16d43b49e53e9b28ff93c6f774e&_searchtype=a

41. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* [serial on the Internet]. 2008 Jan [cited 2010 Apr 15]; 15(1):30-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043243>

42. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M, Mella P, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): Hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* [serial on the Internet]. 2004 [cited 2010 Apr 15]; 104:4010_19. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecombloodjournal.hematologylibrary.org/whalecom0/cgi/content/full/104/13/4010>

43. Martínez I, Serralta S, Sandín N, Rodríguez R, Vialat V, Marsán V. Timoma e inmunodeficiencia en un niño. *Inmunología* [serial on the Internet]. 2006 Jul [cited 2010 May 4]; 25(3):161-6. Available from: <http://revista.inmunologia.org/Upload/Articles/6/8/685.pdf>

Recibido: 25 de diciembre del 2010.
Aprobado: 18 de marzo del 2011.

Dra. *Tania Lahera-Sánchez*. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.
Facultad "Victoria de Girón". Correo electrónico: tania@cngen.sld.cu