

Reporte de caso

Rol de la genómica en la identificación de pacientes con errores innatos de la inmunidad.

Genomics role at the identification of patients with inborn errors of immunity.

Nathalie Yepes-Madrid^{1,a}, Lina-Johanna Moreno-Giraldo^{2,a}

1. Médica, Residente Especialización Pediatría, Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED), Línea de Investigación Neuro genética y Enfermedades Metabólicas.
2. Médica, Especialista en Pediatría, Magister y doctora en Genética Médica, Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED), Línea de Investigación Neuro genética y Enfermedades Metabólicas, Profesora Departamento de Posgrados Clínicos.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Nathalie Yepes Madrid
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2740-2072>
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Cali (Colombia).
E-mail: nathalieyepesmadrid@yahoo.com

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 03 de febrero de 2022.

ACEPTADO: 29 de junio de 2023.

RESUMEN

Inmunodeficiencias primarias o Errores Innatos de la Inmunidad son trastornos de la inmunidad adaptativa y/o innata en ausencia de una causa precipitante con etiología variable, de predominio genético. Estas patologías predisponen a infecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes, oncológicas, etc. Se presenta el caso de una paciente en edad pediátrica que tiene historial de infecciones urinarias a repetición desde la etapa del lactante, adenopatías generalizadas, miositis, sin fenotipo sindrómico, no compromiso neurocognitivo, en manejo multidisciplinario y farmacológico con poca respuesta, y estudios de extensión inmuno-reumatológicos, infecciosos, hematológicos sin diagnóstico específico, por lo que se solicitó dada la complejidad del caso, un estudio genético dirigido, secuenciación de panel de genes asociados a Inmunodeficiencias, metodología NGS- Secuenciación Nueva Generación, que reportó una variante heterocigota significancia clínica probablemente patogénica en el gen TNFRSF13B, asociado a Inmunodeficiencia común variable. Los avances en el diagnóstico a través de estudios genómicos permiten actualmente establecer correlación fenotipo/endotipo/genotipo, realizar un diagnóstico específico, a fin de instaurar opciones terapéuticas dirigidas y personalizadas, predecir complicaciones, seguimiento, asesoramiento genético lo que permite un acercamiento a la medicina 6P con enfoque en la precisión, prevención, participación, predicción, personalización con aras de poderla realizar a nivel poblacional y desarrollar terapias dianas curativas que aminoren la morbilidad y mortalidad atribuida a estas patologías que se pueden heredar, son debilitantes y crónicas.

Key words: Errores innatos de la inmunidad, genómica, NGS - Secuenciación de Nueva Generación, inmunodeficiencia común variable, gen TNFRSF13, medicina 6P.

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies or inborn errors of immunity are disorders affecting adaptive and/or innate immunity in the absence of a precipitating cause, with a predominantly genetic etiology. These pathologies predispose to recurrent infections, autoimmune diseases, oncological diseases, etc. We present the case of a pediatric patient who has a history of repeated urinary infections, generalized lymphadenopathy, myositis, without syndromic phenotype, no neurocognitive compromise, in multidisciplinary and pharmacological management with little response, and immuno-rheumatological, infectious extension studies often fail to provide a specific diagnosis. Due to the complexity of such cases, a targeted genetic study was initiated, involving the sequencing of a gene panel associated with immunodeficiencies, utilizing Next-Generation Sequencing (NGS) methodology. The genetic study revealed a clinically significant, probably pathogenic, heterozygous variant in the TNFRSF13B gene, which is associated with common variable immunodeficiency. Advancements in diagnosis through genomic studies now enable the establishment of phenotype/endotype/genotype connections. This facilitates specific diagnoses, the implementation of targeted and personalized therapeutic options, prediction of reactions, and long-term follow-up. Genetic counseling is also crucial. This approach aligns with the principles of 6P medicine with emphasis on precision, prevention, participation, prediction, personalization in order to be able to do it at the population level. It enables the development of curative target therapies aimed at reducing the morbidity and mortality associated with these hereditary, debilitating, and chronic conditions.

Palabras clave: Inborn errors of immunity, genomics, NGS - New Generation Sequencing, common variable immunodeficiency, TNFRSF13 gene, 6P medicine.

Yepes-Madrid N, Moreno-Giraldo LJ. Rol de la genómica en la identificación de pacientes con errores innatos de la inmunidad. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(3):74-79.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Los Errores Innatos de la Inmunidad (EII), o Inmunodeficiencias Primarias (IDP), son un grupo heterogéneo y diverso de enfermedades que afectan al sistema inmune innato y/o adaptativo debido a una ausencia o función defectuosa en uno o más de sus componentes que lleva a un aumento del riesgo de infecciones, aftas orales recurrentes, síntomas gastrointestinales, talla y peso bajo para la edad, predisposición a enfermedades autoinmunes y enfermedades oncológicas.^{1,2}

A nivel mundial los EII/IDP se consideran enfermedades hereditarias raras con una prevalencia de menos de 1/10.000; es decir, afecta aproximadamente a 10 millones de personas en el mundo, de estos 46 a 67 casos por cada 100.000 personas se da en niños entre uno y cinco años de los cuales el 70 al 90% permanecen sin diagnóstico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce 300 tipos, generando un retraso importante en el diagnóstico de los EII aumentando comorbilidades, empeoramiento clínico y mayor costo para el sistema sanitario.²⁻⁴ En las últimas décadas los países desarrollados crearon registros para estimar la prevalencia, incidencia y patrones de herencia, pero en los países en vías de desarrollo se ha visto obstaculizado por sus sistemas de salud. En 1993 un grupo de inmunólogos de Argentina, Brasil, Chile y Colombia, formaron el Grupo Latinoamericano de Enfermedades de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID), el cual se convirtió en una sociedad en 2009 “(LASID); han estimado que un 70- 90% de los EII permanecen sin diagnosticar.^{5,6}

En Colombia, la Ley 1392 de 2010 reconoce las enfermedades huérfanas como de especial interés y adopta normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que las padece y sus cuidadores, posteriormente, en el artículo 140 de la Ley 1438 de 2011 se definen las enfermedades huérfanas como: “aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas”. Por lo anterior se implementó un sistema de información de pacientes con estas condiciones, cuyos procedimientos fueron dados en el Decreto 1954 de 2012 compilado en el Decreto 780 de 2016. Ahora se conoce la resolución 023 del 2023 en la que se actualiza el listado de enfermedades huérfanas en el país.⁷⁻¹¹

Ahora bien, en Colombia, según la Fundación Diana García de Olarte para Inmunodeficiencias primarias y el Centro Jeffrey Modell no se dispone de información confiable sobre la incidencia y la prevalencia de las IDP, pero se estima que la prevalencia oscila entre 2000 y 5000 casos. Según las últimas publicaciones LASID del 2018, comprendiendo el periodo entre 1987 a 2017, se evidenció que Colombia diagnosticó 891 pacientes, de los cuales 79,4% eran menores de 19 años, pero en la actualidad hay un sub registro; para el 2019 el Ministerio de Salud reportó 31 casos con

una prevalencia de 0,2%, y para la semana ocho del 2023 en el Boletín Epidemiológico se reportaron 10989 enfermedades de la sangre, órganos hematopoyéticos y trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad sin hacer clara diferenciación entre las diferentes patologías.^{4,6,7,9-12}

Dado que estas patologías son de origen genético, con posibilidad de heredarse el poder reconocer el gen afectado para establecer un diagnóstico específico, a fin de instaurar opciones terapéuticas dirigidas y personalizadas, predecir complicaciones, seguimiento, asesoramiento genético lo que permite un acercamiento a la medicina 6P con enfoque en la precisión, prevención, participación, predicción, personalización con aras de poderla realizar a nivel poblacional y desarrollar terapias dianas curativas que aminoren la morbilidad y mortalidad atribuida a estas patologías que se pueden heredar, son debilitantes y crónicas.¹³

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un reporte de caso que se acoge a lo emanado por la Declaración de Helsinki y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación; se obtuvo el consentimiento informado del representante legal del paciente. Se sometió ante el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Libre Cali (ETC). Se protegerá la confidencialidad de la información.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de cinco años de edad, con historia clínica de peso y talla baja para la edad, aftas orales, infecciones urinarias y respiratorias, úlceras cutáneas y cianosis a repetición, asociado a astenia, adinamia y debilidad progresiva y generalizada de la fuerza. Únicos paraclínicos reportados con elevación de la creatina-fosfoquinasa (CPK en 822 mcg/L), lactato deshidrogenasa (LDH, 433 UI/L); así como deficiencia cuantitativa generalizada de inmunoglobulinas. Ecografía de abdomen en la que se observó hepatoesplenomegalia, con variante anatómica de doble sistema colector. Tomografía axial computarizada de tórax que reportó adenopatías axilares bilaterales inespecíficas. Resonancia magnética nuclear de abdomen en que se encontraron signos de miositis de los músculos de la pelvis bilateral y simétrica.

Inicialmente, se manejó con prednisolona, metotrexato, cloroquina, antibiototerapia de amplio espectro según la infección que presentaba en el momento, ácido fólico y ciclo de ciclofosfamida y rituximab, por sospecha inicial de dermatomiositis juvenil refractaria.

La paciente que contaba con diagnóstico diferencial de dermatomiositis juvenil refractaria e hipogammaglobulinemia IgG e IgA, sin embargo, la paciente presentaba hipogammaglobulinemia generalizada, por lo que se sospechó de inmunodeficiencia común

Tabla 1. Variante genética

Gen	Variante	Tipo de variante	Cigosis	Significado clínico	Referencia
TNFRSF13B (NM_012452.3)	c.310T>C (p.Cys104Arg)	Missense	Heterocigosis	Probablemente patogénica	rs34557412

variable. Por lo que, dada la complejidad clínica, poca respuesta terapéutica y necesidad de un diagnóstico específico y de realizar correlación fenotipo/endotipo/genotipo, se realizó estudio genómico de secuenciación de panel de genes (228 genes) metodología NGS (del inglés, *Next-Generation Sequencing*) con CNVs (del inglés, *Copy Number Variations*) para Inmunodeficiencias.

En este estudio se realizó la una secuenciación de la región codificante del genoma (exoma [>20.000 genes]), con una cobertura superior al 98% y profundidad mínima de 20x; con lo cual se analizaron los genes relacionados con inmunodeficiencias (228 genes), sin lograr una cobertura de cubrir todas las posibles variantes patogénicas en un determinado gen. Posteriormente los resultados de secuenciación fueron analizados bioinformáticamente mediante el software *VarSome Clinical* y las secuencias alineadas y filtradas cumpliendo criterios de calidad específicos. Se encontró una variante heterocigota de significancia clínica probablemente patogénica en el gen TNFRSF13B (Tabla 1), asociado a Inmunodeficiencia común variable, consistente en la sustitución de una timina por una citosina en la posición 310 del ADNc, en el exón 3 del gen (c.310T>C), que a nivel de la proteína genera un cambio missense de una cisteína por una arginina en el codón 104 (p.Cys104Arg), un aminoácido altamente conservado a nivel evolutivo, donde un cambio missense diferente (Cys104Tyr) en el mismo residuo aminoácido se ha catalogado como probablemente patogénica; lo que permitió confirmar la sospecha diagnóstica de inmunodeficiencia común variable de herencia autosómica dominante y recesiva.

DISCUSIÓN

Los EII/IDP son una gran clase de trastornos genéticos que dan como resultado una mayor susceptibilidad a las infecciones y una falla en la vigilancia inmunológica por parte del sistema inmunológico innato y/o adaptativo; cuyas complicaciones incluyen, entre otras, reacciones alérgicas, autoinflamación, síndromes autoinmunes y la aparición de enfermedades malignas.¹⁻³

Los patrones de herencia de los EII pueden ser ligados al cromosoma X, autosómicos dominantes o recesivos, y pueden exhibir penetrancia completa o incompleta. Históricamente, a lo largo de los años se han descrito muchos trastornos distintos, lo que ha llevado a que la Unión Internacional de Sociedad Inmunológicas actualizara su clasificación en el 2020. Sin embargo; independien-

temente de su clasificación, los EII se pueden considerar “graves” o “severos” cuando en el primer año de vida conducen a aumento de morbilidad y mortalidad.^{1,14,15}

La epidemiología en Colombia no es clara, ya que no se tiene una prevalencia actualizada de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.¹⁶

En el paciente reportado se pudo establecer la correlación fenotipo/endotipo/genotipo a través de los avances en las ciencias ómicas y medicina personalizada, presentaba una variante de significado clínico probablemente patogénica en el gen TNFRSF13B, asociado a Inmunodeficiencia común variable (CVID), la cual es un síndrome clínico caracterizado por una diferenciación deficiente de las células B que conduce a una producción deficiente de inmunoglobulinas, así como desafortunados y graves resultados por infecciones, autoinmunidad, enfermedades granulomatosas, inmunopatologías y malignidad; siendo un desafío diagnóstico pediátrico por la inmadurez transitoria característica de esta población.^{17,18}

Como las EII, la CVID no presenta un patrón de herencia mendeliano claro. Pero se han identificado varios genes que causan un fenotipo similar en aproximadamente el 10% de los pacientes, lo que se ve reflejado en los procesos complejos de señalización, activación, migración y maduración de antígenos para generar células B de memoria y plasmáticas.^{15,17}

Hasta ahora se han identificado variantes en genes relacionados con defectos en la producción de anticuerpos y desregulación inmunitaria, como ICOS (coestimulador inducible de células T), TNFRSF13B (*Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 13B*), TNFRSF13C (factor activador de células B perteneciente a TNF (factor de necrosis tumoral)), BAFF-R (receptor BAFF), TACI (activador transmembrana y modulador de calcio e interactuador de ligando de ciclofilina), TNFSF12 (inductor débil de la apoptosis similar al TNF), MS4A1 (membranas que atraviesan 4A1), LRBA (lipopolisacárido (LPS)-proteína ancla de tipo beige sensible).^{15,17,19}

La paciente presenta una variante en el gen TNFRSF13B (*Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 13B*), el cual se encuentra ubicado en la sub-banda 2 de la banda 11 del brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2) (Figura 1) y codifica a la pro-

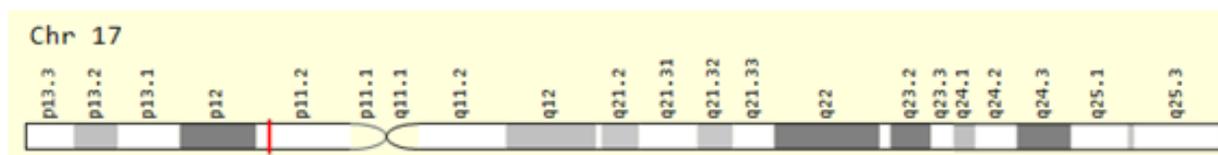


Figura 1. Localización del gen TNFRSF13B. Tomado de: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TNFRSF13B>.²¹

teína homónima (Figura 2). Proteína miembro de la superfamilia de receptores TNF, expresada en altos niveles en las células B activadas y las células B de la zona marginal; permitiendo la unión a dos ligandos, BAFF y APRIL, de alta afinidad para mediar la activación de NF-AT dependiente de calcineurina, NF-kappa-B y AP-1. Por lo anterior, una variante en el gen que codifica a esta proteína llevaría a que se presente ausencia o alteración de anticuerpos específicos para respuesta a vacunas o a infecciones, generando valores relativamente bajos de células B de memoria (CD19+, CD27+) y deficiencia en la familia de células T, generando maduración ineficiente, disminución en la afinidad de inmunoglobulina y vías defectuosas de maduración de células B del centro pre- germinal; lo que predispone a complicaciones inmunológicas y alteración en el crecimiento y desarrollo.^{17,20-23}

La principal herramienta para el diagnóstico de CVID es la sospecha clínica y niveles de inmunoglobulinas, basándose en el “Registro ESID de 2019”; el cual define hipogammaglobulinemia como una marcada disminución de IgG e IgA en suero con o sin niveles bajos de IgM para la edad, siendo necesaria dos mediciones en diferentes ocasiones en la población pediátrica. Sin embargo, se recomienda realizar análisis molecular a todos los pacientes con fenotipo clínico atípico y en aquellos con fenotipo grave, debido a la necesidad de un diagnóstico específico; como el caso del paciente.^{17,18,24,25}

La CVID ha tenido múltiples clasificaciones a lo largo de la historia. Actualmente, se utiliza la EURO-CLASS, la cual establece dos grupos principales. Un primer grupo, o B+, con más de 1% de células B, el cual lo sub clasifica en: a) smB+ con más de 2% de células B de memoria con cambio de isotipo y a su vez lo subdivide en smB+ 21low: células CD21 > 10 % y smB+ 21norm: células CD21low < 10 %; b) smB- con menos de 2% de células B de memoria con cambio de isotipo, subclasificado en smB-Trhi con más de 9 % de células B transicionales y smB-Trnorm, que presentan menos del 9 % de células. Un segundo grupo B transicional con menos de 1% de células B.^{25,26}

El tratamiento en los pacientes con CVID se basa en la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas, ya sea endovenosa o subcutánea.^{25,27}

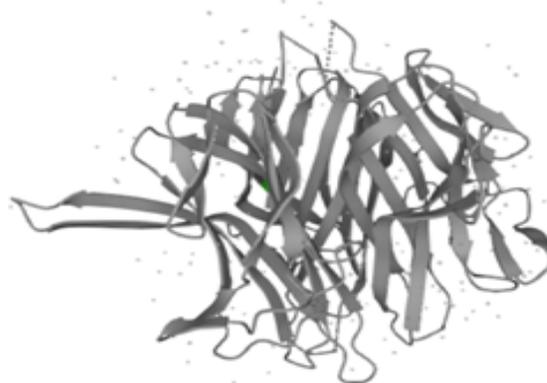


Figura 2. Proteína TNFRSF13B. Tomado de: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/O75888/entry#structure>.¹⁹

En el manejo a largo plazo debe tener en cuenta que estos pacientes son propensos a presentar complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas. Por lo tanto, es necesario vigilar continuamente la aparición de signos y síntomas reumatológicos, que pueden llegar a necesitar inmunomodulación e inmunosupresores como abatacept, infliximab y rituximab, o incluso necesitar agentes ahorradores de esteroides como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina A, micofenolato mofetilo o metotrexato, como el caso de nuestra paciente.^{25,27}

La terapia génica es un tratamiento innovador; ya que en la actualidad se utilizan vectores lentivirales que potencian las repeticiones terminales largas para auto inactivarse durante la transcripción inversa; lo que se asocia a una mayor tasa de éxito en el manejo de las inmunodeficiencias y mejor bioseguridad. Sin embargo, presenta un problema de costo y producción, ya que se exigen altos niveles de bioseguridad, por lo que ha sido necesario la implementación de estudios de expresión génica, la epigenética, la proteómica y la metabolómica, para dilucidar alteraciones genéticas en el cuidado de la salud que permiten identificar el potencial de la medicina de precisión.^{15,28,29} Lo anterior ha permitido avanzar en el campo diagnóstico, y en la búsqueda de diversas opciones terapéuticas dirigidas; por lo que en la actualidad registradas en

ClinicalTrials hay 51 estudios en el manejo y diagnóstico para CID. Dentro de los cuales encontramos el estudio para establecer las estrategias de vacunación que combina la vacuna antineumocócica conjugada (s0) y la vacuna antineumocócica polisacárido (s4) en comparación con la vacuna antineumocócica polisacárido sola (s4) en Francia; así como muchos otros estudios que evalúan el uso de vacunas, biológicos e inmunoglobulinas para el manejo de los pacientes con COVID.³⁰

CONCLUSIONES

Las Inmunodeficiencias Primarias o los Errores Innatos de la Inmunidad ya no se perciben como un espectro de enfermedades monogénicas con un solo patrón de herencia, sino como un grupo heterogéneo de trastornos que ocurren cuando hay un deterioro de la inmunidad innata y/o adaptativa en ausencia de una causa precipitante reconocida, generalmente por causas poligénicas y ambientales que alteran la epigenética de la expresión génica y altera los mecanismos relevantes de la inmunopatogénesis de este grupo de enfermedades. Siendo el diagnóstico en la población pediátrica un desafío por la inmadurez transitoria del sistema inmune, así mismo estas patologías se consideran graves debido a las infecciones crónicas, autoinmunidad, malignidad e inmunopatologías específicas, por lo tanto, las pautas diagnósticas y terapéuticas dirigidas a adultos no pueden extrapolarse simplemente a los niños.

Teniendo en cuenta todo lo que hemos discutido, a medida que el campo de la genética y las ómicas avanzan, también lo hace el campo de las opciones terapéuticas a través de inmunomoduladores, antiinflamatorios y terapias dirigidas como la génica, mejorando así los tratamientos, la disponibilidad, la bioseguridad y sitios de aplicación, en especial en pacientes con inmunodeficiencias; por esto se utiliza un enfoque multiómico y génico que integran los hallazgos junto con perfiles de expresión, proteómica, metabolómica y metilación, para así mejorar la comprensión de esta patología, establecer correlación fenotipo/endotipo/genotipo, realizar un diagnóstico específico, a fin de instaurar opciones terapéuticas dirigidas y personalizadas, predecir complicaciones, seguimiento, asesoramiento genético acercándonos a la medicina 6P con enfoque en la precisión, prevención, participación, predicción, personalización con aras de poderla realizar a nivel poblacional y desarrollar terapias dianas curativas que aminoren la morbilidad y mortalidad atribuida a estas patologías que se pueden heredar, son debilitantes y crónicas.

REFERENCIAS

1. Sipe CJ, Vázquez PN, Skeate JG, et al. Targeted Genome Editing for the Correction or Alleviation of Primary Immunodeficiencies. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2021; 111-151; DOI: 10.1016/bs.pmbts.2021.03.001
2. Alonso Valle A, Candelaria-Gómez B, Valdés-Lanza L. Inmunodeficiencias primarias: un reto para la inmunogenética. *Rev Cuba Reumatol*. 2020; 22(2): e828.
3. Zea-Vera AF, Agudelo-Rojas OL. Disseminated bronchiectasis in an adult with common variable immunodeficiency. *Colom. Med*. 2015 ; 46(1):47-50.
4. Riaño-Cardozo L, Correa-Vargas N, Gallón-Duque A, Orrego JC, Franco JL. Reporte epidemiológico de inmunodeficiencias primarias en el Centro Jeffrey Modell de Colombia: 1987-2017. *Revista Alergia México*. 2018; 65(1):139-40.
5. Leiva LE, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011; 39(2):106-110. DOI: 10.1016/j.aller.2010.10.007
6. Weifenbach N, Schneckenburger AAC, Lötters S. Global Distribution of Common Variable Immunodeficiency (CVID) in the Light of the UNDP Human Development Index (HDI): A Preliminary Perspective of a Rare Disease. *J Immunol Res*. 2020; 2020:8416124. DOI: 10.1155/2020/8416124
7. INS, SIVIGILA. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana Epidemiológica 24: 13 al 19 de junio 2021. *Enfermedades huérfanas-raras*. 2021.
8. MINSALUD. Resolución 5265 del 2018. Ministerio de Salud y Protección Social. 2018.
9. Ministerio de salud y protección social. Resolución 023 de 2023. 2023.
10. Red técnica de trabajo por las enfermedades huérfanas de Antioquia, Gobernación de Antioquia, UNIDOS. *Infografía Enfermedades Huérfanas 2023*. 2023.
11. Ministerio de salud y protección social, Instituto nacional de salud. Boletín epidemiológico semana 8. *Boletín Epidemiológico 2023*; : 1-35.
12. Fundación Diana Garcia de Olarte para Inmunodeficiencias Primarias, Centro Jeffrey Modell Colombia, Universidad de Antioquia. *Las inmunodeficiencias primarias o IDP*. 2023. Disponible en: <http://fundacion-fip.org/las-idp/> (accessed 26 Jun2023).
13. Universidad de Granada. *Medicina Personalizada, de Precisión, Preventiva, Participativa y Poblacional*. Disponible en: <https://mecenazgo.ugr.es/creacion-catedra-roche/>
14. Heimall J. Severe combined immunodeficiency (SCID): An overview. 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com.sibulgem.unilivre.edu.co/contents/severe-combined-immunodeficiency-scid-an-overview/print?search=x->
15. Aggarwal V, Banday AZ, Jindal AK, Das J, Rawat A. Recent advances in elucidating the genetics of common variable immunodeficiency. *Genes Dis*. 2019; 7(1):26-37. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.10.002
16. Vélez AC, Castaño DM, Gómez RD, Orrego JC, Moncada M, Franco JL. Inmunodeficiencia común variable: caracterización clínica e inmunológica de pacientes e identificación de subgrupos

- homogéneos con base en la tipificación de subpoblaciones de linfocitos B. *biomedica* [Internet]. 1 de marzo de 2015; 35(1):101-16. DOI: 10.7705/biomedica.v35i1.2401
17. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, et al. The pediatric common variable immunodeficiency - from genetics to therapy: a review. *Eur J Pediatr* 2022; 181:1371-83. DOI: 10.1007/s00431-021-04287-6
 18. Pawłowska J, Panowicz O, Jerzynska J. Common variable immunodeficiency in an 11-year-old girl - a case report. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 2020; 14:14-7. DOI: 10.26444/jpcr/119859.
 19. UniProtKB reviewed (Swiss-Prot). TNFSF13 - Tumor necrosis factor ligand superfamily member 13 - Homo sapiens (Human) _ UniProtKB _ UniProt. UniProtKB Reviewed (Swiss-Prot) 2023: 5. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/O75888/entry#structure>
 20. Lang I, Füllsack S, Wyzgol A, Fick A, Trebing J, Arana JAC, et al. Correction: Binding studies of TNF receptor superfamily (TNFRSF) receptors on intact cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2020; 295:11377. DOI: 10.1074/jbc.AAC120.015080.
 21. GeneCards. TNFRSF13B Gene- TNF Receptor Superfamily Member 13B. GeneCards The Human Database 2022. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TNFRSF13B>.
 22. Orphanet. TNFRSF13B - TNF receptor superfamily member 13B. Orphanet 2022. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Genes.php?Ingr=ES&data_id=15635&MISSING%20CONTENT=TNFRSF13B&search=Disease_Genes_Simple&title=TNFRSF13B
 23. Cascalho M, Platt JL. TNFRSF13B Diversification Fueled by B Cell Responses to Environmental Challenges-A Hypothesis. *Front Immunol* 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.634544.
 24. Berrón-Ruiz L, O'Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales IJ. Common variable immunodeficiency and its association with memory B-cell defects. *Rev Alerg Mex* 2018; 65:171-7. DOI: 10.29262/ram.v65i2.356.
 25. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30:14-34. DOI: 10.18176/jiaci.0388.
 26. Berrón-Ruiz L, O'Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales IJ. Common variable immunodeficiency and its association with memory B-cell defects. *Rev Alerg Mex* 2018; 65:171-7. DOI: 10.29262/ram.v65i2.356.
 27. Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy*. 2013; 27:260-5. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3899.
 28. Kohn LA, Kohn DB. Gene Therapies for Primary Immune Deficiencies. *Front Immunol* 2021; 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.648951.
 29. Abolhassani H, Hammarström L, Hammarström H, Cunningham-Rundles C. Review Series. Understanding and treating primary immunodeficiency Current genetic landscape in common variable immune deficiency. 2020.
 30. U.S. National Library of Medicine. Inmunodeficiencia común variable. *ClinicalTrials* 2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Common+variable+immunodeficiency&term=&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>