

# DIAGNÓSTICO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

JM García Martínez, L Santos-Díez, L Dopazo

Sección de Alergia e Inmunología Clínica, Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Cruces, Baracaldo. Vizcaya.

---

García Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. Protoc diagn ter pediatr. 2013;1:81-92

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de casi 200 enfermedades de origen genético en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Ello origina predisposición aumentada a infecciones sobre todo, pero también a procesos autoinmunes, alergia y cáncer. Se conoce el defecto molecular en la mayoría de ellas, aunque se siguen describiendo nuevos genes cuyas mutaciones originan inmunodeficiencia primaria, y nuevos fenotipos clínicos.

Constituyen una **patología más frecuente de lo que hasta ahora se creía** (prevalencia de hasta 1/1200<sup>1</sup> (excluyendo el déficit de IgA, que es asintomático en la mayoría de casos), al menos tan frecuente como la fibrosis quística o la diabetes tipo I. Aunque las inmunodeficiencias secundarias son mucho más frecuentes que las primarias en el adulto, en el niño el peso de las primarias es mucho más relevante. Siendo pues importante la prevalencia de las

IDP, el desconocimiento de las mismas por los profesionales lleva frecuentemente a infra-diagnóstico o a retraso diagnóstico, con morbilidad significativa e importante impacto social y económico<sup>2</sup>, evitables en gran parte al disponer actualmente de tratamientos altamente eficaces e incluso curativos (medidas de soporte, antibióticos, tratamiento sustitutivo con gammaglobulina, trasplante de progenitores hematopoyéticos). Sin embargo, es **relativamente fácil sospechar IDP**, en base a un conjunto de síntomas y signos que permiten identificar patrones clínicos bastante bien definidos<sup>3</sup>.

Además, un **estudio inicial muy sencillo (hemograma y cuantificación de inmunoglobulinas)** puede detectar hasta la mitad de las IDP.

## PATRONES DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

La mayoría de los pacientes con IDP se ajusta a alguno de los ocho patrones clínicos descritos

a continuación<sup>3</sup>, que si son conocidos ponen en la pista para poder diagnosticarlas. **Se debe tener un alto índice de sospecha clínica de las mismas.**

### 1. Infecciones recurrentes de las vías respiratorias (superiores e inferiores)

- Déficit de anticuerpos.
- Déficit del complemento (vía clásica, C3, factor I, etc.).
- De modo menos específico, todas las IDP pueden presentarse con infecciones respiratorias recurrentes.
  - Diagnóstico diferencial:
    - Lactante o preescolar sano escolarizado.
    - Asma/alergia (causa más frecuente de infección respiratoria y sinusitis recurrentes).
- Fibrosis quística.
- Discinesia ciliar.
- Malformaciones broncopulmonares.
- Obstrucción (tumores bronquiales, fístula teraqueoesofágica, reflujo gastroesofágico...).
- Hipertrofia adenoamigdalal.

### 2. Retraso de desarrollo pondoestatural/diarrea crónica

- Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) (desde el periodo neonatal).

- Inmunodeficiencia Variable Común (IDVC) (adolescente y adulto).

- Diagnóstico diferencial:
  - Malabsorción.
  - Enfermedad inflamatoria crónica intestinal.
  - Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
  - Inmunosupresión (quimioterapia, corticoides, inmunosupresores).

- Inmunodeficiencias secundarias (**virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], citomegalovirus [CMV]** prenatal, rubeola congénita).

### 3. Abscesos cutáneos recurrentes/abscesos profundos (hígado, pulmón, hueso...)

- Deficiencia fagocitosis (enfermedad granulomatosa crónica, déficit de adhesión leucocitaria, síndrome de hiper-IgE).
  - Diagnóstico diferencial:
    - Diseminación hematógena de infecciones cutáneas.
    - Eccema sobre infectado.

### 4. Infecciones oportunistas, o curso inusualmente grave de las infecciones (virus, hongos)

- Inmunodeficiencia combinada grave.

### 5. Infecciones recurrentes por el mismo germen, o infecciones graves por determinados gérmenes

- Neisserias recurrentes: complejo de ataque de membrana del complemento (deficiencia de factores C5 a C8).

- **Neumococo (infecciones graves):** defectos de señalización de los receptores de membrana TLR (TLR4: mutaciones en IRAK4, Myd88, NEMO).
- **Micobacterias/salmonella:** defecto del eje IFN $\gamma$ /IL12-23/receptores/STAT1.
- **Candidiasis mucocutánea crónica:** múltiples entidades (deficiencia de IL17, de IL12/23, Hiper IgE autosómico dominante y recesivo, déficit de CRD9, además de casos de etiología no conocida).
- **Virus de Epstein-Barr (EBV):** síndrome linfoproliferativo ligado a X.
- **Herpes virus (meningoencefalitis herpética):** defectos de señalización de TLR (TLR3: mutaciones en UNC93B1, TLR3 y TRAF).
  - Diagnóstico diferencial:
    - Problemas locales (fístulas de LCR, quistes epidermoides...).
- **Fiebre recurrente:** síndromes de fiebre periódica (enfermedades autoinflamatorias).
- **Procesos linfoproliferativos** (y otros cánceres): se asocian a varias ID (IDVC, enfermedad de Bruton, síndrome de Wiskott Aldrich, ataxia-telangiectasia, IDCG). Puede ser forma de debut de enfermedad linfoproliferativa ligada a X.
- **Inflamación incontrolada:** enfermedades por desregulación (hemofagocitosis).

## 7. Combinación típica de hallazgos clínicos (síndromes)

- Ataxia y Telangiectasias (ataxia-telangiectasia).
- Cardiopatía, fenotipo especial, hipocalcemia (síndrome de Di George).
- Eccema, trombocitopenia (síndrome de Wiskott-Aldrich).
- Caída tardía del cordón umbilical (defectos de moléculas de adhesión).
- Hay muchas otras combinaciones de hallazgos constitutivos de síndromes en los que la inmunodeficiencia puede ser una manifestación importante<sup>4</sup>.

## 6. Enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica, linfoproliferación, defectos de la inflamación

- **Enfermedades autoinmunes** (citopenias, LES, endocrinopatías...): Inmunodeficiencia variable común (IDVC), defecto de CD40 ligado (síndrome HiperIgM tipo I), síndrome linfoproliferativo autoinmune, poliendocrinopatía autoinmune (APECED), inmunodisregulación poliendocrinopatía enteropatía ligada a X (IPEX).
- **Inflamación débil:** caída de cordón retrasada, cicatrización lenta de heridas, fiebre escasa, marcadores de inflamación ausentes: defectos de inmunidad innata (TLR4) y de adhesión leucocitaria.

## 8. Angioedema: déficit de C1 esterasa

Además, puede haber **alteraciones analíticas o de imagen** en exploraciones rutinarias, que en contextos determinados pueden proporcionar una información muy valiosa sugestiva de alguna IDP:

- Linfopenia (IDCG).
- Linfocitosis (ID combinada con linfoproliferación oligo- o monoclonal).
- Neutropenia (neutropenia congénita).
- Neutrofilia (síndrome de adhesión leucocitaria).
- Eosinofilia (síndrome de Omenn, síndrome de hiper IgE, síndrome de Wiskott Aldrich).
- Trombocitopenia con plaquetas pequeñas (síndrome de Wiskott Aldrich).
- Hipocalcemia (síndrome de Di George-delección 22q11.2).
- Acido úrico disminuido o indetectable en plasma y orina (déficit de PNP).
- Alfa feto proteína elevada (niños mayores de un año) (ataxia-telangiectasia).
- Aumento de triglicéridos/disminución de fibrinógeno/citopenias (síndrome hemofagocítico).
- Hipergammaglobulinemia: secundaria a inflamación crónica. Puede estar presente en inmunodeficiencias con anticuerpos normales (de fagocito o de complemento). Una determinación de **inmunoglobulinas normales o elevadas no descarta una IDP**.
- Considerar causas de **hipogammaglobulinemia secundaria** (medicamentos anticancerígenos, pérdida digestiva, síndrome nefrótico, quemaduras...).
- Ausencia de adenoides (RX), ausencia de timo (RX, RNM) (IDCG y Agammaglobulinemia congénita).

## CLASIFICACIÓN DE LAS IDP. MANIFESTACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

La clasificación tradicional de las IDP se hace según el defecto inmunológico subyacente, y cada grupo va a presentar unas características comunes cuyo conocimiento va a ayudar a orientar el diagnóstico<sup>5,6</sup>:

1. Inmunodeficiencias combinadas T y B.
2. Deficiencias predominantes de anticuerpos.
3. Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos (asociados a defectos mayores).
4. Enfermedades por desregulación inmune.
5. Defectos congénitos de los fagocitos en número, función o ambos.
6. Defectos de la inmunidad innata.
7. Enfermedades autoinflamatorias.
8. Deficiencias de complemento.

Las manifestaciones infecciosas y las características típicas de los grupos 1, 2, 5, 6 y 8 se exponen en la **Tabla 1**. Con todo, se debe advertir que hay mucha superposición de las manifestaciones clínicas entre los diferentes tipos de ID (edad de inicio, órganos afectados, gémenes típicos).

**Tabla 1.** Orientación clínica de las inmunodeficiencias primarias

Tipo de Inmunodeficiencia	Edad de inicio	Infecciones	Gérmenes
ID de anticuerpos	Desde los 5-6 meses	Respiratorias Digestivas	Bacterias Enterovirus
ID celular o combinada	Desde el nacimiento	Respiratorias Digestivas Sepsis	Bacterias Virus Oportunistas (hongos, micobacterias)
ID de fagocito	Cualquier edad	Respiratorias Cutáneas Abscesos	Bacterias <i>Aspergillus</i> Micobacterias
ID de complemento	Cualquier edad	Encapsulados <i>Neisserias</i>	<i>Neisserias</i> Encapsulados
ID de inmunidad innata	Desde el nacimiento Mejora con la edad	Neumococo Hib, estafilococo, herpes virus	Neumococo Hib, estafilococo Herpes virus

En los grupos 3, 4 y 7 no es tan significativa ni sugerente la presencia de infecciones.

## DIAGNÓSTICO DE LAS IDP

Se debe empezar con una historia clínica y una exploración física, planteándose un diagnóstico diferencial.

### Anamnesis

Se habrá de tener en cuenta:

- **Antecedentes familiares** de infecciones recurrentes o atípicas, muertes precoces, autoinmunidad o cáncer, pueden darnos la pista. La ausencia de antecedentes familiares no descarta una IDP.
- **Infecciones:** son la marca de la mayoría de IDP. Se ha de considerar:
  - Número (signos de alarma, Jeffrey Modell Foundation <http://www.info4pi.org>):
    - Ocho o más otitis supuradas en un año (para otros, expertos cuatro otitis en un año ya constituyen una alarma).
    - Dos o más sinusitis graves en un año.
  - Antibioterapia durante más de dos meses con poco efecto.
  - Dos o más neumonías en un año.
  - Abscesos cutáneos recurrentes.
  - Aftas persistentes después de un año de edad.
  - Necesidad de antibióticos intravenosos para infecciones habituales.
  - Dos o más infecciones de localización profunda.
- **Gérmenes:**
  - Encapsulados (neumococo, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*) son típicos de los defectos de anticuerpos y de la vía clásica de activación del complemento.
  - Virus (incluyendo virus atenuados vacunales), hongos (muguet persistente por encima de un año) y otros oportunistas se asocian a defectos celulares.

- Reacciones a vacunas de gérmenes vivos (triple vírica, en casos determinados valorar polio oral o tuberculosis, ya no empleadas en nuestro medio).
  - Gérmenes específicos muy sugestivos de ID concretas (ver patrón 5).
  - La localización atípica de los gérmenes es también un dato de alarma.
- **Edad:** el lactante mayor y preescolar puede tener 7-8 infecciones anuales de modo habitual, principalmente de las vías respiratorias superiores, a lo que contribuyen la escolarización, hermanos mayores, la exposición a tabaquismo...

Las infecciones respiratorias son el problema más frecuente y se debe conocer que la gran mayoría de las infecciones respiratorias de repetición son debidas a factores locales o fenómenos alérgicos-hiperreactividad.

- **Crecimiento y desarrollo:** se debe descartar la posibilidad de inmunodeficiencias secundarias (VIH, cáncer, quimioterapia, inmunosupresores y corticoides).
- **Procesos autoinmunes:** pueden preceder al inicio de una IDP: la púrpura trombocitopénica crónica precede a la hipogammaglobulinemia el 63% de los casos de IDVC en que ambos procesos coinciden<sup>7</sup>.

La coincidencia de más de una enfermedad autoinmune en un paciente, o enfermedad autoinmune en varios miembros de una familia son sospechosos.

- **Crecimiento y desarrollo.**

## Exploración clínica

- Exploración general.
- Estado nutricional.
- Estigmas de enfermedad crónica: auscultación pulmonar patológica, deformidad torácica, acropaquias.
- ORL (cicatrices timpánicas), boca (aftas, muguet, estado de la dentición).
- Piel (infecciones, eczema, cicatrización de heridas...).
- La ausencia de tejido linfoide sugiere inmunodeficiencia.
- Rasgos fenotípicos que apuntan a diagnósticos específicos.

## Pruebas complementarias

Se deben solicitar de un modo secuencial, empezando por determinaciones sencillas, pero de gran valor, interpretando los resultados cuidadosamente, y repitiendo (para confirmar resultados o porque las alteraciones pueden aparecer en la evolución) o avanzando a medida que los resultados de las exploraciones previas o la sospecha clínica lo indiquen<sup>8</sup>.

### Nivel 1

Exploraciones básicas y generales:

- **Hemograma** con contaje manual de leucocitos y comprobación de cifras absolutas.
- **Inmunoglobulinas** (comparar con cifras normales para la edad y deseablemente el

laboratorio)<sup>9</sup>. El niño tiene cifras de inmunoglobulinas más bajas que el adulto (**Figura 1**).

- Bioquímica (calcio, ácido úrico, enzimas hepáticas...).
- Radiología/imagen (dirigidos).
- Determinar gérmenes causales (cultivos, PCR de virus, etc.). Las serologías NO sirven si hay déficit de anticuerpos.
- Descartar inmunodeficiencia secundaria (**VIH**, **CMV**...).
- Determinaciones dirigidas a diagnóstico diferencial (FQ, malabsorción, reflujo gastroesofágico, cuerpo extraño bronquial, problemas locales...).

## Nivel 2

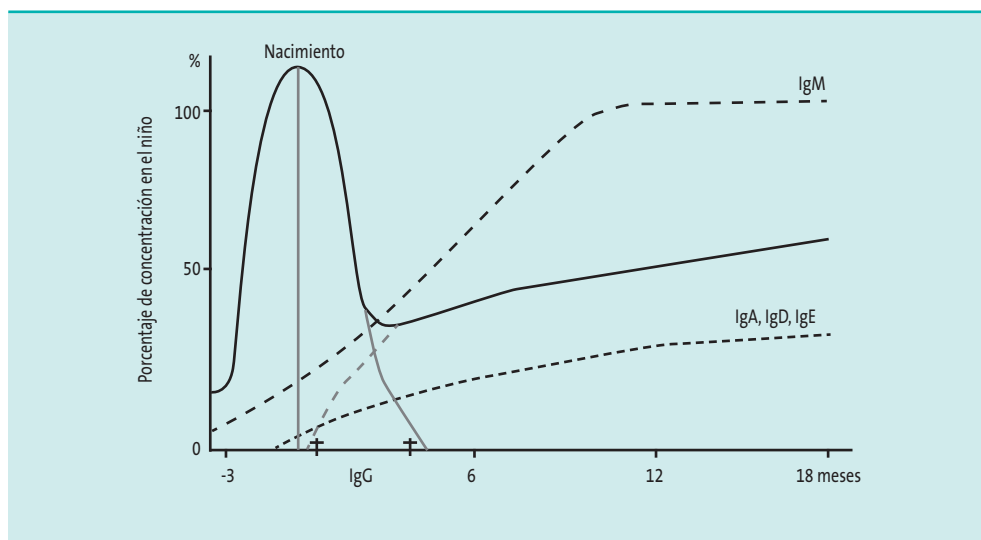
Si los resultados anteriores son anómalos, o si la clínica es sugestiva (a pesar de resultados normales), se pueden dar tres situaciones:

- Alteración de la cifra de neutrófilos.
- Alteración de la cifra de inmunoglobulinas y/o infecciones respiratorias recurrentes.
- Retraso ponderal en lactante y/o infecciones por oportunistas o de gravedad excesiva y/o linfopenia.

## Alteración de la cifra de neutrófilos

- **Neutrófilos bajos (<1500/mm<sup>3</sup>)**: repetir recuento para confirmar neutropenia, recuentos periódicos para descartar neutropenia cíclica, descartar otras causas de neutrope-

**Figura 1.** Desarrollo de las inmunoglobulinas en el feto y hasta los 18 meses de vida



nia (incluyendo neutropenia asociada a otras IDP). Considerar neutropenia congénita grave (de origen genético, CMV congénito...) frente a **neutropenia autoinmune del lactante** (mucho más frecuente, clínica leve, normalización de cifra de neutrófilos durante los episodios infecciosos, tendencia a resolución antes de los 3-4 años).

- **Neutrófilos muy elevados (>20 000/mm<sup>3</sup>):** considerar déficit de adhesión leucocitaria (CD 18, CD15s). Además, la morfología leucocitaria puede detectar algunos defectos de función fagocítica (Chediak-Higashi).

#### Inmunoglobulinas normales o bajas y/o infecciones recurrentes por gérmenes encapsulados

- Estudio de anticuerpos<sup>10,11</sup>: anticuerpos a antígenos proteicos (antitétanos, antidifteria) (mayores de 5-6 meses, vacunados), dosis de recuerdo si título basal bajo (respuesta adecuada: x4, menor si la cifra basal es elevada). Anticuerpos anti rubeola/anti sarampión Ig G (mayores de 12-15 meses vacunados). Anticuerpos naturales (isohemaglutininas anti-ABO, anticuerpos heterófilos...): a partir de los dos años. Anticuerpos antineumococo y control tras vacuna polisacárida (Neumo23): normal x2 o x4 (no consenso). En vacunados con antineumocócica conjugada la interpretación puede ser difícil. La vacuna contra *Salmonella* es también polisacárido capsular, pero la determinación de anticuerpos anti salmonella no está aun validada para evaluar la respuesta vacunal. Anticuerpos IgG frente a otros gérmenes comunes o vacunales (CMV, EBV, hepatitis B, ASLO). En casos dudosos, la respuesta presente a varios de ellos ayuda a descartar un déficit de anticuerpos.

- Subclases Ig G, la interpretación de los resultados es difícil.
- Considerar estudio de poblaciones linfocitarias (protocolo básico):
  - CD3 (linfocitos T totales), CD3 + 4 + (linfocitos T helper), CD3 + 8 + (linfocitos T citotóxicos), CD19 (linfocitos B), CD16/56 (NK). **Comparar los valores para la edad y valorar cifras absolutas y relativas**<sup>9</sup>. La ausencia de linfocitos B es altamente sugestiva de agammaglobulinemia congénita en niños menores de 3-4 años. Considerar **hipogammaglobulinemia transitoria del lactante** (buen estado general, infecciones no graves, formación de anticuerpos adecuada, linfocitos B presentes).

- Considerar estudio de **complemento** (C3, C4, CH50) si inmunoglobulinas normales e infecciones recurrentes y/o graves por gérmenes encapsulados (posible déficit de C2).

#### Infecciones por oportunistas, virus (graves), hongos y/o mal desarrollo somático, y/o linfopenia: sospecha de IDCG

- Confirmar linfopenia, descartar supresión secundaria (VIH, infección aguda, corticoides, otras causas de inmunosupresión).
- Estudio de poblaciones linfocitarias (protocolo básico), también aunque no haya linfopenia si la sospecha clínica de inmunodeficiencia combinada es fundada.
- Cultivo linfocitario con **mitógenos** (fitohemaglutinina). Además, completar estudio de anticuerpos



### Nivel 3

- Infecciones por gérmenes encapsulados significativas (frecuente, graves, mala respuesta a tratamiento) con estudio de anticuerpos normal. Infecciones recurrentes o por serotipos raros de *Neisseriae*:
  - Estudio del complemento (C3, C4, CH50) si no se realizó antes.
- Abscesos graves o recurrentes (si sospecha clínica fundada realizar junto a determinaciones de nivel 2):
  - Capacidad oxidativa del neutrófilo (citometría de flujo con dihidrorrodamina, nitroazul de tetrazolio). Considerar otros defectos de fagocito (mieloperoxidasa, Hiper-IgE, déficit de adhesión leucocitaria...).
- Linfopenia y/o linfocitos T alterados:
  - Estimulación de linfocitos con mitógenos (PHA si no se ha realizado antes, ConA, PWM) o con antígenos vacunales (tétanos...). Poblaciones linfocitarias (protocolo extenso, dirigido): cadena gamma común (CD132), CD40 ligando (CD154) en linfocitos T estimulados/CD40 en linfocitos B, HLA II (DR), HLA I (D2 microglobulina), TCR a/b y g/d, CD45RA/45RO, CD18/11, CD15s...
- Infecciones graves por neumococo o herpes virus:
  - Investigación de vías de activación de TLR (TLR4, o TLR3, TLR8, TLR9).
- Infección por micobacterias atípicas y *Salmonella*:
  - Investigación del eje IFNg/IL12-IL23.

- Candidiasis mucocutánea crónica:
  - Defectos de señalización de IL17.
- EBV y papilomavirus: estudio genético directamente:
  - Síndrome hemofagocítico: número y función de NK, expresión de perforina.
- Considerar estudio anatomopatológico: biopsia (intestinal, ganglio, piel...), medula ósea.

### Nivel 4

Estudios dirigidos según sospecha clínica o en protocolos de investigación:

- Cuantificación de otros factores del complemento y de actividad de las vías alternativa y de la lectinas.
- Cultivos linfocitarios:
  - Medición de marcadores de activación (CD69 en CD3), de captación de timidina H3+.
  - Estimulación con mitógenos (PWM, PMA/ionoCA), anticuerpos monoclonales (anti CD3, anti CD28), antígenos. Adición de IL2 u otras citocinas.
  - Medición de marcadores de activación, citocinas o inmunoglobulinas en sobrenadante.
- Determinación de citoquinas intracelulares (IL2, IFNg, IL4...).
- Proteínas (ZAP 70, Jak3, TAP1/2...).
- Estudios genéticos (btk, Rag1/2, IFNgR, ATM, WASP...)<sup>12</sup>: proporcionan la confirmación del diagnóstico en muchos casos, per-

miten proporcionar un consejo genético y posibilitan un posterior diagnóstico prenatal. En este momento y en nuestro medio la determinación del defecto molecular en una IDP debe formar parte de la rutina asistencial.

### Estudios dirigidos según sospecha en síndromes definidos

- **Síndrome de Di George:** FISH para detección de delección en 22q11.2, calcio y paratohormona, estudio cardiológico, además de poblaciones linfocitarias y estimulación linfocitaria con PHA.
- **Ataxia-telangiectasia:** alfa fetoproteína (en niños mayores de 18 meses, los lactantes normales tienen cifras elevadas), inmunoglobulinas y anticuerpos.
- **Síndrome de Wiskott Aldrich:** Inmunoglobulinas, alergia y autoinmunidad, morfología plaquetaria.
- **Síndrome hemofagocítico (SHF)<sup>13</sup>:** expresión de perforina (solo disminuida en el déficit de perforina), ferritina, fibrinógeno, triglicéridos, citopenias..., además de valorar los criterios clínicos (fiebre, esplenomegalia). La ausencia de hemofagocitosis en médula ósea no descarta el diagnóstico.

### RESUMEN Y CONCLUSIONES

Es fundamental un **alto índice de sospecha** de IDP ante infecciones no habituales o en los otros contextos clínicos explicados.

Es importante **conocer las manifestaciones características de las distintas formas de IDP** para orientar el estudio diagnóstico.

El estudio deberá ser secuencial, se iniciará en el nivel más bajo, y será más dirigido a medida que se avanza.

La sospecha junto a unas **exploraciones complementarias básicas** (hemograma, inmunoglobulinas) nos van a permitir aproximarnos al diagnóstico de muchas IDP.

A pesar de la normalidad de las pruebas anteriores, **si la clínica es sugestiva y/o persiste**, se aconseja **repetirlas** de nuevo e incluso **avanzar a niveles superiores** según sospecha diagnóstica.

La pauta secuencial propuesta **en absoluto debe ser rígida**, se adaptará a cada situación específica.

En muchos casos, sobre todo en nivel 3 y 4, se deberá consultar con **centros de referencia**, clínicos o de laboratorio, para completar estudio y confirmar diagnóstico, y para evaluar transferencia del paciente si precisa un TPH.

El **diagnóstico genético** es muy importante para confirmación diagnóstica, consejo genético y diagnóstico prenatal, pero no es imprescindible para empezar un tratamiento si ya hay un diagnóstico inmunológico.

### Recordar que:

- Las **cifras normales** de diferentes parámetros analíticos (inmunoglobulinas, distribución de serie blanca, factores y actividad de complemento) son **diferentes en los niños** y en los adultos.
- El lactante tiene una **“linfocitosis” fisiológica**, cifras de menos de 3000 linfocitos/mm<sup>3</sup> en menores de dos años son anormales.

- La inmunodeficiencia **combinada grave** es una **urgencia médica**.
- El tratamiento de un síndrome **hemofagocítico** es una **urgencia médica**.
- **No se debe esperar al resultado de un estudio genético para iniciar un tratamiento con gammaglobulina sustitutiva, con inmunosupresores o para iniciar los pasos necesarios para un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007; 27:497-502.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR*. 2004;53:1-29.
3. de Vries E, for the Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*. 2011;167:108-19.
4. Ming JE, Stiehm R. Syndromic Immunodeficiencies. En: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds.). *Primary immunodeficiency diseases*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2008.
5. Al-Herz W, Boushifa A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundless Ch, *et al*. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54.
6. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S182-84.
7. Yong PFK, Thaventhitan JED, Grimbacher B. “A Rose is a Rose is a Rose”, but CVID is not CVID: Common variable immunodeficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol*. 2011;111:47-107.
8. Oliveira JN, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;125:S297-305.
9. Bherman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2004 Elsevier Science. Y ediciones posteriores.
10. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Pechkham DG, Green T, *et al*, on behalf of the UK Primary Immunodeficiency Network, British Society for Immunology. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007;149:410-23.
11. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Nallas ZK, Chinen J, De La Morena M, *et al*. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma,

- and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130:S1-24.
12. Informe: estudios genéticos en inmunodeficiencias primarias. Grupo de Trabajo de Inmunología Clínica (Sociedad española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica) 2012 [en línea]. Disponible en: <http://www.seicap.es>
13. Speckmann C, Rohr J, Ehl S. Genetic disorders of immune regulation. En: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds.). *Primary immunodeficiency diseases*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2008.