

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP) EN PEDIATRÍA: EXPERIENCIA DE UNA CONSULTA MONOGRÁFICA

Álvaro Navarro Rodríguez-Villanueva

Trabajo de Fin de Máster

Tutor académico: Prof. Feliciano Ramos Fuentes

Co-tutor: Dra. Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate

Máster Universitario en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y
Desarrollo. Curso 2017-2018. Universidad de Zaragoza



Universidad Zaragoza

RESUMEN:

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de aproximadamente 330 enfermedades de origen genético que resultan de un anormal funcionamiento del sistema inmune. Para una detección precoz de estos trastornos se recomienda vigilar la aparición de los signos de alarma de la *Jeffrey Modell Foundation* (JMF), actualizados por última vez en 2010. La creación de unidades o consultas monográficas para la atención de los pacientes con IDP ha permitido que la asistencia prestada por equipos con formación específica mejoren los niveles de eficacia y eficiencia en la atención a estos pacientes. En este trabajo se profundiza en el conocimiento de las IDP mediante la revisión de historias clínicas de pacientes afectados, para determinar si la puesta en marcha de una consulta monográfica sobre IDP ha modificado el curso clínico y/o el manejo de estos pacientes. En la muestra total de 27 pacientes, encontramos una gran variedad de entidades. La implantación de una consulta monográfica sobre IDP ha favorecido una mayor precocidad en el diagnóstico, mayor número de diagnósticos y un mejor control de su patología de base. Los signos de alarma establecidos por la *Jeffrey Modell Foundation* (JMF) están obsoletos y requieren una actualización que se adecúe a la nueva clasificación establecida por la IUIS en el año 2018.

Palabras clave: Inmunodeficiencia primaria (IDP), signos de alarma, consulta monográfica, diagnóstico.

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PID) are a group of approximately 330 diseases of genetic origin that result from abnormal functioning of the immune system. For early detection of these disorders, it is recommended to monitor the appearance of the warning signs of the Jeffrey Modell Foundation (JMF), updated for the last time in 2010. The creation of monographic units or consultations for the care of patients with IDP has allowed that the assistance provided by teams with specific training improve the levels of efficacy and efficiency in the care of these patients. In this paper, the knowledge of IDPs is deepened by reviewing the clinical histories of affected patients, to determine if the implementation of a monographic consultation on IDP has modified the clinical course and/or the management of these patients. In the total sample of 27 patients, we found a great variety of entities. The implementation of a monographic consultation on IDP has favored a greater precocity in the diagnosis, a greater number of diagnoses and a better control of its basic pathology. The warning signs established by the Jeffrey Modell Foundation (JMF) are obsolete and require an update that conforms to the new classification established by the IUIS in 2018.

Keywords: Primary immunodeficiency (PID), warning signs, monographic consultation, diagnosis.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Desarrollo del Sistema Inmune, Inmunonutrición, Inmunogenética e Inmunoambiente.

Índice

INTRODUCCIÓN	6
INMUNOLOGÍA BÁSICA	6
ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE	7
INMUNODEFICIENCIAS.....	7
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS.....	8
SIGNOS DE ALARMA DE LA FUNDACIÓN JEFFREY MODELL	10
ÚLTIMA CLASIFICACIÓN DE LA IUIS (2018)	12
I. INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN A LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL	21
II. INMUNODEFICIENCIA COMBINADA ASOCIADA A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS.....	23
III. DEFICIENCIA PREDOMINANTE DE ANTICUERPOS	25
IV. TRASTORNOS CON DISREGULACIÓN INMUNE.....	27
V. DEFECTOS CONGÉNITOS DEL FAGOCITO	29
VI. DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INTRÍNSECA E INNATA.....	30
VII. TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS.....	32
VIII. DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO	32
IX. FENOCOPIAS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS.....	33
OBJETIVO	34
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	34
MATERIAL Y MÉTODOS	35
RESULTADOS	35
I. INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS: 4 CASOS.....	35
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG): 3 CASOS.....	35
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA NO FILIADA: 1 CASO	38
II. INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS SINDRÓMICAS	38
ATAXIA-TELANGIECTASIA: 1 CASO	38
SÍNDROME ICF (INMUNODEFICIENCIA, INESTABILIDAD DE LA REGIÓN CENTROMÉRICA Y ANOMALÍAS FACIALES): 1 CASO.....	39
SÍNDROME DE DI GEORGE: 5 CASOS.....	40
SÍNDROME HIPER-IGE (SDE JOB): 2 CASOS	43
DISQUERATOSIS CONGÉNITA: 2 CASOS	44
DÉFICIT DE NEMO: 1 CASO	45
Caso 1	45
III. DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS	46
AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL X: 3 casos	46
DÉFICIT PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS POR ANEUPLOIDÍA 49,XXXXY: 1 CASO.....	47

IV: DISREGULACIÓN INMUNE	48
SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNE (ALPS): 1 caso	48
LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR: 1 CASO	49
V. DEFECTOS DEL FAGOCITO	49
DÉFICIT DE GATA2: 1 CASO	49
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA: 1 CASO	50
VII. TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS	52
ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA NO FILIADA.....	52
ANÁLISIS DE LOS CASOS	54
DISCUSIÓN.....	56
CONCLUSIONES	57
BIBLIOGRAFÍA	58
ANEXO I: PANEL GENÉTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (HOSPITAL 12 DE OCTUBRE, MADRID).....	61

INTRODUCCIÓN

INMUNOLOGÍA BÁSICA

El sistema inmunitario es un conjunto de mecanismos dedicado, entre otras funciones, a reconocer las sustancias extrañas del organismo, procesarlas y eliminarlas. Es un complejo entramado de células y agrupaciones de las mismas distribuidas por todo el organismo, así como proteínas sintetizadas por estas células (inmunoglobulinas, citoquinas...).

Todas las células del sistema inmunitario derivan de los precursores de la médula ósea y llegan a los tejidos a través de la sangre y los vasos linfáticos. Los linfocitos son las células principales en la respuesta a las infecciones. Los linfocitos B son los precursores de las células plasmáticas que producen las inmunoglobulinas (Ig). Existen cinco tipos de Igs (IgG, IgM, IgA, IgE e IgD) y cuentan con funciones diferentes. La inmunoglobulina G es la más abundante en sangre periférica y tejidos. La mayor parte de los anticuerpos contra las bacterias son de este tipo. La maduración y diferenciación de las células B precursoras de la médula ósea precisan la colaboración de los linfocitos T, especialmente de las citoquinas sintetizadas por estas células, a partir de la recepción del antígeno.

Los linfocitos T actúan contra las células infectadas por virus y gérmenes de vida intracelular (como por ejemplo el bacilo de Koch) y tejidos considerados como extraños (tumores, trasplantes...). Su activación, a partir del reconocimiento del antígeno que le presentan las células como los macrófagos, células dendríticas, etc. Da lugar a la síntesis de citoquinas, que son necesarias para la diferenciación en las distintas células T maduras. Los linfocitos T colaboradores (Th1) activan, mediante la síntesis de citocinas, la actividad citotóxica de los linfocitos CD8+, que así son capaces de eliminar las células infectadas o células tumorales. Otros linfocitos T son las células reguladoras (Treg).

La respuesta inmunitaria frente a las agresiones, especialmente las infecciones que entran en el organismo a través de los orificios corporales, las heridas de la piel, etc. Se inicia con el reconocimiento del agente extraño mediante los receptores presentes en las membranas celulares que a su vez transmiten la información al núcleo de la célula. Según el tipo de agresor y del receptor celular, darán lugar a la síntesis de Igs por las células plasmáticas, derivadas de los linfocitos B activados, así como la síntesis de citoquinas por los linfocitos T y las células fagocíticas. De este modo se activa la inflamación (respuesta innata) y, posteriormente, la actividad citotóxica (respuesta adaptativa y específica) para eliminar, por ejemplo, las células infectadas por virus, células tumorales, etc.

Las principales características de la respuesta inmunitaria frente a los patógenos (respuesta adaptativa) son su alta especificidad y la memoria inmunológica que permanece después de su activación. La respuesta innata está presente ya desde el nacimiento y no es específica, sino que reconoce un conjunto amplio de moléculas presentes en la membrana de los neutrófilos, macrófagos, etc. La respuesta innata es, por lo tanto, de acción rápida y la adaptativa precisa de la activación celular que se realiza en unos días.

La cantidad y calidad de la respuesta frente a los distintos antígenos depende de la naturaleza de los mismos (bacterias, virus o bacterias de vida intracelular...), reconocidos por distintos tipos celulares a través de sus receptores: a) específicos, como el receptor de las células T y B (TCR y BCR); b) los que reconocen patrones moleculares en las células de la respuesta innata (TLR) y otros. La síntesis de las diversas citocinas con distintas actividades son los principales

mecanismos reguladores, tanto de la inflamación como de la activación de los linfocitos T y B de la respuesta específica.

ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE

Los excesos, defectos o errores de la inmunidad causan enfermedades:

- Hipersensibilidad: Se trata de una respuesta exagerada del sistema inmune frente a antígenos extraños que son inofensivos para el ser humano.
- Autoinmunidad: Es una reacción inmunológica errónea y excesiva contra los antígenos propios.
- Inmunodeficiencia: Los defectos de uno o más componentes del sistema inmune que provocan una susceptibilidad anómala a infecciones y, en ocasiones, también a neoplasias, alergia y enfermedades autoinmunes.

INMUNODEFICIENCIAS

La integridad del sistema inmunitario es esencial para la defensa contra los microorganismos infecciosos y sus productos tóxicos y, por tanto, para la supervivencia de todos los sujetos. Los defectos de uno o más componentes del sistema inmunitario pueden llevar a trastornos graves y a menudo mortales, que se llaman en conjunto enfermedades por inmunodeficiencias. Estas enfermedades se clasifican ampliamente en dos grupos.

- Inmunodeficiencias congénitas o primarias: Defectos génicos que aumentan la propensión a las infecciones y que se manifiestan con frecuencia en la lactancia y la infancia, pero a veces en fases posteriores de la vida. Se calcula que en EE. UU. alrededor de 1 de cada 500 sujetos nace con un defecto en algún componente del sistema inmunitario, aunque solo una pequeña proporción se afecta lo suficiente como para sufrir complicaciones peligrosas para la vida.
- Inmunodeficiencias adquiridas o secundarias: No son hereditarias, sino que aparecen como consecuencia de la malnutrición, el cáncer diseminado, el tratamiento con fármacos inmunosupresores o la infección de las células del sistema inmunitario, sobre todo por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el microorganismo etiológico del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Todas las inmunodeficiencias -tanto primarias como secundarias- tienen una serie de generalidades en común:

- La principal consecuencia de la inmunodeficiencia es una mayor propensión a la **infección**. La naturaleza de la infección en un paciente en particular depende en gran medida del componente del sistema inmunitario que sea defectuoso.
 - La deficiencia de la inmunidad humoral da lugar habitualmente a una mayor propensión a la infección por bacterias encapsuladas y formadoras de pus y por algunos virus
 - Los defectos en la inmunidad celular llevan a la infección por virus y otros microbios intracelulares.
 - Las deficiencias combinadas de las inmunidades humoral y celular hacen a los pacientes proclives a infecciones provocadas por todas las clases de microorganismos.

Los pacientes con inmunodeficiencias, especialmente aquellos con defectos en la inmunidad celular, acuden a menudo con infecciones por microbios con los que las personas sanas se encuentran con frecuencia, pero eliminan con eficacia; de tales infecciones se dice que son oportunistas. Los defectos en la inmunidad innata pueden dar lugar a diferentes categorías de infecciones microbianas, dependiendo de la vía o del tipo celular afectado. Las deficiencias del complemento, por ejemplo, imitan a las deficiencias de anticuerpos en su presentación clínica, mientras que las deficiencias de linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) dan lugar sobre todo a infecciones víricas recurrentes. Hay cada vez más pruebas de que los adultos con infecciones recurrentes o graves albergan variantes patogénicas en los genes que regulan la función inmunitaria. La disponibilidad de métodos nuevos rápidos y eficientes de secuenciación del ADN ha potenciado de forma exponencial la capacidad de identificar loci génicos específicos que, cuando mutan, confieren proclividad a las infecciones provocadas por microorganismos patógenos.

- Los pacientes con inmunodeficiencias también son proclives a ciertos tipos de **cáncer**. Muchos de estos cánceres parecen causados por virus oncogénicos, como el virus de Epstein Barr y el del papiloma humano. Se observa más a menudo una mayor incidencia de cáncer en las inmunodeficiencias por linfocitos T, porque, como se expuso en el capítulo 18, los linfocitos T desempeñan una función importante en la vigilancia contra los tumores oncogénicos.
- Ciertas inmunodeficiencias se asocian, paradójicamente, a una mayor incidencia de **autoinmunidad**. El mecanismo de esta asociación no es del todo conocido.
- La inmunodeficiencia puede deberse a defectos en el desarrollo o activación del linfocito o a defectos en los mecanismos efectores de las inmunidades innata y adaptativa. Las enfermedades producidas por inmunodeficiencia tienen manifestaciones clínicas anatomopatológicas heterogéneas, en parte debido a que diferentes enfermedades afectan a diferentes componentes del sistema inmunitario.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de aproximadamente 300 enfermedades de origen genético que resultan de un anormal funcionamiento del sistema inmune. La deficiencia -cuantitativa o funcional- puede asentar en cualquiera de los componentes efectores de dicho sistema: linfocito T, linfocito B, linfocito NK (*natural killer*), sistema fagocítico (neutrófilos, monocitos, histiocitos, células dendríticas, etc.) o proteínas del sistema complemento.

La deficiencia puede ser puramente cuantitativa, funcional o una combinación de las dos previas. La gran mayoría de ellas tiene su origen en un defecto monogénico -se calculan unos 250 genes involucrados aproximadamente. Individualmente son enfermedades poco frecuentes, pero globalmente su incidencia se calcula en 1/2.500-5.000 nacimientos (excluyendo el déficit de IgA, que es asintomático en la mayoría de casos). Ello origina una 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.

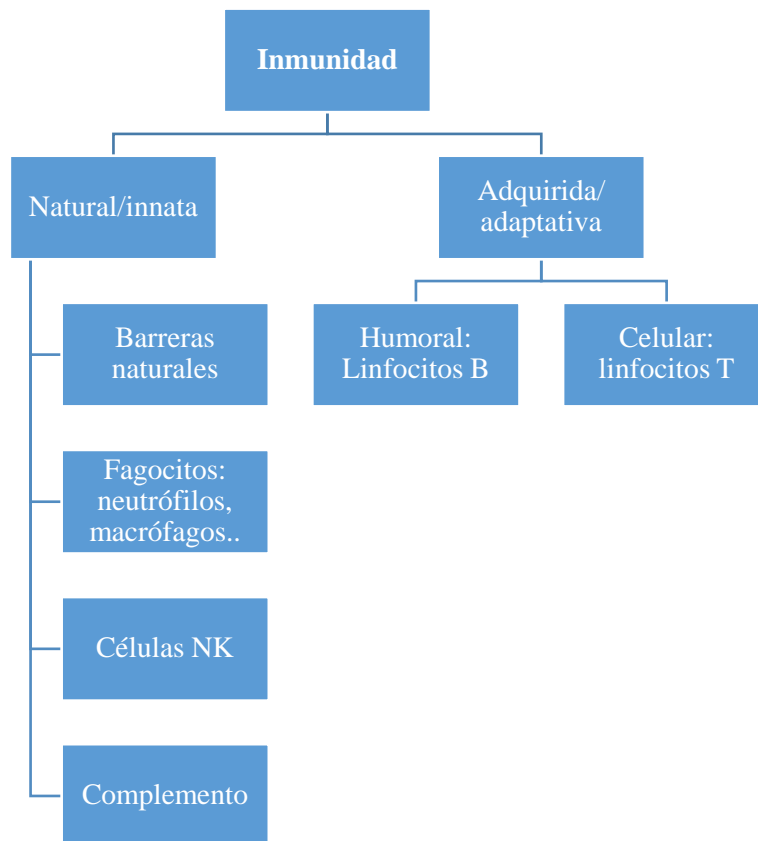


Figura 1: Representación esquemática de los componentes del sistema inmune.

Siendo pues importante la prevalencia de las IDP, el desconocimiento de las mismas por los profesionales lleva frecuentemente a infradiagnóstico o a un retraso del diagnóstico, con morbilidad significativa e importante impacto social y económico, 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.

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

En diferentes inmunodeficiencias congénitas, la alteración causal puede estar en componentes del sistema innato, en diferentes estadios del desarrollo del linfocito o en las respuestas de los linfocitos maduros al estímulo antigénico.

Las alteraciones hereditarias que afectan a la inmunidad innata suelen afectar a la vía del complemento o a los fagocitos. Las alteraciones en el desarrollo del linfocito pueden deberse a mutaciones en genes que codifican enzimas, adaptadores, proteínas de transporte y factores de transcripción.

Las alteraciones en el desarrollo y la función del linfocito B dan lugar a una producción deficiente de anticuerpos y se diagnostican por una reducción en las concentraciones séricas de inmunoglobulinas (Igs), respuestas defectuosas de anticuerpos a la vacunación y, en algunos

casos, un número reducido de linfocitos B en la circulación o en los tejidos linfáticos o por la falta de células plasmáticas en los tejidos. Las alteraciones en la maduración y función del linfocito T llevan a una inmunidad celular defectuosa y pueden dar lugar también a una menor producción de anticuerpos dependientes del linfocito T. Las inmunodeficiencias primarias del linfocito T se diagnostican por un número reducido de linfocitos T en la sangre periférica, bajas respuestas proliferativas de linfocitos sanguíneos a los activadores policlonales del linfocito T, como la fitohemaglutinina y reacciones cutáneas deficientes de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) frente a antígenos microbianos ubicuos, como antígenos de *Cándida*. Los defectos en las inmunidades humoral y celular se clasifican como inmunodeficiencias combinadas graves (*IDCG* o *SCID* en inglés).

SIGNOS DE ALARMA DE LA FUNDACIÓN JEFFREY MODELL

La *Jeffrey Modell Foundation* (JMF) es una organización internacional sin ánimo de lucro dedicada a ayudar a individuos afectados o a familiares de pacientes con inmunodeficiencias primarias. La fundación es activa en cuatro áreas: investigación, formación para profesionales de la salud y pacientes, soporte a pacientes y familiares; concienciación pública acerca de las inmunodeficiencias primarias. La fundación proporciona ayudas económicas para investigación tanto en personal como en instalaciones de laboratorio, además de financiar simposios en los EE.UU., Canadá y Europa, además de seminarios, mesas redondas y otros tipos de actividades formativas para profesionales de la salud; ofrece publicaciones tanto a la comunidad médica como a gente no relacionada con el ámbito sanitario; ofrece ayudas a individuos afectados de inmunodeficiencias primarias para que puedan ser atendidos en uno de los centros con departamento de inmunología clínica. Además, la JMF promueve numerosas campañas para concienciar a la población general de la existencia e importancia del diagnóstico y tratamientos precoces en las inmunodeficiencias primarias, y proporciona ayuda judicial a pacientes y familiares en caso de necesitarlos.

En el año 1990, puso en marcha su primer proyecto: desarrollar una lista con los “10 signos de alarma de las inmunodeficiencias primarias” en colaboración con la Cruz Roja de los EE.UU. y la junta asesora médica. Desde entonces, este listado de signos de alarma ha sido traducido a más de cincuenta idiomas y ha sido distribuida por todo el mundo. En el año 2010, estos signos de alarma fueron renovados y actualizados conforme se amplía el conocimiento acerca de estos trastornos. A día de hoy, la mayoría de sociedades y asociaciones de inmunología nacionales e internacionales utilizan este listado de signos de alarma o una modificación de éstos.

10 Señales de Peligro de la Inmunodeficiencia Primaria

La inmunodeficiencia primaria (Primary Immunodeficiency, PI) hace que los niños y los adultos tengan infecciones que reaparecen con frecuencia y que son inusualmente difíciles de curar. 1:500 personas están afectadas por una de las inmunodeficiencias primarias conocidas. Si usted o alguien a quien usted conoce está afectado por dos o más de las siguientes señales de peligro, hable con un médico acerca de la posible presencia de la inmunodeficiencia primaria subyacente.
























<p>1</p>  <p>Cuatro o más infecciones de oídos nuevas en un año.</p>	<p>2</p>  <p>Dos o más infecciones de senos paranasales graves en un año.</p>	<p>3</p>  <p>Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto.</p>
<p>4</p>  <p>Dos neumonías o más en un año.</p>	<p>5</p>  <p>Dificultad de un bebé o niño pequeño para aumentar de peso y crecer normalmente.</p>	<p>6</p>  <p>Abscesos en órganos o abscesos cutáneos profundos recurrentes.</p>
<p>7</p>  <p>Aftas persistentes en la boca o infecciones micóticas en la piel.</p>	<p>8</p>  <p>Necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones.</p>	<p>9</p>  <p>Dos infecciones profundas o más, incluida la septicemia.</p>
<p>10</p>  <p>Antecedentes familiares de PI.</p>	<p>Presentado como servicio público por:</p> <div>  Jeffrey Modell Foundation Caring PI. Worldwide.  El financiamiento fue posible en parte gracias de un subsidio de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) de Estados Unidos. </div> <div>     </div> <div>        </div> <p>Estas señales de peligro fueron presentadas por el Comité de Asesoramiento Médico de la Fundación Jeffrey Modell. Se recomienda enfáticamente la consulta a especialistas de inmunodeficiencia primaria. © 2016 Jeffrey Modell Foundation. Para obtener más información o remisiones, comuníquese con la Fundación Jeffrey Modell. info4pi.org</p>	

Figura 2: Representación gráfica de los signos de alarma de IDP de la JMF

ÚLTIMA CLASIFICACIÓN DE LA IUIS (2018)

A día de hoy se han descrito unos 330 trastornos de inmunodeficiencia primaria distintos con 320 defectos genéticos diferentes enumerados. Consideradas durante mucho tiempo como enfermedades raras, estudios recientes tienden a mostrar que son más comunes de lo que generalmente se cree, aunque solo sea por su número cada vez mayor. El comité de expertos en Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) propuso una clasificación desde 1999, con el objetivo de facilitar la investigación y estudios comparativos en todo el mundo. Como el número de trastornos está aumentando rápidamente, sobre todo desde el advenimiento de la secuenciación de próxima generación, esta clasificación requiere una revisión permanente, de hecho, se actualiza cada dos años para incluir nuevos trastornos o genes causantes de enfermedades. Actualmente esta clasificación (2018) está organizada en 9 grupos:

1. Déficits combinados de inmunidad celular y humoral
2. Déficits combinados con características/síndromes asociados
3. Déficits de la producción de anticuerpos
4. Déficits de la regulación de la respuesta inmune
5. Déficits de fagocitos
6. Déficits de la inmunidad innata
7. Enfermedades autoinflamatorias
8. Déficits de complemento
9. Fenocopias de IDP

Cada grupo aglutina trastornos que comparten una patogénesis determinada. A continuación se expone la representación esquemática de los diferentes trastornos inmunes primarios:

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity.
(a) Severe combined immunodeficiencies SCID, defined by CD3 T cell lymphopenia*.

CD19 NL : SCID T- B+		CD19 ↓ : SCID T-B-													
SCID T-B+NK-	SCID T-B+NK+	SCID T-B-NK-	SCID T-B-NK+												
<p>XL, CD 132- yc deficiency. IL2RG</p> <p>AR, CD 132+ JAK-3 def. JAK3</p>	<p>IL7Rα . IL7R</p> <p>No γ/δ T cells: CD36. CD3D CD3ε. CD3E CD3ζ. CD247</p> <p>NI γ/δ T cells : CD45 def. PTPRC</p>	<p>Coronin-1A def. CORO1A</p> <p>Detectable thymus</p> <p>Winged helix def. FOXN1.</p> <p>Severe infections; abnormal thymic epithelium; congenital alopecia, nail dystrophy, neural tube defect.</p>	<p>ADA def . ADA</p> <p>Chondrosternal dysplasia, deafness, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects</p> <p>Reticular dysgenesis. AK2</p> <p>Granulocytopenia, Thrombocytopenia deafness.</p>			Microcephaly ?				Yes	No			- With facial dysmorphism: DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def. NHEJ1. Radiation sensitive - Without facial dysmorphism: DNA PKcs def. PRKDC Radiosensitivity	RAG 1/2 def. (RAG1/ RAG2) DCLRE1C def. DCLRE1C (ARTEMIS). Radiosensibi- lity
		Microcephaly ?													
		Yes	No												
		- With facial dysmorphism: DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def. NHEJ1. Radiation sensitive - Without facial dysmorphism: DNA PKcs def. PRKDC Radiosensitivity	RAG 1/2 def. (RAG1/ RAG2) DCLRE1C def. DCLRE1C (ARTEMIS). Radiosensibi- lity												

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity
(b) Combined Immunodeficiencies Generally Less Profound than Severe Combined Immunodeficiency

Low CD4: MHCII Expression ?	Low CD8	Low Bc:	Ig : often NL	Ig Low	Normal Ig but Poor Specific Antibody response
<p>Absent :</p> <p>MHC-II def. RFXANK, CIITA, RFX5, RFXAP</p> <p>Diarrhea, respiratory infections, liver/biliary tract disease</p>	<p>Present:</p> <p>XL MAGT1 def. MAGT1.</p> <p>AR, LCK def. LCK.</p> <p>Immune dysregulation, autoimmunity. Low Treg, restricted T cell repertoire, poor TCR signaling;</p> <p>AD :UNC119 def. UNC119</p>	<p>DOCK8 def. DOCK8. Severe Eczema. Cutaneous viral and staphylococcal infections; severe atopy; cancer ,diathesis. High IgE, Low IgM, eosinophilia. Low NK with poor function. Low CD27+ memory Bc Poor peripheral Bc tolerance.</p> <p>MST1 def. STK4. Intermittent neutropenia; bacterial, viral (HPV), candidal infections; EBV lymphoproliferation; autoimmune cytopenias; lymphoma; congenital heart disease. Low T and B. High Ig. Low terminal differentiated effector memory cells, low naive Tc, poor proliferation.</p> <p>IL21 def. IL21. Severe early onset colitis. Low IgG. Tc : NL / low function.</p> <p>NIK def. MAP3K14. Bacterial, viral and Cryptosporidium infections. Low NK and Ig levels. Low switched memory Bc. Tc :Ag poor proliferation</p> <p>Moesin def. MSN. XL. Recurrent infections with bacteria, varicella; neutropenia. Low Ig over time. Tc: defective migration, proliferation.</p>	<p>CD3γ def. CD3G TCR low.</p> <p>RHOH def. RHOH. HPV infection, lung granulomas, molluscum contagiosum, lymphoma. Low naive T cells, restricted repertoire, poor proliferation to CD3.</p> <p>TCRα def. TRAC. Recurrent viral, bacterial, fungal infections; immune dysregulation and autoimmunity; diarrhea. Absent TCRαβ; all Tc are γδ; poor proliferation.</p> <p>BCL11B deficiency. BCL11B. AD. Congenital abnormalities: neonatal teeth, dysmorphic facies; absent corpus callosum; neurocognitive deficits. Tc : Low, poor proliferation.</p> <p>OX40 def. OX40. Kaposi's sarcoma, impaired immunity to HIV8. Low memory Bc. Tc : low Ag specific memory CD4+.</p> <p>LAT def . LAT. Adenopathy, splenomegaly, autoimmunity. High Ig . T and B : NL to low</p>	<p>DOCK2 def. DOCK2. Low Tc; NL NK but defective function. Poor interferon responses in hematopoietic and non-hematopoietic cells. IgG NL or low; poor antibody responses.</p> <p>CARD11 deficiency (LOF). CARD11. Pneumocystis jirovecii pneumonia, bacterial & viral infections. Ig: Absent/low. Tc: NL number, poor proliferation</p> <p>BCL10 def. BCL10. Recurrent bacterial and viral infections, candidiasis, gastroenteritis. Low memory T and Treg cells, poor Ag and anti-CD3 prolif. Decreased memory and switched Bc</p> <p>IKBKB def. IKBKB. Recurrent bacterial, viral and fungal infections. Opportunistic infections. Bc : poor functions. absent Treg and γδ T cells; impaired TCR activation.</p> <p>ICOS def. ICOS. Autoimmunity, gastroenteritis, granulomas (CVID).</p> <p>TFRC deficiency. TFRC. Neutropenia, thrombocytopenia. Bc: NI number, low memory Bc. Tc: NI number, poor proliferation .</p> <p>RelB deficiency. RELB. Tc: poor diversity, poor function</p> <p>CD40 ligand def. (CD154). XL, CD40LG. or CD40 def. AR, CD40. Opportunistic infections, biliary tract and liver disease, Cryptosporidium, HIGM. Neutropenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia, IgM normal or high, other Ig isotypes low. Bc: sIgM*, IgD* cells present, absent sIgG*, IgA* and IgE* cells. Tc: NL to low.</p>	<p>IL21R def. IL21R. Recurrent infections; Pneumocystis, Cryptosporidium. Tc: low cytokine production; poor antigen proliferation.</p> <p>MALT1 def. MALT1. Bacterial, fungal and viral infections. Impaired Tc proliferation and antibody response</p>
<p>CD8 def . CD8A</p> <p>Maybe asymptomatic. CD8 Absent.</p>					
<p>NI MHC I on lymphocytes.</p> <p>ZAP-70 def. ZAP70 May have immune dysregulation, autoimmunity. NI Ig. CD4: Low fonction</p>					
<p>Absent MHC I on lymphocytes.</p> <p>MHC-I def .</p> <p>TAP2, TAP1 or TAPBP</p> <p>Vasculitis, pyoderma gangrenosum. NI Ig.</p> <p>B2M</p> <p>Sinopulmonary infections, cutaneous granulomas. NI Ig. Hypoprotidemia. Absent β2m associated proteins MHC-I, CD1a, CD1b, CD1c.</p>					

Ila. CID with associated or syndromic features

Congenital thrombocytopenia	DNA Repair Defects other than those listed in Table1: Karyotype	Immuno- osseous dysplasias	Thymic Defects with Additional Congenital Anomalies
<p>XL: Wiskott Aldrich Sd. WAS (LOF). XL thrombocytopenia is a mild form of WAS. Recurrent bacterial and viral infections; bloody diarrhea; eczema; lymphoma; autoimmune disease; IgA nephropathy; vasculitis. Small platelets; Decreased IgM. Low antibody to polysaccharides; often increased IgA and IgE. NI Bc. Tc: Progressive decrease in numbers; Low Tc responses to anti-CD3.</p> <p>AR: WIP deficiency. WIPF1. Recurrent bacterial and viral infections; eczema; bloody diarrhea. WAS protein absent. +/- small platelets; increased IgE. Bc: NI to low. Tc: Reduced; defective lymphocyte responses to anti-CD3.</p> <p>AR: ARPC1B deficiency. ARPC1B. Recurrent invasive infections, colitis, vasculitis. Mild thrombocytopenia, normal sized platelets; autoantibodies (ANA, ANCA); eosinophilia; defective Arp2/3, filament branching. High IgA and IgE.</p>		<p>Cartilage Hair Hypoplasia. RMRP. Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis, sparse hair, bone marrow failure; autoimmunity; susceptibility to lymphoma and other cancers; impaired spermatogenesis; neuronal dysplasia of the intestine. Ig: Normal or reduced. Tc: Varies from severely decreased (SCID) to normal; impaired lymphocyte proliferation.</p> <p>Schimke sd. SMARCA1 Short stature, spondylo-epiphyseal dysplasia, IUGR; nephropathy; bacterial, viral, fungal infections; may present as SCID; bone marrow failure. Tc: Decreased.</p> <p>MYSM1 deficiency. MYSM1. Short stature, congenital bone marrow failure, myelodysplasia, skeletal anomalies; cataracts; developmental delay. Affects granulocytes. Bc: immature. Tc: lymphopenia, reduced naïve Tc. Hypogammaglobulinemia.</p> <p>MOPD1 Deficiency. RNU4ATAC. Recurrent bacterial infections, lymphadenopathy, spondyloepiphyseal dysplasia, IUGR, retinal dystrophy, facial dysmorphism; +/- microcephaly. Ig: NL specific antibodies variably decreased.</p> <p>EXTL3 Deficiency. EXTL3. Platyospondyly, kyphosis, variable skeletal dysplasias, developmental delay Ig: variably decreased. Tc: reduced.</p>	<p>AD. Hypoparathyroidism, conotruncal cardiac malformation, velopalatal insufficiency, facial dysmorphism, intellectual disability. Ig: Normal or decreased. Tc: Decreased or NI.</p> <p>DiGeorge/velocardiofacial Sd. Chr22q11.2 deletion Sd. 22q11.2DS. TBX1 deficiency. TBX1 + Renal disease, deafness. Chromosome 10p13-p14 deletion Syndrome. 10p13-p14DS.</p> <p>AD. CHARGE sd. CHD7, SEMA3E. Coloboma, heart anomaly, choanal atresia, intellectual disability, genital and ear anomalies; CNS malformation; some are SCID-like and have low TRECs. Ig: Normal or decreased. Tc: Decreased or normal; response to PHA may be decreased</p>
<p>Ataxia telangiectasia. ATM. Ataxia; telangiectasia; pulmonary infections; lymphoreticular and other malignancies; increased α-fetoprotein; increased radiosensitivity, chromosomal instability and translocations. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Tc: Progressive decrease, abnormal proliferation to Mitogens.</p> <p>Nijmegen breakage sd. NBS1. Microcephaly; bird-like face; lymphomas; solid tumors; increased radiosensitivity; chromosomal instability. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Bc: Variably reduced. Tc: progressive decrease.</p> <p>Bloom sd. BLM. Short stature; bird like face; sun-sensitive erythema; marrow failure; leukemia; lymphoma; chromosomal instability. Low Ig.</p> <p>PMS2 def. PMS2. Café-au-lait spots; lymphoma, colorectal carcinoma, brain tumors. HIGM and abnormal antibody responses. Reduced Bc, switched and non-switched.</p> <p>Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies. ICF1. DNMT3B; ICF2. ZBTB24; ICF3. CDCA7; ICF4. HELLS. Facial dysmorphism; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; malignancies. Cytopenias; multiradial configurations of chromosomes 1,9,16; no DNA breaks. Ig: Hypogammaglobulinemia; Tc and Bc: decreased or NI.</p> <p>MCM4 def. MCM4. Viral infections: EBV, HSV, VZV. Short stature. Bc lymphoma; Adrenal failure; NKc low number and function.</p> <p>RNF168 def. RNF168. Short stature; mild defect of motor control to ataxia; normal intelligence to learning difficulties; mild facial dysmorphism to microcephaly; increased radiosensitivity (= Riddle Sd). Low IgG or IgA.</p> <p>POLE1 (Polymerase ϵ subunit 1) deficiency. POLE1. Recurrent respiratory infections; meningitis; facial dysmorphism, livido, short stature (FILS syndrome). Low IgM, lack of antibody to PPS. Low memory Bc. Decreased Tc proliferation.</p> <p>POLE2 (Polymerase ϵ subunit 2) deficiency. POLE2. Recurrent infection, systemic BCG infections, autoimmunity (type 1 diabetes, hypothyroidism), facial dysmorphism; Low Ig; Very low Bc. Lymphopenia, lack of TRECs, absent proliferation of antigens.</p> <p>NSMCE3 deficiency. NSMCE3. Severe lung disease (possibly viral); thymic hypoplasia. Chromosomal breakage; radiation sensitivity. Ig: Decreased Ab responses to PPS, normal IgG, IgA, elevated IgM. Tc: Number decreased, poor response to mitogens and antigens.</p> <p>ERCC6L2 (Hebo deficiency). ERCC6L2. Facial dysmorphism; microcephaly, bone marrow failure. Low Bc, NI Ig. Lymphopenia.</p> <p>Ligase I deficiency. LIG1. Recurrent respiratory infections; growth retardation; sun sensitivity; lymphoma; radiation sensitivity. Low IgA and IgG. Reduced antibody responses. Lymphopenia, decreased mitogen response.</p> <p>GIN51 def. GIN51. IUGR. Neutropenia, NK cells very low. Tc: and Bc low or normal. High IgA, Low IgG and IgM.</p>			

Iib. CID with associated or syndromic features

Hyper-IgE syndromes (HIES)	Dyskeratosis congenita (DKC) Myelodysplasia, defective telomere maintenance Exclude other causes: Fanconi anemia, Blackfan-Diamond	Defects of Vitamin B12 and Folate Metabolism:	Anhidrotic Ectodermodyplasia with ID	Others
<p>AD-HIES (Job sd). STAT3, LOF. Distinctive facial features (broad nasal bridge); bacterial infections (boils and pulmonary abscesses, pneumatoceles) due to <i>S. aureus</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Pneumocystis jirovecii</i>; eczema; mucocutaneous candidiasis; hyperextensible joints, osteoporosis and bone fractures, scoliosis, retention of primary teeth; aneurysm formation Ig: Elevated IgE; specific antibody production decreased. Bc: Normal; reduced switched and non-switched memory Bc. BAFF expression increased. Tc: NI overall; Th-17 and T-follicular helper cells decreased.</p> <p>Comel Netherton sd. SPINK5. Congenital ichthyosis, bamboo hair; atopic diathesis; increased bacterial infections. Elevated IgE and IgA; Other Ig: variably decreased. Bc: Switched and non-switched Bc are reduced.</p> <p>PGM3 deficiency. PGM3. Severe atopy; autoimmunity; Immuno-osseous dysplasias. Recurrent pneumonia, recurrent skin abscesses, bacterial and viral infections; cognitive impairment; hypomyelination. Ig: NI or elevated. Elevated IgE; eosinophilia. Reduced B and memory Bc. CD8 and CD4 Tc may be decreased.</p>	<p>Dyskeratosis congenita. IUGR, microcephaly, nail dystrophy, sparse scalp hair and eyelashes; poikiloderma or abnormal skin pigmentation; palmar hyperkeratosis; premalignant oral leukoplakia; pancytopenia; +/- recurrent infections. A severe phenotype with developmental delay and cerebellar hypoplasia known as Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome (HHS) may occur in some patients. Ig and Bc: variable.</p> <p>DKC1: XL, Bc and Tc: Progressive decrease.</p> <p>NOLA2 (NHP2), NOLA3 (NOP10): AR, Tc: Decreased. RTKL1: AD/AR, Tc: Decreased. TERC, TINF2: AD, Tc: variable. TERT, TPP1: AD/AR, Tc: variable. DCLRE1B/SNMI/APOLLO, PARN, WRAP53: AR, Tc: variable.</p> <p>COATS plus Sd. Intracranial calcification, abnormal telomeres, IUGR, gastrointestinal hemorrhage due to vascular ectasia, hypocellular bone marrow, pancytopenia</p> <p>STN1: premature aging.</p> <p>CTCF: sparse graying hair, dystrophic nails, osteopenia, retinal telangiectasia</p> <p>SAMD9. AD. SAMD9 (GOF): IUGR with gonadal abnormalities, adrenal failure, MDS with chromosome 7 aberrations, predisposition to infections, enteropathy, absent spleen</p> <p>SAMD9L. AD. SAMD9L (GOF): Cytopenia, predisposition to MDS with chromosome 7 aberrations and progressive cerebellar dysfunction</p>	<p>Megaloblastic anemia, Ig: decreased.</p> <p>Transcobalamin 2 deficiency. TCN2. pancytopenia, if untreated for prolonged periods results in intellectual disability.</p> <p>Deficiency causing hereditary folate malabsorption. SLC46A1. if untreated for prolonged periods results in intellectual disability</p> <p>Methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase 1 deficiency. MTHFD1. Recurrent bacterial infection, <i>Pneumocystis jirovecii</i>, neutropenia, seizures, intellectual disability, folate-responsive, poor antibody responses to conjugated polysaccharide antigens. Low Bc.</p>	<p>Anhidrotic ectodermal dysplasia, various infections (bacteria, mycobacteria, viruses and fungi), colitis, variable defects of skin, hair and teeth.</p> <p>NEMO deficiency. IKBKG (NEMO). XL, monocyte dysfunction. Ig decreased, some with elevated IgA, IgM, poor specific antibody responses, absent antibody to polysaccharide antigens. Bc: NI, Low memory and isotype switched Bc. Tc: NI/decreased, TCR activation impaired.</p> <p>EDA-ID due to IKBA GOF mutation, NFKBIA (IKBA). AD Tc and monocyte dysfunction. Decreased IgG and IgA, elevated IgM, poor specific antibody responses, absent antibody to polysaccharide antigens. Normal Bc numbers, impaired BCR activation, low memory and isotype switched Bc. Normal total Tc, TCR activation impaired.</p>	<p>Purine nucleoside phosphorylase deficiency. PNP. Autoimmune hemolytic anemia, neurological impairment. Hypouricemia. Ig: NI/Low. Bc: NI. Tc: Progressive decrease</p> <p>ID with multiple intestinal atresias. TTC7A. Bacterial (sepsis), fungal, viral infections, multiple intestinal atresias, often with intrauterine polyhydramnios and early demise, some with SCID phenotype. Markedly decreased IgG, IgM, IgA. Bc: NI/Low. Tc: Variable/absent, low TRECs.</p> <p>Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency (VODI). SP110. Hepatic veno-occlusive disease, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, CMV, candida, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, cerebellar leukodystrophy. Decreased IgG, IgA, IgM, absent germinal centers and tissue plasma cells. Decreased memory Bc. Decreased memory Tc.</p> <p>Vici syndrome. EPGS. Agenesis of the corpus callosum, cataracts, cardiomyopathy, skin hypopigmentation, intellectual disability, microcephaly, CMC. Ig: Decreased IgG2. Bc: Defective. Profound depletion of CD4+ cells.</p> <p>Bacterial infections, autoinflammation, omylopectinosis. Bc: NI, decreased memory Bc.</p> <p>HOIL1 deficiency. HOIL1 (RBCK1). Poor antibody responses to polysaccharides.</p> <p>HOIP deficiency. HOIP1 (RNF31). Lymphangiectasia. Ig: decreased.</p> <p>Calcium Channel Defects. Autoimmunity, EDA, non-progressive myopathy. Ig and Bc: NI. Tc: Normal, defective TCR mediated activation. ORAI-1 deficiency. ORAI1. STIM1 deficiency. STIM1</p>
	<p>Hennekam-lymphangiectasia-lymphedema syndrome. CCBE1. Lymphangiectasia and lymphedema with facial abnormalities and other dysmorphic features. Ig: decreased. Bc and Tc: Variable.</p> <p>STAT5b deficiency. STAT5B. Growth-hormone insensitive dwarfism, dysmorphic features, eczema, lymphocytic interstitial pneumonitis, autoimmunity.</p> <p>Kabuki Sd. Typical facial abnormalities, cleft or high arched palate, skeletal abnormalities, short stature, intellectual disability, congenital heart defects, recurrent infections (otitis media, pneumonia) in 50% of patients. Autoimmunity may be present. Low IgA and occasionally low IgG. KMT2D (MLL2): AD. KDM6A: XL.</p>			

III. Predominantly Antibody deficiencies, a: Hypogammaglobulinemia		
Serum Immunoglobulin Assays : IgG, IgA, IgM, IgE		
<p align="center">IgG, IgA and/or IgM ↓ ↓</p> <p align="center">Exclude second causes: drugs [Hx], myeloma [bone marrow], lymphoma. Ig loss (not hypo-IgM) in urine, gastro-intestinal or skin.</p> <p align="center">→ B Lymphocyte (CD19+) enumeration (CMF)</p>		
B absent	B >1 %	
<p>Severe bacterial infection. All Ig isotypes decreased.</p> <p>X-Linked Agammaglobulinemia. BTK. Some patients have detectable Ig. ProBc: NI</p> <p>AR : μ heavy chain Def.IGHM Igα def. CD79A, Igβ def. CD79B BLNK def. BLNK, A5 def. IGLL1 ProBc: NI</p> <p>PI3KR1 def. PI3KR1. ProBc: Decreased</p> <p>AD E47 transcription factor def. TCF3.</p>	<p>Commun Variable Immunodeficiency Phenotype</p> <p>CVID with no gene defect specified. Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease</p> <p>AD. Severe bacterial infections; EBV susceptibility. PIK3CD mutation (GOF). PIK3CD GOF. Decreased pro-Bc. PIK3R1 deficiency (LOF). PIK3CD. Pro-Bc present and low memory Bc.</p> <p>PTEN Deficiency (LOF). PTEN. AD. Lymphoproliferation, Autoimmunity.</p>	<p>CD19 deficiency. CD19. Recurrent infections, may have glomerulonephritis.</p> <p>CD20 deficiency. CD20. Recurrent infections. Low IgG, NI or elevated IgM and IgA.</p> <p>CD21 deficiency. Recurrent infections. Low IgG, impaired anti-pneumococcal response.</p> <p>TRNT1 deficiency. TRNT1. Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay. B cell deficiency and hypogammagl.</p> <p>NFKB1 deficiency. NFKB1. AD. Recurrent sinopulmonary infections, COPD, EBV proliferation, autoimmunity, autoinflammation. Ig normal or low, Bc low or normal, low memory Bc.</p> <p>NFKB2 deficiency. NFKB2. AD. Recurrent sinopulmonary infections, alopecia and endocrinopathies (ie, central adrenal insufficiency). Low Bc.</p> <p>IKAROS deficiency. IKZF1. AD. Recurrent sinopulmonary infections. Low or normal Bc potentially reducing levels with age.</p> <p>ATP6AP1 deficiency. ATP6AP1. XL. Hepatopathy, leukopenia, low copper. Leukopenia and hypogammagl.</p>
CD81 deficiency. CD81. Recurrent infections, may have glomerulonephritis.		
TACI deficiency. TNFRSF13B (TACI). AD or AR. Variable clinical expression		
BAFF receptor deficiency. TNFRSF13C (BAFF-R). Variable clinical expression. Low IgG and IgM.		
TWEAK deficiency. TWEAK (TNFSF12). AD. Pneumonia, bacterial infections, warts, thrombocytopenia. Neutropenia. Low IgM and A, lack of anti-pneumococcal antibody.		
Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency (MOGS). MOGS (GCS1). Bacterial and viral infections, severe neurologic disease, also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb). Severe hypogammagl.		
TTC37 deficiency. TTC37. Recurrent bacterial and viral infections, Abnormal hair findings: trichorrhexis nodosa. Poor antibody response to pneumococcal vaccine.		
IRF2BP2 deficiency. IRF2BP2. Recurrent infections, possible autoimmunity and inflammatory disease. Hypogammaglobulinemia, absent IgA.		

III. Predominantly Antibody deficiencies. b: Other Antibody deficiencies		
Serum Immunoglobulin Assays : IgG, IgA, IgM, IgE		
Severe Reduction in Serum IgG and IgA with NI/elevated IgM and Normal Numbers of Bc : Hyper IgM Syndromes	Isotype, Light Chain, or Functional Deficiencies with Generally NI Numbers of Bc	High Bc numbers due to constitutive NF-κB activation
AID deficiency. AICDA. Bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers.	Selective IgA deficiency. Unknown. Bacterial infections, autoimmunity mildly increased. Very low to absent IgA with other isotypes normal, normal subclasses and specific antibodies.	CARD11 GOF. CARD11. AD. BENTA syndrome
UNG deficiency. UNG. Enlarged lymph nodes and germinal centers.	Transient hypogammaglobulinemia of infancy. Unknown. Usually not associated with significant infections, normal ability to produce antibodies to vaccine antigens. IgG and IgA decreased.	Splenomegaly, lymphadenopathy, poor vaccine responses.
INO80. INO80. Severe bacterial infections.	IgG subclass deficiency with IgA deficiency. Unknown. Recurrent bacterial infections. Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass.	
MSH6. MSH6. Family or personal history of cancer. Variable IgG, defects, increased IgM in some, NI Bc, low switched memory Bc.	Isolated IgG subclass deficiency. Unknown. Usually asymptomatic, a minority may have poor antibody response to specific antigens and recurrent viral/bacterial infections. Reduction in one or more IgG subclass.	
	Specific antibody deficiency with normal Ig levels and normal B cells. Unknown. Reduced ability to produce antibodies to specific antigens. Ig: NI.	
	Ig heavy chain mutations and deletions. Mutation or chromosomal deletion at 14q32. May be asymptomatic. One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent.	
	Kappa chain deficiency. IGKC. Asymptomatic. All immunoglobulins have lambda light chain.	
	Selective IgM deficiency. Unknown. Pneumococcal / bacterial infections. Absent serum IgM.	

IV. Diseases of immune dysregulation. a : Hemophagocytic Lymphohistiocytosis HLH & EBV susceptibility

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)		Susceptibility to EBV	
Hypopigmentation: Partial albinism . Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation). Bc and Tc: NI	Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndromes: Fever, (H)SM, cytopenias, NI Bc. Increased activated Tc. Decreased to absent NK and CTL activities cytotoxicity.	RASGRP1 deficiency. RASGRP1. Recurrent pneumonia, herpes virus infections, EBV associated lymphoma. Increased IgA. Bc and Tc: Poor activation, proliferation, motility	EBV associated HLH
Chediak Higashi sd. LYST Recurrent infections, fever, (H)SM, bleeding tendency, progressive neurological dysfunction. Giant lysosomes (WBC), neutropenia, cytopenias, Specific hair shaft anomaly.	Perforin deficiency (FHL2). PRF1. UNC13D / Munc13-4 deficiency (FHL3). UNC13D. Syntaxin 11 deficiency (FHL4). STX11. STXB2 / Munc18-2 deficiency (FHL5) STXB2. Enteropathy	CD70 deficiency. CD70 (TNFSF7). Hodgkin's lymphoma. Reduced IgM, IgG, IgA (75%) and reduced Ag-specific Ab responses (50%). Bc: poor antibody and memory responses. Tc: low Treg, poor activation and function	XL, XLP1. SH2DIA. Clinical and immunologic features triggered by EBV infection: lymphoproliferation, Lymphoma. Hypogammaglobulinemia, Impaired NK cell and CTL cytotoxic activity . Reduced Memory B cells . SAP deficiency (CMF).
Griscelli sd type 2. RAB27a. Fever, (H)SM, cytopenias; Specific hair shaft anomaly.		CTPS1 deficiency. CTPS1. Recurrent/chronic bacterial and viral infections (EBV, VZV), EBV lymphoproliferation, Bc non-Hodgkin lymphoma. Tc: poor proliferation to Ag	XL, XLP2. XIAP. Splenomegaly, lymphoproliferation, Colitis, IBD, hepatitis. Hypogammaglobulinemia, Low INKT cells. Increased T cells susceptibility to apoptosis to CD95 and enhanced activation-induced cell death (AICD). Normal NK and CTL cytotoxic activity. XIAP def (CMF)
Hermansky Pudlak sd type 2. AP3B1. Recurrent infections, pulmonary fibrosis, increased bleeding, neutropenia; Specific hair shaft anomaly.		RLTPR (CARMIL2) deficiency. RLTPR. Recurrent bacterial, fungal and mycobacterial infections, viral warts, molluscum and EBV lymphoproliferative and other malignancy, atopy. Ig NI to low, poor T dependent antibody response. NI Bc. Tc: low Treg, high CD4, poor function.	AR, CD27 deficiency. CD27 (TNFRSF7). Features triggered by EBV infection, aplastic anemia, low INKTc lymphoma. Low Ig
Hermansky-Pudlak sd, type 10. AP3D1. Oculocutaneous albinism, severe neutropenia, recurrent infections, seizures, hearing loss and neurodevelopmental delay .		MAGT1 deficiency (XMEN). MAGT1.XL. EBV infection, lymphoma, viral infections, respiratory and GI infections. Low CD4 Low recent thymic emigrant cells, poor proliferation to CD3	FAAP24 deficiency. FAAP24. EBV-driven lymphoproliferative disease. Failure to kill autologous EBV transformed Bc.
		PRKCD deficiency. PRKCD. Recurrent infections, EBV chronic infection, lymphoproliferation, SLE-like autoimmunity (nephrotic and antiphospholipid Sd). Low IgG. Low memory Bc high CD5 Bc	

IV. Diseases of immune dysregulation. b: Sd with Autoimmunity and Others

Syndromes with Autoimmunity		Immune Dysregulation with Colitis: IBD, NI Tc & Bc	
Increased CD4-CD8-TCR α/β (double negative (DN) T cells) ?			
Yes	Occasionally	No: Regulatory T Cell Defects ?	
ALPS Autoimmune Lymphoproliferative Sd <i>Chronic adenopathy Splenomegaly, defective lymphocyte apoptosis.</i>	LRBA deficiency. LRBA. AR. Autoimmune cytopenias, enteropathy, interstitial lung disease, extra-lymphoid lymphocytic infiltration, recurrent infections. Reduced IgG and IgA in most. Low or normal numbers of Bc. Normal or decreased CD4 numbers, Tc dysregulation.	No	Yes
ALPS-FAS. TNFSF6. AD or AR. Autoimmune cytopenias, increased lymphoma risk, IgG and IgA NI or increased, elevated serum FasL, IL-10, vitamin B12.	STAT3 GOF mutation. STAT3. AD. Lymphoproliferation, solid organ autoimmunity, recurrent infections. Enhanced STAT3 signaling, leading to increased Th17 cell differentiation, lymphoproliferation and autoimmunity. Decreased Tregs and Bc decreased.	Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy: APECED (APS-1) . AIRE. AR/ AD. Hypoparathyroidism, hypothyroidism, adrenal insufficiency, diabetes, gonadal dysfunction and other endocrine abnormalities, chronic mucocutaneous candidiasis, dental enamel hypoplasia, alopecia, enteropathy, pernicious anemia.	IL-10 deficiency. IL10. AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis. No functional IL-10 secretion.
ALPS-FASLG. TNFSF6. AR. autoimmune cytopenias, SLE, soluble FasL is not elevated		ITCH deficiency. ITCH. AR. Early-onset chronic lung disease (interstitial pneumonitis), thyroiditis, type I diabetes, chronic diarrhea/enteropathy, hepatitis, developmental delay, dysmorphic facial features .	IL-10Ra deficiency. IL10RA. AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma. Leukocytes unresponsive to IL-10.
ALPS-Caspase10. CASP10. AD.		ZAP-70 combined hypomorphic and activation mutations. ZAP70. AR (LOF/GOF) Severe autoimmunity. Hyperactive Zap70 kinase. Decreased CD8.	IL-10Rb deficiency. IL10RB. AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma. Leukocytes unresponsive to IL10, IL22, IL26, IL28A, IL28B, IL29
ALPS-Caspase 8. CASP8. AR. Bacterial and viral infections, Hypogammaglobulinemia. Defective lymphocyte activation. Slightly increased DNT cells.		Tripeptidyl-Peptidase II Deficiency. TPP2. AR. Variable lymphoproliferation, severe autoimmune cytopenias, hypergammaglobulinemia, recurrent infections. Decreased Tc and Bc.	NFAT5 haploinsufficiency. NFAT5. AD. Recurrent Sinopulmonary infections. Decreased memory Bc and plasmablasts.
FADD deficiency. FADD. AR. Functional hyposplenism, bacterial and viral infections, recurrent episodes of encephalopathy and liver dysfunction.		JAK1 GOF. JAK1. AD GOF. HSM, eosinophilia, eosinophilic enteritis, thyroid disease, poor growth, viral infections.	CTLA4 deficiency (ALPSV). CTLA4. AD. Autoimmune cytopenias, enteropathy, interstitial lung disease, extra-lymphoid lymphocytic infiltration recurrent infections . Impaired function of Tregs. Tc and Bc decreased.
		Prolidase deficiency. PEPO. AR. Auto-antibodies common, chronic skin ulcers, eczema, infections	BACH2 deficiency. BACH2. AD. Lymphocytic colitis, sinopulmonary infections. Impaired memory Bc development. Progressive Tc lymphopenia.

V. Congenital defects of phagocyte number, function, or both. a : Neutropenia (without anti-PMN)

Syndrome associated	No syndrome associated
Shwachman-Diamond syndrome. <i>SBD5</i>. AR. <i>DNAJC21</i>. AR. Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency, chondrodysplasia	Elastase deficiency (SCN1). <i>ELANE</i>. AD. Susceptibility to MDS/leukemia. Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia (perform CBC twice weekly/ 4 weeks).
G6PC3 deficiency (SCN4). <i>G6PC3</i>. AR. Structural heart defects, urogenital abnormalities, inner ear deafness, and venous angiectasias of trunks and limbs. Affected functions: Myeloid differentiation, chemotaxis, O ₂ ⁻ production.	HAX1 deficiency (Kostmann Disease) (SCN3). <i>HAX1</i>. AR. Cognitive and neurological defects in patients with defects in both HAX1 isoforms, susceptibility to MDS/leukemia
Glycogen storage disease type 1b. <i>G6PT1</i>. AR. Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly.	GFI 1 deficiency (SCN2). <i>GFI1</i>. AD. B/T lymphopenia
Cohen syndrome. <i>COH1</i>. AR. Dysmorphism, mental retardation, obesity, deafness.	X-linked neutropenia/ myelodysplasia WAS GOF. <i>WAS</i>. Myeloid maturation arrest, monocytopenia, variable lymphoid anomalies .
Barth Syndrome (3-Methylglutaconic aciduria type II). <i>TAZ</i>. XL. Cardiomyopathy, myopathy, growth retardation.	G-CSF receptor deficiency. <i>CSF3R</i>. AR. Stress granulopoiesis disturbed
Clericuzio syndrome (Poikiloderma with neutropenia). <i>C16ORF57 (USB1)</i>. AR. Retinopathy, developmental delay, facial dysmorphism, poikiloderma.	Neutropenia with combined immune deficiency. <i>MKL1</i>. AR. Mild thrombocytopenia. Lymphopenia.
VPS45 deficiency (SCN5). <i>VPS45</i>. AR. Extramedullary hematopoiesis, bone marrow fibrosis, nephromegaly.	
P14/LAMTOR2 deficiency. <i>LAMTOR2</i>. AR. Partial albinism, growth failure. Hypogammaglobulinemia, reduced CD8 cytotoxicity.	
JAGN1 deficiency. <i>JAGN1</i>. AR. Osteopenia. Myeloid maturation arrest.	
3-Methylglutaconic aciduria. <i>CLPB</i>. AR. Neurocognitive developmental aberrations, microcephaly, hypoglycemia, hypotonia, ataxia, seizures, cataracts, IUGR.	
SMARCD2 deficiency. <i>SMARCD2</i>. AR. Developmental aberrations, bones defect, myelodysplasia	
WDR1 deficiency. <i>WDR1</i>. AR. Poor wound healing, severe stomatitis, neutrophil nuclei herniate. Mild neutropenia.	
HYOU1 deficiency. <i>HYOU1</i>. AR. Hypoglycemia, inflammatory complications.	

V. Congenital defects of phagocyte. b : Functional defects

Syndrome associated	No Syndrome associated: DHR assay (or NBT test)?
Cystic fibrosis. <i>CFTR</i>. AR. Pancreatic insufficiency, Respiratory infections, elevated sweat chloride	Normal
Papillon-Lefèvre. <i>CTSC</i>. Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis	Abnormal
Localized juvenile periodontitis. <i>FPR1</i>. Periodontitis only	GATA2 def (MonoMac sd) . <i>GATA2</i>, AD. Susceptibility to Mycobacteria, Papilloma Viruses, Histoplasmosis, Lymphedema. Pulmonary alveolar proteinosis, myelodysplasia/AML/ CMML . Monocytopenia. Low NK.
β-Actin. <i>ACTB</i> Mental retardation.	Specific granule deficiency. <i>C/EBPE</i>. Bilobed nuclei
Leukocyte adhesion deficiency. <i>ITGB2</i> Skin infections evolve to large ulcers. Leukocytosis with neutrophilia (WBC > 25000) LAD I . <i>ITGB2</i> Delayed cord separation with omphalitis+++, no pus formation, lack of inflammation is observed in infection area. Periodontitis leads to early loss of teeth . CD18 def (CMF) severity of the disease correlates with the degree of deficiency in CD18. (WBC 20,000–150,000 with 60–85 % neutrophils) LAD II. <i>SLC35C1</i> Extremely rare. Recurrent infections. Severe growth delay and severe intellectual deficit. Facial dysmorphism (depressed nasal bridge). Severe periodontitis later in life. Bombay blood group. Infections: rarely life threatening. Patients may live to adulthood. LAD III. <i>FERMT3</i> Severe bacterial infections and severe bleeding disorder; osteopetrosis (severe cases). Platelet aggregation assay.	Pulmonary alveolar proteinosis. <i>CSF2RA</i>, AR. <i>CSF2RB</i>. XL. Affected cells: Alveolar macrophages. Affected function: GM-CSF signaling
	CGD. Early onset of severe and recurrent infections affecting initially the natural barriers of the organism (lungs, lymph nodes, skin), and eventually inner structures (liver, spleen, bones, brain, and +++ hepatic abscess). Autoinflammatory phenotype, IBD Granulomas obstructing respiratory, urinary or gastrointestinal tracts. Inflammatory bowel disease (Crohn's like disease) and perianal disease : up to 30 % Pathogens : typically catalase positive bacteria (<i>S. aureus</i> and gram-negative bacilli, <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i>); other: <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> , <i>Nocardia</i> , and invasive <i>Serratia marcescens</i> . In developing countries, BCG : adverse effects in up to 20 %. Microscopic granulomas. XL CGD: <i>CYBB</i> (gp91 ^{phox}) <i>NCF1</i> (p47 ^{phox}) . AR <i>CYBA</i> (p22 ^{phox}) . AR <i>NCF4</i> (p40 ^{phox}) . AR <i>NCF2</i> (p67 ^{phox}) . AR
	Rac 2 def . <i>RAC2</i>. Poor wound healing. LAD phenotype.
	G6PD def Class I. <i>G6PD</i>. Reduced DHR. Infections.

VI. Defects in Intrinsic and Innate immunity. a : Bacterial and Parasitic Infections

Predisposition to Invasive Bacterial infections (pyogens):	Predisposition to Parasitic and Fungal infections	Others
<p><i>meningitis, sepsis, arthritis, osteomyelitis and abscesses, often in the absence of fever.</i></p> <p>Predominant pathogens (<i>S. pneumoniae</i>, <i>S. aureus</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). Non-invasive bacterial infections (skin infections and upper respiratory tract infections). Improve with age.</p> <p>Routine Usual screening tests are normal. Specific screening tests (lack of proinflammatory cytokine production and CD62L shedding) : available only in specialized clinical immunology laboratories.</p> <p>IRAK4 def. IRAK4, AR</p> <p>MyD88 def. MYD88, AR.</p> <p>IRAK-1 def. IRAK1, XL</p> <p>X-linked MECP2 deficiency-related syndrome due to a large <i>de novo</i> Xq28 chromosomal deletion encompassing both <i>MECP2</i> and <i>IRAK1</i></p> <p>TIRAP def. TIRAP, AR.</p> <p>Staphylococcal disease during childhood.</p> <p>Isolated congenital asplenia.</p> <p>Bacteremia (encapsulated bacteria). No spleen.</p> <p>RPSA, AD</p> <p>HMOX, AR. Hemolysis, nephritis, inflammation</p>	<p>Predisposition to Mucocutaneous Candidiasis (CMC)</p> <p>Chronic Mucocutaneous Candidiasis without ectodermal dysplasia</p> <p>STAT1 GOF. STAT1, AD</p> <p>various fungal, bacterial and viral (HSV) infections, autoimmunity (thyroiditis, diabetes, cytopenias), enteropathy</p> <p>IL-17F deficiency.</p> <p>IL17F, AD. Folliculitis.</p> <p>IL-17RA deficiency.</p> <p>IL17RA, AR</p> <p>Folliculitis. Susceptibility to <i>S. aureus</i> (skin infections)</p> <p>IL-17RC deficiency.</p> <p>IL17RC, AR.</p> <p>ACT1 deficiency. ACT1, AR.</p> <p>Blepharitis, folliculitis and macroglossia.</p> <p>CARD9 def. CARD9, AR.</p> <p>Predisposition to INVASIVE Fungal Diseases.</p> <p>Invasive candidiasis infection, deep dermatophytoses, other invasive fungal infections.</p> <p>Trypanosomiasis. APOLI, AD</p> <p>Inborn Errors of Immunity Related to Non-Hematopoietic Tissues</p>	<p>Osteopetrosis.</p> <p>TNFRSF11A, PLEKHM1 AR.</p> <p>TCIRG1, AR. + hypocalcemia</p> <p>CLCN7, OSTM1, AR. + hypocalcemia, neurologic features</p> <p>SNX10, AR. + visual impairment</p> <p>TNFSF11, AR. + severe growth retardation</p> <p>Hydradenitis suppurativa. PSENEN, AD.</p> <p>NCSTN, AD. + acne</p> <p>PSEN, AD. + hyperpigmentation</p> <p>Acute liver failure due to NBAS def. NBAS, AR.</p> <p>Fever induces liver failure</p> <p>Acute necrotizing encephalopathy. RANBP2, AD.</p> <p>Fever induces acute encephalopathy</p>

VI. Defects in Intrinsic and Innate immunity. b : MSMD and Viral infection

Mendelian Susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)		Predominant susceptibility to viral infection		
Severe phenotypes.	Moderate phenotypes.	Epidermodysplasia verruciformis (HPV)	Predisposition to Severe Viral Infection	Herpes simplex Encephalitis.
<p>Complete IFNGR1 Def and IFNGR2 Def.</p> <p>IFNGR1, IFNGR2. AR.</p> <p>Serious disseminated BCG and environmental mycobacterial infections (soft tissue, bone marrow, lungs, skin, bones and lymph nodes),</p> <p><i>Salmonella</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> and viruses</p>	<p>With Susceptibility to <i>Salmonella</i></p> <p>IL-12 and IL-23 receptor b1 chain deficiency. IL12RB1 .AR.</p> <p>IL-12p40 (IL-12 and IL-23) def. IL12B .AR.</p> <p>STAT1 LOF. STAT1(AD)</p> <p>Partial IFNγR1. IFNGR1. AR.</p> <p>Partial IFNγR2. IFNGR2.AR.</p> <p>AD IFNGR1. IFNGR1. AD. Mycobacterial osteomyelitis</p> <p>Tyk2 deficiency. TYK2. AR. Susceptibility to viruses, +/- elevated IgE. Multiple cytokine signaling defect.</p> <p>ISG15 Def. ISG15. AR. Brain calcification. IFNγ production defect.</p> <p>Macrophage gp91 phox deficiency. CYBB, XL</p> <p>IRF8 deficiency. IRF8 AD</p> <p>IRF8 deficiency. IRF8 AR Multiple other infectious agents. Myeloproliferation</p> <p>RORc deficiency. RORC. AR. Susceptibility to <i>Candida</i>. IFNγ production defect, complete absence of IL-17A/F-producing Tc</p> <p>JAK1 (LOF). JAK1. AR. Susceptibility to viruses, urothelial carcinoma. IFNγ production.</p>	<p>EVER1 def.</p> <p>TMC6.AR.</p> <p>EVER2 def.</p> <p>TMC8. AR.</p> <p>WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) sd.</p> <p>CXCR4 AD GOF.</p> <p>Warts (HPV) infection, neutropenia, low B cell number, hypogammaglobulinemia.</p>	<p>STAT1 Def (AR LOF).</p> <p>STAT1. (+ Mycobacteria)</p> <p>STAT2 deficiency. STAT2. AR. Disseminated vaccine-strain measles</p> <p>IRF7 deficiency. IRF7. AR. Severe influenza disease. Defect of IFN-α,β and γ production and IFN-λ production</p> <p>IFNAR2 deficiency. IFNAR2 AR. Disseminated vaccine-strain measles, HHV6. No response to IFN-α.</p> <p>CD16 deficiency. FCGR3A. AR. Severe herpes viral infections, particularly VZV, Epstein Barr virus (EBV), and HPV.</p> <p>MDA5 deficiency (LOF).</p> <p>IFIH1. AR. Rhinovirus and other RNA viruses</p>	<p>Dominant clinical phenotype is <i>Herpes simplex encephalitis</i> (HSE) during primary infection with herpes simplex virus type 1 (HSV1), usually between 3 months and 6 years of age. Incomplete clinical penetrance for all etiologies listed here.</p> <p>Routine screening tests are normal.</p> <p>Specific tests examining the TLR3 pathway : marked decrease in the ability of patient's fibroblasts to produce IFN-α and β in response to HSV1 infection.</p> <p>TLR3 (AD,AR),</p> <p>UNC93B1 (AR), TRAF3 (AD), TICAM1 (TRIF) (AR,AD), TBK1 (AD),</p> <p>IRF3 (AD).</p>

VIIa. Auto-inflammatory disorders		
Recurrent inflammation Recurrent fever	Systemic inflammation with urticaria rash	Others
<p>Familial Mediterranean Fever (FMF) *. MEFV. AR or AD</p> <p>DA: 1–4 days FA : Variable.</p> <p>Polyserositis, Abdominal pain, Arthritis, Amyloidosis. Erysipelas-like erythema. Predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease Colchicine-responsive +++.</p>	<p>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (CAPS) *. NLRP3, NLRP12. AD GOF DA: 24-48H</p> <p>Non-pruritic urticaria, arthritis, chills, fever and leukocytosis after cold exposure.</p> <p>Muckle Wells syndrome (CAPS) *. NLRP3. AD GOF.</p> <p>Ethnic group : North European</p> <p>Continuous fever. Often worse in the evenings. Deafness (SNHL), Conjunctivitis, Amyloidosis.</p>	<p>CANDLE sd (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy).</p> <p>PSMB8, AR and AD. (Variants in PSMB4, PSMB9, PSMA3, and POMP) Contractures, panniculitis, ICC, fevers.</p>
<p>Mevalonate kinase def* (Hyper IgD sd). MVK. AR</p> <p>DA: 3–7 days FA: 1–2 monthly.</p> <p>Cervical adenopathy. Oral aphthosis. Diarrhea. Mevalonate aciduria during attacks. Leukocytosis with high IgD levels.</p>	<p>Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA) *. NLRP3. AD GOF.</p> <p>Neonatal onset rash, with continuous fever and inflammation. Aseptic and chronic meningitis, Deforming arthropathy, Mental retardation. Sensorineural deafness. Visual loss.</p>	<p>COPA defect. COPA. AD</p> <p>Autoimmune inflammatory arthritis and interstitial lung disease with Th17 dysregulation and autoantibody production</p>
<p>TNF receptor-associated periodic syndrome; TRAPS. TNFRSF1A. AD.</p> <p>DA: 1-4 weeks FA : Variable</p> <p>Prolonged fever. Serositis, rash, Periorbital edema and conjunctivitis; Amyloidosis. Joint inflammation.</p>	<p>PLAID (PLC2 associated antibody deficiency and immune dysregulation), or APLAID*. PLC2G. AD GOF.</p> <p>Cold Urticaria. Autoimmunity. Blistering skin lesion, pulmonary and bowel disease. Hypogammaglobulinemia, autoinflammation.</p>	<p>NLRCA-MAS (macrophage activating syndrome)*. NLRCA.</p> <p>AD GOF.</p> <p>Severe enterocolitis and macrophage activation syndrome (HLH). Triggered by cold exposure.</p>
	<p>NLRP1 deficiency*. NLRP1. AR.</p> <p>Dyskeratosis, autoimmunity and arthritis.</p>	
	<p>A20 haploinsufficiency. TNFAIP3. AD LOF. Early onset systemic inflammation, Arthralgia/arthritis, oral/genital ulcers, ocular inflammation.</p>	

VIIb. Auto-inflammatory disorders	
Sterile inflammation (skin / bone / joints)	Type 1 Interferonopathies
<p>Predominant on the bone / joints</p>	<p>Predominant on the skin</p>
<p>Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome, hyperzincemia and hypercalprotecinemia. PSTPIP1 (C2BP1). AD</p> <p>DA: 5 days FA: Fixed interval : 4-6 weeks</p> <p>Sterile pyogenic arthritis, Pyoderma gangrenosum, inflammatory skin rash, Myositis. Acute-phase response during attacks</p>	<p>Blau syndrome. NOD2 (CARD15). AD.</p> <p>Continuous inflammation.</p> <p>Uveitis, Granulomatous synovitis, Camptodactyly, Rash, Cranial neuropathies, 30% develop Crohn colitis. Sustained modest acute-phase response.</p>
<p>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome). LPIN2. AR</p> <p>DA : Few days FA : 1-3 / month</p> <p>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, severe pain, tender soft tissue swelling, Transfusion-dependent anemia, cutaneous inflammatory disorders</p>	<p>CAMPS. CARD14. AD. Psoriasis.</p>
<p>DIRA (Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist). IL1RN. AR</p> <p>Continuous inflammation.</p> <p>Neonatal onset of sterile multifocal osteomyelitis, periostitis and pustulosis.</p>	<p>DITRA. (Deficiency of IL-36 receptor antagonist). IL-36RN. AR .</p> <p>Life-threatening, multisystemic inflammatory disease characterized by episodic widespread, pustular psoriasis, malaise, and leukocytosis.</p>
<p>Cherubism. SH3BP2. AR.</p> <p>Bone degeneration in jaws</p>	<p>ADAM17 deficiency. ADAM17. AR.</p> <p>Early-onset pustular dermatitis, short and broken hair, paronychia, frequent cutaneous bacterial infections, and Early onset diarrhea , high IL-1 and IL-6 production. Lack of TNF-α was considered partly responsible for their increased susceptibility to infection and development of cardiomyopathy.</p>
	<p>SLC29A3 mutation. SLC29A3. AR.</p> <p>Hyperpigmentation hypertrichosis, Rosai-Dorfman like histiocytosis-lymphadenopathy plus H syndrome</p>
	<p>Otulipenia/ORAS. OTULIN. AR.</p> <p>Arthralgia, Fever, diarrhea , dermatitis. Lipodystrophy, myalgia, Neutrophilia</p>
	<p>AP153 deficiency. AP153. AR.</p> <p>Pustular psoriasis</p>
	<p><i>Progressive encephalopathy, ICC, Cerebral atrophy, HSM, leukodystrophy , Thrombocytopenia, Elevated hepatic transaminases . Chronic cerebrospinal fluid (CSF) lymphocytosis</i></p> <p>Aicardi-Goutieres syndrome. TREX1 AR-AD (+SLE, FCL), RNASEH2A, RNASEH2B (+SP), RNASEH2C, SAMHD1 (+ Skin vasculitis, mouth ulcers, arthropathy, FCL), ADARI (+BSN, SP), IFIH1 GOF AD (+ SLE, SP, SMS)</p>
	<p>Spondyloenchondro-dysplasia with immune dysregulation (SPENCD). ACP5.</p> <p>Possibly recurrent bacterial and viral infections, SLE-like auto-immunity (Sjögren's syndrome, hypothyroidism, inflammatory myositis, Raynaud's disease and vitiligo), hemolytic anemia, thrombocytopenia, skeletal dysplasia, short stature, SP, ICC.</p>
	<p>STING-associated vasculopathy, infantile-onset. TMEM173. Early-onset inflammatory disease, Skin vasculopathy, inflammatory lung disease, systemic autoinflammation and ICC, FCL.</p>
	<p>ADA2 deficiency. CECR1. Polyarthritis nodosa, childhood-onset, early-onset recurrent ischemic stroke and fever, Livedo racemosa, low IgM, Hypogammag, Lymphopenia</p>
	<p>XL reticulate pigmentary disorder. POLA1. Hyperpigmentation, reticulate pattern. Inflammatory lung and Gastroenteritis or colitis. Corneal scarring, characteristic facies</p>
	<p>USP18 def . USP18. TORCH like syndrome.</p>

VIII. Complement deficiencies				
Susceptibility to infections				
High		Low		
Disseminated Neisserial infections		SLE-like syndrome. Infections with encapsulated organisms Absent CH50 hemolytic activity		Atypical Hemolytic Uremic Syndrome
Absent CH50 and AH50 hemolytic activity. Defective bactericidal activity.	Normal CH50. Absent AH50 hemolytic activity	C1q def. C1QA, C1QB, C1QC.		C3 GOF. C3. AD. Infections, glomerulonephritis. Increased activation of complement
C5 def. C5	Properdin def. PFC. XL	C1r def. C1R. Ehlers Danlos phenotype		Factor B GOF. CFB. AD. Increased spontaneous AH50
C6 def. C6	Factor D def. CFD. AR.	C1s def. C1S. Multiple autoimmune diseases; Ehlers Danlos phenotype		Factor H def. CFH. AR or AD. Infections, disseminated neisserial infections, preeclampsia. Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3
C7 def. C7. + Vasculitis		C2 def. C2. Vasculitis, Polyomyositis, atherosclerosis		Factor H-related protein deficiencies. CFHR1-5. AR or AD. Later onset, disseminated neisserial infections. Normal CH50, AH50, autoantibodies to Factor H.
C8 def. C8A, C8B, C8G		C4 def. C4A, C4B. AR. Partial deficiency is common (either C4A or C4B) and appears to have a modest effect on host defense		Factor I deficiency. AR. Infections, disseminated neisserial infections, preeclampsia. Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3
C9 def. C9. Mild susceptibility.		Ficolin 3 def. FCN3. AR. Infections mainly in the lungs; abscesses, necrotizing enterocolitis in infancy; selective antibody defect to Pneumococcal polysaccharides. Absence of complement activation by the Ficolin 3 pathway		Thrombomodulin def. THBD. AD. Normal CH50, AH50
		Factor B. CFB LOF. AR. Infections with encapsulated organisms. Deficient activation of the alternative pathway		Membrane Cofactor Protein deficiency. CD46. AD. Glomerulonephritis. Infections, preeclampsia. Inhibitor of complement alternate pathway, decreased C3b binding
		MASP2 def. MASP2. AR. Inflammatory lung disease, autoimmunity		C1 inhibitor. SERPING1. AD. Hereditary angioedema. Spontaneous activation of the complement pathway with consumption of C4/C2
		Factor B. CFB LOF. AR. Infections with encapsulated organisms. Deficient activation of the alternative pathway		Membrane Attack Complex Inhibitor deficiency. CD59. Hemolytic anemia. Polyneuropathy.
		Ficolin 3 def. FCN3. AR. Infections mainly in the lungs; abscesses, necrotizing enterocolitis in infancy; selective antibody defect to Pneumococcal polysaccharides. Absence of complement activation by the Ficolin 3 pathway		CD55 deficiency (CHAPLE disease). AR. Protein losing enteropathy, thrombosis

IX. Phenocopies of PID	
Associated with Somatic Mutations	Associated with Auto-Antibodies
<i>Splenomegaly, lymphadenopathy, autoimmune cytopenias. Defective lymphocyte apoptosis.</i>	Chronic mucocutaneous candidiasis (isolated or with APECED syndrome). AutoAb to IL-17 and/or IL-22. Endocrinopathy, chronic mucocutaneous candidiasis /CMC. Germline mutation in <i>AIRE</i>
ALPS-SFAS. (somatic mutations in <i>TNFRSF6</i>) / <i>ALPS-FAS</i> (ALPS type 1m)	Adult-onset immunodeficiency with susceptibility to mycobacteria. Auto-Ab to IFNγ. Mycobacterial, fungal, salmonella, VZV infections / MSMD or CID.
RALD. RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease. (ALPS Like); N-RAS GOF, K-RAS GOF Sporadic; granulocytosis, monocytosis/ALPS-like	Recurrent skin infection. AutoAb to IL-6. Staphylococcal infections / <i>STAT3</i> deficiency
Cryopyrinopathy , (Muckle-Wells /CINCA/NOMID-like syndrome). NLRP3. Urticaria-like rash, arthropathy, neurological symptoms	Pulmonary alveolar proteinosis . AutoAb to GM-CSF. Pulmonary alveolar proteinosis, cryptococcal meningitis, disseminated nocardiosis/CSF2RA deficiency
Hypereosinophilic syndrome due to somatic mutations in STAT5b. STAT5b. GOF. Atopic dermatitis, urticarial rash, diarrhea. Eosinophilia.	Acquired angioedema . AutoAb to C1 inhibitor. Angioedema /C1 inhibitor deficiency
	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome . AutoAb to Factor H. Spontaneous activation of the alternative complement pathway
	Thymoma with hypogammaglobulinemia (Good syndrome). AutoAb to various cytokines. Invasive bacterial, viral or opportunistic infections, autoimmunity, PRCA, lichen planus, cytopenia, colitis, chronic diarrhea. No B cells.

I. INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN A LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

Las inmunodeficiencias que afectan a las inmunidades humoral y celular se llaman inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG o SCID en inglés). La IDCG se debe a una alteración en el desarrollo del linfocito T con o sin defectos en la maduración del linfocito B. Cuando no hay un bloqueo en el desarrollo del linfocito B, el defecto de la inmunidad humoral se debe a la falta de la ayuda del linfocito T. La manifestación clínica de la IDCG está dominada por infecciones graves que pueden ser potencialmente mortales. Entre los microorganismos más peligrosos está el hongo *Pneumocystis jirovecii*, que puede causar una neumonía grave. Muchos virus producen enfermedades graves en pacientes con IDCG. La varicela puede progresar hasta afectar a pulmones, hígado y encéfalo. El citomegalovirus (CMV) puede reactivarse y provocar una neumonía mortal en los pacientes con IDCG. Los niños con IDCG sufren habitualmente infecciones digestivas causadas por rotavirus, especies de *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia* y citomegalovirus, lo que conduce a la diarrea persistente y malabsorción.

Los niños con IDCG pueden sufrir también infecciones causadas por vacunas atenuadas vivas. Las vacunas frente a la varicela, el sarampión, la parotiditis, la rubéola y los rotavirus son vacunas de virus vivos, y los niños con IDCG pueden contraer infecciones a partir de estas vacunas. También pueden presentar exantemas crónicos que se confunden a menudo con infecciones. El exantema se debe en realidad a una reacción de injerto contra anfitrión en la que los linfocitos T maternos entran en el feto, pero no son rechazados (porque el feto carece de un sistema inmunitario competente) y reaccionan contra los tejidos del niño. Las variantes patogénicas de los genes implicados en los diferentes pasos del desarrollo del linfocito pueden dar lugar a una IDCG. El proceso de maduración de los linfocitos T y B a partir de la célula troncal hematopoyética hasta llegar a linfocitos maduros con competencia funcional conlleva la proliferación de progenitores iniciales del linfocito y el reordenamiento del locus que codifica una cadena del receptor para el antígeno seguidos de la selección de las células que hayan hecho reordenamientos productivos dentro del marco de lectura en un punto de control del prerreceptor para el antígeno, la expresión de las dos cadenas del receptor para el antígeno y la selección de células con especificidades útiles. Se han descrito defectos en muchos de estos pasos en diferentes formas de IDCG.

Alrededor del 50% de las IDCG son autosómicas recesivas; el resto están ligadas al cromosoma X. La causa más frecuente de IDCG autosómica recesiva es la deficiencia de la enzima adenosina desaminasa (ADA), requerida para el metabolismo de las purinas. La IDCG ligada al cromosoma X se debe a variantes patogénicas en el gen que codifica un componente del receptor para citocinas llamado cadena 7 común.

Deficiencia de ADA y otras formas de IDCG causadas por defectos en el metabolismo de los nucleótidos

La causa más frecuente de IDCG autosómica recesiva es la deficiencia de una enzima llamada adenosina desaminasa (ADA) debida a variantes patogénicas en el gen de la ADA. La ADA funciona en la vía de rescate de las purinas y cataliza la desaminación irreversible de la adenosina y de la 2'-desoxiadenosina en inosina y 2'-desoxiinosina, respectivamente. La deficiencia de la enzima lleva a la acumulación de desoxiadenosina y sus precursores S-adenosilhomocisteína y trifosfato de desoxiadenosina (dATP). Estos productos intermedios tienen muchos efectos tóxicos, como la inhibición de la síntesis del ADN. Aunque la ADA está en la mayoría de las células, los linfocitos en desarrollo degradan peor que la mayoría de los demás tipos celulares el dATP en 2'-desoxiadenosina y, por ello, la maduración del linfocito es particularmente sensible a la

deficiencia de ADA. Otras características de la enfermedad pueden ser la sordera, las alteraciones costoverbrales, la lesión hepática y los problemas conductuales. La deficiencia de ADA lleva a un número reducido de linfocitos B y T; el número de linfocitos es habitualmente normal en el momento del nacimiento, pero disminuye precipitadamente durante el primer año de vida. Algunos pacientes pueden tener un número casi normal de linfocitos T, pero estas células no proliferan en respuesta a un estímulo antigénico. Una forma autosómica recesiva más rara de IDCG se debe a la deficiencia de la nucleósido purínico fosforilasa (PNP), una enzima que también participa en el catabolismo de las purinas.

IDCG ligada al cromosoma X

La IDCG ligada al cromosoma X se debe a variantes patogénicas en el gen que codifica la cadena γ común (γ_c) compartida por los receptores para las interleucinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. La IDCG ligada al cromosoma X se caracteriza por una alteración en la maduración de los linfocitos T y de los linfocitos NK, y un número muy reducido de linfocitos T y linfocitos NK maduros, pero el número de linfocitos B es habitualmente normal o elevado. La inmunodeficiencia humoral en esta enfermedad se debe a la falta de la ayuda del linfocito T en la producción de anticuerpos.

Variantes patogénicas autosómicas recesivas en los componentes transmisores de señales de las citocinas

Algunos pacientes con una enfermedad clínicamente idéntica a la IDCG ligada al cromosoma X muestran una herencia autosómica recesiva. Estos pacientes tienen variantes patogénicas en la cadena α del receptor para la IL-7 o la cinasa JAK3, que se asocia a la cadena γ_c y es necesaria para que este receptor transmita señales.

Inmunodeficiencia combinada grave causada por defectos en la recombinación V(D)J y en las señales en el punto de control del pre-TCR

La falta de recombinación V(D)J lleva a que no se expresen el receptor del prelinfocito T (pre-TCR) ni el receptor del prelinfocito B (pre-BCR) y a un bloqueo del desarrollo de los linfocitos T y B. Las variantes patogénicas en los genes *RAG1*, *RAG2* o *ARTEMISA*, dan lugar a un fallo en la recombinación V(D)J. Estas enfermedades son raras, pero son responsables de un gran porcentaje de formas autosómicas recesivas de IDCG. En los niños con estas variantes patogénicas, los linfocitos B y T faltan y la inmunidad se ve muy afectada.

El síndrome del linfocito desnudo y otros defectos en la selección positiva del linfocito T

La generación de linfocitos T de una sola positividad CD4+ y CD8+ a partir de timocitos con doble positividad depende de la selección positiva y de acontecimientos que inducen el compromiso linfocítico. Las variantes patogénicas específicas heredadas de los genes que regulan el proceso de selección positiva detienen el desarrollo de los linfocitos T CD4+ o de los linfocitos T CD8+. La deficiencia en la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), también llamada síndrome del linfocito desnudo, es un raro grupo heterogéneo de enfermedades autosómicas recesivas en las que los pacientes expresan poco o nada HLA-DP, HLA-DQ o HLA-DR en los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas, y tampoco expresan moléculas de la clase II del MHC en respuesta al IFN- γ .

IDCG causada por una activación defectuosa del linfocito T

Otra forma rara de IDCG se debe a una variante patogénica en el gen que codifica ORAI1, un componente del canal CRAC. Las señales provocadas por el receptor para el antígeno llevan a la activación de la isoforma γ de la fosfolipasa C (PLC- γ) y a la liberación dependiente del trifosfato de inositol (IP3) de iones de calcio del retículo endoplásmico y de la mitocondria. El calcio liberado se repone gracias a canales CRAC que operan en función de los depósitos y que facilitan la entrada del calcio extracelular. Este proceso es crucial para la activación del linfocito y es defectuoso en las células con ORAI1 mutado. Se observa un fenotipo análogo en los pacientes con variantes patogénicas en *STIM1*. Los pacientes con variantes patogénicas de *ORAI1* y *STIM1* no exhiben ningún defecto en el desarrollo del linfocito T, pero estos no pueden activarse del modo adecuado.

II. INMUNODEFICIENCIA COMBINADA ASOCIADA A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS

La inmunodeficiencia es, a menudo, uno de una constelación de síntomas en diversos trastornos hereditarios. Ejemplos de tales síndromes expuestos antes son el síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de DiGeorge, entre otros.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

En ciertas enfermedades congénitas con un amplio espectro de anomalías que afectan a múltiples sistemas orgánicos se producen grados variables de inmunodeficiencia de linfocitos T y B. Uno de tales trastornos es el síndrome de Wiskott-Aldrich, una enfermedad ligada al cromosoma X caracterizada por eccema, trombocitopenia y propensión a las infecciones bacterianas. Algunas de las anomalías que hay en este trastorno pueden seguirse hasta una activación defectuosa del linfocito T, aunque la pérdida intrínseca de la función del linfocito B también contribuye a su patogenia. En los estadios iniciales de la enfermedad, el número de linfocitos es normal y el principal defecto es la incapacidad de producir anticuerpos en respuesta a antígenos polisacáridos independientes de los linfocitos T, debido a lo cual estos pacientes son especialmente proclives a las infecciones por bacterias encapsuladas. Los linfocitos (y las plaquetas) son menores de lo normal. Al aumentar la edad, los pacientes muestran un número reducido de linfocitos y una inmunodeficiencia más grave. El gen defectuoso responsable del síndrome de Wiskott-Aldrich codifica una proteína citoplásmica llamada WASP (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich, del inglés *Wiskott-Aldrich syndrome protein*), expresada exclusivamente en las células que derivan de la médula ósea. La WASP interactúa con varias proteínas, como las moléculas adaptadoras situadas en sentido 3' del receptor para el antígeno, como Grb-2, el complejo Arp2/3 implicado en la polimerización de la actina y las proteínas G pequeñas de la familia Rho, que regulan el reordenamiento del citoesqueleto de actina. La activación y la formación de sinapsis defectuosas en los linfocitos y la movilidad defectuosa de todos los leucocitos pueden ser responsables de la inmunodeficiencia observada en este síndrome. Se ha descrito una enfermedad autosómica recesiva que recuerda al síndrome de Wiskott-Aldrich. Esta enfermedad se debe a variantes patogénicas en el gen que codifica WIP (proteína que interacciona con WASP), una proteína que se une a WASP y la estabiliza.

Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una marcha anómala (ataxia), malformaciones vasculares (telangiectasias), deficiencias neurológicas, mayor incidencia de tumores e inmunodeficiencia. Los defectos inmunitarios son de intensidad variable y pueden afectar a los linfocitos B y T. Los defectos inmunitarios humorales más frecuentes son las deficiencias de IgA e IgG2, probablemente debido al papel crucial que la proteína ATM (mutada de ataxia-telangiectasia, del inglés *ataxia-telangiectasia mutated*) desempeña en la recombinación para el cambio de clase. Los defectos del linfocito T, que suelen ser menos pronunciados, se asocian a una hipoplasia del timo. Los parientes experimentan infecciones bacterianas respiratorias superiores e inferiores, múltiples fenómenos autoinmunes y cánceres cada vez más frecuentes con la edad avanzada. ATM es una proteína cinasa con una estructura similar a la de la fosfatidilinositol 3 cinasa. La proteína ATM puede activar los puntos de control del ciclo celular y la apoptosis en respuesta a roturas de la doble cadena de ADN, y también se ha visto que contribuye a la estabilidad de los complejos bicatenarios rotos de ADN durante la recombinación V(D)J. Además, la ATM contribuye a la estabilidad del ADN cuando se generan roturas en la doble cadena de ADN en el curso de la recombinación para el cambio de isotipo, y las variantes patogénicas en ATM dan lugar a un cambio de clase defectuoso y a menores concentraciones de IgG, IgA e IgE.

El síndrome de DiGeorge/otras formas de IDCG debidas a un desarrollo defectuoso del epitelio tímico

El desarrollo nulo o incompleto del primordio tímico conduce a una maduración defectuosa del linfocito T. Esta deficiencia selectiva del linfocito T se debe a una malformación congénita que da lugar a un desarrollo defectuoso del timo y de las glándulas paratiroides. El defecto congénito se manifiesta una maduración deficiente del linfocito T, la falta de glándulas paratiroides, que da lugar a alteraciones en la homeostasis del calcio y tetania, el desarrollo anómalo de los grandes vasos y deformidades faciales. Diferentes pacientes pueden mostrar grados variables de estas anomalías. Esta enfermedad se debe con mayor frecuencia a una eliminación de la región cromosómica 22q11. Es probable que la inmunodeficiencia asociada al síndrome de DiGeorge pueda explicarse, al menos en parte, por la eliminación del gen TBX1. En este síndrome faltan los linfocitos T en la sangre periférica o su número está muy reducido, y las células no responden a los activadores policlonales del linfocito T ni en las reacciones de mezclas de leucocitos. Las concentraciones de anticuerpos son habitualmente normales, pero pueden reducirse en los pacientes muy afectados. Como en otras deficiencias graves del linfocito T, los pacientes son proclives a las infecciones por micobacterias, virus y hongos. La inmunodeficiencia asociada al síndrome de DiGeorge puede corregirse mediante un trasplante de timo fetal o un trasplante de médula ósea. Tales tratamientos no suelen ser necesarios, sin embargo, porque la función del linfocito T tiende a mejorar con la edad en una gran fracción de los pacientes con este síndrome y es a menudo normal a los 5 años. La mejora con la edad ocurre probablemente por la presencia de algo de tejido tímico o porque alguna otra zona fuera del timo asume la función de maduración del linfocito T.

Disqueratosis congénita

La disqueratosis congénita (DKC) es un trastorno de la biología de los telómeros que se caracteriza por la tríada clásica de displasia ungueal, pigmentación reticular de encaje de la parte

superior del tórax y/o cuello y leucoplasia bucal. La tríada clásica puede no estar presente en todas las personas. Existe un mayor riesgo de insuficiencia progresiva de la médula ósea (MO), síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloide aguda (LMA), tumores sólidos (carcinoma de células escamosas de cabeza/cuello o cáncer anogenital) y fibrosis pulmonar. Otros hallazgos pueden incluir: cambios de pigmentación anormales no restringidos a la parte superior del pecho y el cuello, anomalías oculares y anomalías dentales. La mayoría tienen un desarrollo psicomotor normal y una función neurológica normal, aunque hay un retraso significativo en el desarrollo en las dos variantes, que incluyen hallazgos adicionales como hipoplasia cerebelosa (síndrome de Hoyerall Hreidarsson) y retinopatía exudativa bilateral y calcificaciones intracraneales (síndrome de Revesz). El diagnóstico se lleva a cabo mediante la detección de telómeros anormalmente cortos para su edad, determinado por técnica FISH. Hasta la fecha, ACD, CTC1, DKC1, NHP2, NOP10, PARN, RTEL1, TERC, TERT, TIN2 y WRAP53 son los genes en los que se sabe que las variantes patogénicas causan DKC y dan como resultado telómeros muy cortos. El tratamiento se adapta al individuo, aunque el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el único tratamiento curativo.

Síndrome hiper IgE

Los síndromes de hiper IgE (HIES) son poco comunes. Se caracterizan por niveles elevados de IgE sérica, dermatitis e infecciones cutáneas recurrentes y neumonías. El HIES puede ser de herencia autosómica recesiva, generalmente causado por mutaciones en el gen *DOCK8*. La proteína producida a partir de este gen juega un papel crítico en la supervivencia y la función de varios tipos de células del sistema inmunitario. Una de las funciones de la proteína es ayudar a mantener la estructura y la integridad de las células T y NK. Además, *DOCK8* participa en las vías de señalización química que estimulan a las células B para que maduren y produzcan anticuerpos. En el caso del HIES de herencia autosómica dominante, también denominado síndrome de Job, la principal causa son las mutaciones del gen *STAT3*, que codifica para una proteína homónima que regula los genes que participan en la maduración de las células del sistema inmunitario, especialmente las células T. Los pacientes con HIES autosómico dominante presentan habitualmente unas características fenotípicas particulares.

III. DEFICIENCIA PREDOMINANTE DE ANTICUERPOS

Mientras que los defectos en el desarrollo del linfocito T o en el desarrollo de los linfocitos T y B contribuyen al fenotipo de la IDCG, defectos más circunscritos en los linfocitos B dan lugar a trastornos en los que la alteración primaria está en la producción de anticuerpos. Algunos de estos trastornos se deben a defectos en el desarrollo del linfocito B y otros a la activación del linfocito B y la síntesis de anticuerpos anómalos. Sin embargo, en un subgrupo de síndromes con hipergammaglobulinemia M que se expondrán más adelante, las deficiencias de anticuerpos también se acompañan de defectos en la activación de los macrófagos y las células presentadoras de antígenos (APC), lo que, a su vez, atenúa la inmunidad celular.

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, también llamada de Bruton, se debe a variantes patogénicas o eliminaciones en el gen que codifica una enzima llamada tirosinasa de Bruton (Btk), lo que da lugar a que los linfocitos B no maduren más allá del estadio prelinfocito B en la médula ósea. Es una de las inmunodeficiencias congénitas más frecuentes y el prototipo del fallo en la maduración del linfocito B. La Btk participa en la transducción de señales desde el pre-BCR necesarias para la supervivencia y diferenciación de los prelinfocitos B. En las portadoras de esta

enfermedad, solo los linfocitos B que han inactivado el cromosoma X portadores del alelo mutado maduran. Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X tienen habitualmente unas inmunoglobulinas séricas bajas o indetectables, una reducción o falta de linfocitos B en la sangre periférica y en los tejidos linfáticos, ningún centro germinal en los ganglios linfáticos y ninguna célula plasmática en los tejidos. La maduración, el número y las funciones de los linfocitos T son generalmente normales. Los trastornos autoinmunes aparecen en casi el 20% de los pacientes, por razones desconocidas. Las complicaciones infecciosas de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se reducen mucho con la administración de gammaglobulinas.

Defectos autosómicos recesivos en el punto de control del pre-BCR

Se han descrito formas autosómicas recesivas de agammaglobulinemia, la mayoría ligadas a defectos en las señales del pre-BCR. Los genes mutados que se han identificado en este contexto son los genes que codifican la cadena pesada μ , (IgM), el sustituto de cadena ligera $\lambda 5$, el Ig α (un componente transmisor de señales del pre-BCR y del BCR), la subunidad p85 α de la PI3-cinasa y BLNK (una proteína adaptadora situada en sentido 3' del pre-BCR y del BCR).

Deficiencias selectivas de isotipo de inmunoglobulina

Se han descrito muchas inmunodeficiencias que afectan de forma selectiva a uno o varios isotipos de Ig. La más frecuente es la deficiencia selectiva de IgA, que afecta a alrededor de 1 cada 700 sujetos de raza blanca y es por ello la inmunodeficiencia primaria conocida más frecuente. La deficiencia de IgA es habitualmente esporádica, pero también se conocen muchos casos familiares con patrones de herencia autosómicos dominante o recesivo. Las manifestaciones clínicas son variables. Muchos pacientes son completamente normales; otros tienen infecciones respiratorias y diarrea ocasionales; y raramente los pacientes tienen infecciones graves y recurrentes que provocan lesiones permanentes intestinales y respiratorias, con trastornos autoinmunes asociados. Estas manifestaciones reflejan la importancia de la IgA secretora en la protección de las barreras mucosas de los microbios comensales y patógenos. La deficiencia de IgA se caracteriza por una IgA sérica baja, con concentraciones normales o elevadas de IgM e IgG, y bajas de IgA en las secreciones mucosas. El defecto en estos pacientes es un bloqueo en la diferenciación de los linfocitos B en las células plasmáticas secretoras de IgA. En una pequeña proporción de pacientes con deficiencia selectiva de IgA se han descrito variantes patogénicas en los genes de la proteína *TACI* (interactuador activador transmembranario, modulador del calcio y ligando de la ciclofilina), uno de los tres tipos de receptores para la citocina *BAFF* (factor activador del linfocito B) y de *APRIL* (un ligando inductor de la proliferación), que en los dos casos estimulan la supervivencia y proliferación del linfocito B, aunque en diferentes etapas de su diferenciación. Se han descrito deficiencias selectivas de subclases de IgG en las que las concentraciones séricas de IgG total son normales, pero las concentraciones de una o más subclases están por debajo de lo normal. La deficiencia de IgG3 es la deficiencia de subclase más frecuente en los adultos, y la deficiencia de IgG2 asociada a la deficiencia de IgA es la más frecuente en los niños. Algunos sujetos con estas deficiencias tienen infecciones bacterianas recurrentes, pero muchos no tienen ningún problema clínico. Las deficiencias selectivas de subclases de IgG suelen deberse a una diferenciación anómala del linfocito B.

Defectos en la diferenciación del linfocito B: inmunodeficiencia variable común

La inmunodeficiencia variable común es un grupo de trastornos heterogéneos definidos por concentraciones reducidas de inmunoglobulinas séricas, alteración de las respuestas de anticuerpos a la infección y las vacunas y aumento de la incidencia de infecciones. El diagnóstico es habitualmente de exclusión cuando se excluyen otras enfermedades por inmunodeficiencia primaria. La presentación y la patogenia son, como su nombre implica, muy variables. Aunque la deficiencia de inmunoglobulinas y las infecciones piógenas asociadas, habitualmente por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, son componentes importantes de estos trastornos, las enfermedades autoinmunes, incluidas la anemia perniciosa, la anemia hemolítica, la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide, pueden tener la misma relevancia clínica. Una elevada incidencia de tumores malignos, particularmente linfomas, se asocian también a la inmunodeficiencia variable común. Hay linfocitos B maduros presentes en estos pacientes, pero faltan las células plasmáticas en los tejidos linfáticos, lo que indica un bloqueo en la diferenciación del linfocito B en las células secretoras de anticuerpos. Una causa frecuente de este síndrome es la existencia de variantes patogénicas en *TACI*.

Defectos en la activación del linfocito B dependiente del linfocito T: síndromes con hipergammaglobulinemia M

El síndrome de hipergammaglobulinemia M ligado al cromosoma X se debe a variantes patogénicas en el gen que codifica la molécula efectora del linfocito T. Se trata de un raro trastorno asociado a un defecto en el cambio en los linfocitos B a los isotipos IgG e IgA; la producción de estos anticuerpos está, por tanto, reducida y el principal isotipo detectado en la sangre es la IgM. Los pacientes sufren infecciones similares a las observadas en otras hipogammaglobulinemias. Los pacientes con el síndrome de la hipergammaglobulinemia M ligada al cromosoma X también muestran defectos en la inmunidad celular, con una mayor propensión a la infección por el hongo intracelular *Pneumocystis jiroveci*. Algunos casos raros de síndrome de hipergammaglobulinemia M muestran un patrón autosómico recesivo de herencia. En estos pacientes, los defectos génicos pueden estar en el CD40 o en la enzima desaminasa inducida por la activación (*AID*), que participa en el cambio de isotipo de cadena pesada y en la maduración de la afinidad. Las variantes patogénicas hipomorfas del gen *NEMO* contribuyen a un estado de hipergammaglobulinemia M, así como a defectos en estructuras ectodérmicas. Las variantes patogénicas de los genes *AID* y *UNG* afectan a la recombinación del cambio de clase y a la hipermutación somática de distintas formas.

IV. TRASTORNOS CON DISREGULACIÓN INMUNE

Incluidos en esta categoría amplia están algunos trastornos de la composición o exocitosis de los gránulos de los CTL y de los linfocitos NK. Aunque clasificaremos los trastornos ligados a la expresión defectuosa del MHC con los trastornos del desarrollo del linfocito T, estas anomalías también dan lugar a una activación defectuosa de los linfocitos T que maduran y salen del timo.

Defectos en la transducción de señales del TCR

Muchas de enfermedades por inmunodeficiencia raras están causadas por defectos en la expresión de las moléculas requeridas para la activación y la función del linfocito T, como la alteración en la expresión o función del complejo TCR causada por variantes

patogénicas en los genes de ϵ o γ del CD3, las señales defectuosas mediadas por el TCR debidas a variantes patogénicas en el gen *ZAP70*, la síntesis reducida de citocinas como la IL-2 y el IFN- γ (en algunos casos causada por defecto en factores de transcripción) y la falta de expresión de las cadenas del receptor para la IL-2. Los pacientes con estas anomalías pueden tener deficiencias, sobre todo, en la función del linfocito T, o inmunodeficiencias mixtas de linfocito T y B a pesar de un número normal o incluso elevado de linfocitos sanguíneos.

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (LPX) es un trastorno caracterizado por la incapacidad de eliminar el VEB, lo que lleva finalmente a una mononucleosis infecciosa fulminante y al desarrollo de tumores de linfocitos B. En alrededor del 80% de los casos, la enfermedad se debe a variantes patogénicas en el gen que codifica una molécula adaptadora llamada SAP, que se une a SLAM (del inglés *signaling lymphocyte activation molecule*). Los defectos en SAP contribuyen a atenuar la activación de los linfocitos NK y T y dan lugar a una mayor propensión a infecciones víricas. La incapacidad de los pacientes con LPX de generar centros germinales y anticuerpos de afinidad alta contribuye también a la hipogammaglobulinemia asociada y la propensión a la infección vírica. El defecto génico también puede residir en el gen que codifica *XIAP* (inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X). La apoptosis aumentada resultante de los linfocitos T y de los linfocitos NKT lleva a una reducción acentuada de estos tipos celulares. Esta inmunodeficiencia suele manifestarse en forma de infecciones graves por el VEB, que probablemente son oportunistas debido a la naturaleza ubicua de VEB.

Síndrome linfoproliferativo autoinmune

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) resulta de un defecto en la apoptosis de los linfocitos que cursa con linfadenopatías, esplenomegalia y manifestaciones autoinmunes. La herencia es autosómica dominante con penetración variable. Las mutaciones en la mayoría de pacientes se producen en el gen *FAS* que codifica para la proteína Fas. Se produce frecuentemente anemia hemolítica, neutropenia autoinmune y trombopenia autoinmune. Cursa con expansión marcada de linfocitos T que expresan un receptor de células T alfa/beta, pero son dobles negativos para los marcadores de superficie CD4 y CD8 (TCR alfa/beta+ CD4- CD8-). La proliferación linfocitaria es, por lo general, benigna, pero en estos pacientes se incrementa el riesgo de desarrollar linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

Función defectuosa de los linfocitos CTL y NK: los síndromes con linfohistiocitosis hemofagocítica familiar

Los síndromes con linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) son un grupo de inmunodeficiencias potencialmente mortales en las que los linfocitos NK y los CTL son defectuosos en su capacidad de matar a las células infectadas. Debido a ello, no se controlan las infecciones víricas, y una característica de estos síndromes es la activación excesiva compensadora del macrófago. Una peculiaridad tardía pero llamativa de estos trastornos es la hemofagocitosis. Las variantes patogénicas en el gen perforina son la causa más frecuente de los LHH, pero en algunos casos de este síndrome se encuentran variantes patogénicas en los genes que codifican la maquinaria celular implicada en la exocitosis del gránulo. En concreto, las variantes patogénicas en el gen *RAB27A*, que codifica una pequeña guanosina trifosfatasa implicada en la fusión vesicular, y en *MUNC13-4*, que codifica un adaptador que participa en la exocitosis de gránulos, afectan

a la fusión de gránulos líticos con la membrana plasmática, y así contribuyen a varios subtipos de LHH. La activación excesiva del macrófago mediada por el IFN- γ se manifiesta por hemofagocitosis y linfadenopatías en el contexto de la inmunodeficiencia.

V. DEFECTOS CONGÉNITOS DEL FAGOCITO

Los defectos del fagocito dan lugar generalmente a infecciones de la piel y de la vía respiratoria por bacterias u hongos, y entre estos últimos predominan especies de *Aspergillus* y *Cándida*. Son también frecuentes los abscesos profundos y la estomatitis oral.

Actividades microbidas defectuosas de los fagocitos: enfermedad granulomatosa crónica

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se debe a variantes patogénicas en los componentes del complejo enzimático de la oxidasa del fagocito. Es una enfermedad rara, que se calcula que afecta a alrededor de 1/1.000.000 habitantes en EE.UU.. Aproximadamente 2/3 de los casos muestran un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, mientras que en el resto el patrón es autosómico recesivo. Existe una producción defectuosa de anión superóxido, una de las diversas especies reactivas del oxígeno, que constituye un mecanismo microbida importante de los fagocitos, especialmente neutrófilos. Las variantes patogénicas en otros componentes del complejo *phox* contribuyen a las formas autosómicas recesivas de la EGC. La producción defectuosa de especies reactivas del oxígeno hace que los microbios fagocitados no mueran. La EGC se caracteriza por infecciones recurrentes por hongos y bacterias catalasa positivo, como *Staphylococcus* y *Serratia*, habitualmente desde el principio de la infancia. La infección invasora por el hongo *Aspergillus* es la principal causa de muerte. Muchos de los microorganismos que son particularmente problemáticos en los pacientes con EGC producen catalasa, que destruye el peróxido de hidrógeno microbida que pueden producir las células del anfitrión a partir del radical superóxido residual del oxígeno reactivo. Como los fagocitos no controlan las infecciones, estimulan respuestas inmunitarias celulares crónicas, lo que da lugar a una activación del macrófago mediada por el linfocito T y a la formación de granulomas compuestos de macrófagos activados. La enfermedad es a menudo mortal, incluso con un tratamiento antibiótico intensivo. La citocina interferón γ (IFN- γ) aumenta la transcripción del gen que codifica *phox-91* y también estimula otros componentes del complejo enzimático oxidasa del fagocito. Por tanto, el IFN- γ estimula la producción de superóxido por los neutrófilos de la EGC, especialmente en casos en los que la porción codificadora del gen de *phox-91* está intacta, pero su transcripción reducida. Una vez que la producción de superóxido por el neutrófilo se restaura a alrededor del 10% de los valores normales, la resistencia a la infección mejora mucho. El tratamiento con IFN- γ se utiliza ahora con frecuencia para el tratamiento de la EGC ligada al cromosoma X.

Deficiencias en la adhesión del leucocito

Las deficiencias en la adhesión del leucocito son un grupo de trastornos autosómicos recesivos causados por defectos en los leucocitos y en las moléculas de adhesión endoteliales. Estas enfermedades se caracterizan por la falta de reclutamiento del leucocito, particularmente el neutrófilo, en los lugares de infección, lo que provoca una

periodontitis intensa y otras infecciones recurrentes desde el principio de la vida y la incapacidad de producir pus. Variantes patogénicas en diferentes genes producen diferentes tipos de deficiencias en la adhesión del leucocito.

- **La deficiencia en la adhesión del leucocito del tipo 1 (DAL-1):** Infecciones bacterianas y micóticas recurrentes y una mala curación de las heridas. Existe una falta o expresión reducida de las integrinas $\beta 2$ debido a varias variantes patogénicas del gen del CD18.
- **La deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 2 (DAL-2):** Manifestaciones clínicas similares a la DAL-1, pero que no se debe a defectos de las integrinas. La DAL-2 se debe a una falta de sialil Lewis X, el ligando glucídico tetrasacárido que hay en los neutrófilos y otros leucocitos necesario para unirse a las selectinas E y P que hay en el endotelio activado por citocinas. Asocia también discapacidad intelectual y otros defectos del desarrollo.
- **La deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 3 (DAL-3):** Defecto en la vía de señalización de dentro-fuera que media la activación de la integrina inducida por las quimiocinas, que es necesaria para que los leucocitos se unan firmemente al endotelio. En un subgrupo de pacientes se debe a variantes patogénicas en el gen que codifica KINDLIN-3, una proteína que se une a la cola citoplásmica de algunas integrinas y participa en la transmisión de señales.

Defectos en los linfocitos NK y los fagocitos

Hay pacientes que carecen de linfocitos NK por variantes patogénicas autosómicas dominantes en el gen que codifica el factor de transcripción GATA-2. La pérdida de la actividad de GATA-2 da lugar a una reducción de poblaciones precursoras en la médula ósea y una pérdida resultante de linfocitos NK, así como a descensos de los monocitos, las células dendríticas y los linfocitos B. Las variantes patogénicas autosómicas recesivas en *MCM4* (componente del complejo del mantenimiento del minicromosoma 4), que codifica una ADN-helicasa, también resulta en una pérdida de los linfocitos NK acompañada de una insuficiencia suprarrenal y un retraso del crecimiento. Los pacientes acuden con infecciones graves por virus sobre todo de las familias de virus del herpes y del virus del papiloma.

El síndrome de Chédiak-Higashi es un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por infecciones recurrentes por bacterias piógenas, albinismo oculocutáneo parcial e infiltración de varios órganos por linfocitos no neoplásicos. Los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos de estos pacientes contienen lisosomas gigantes. La enfermedad se debe a variantes patogénicas en el gen que codifica la proteína LYST, que regula el tráfico lisosómico intracelular. La gravedad del defecto en la función del linfocito T citotóxico (CTL) es variable entre los pacientes.

VI. DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INTRÍNSECA E INNATA

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa contra los microorganismos infecciosos. Dos importantes componentes de la inmunidad innata son los fagocitos y el complemento, que participan en las fases efectoras de la inmunidad adaptativa. Por tanto, los trastornos congénitos de los fagocitos y del sistema del complemento dan lugar a infecciones recurrentes. Se han descrito deficiencias en las vías clásica y alternativa del complemento, así como en la vía de la lectina.

Los defectos en las señales del TLR- γ en las señales del interferón del tipo I pueden contribuir a infecciones piógenas recurrentes, así como a infecciones víricas graves; los defectos en la vía de la IL-12 y el IFN- γ aumentan la propensión a microorganismos patógenos intracelulares, particularmente

Defectos hereditarios de las vías del TLR, la transmisión de señales del factor nuclear κB y los interferones del tipo I

Los defectos heredados en las respuestas dependientes del TLR son raros y solo se han detectado recientemente. Los defectos en las señales generadas por los TLR tienden a causar un fenotipo clínico bastante circunscrito. Los sujetos con variantes patogénicas en los genes que codifican MyD88 e IRAK-4 sufren infecciones bacterianas invasoras graves al principio de la vida, especialmente neumonías neumocócicas. Más adelante, las infecciones tienden a ser de menor gravedad. Las variantes patogénicas autosómicas recesivas del gen *TRIF* y las variantes patogénicas autosómicas dominantes en el gen de la ligasa E3 TRAF3 dan lugar a una propensión a la encefalitis por herpes simple. Las variantes patogénicas heterocigotas en el gen *TLR3*, así como las variantes patogénicas homocigotas en *UNC93B*, dan lugar a la menor generación de interferón del tipo I y aumentan la propensión a la encefalitis por herpes simple. En algunos pacientes, las variantes patogénicas con pérdida de función de STAT1 están ligadas a infecciones víricas graves, sobre todo a la encefalitis por herpes simple. Las variantes patogénicas puntuales en el inhibidor de la cinasa κB (IKK γ), también conocida como modulador esencial del factor nuclear κB (NEMO, del inglés *nuclear factor κB essential modulator*), un componente del complejo cinasa I κB necesario para la activación del NF- κB , contribuyen al trastorno recesivo ligado al cromosoma X conocido como displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (DEA-ID). En este trastorno, la diferenciación de las estructuras derivadas del ectodermo está alterada y la función inmunitaria se ve afectada de varias formas. Se ven reducidas las respuestas a las señales del TLR, así como las señales del CD40. Estos pacientes sufren infecciones por bacterias piógenas encapsuladas, así como por bacterias intracelulares como las micobacterias, los virus y hongos como *Pneumocystis jiroveci*. Se ha descrito una forma autosómica recesiva de DEA-ID en la que una variante patogénica puntual de IKBa impide la fosforilación, la ubiquitinación y la degradación de IKBa, lo que reduce la activación del NF- κB .

Defectos en la vía del IL-12/IFN- γ

Las variantes patogénicas en los genes que codifican IL-12p40, la cadena IL-12R β 1 y las dos cadenas del receptor para el IFN- γ , así como algunas variantes patogénicas de los genes que codifican las proteínas STAT1 e IKK γ /NEMO, dan lugar a una propensión a infecciones por especies de *Mycobacterium* ambientales. Se utiliza el término susceptibilidad mendeliana a las enfermedades por micobacterias (MSMD, del inglés *Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease*) para estos trastornos en los que los sujetos están predispuestos a enfermedades graves causadas por micobacterias débilmente virulentas como las micobacterias ambientales no tuberculosas y el BCG (bacilo de Calmette-Guérin). Las variantes patogénicas autosómicas recesivas de *ISG15* (gen estimulado por el interferón 15) también producen la MSMD.

Defectos del desarrollo esplénico

El desarrollo esplénico puede fallar debido a un trastorno autosómico dominante (y a veces esporádico) llamado asplenia congénita aislada. En estos pacientes se han

encontrado variantes patogénicas heterocigóticas de cambio de aminoácido en el gen *NBX2.5*, que codifica una proteína implicada en la regulación de la transcripción del desarrollo esplénico. Los pacientes con asplenia congénita tienen infecciones graves por bacterias encapsuladas, especialmente *Streptococcus pneumoniae*.

VII. TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas engloban un conjunto de trastornos poco frecuentes caracterizados por la presencia de episodios inflamatorios agudos y recurrentes, consecuencia de una disregulación del control del proceso inflamatorio. En fechas recientes se han identificado los defectos genéticos y moleculares subyacentes al identificarse mutaciones responsables de enfermedad en diferentes genes relacionados con la respuesta inmune innata y con la inflamación, motivo por el que han sido incluidos en la última clasificación.

Síndromes hereditarios de fiebre periódica	Fiebre mediterránea familiar–FMF		Gen <i>MEFV</i> -AR
	Síndrome periódico asociado al receptor del TNF–TRAPS		Gen <i>TNFRSF1A</i> -AD
	Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica-HIDS		Gen <i>MVK</i> -AR
Enfermedades autoinflamatorias persistentes	Criopirinopatías o síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)	Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío-FCAS	Gen <i>NLRP3</i> (<i>CIAS1</i>)-AD
		Síndrome de Muckle-Wells	
		Síndrome CINCA-NOMID	
	Artritis Granulomatosas Pediátricas	Síndrome de Blau	Gen <i>NOD2</i> -AD
		Sarcoidosis de inicio precoz	
	Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné quístico-PAPA		Gen <i>CD2BP1</i> -AD

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias, genes responsables y tipo de herencia.

VIII. DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO

Las inmunodeficiencias del complemento son trastornos hereditarios del sistema inmunológico que conducen a la ausencia total del nivel o función de la proteína. Podemos encontrar deficiencias en vías de activación del complemento: clásica alterna, lectinas, o proteínas reguladoras. Entre las deficiencias de la vía clásica encontramos: deficiencia de C1q, C1r/s, C4, C2 y C3, las cuales se asocian de menor a mayor grado a lupus eritematoso sistémico e

infecciones por microorganismos piógenos. El tratamiento incluye medidas de soporte. El tipo de herencia es usualmente autosómico recesivo a excepción de la deficiencia de properdina (ligada al cromosoma X), factor B, C1 inhibidor y proteína cofactor de membrana (MCP/CD46) que son de herencia autosómica dominante.

IX. FENOCOPIAS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Es un grupo raro de trastornos aún bastante desconocidos en el que los pacientes se comportan como si padecieran una inmunodeficiencia aun careciendo de la genética típica de dicha enfermedad.

OBJETIVO

Objetivo primario:

- Profundización en el conocimiento de las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) en la edad pediátrica, sus manifestaciones clínicas, su manejo y su pronóstico.

Objetivo secundario:

- Determinar si la puesta en marcha de una consulta monográfica sobre Inmunodeficiencias Primarias (IDP) ha modificado el curso clínico y/o el manejo de estos pacientes

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de trastornos poco frecuentes, aunque asociados a una elevada morbilidad y mortalidad. No son enfermedades sólo pediátricas, pero en los niños debutan las potencialmente más graves, que son subsidiarias de tratamientos precoces y agresivos para disminuir la morbilidad asociada. La creación en los últimos años de unidades o consultas monográficas para la atención de los pacientes con enfermedades poco frecuentes, como las IDP, ha permitido que la asistencia prestada por equipos con formación específica mejoren los niveles de eficacia y eficiencia en la atención a estos pacientes. Para el óptimo funcionamiento de estas unidades monográficas es importante que exista una buena vía de comunicación con los respectivos niveles de atención sanitaria (Atención Primaria y Especializada), además de un contacto ágil y fluido con un centro y/o laboratorio altamente especializado, con el fin de poder agilizar los estudios inmunológicos urgentes y tramitar traslados a estos centros en caso de ser necesario.

En el año 2013 se pone en marcha una consulta especializada en Inmunología Pediátrica en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza, dependiente de la Unidad de Oncopediatría, para encargarse del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes diagnosticados de IDP. Se estableció como centro de referencia para las procedimientos y pruebas de alta complejidad el Hospital 12 de Octubre de Madrid, centro de referencia nacional en IDP.

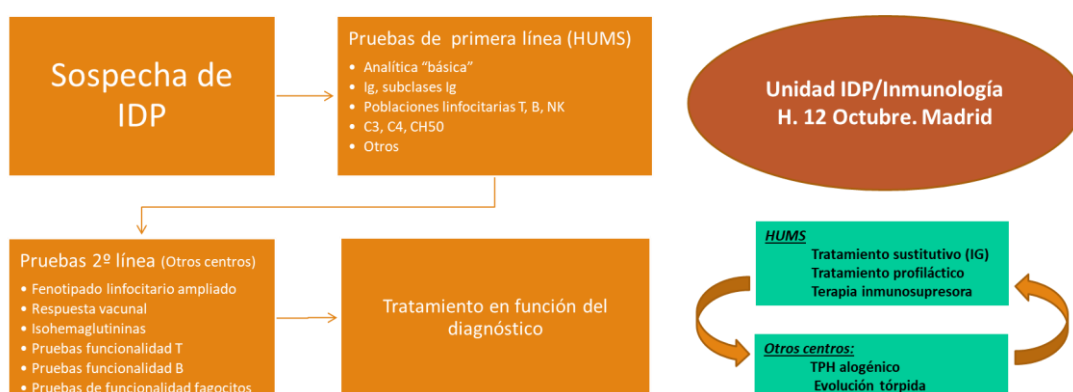


Figura 3: Representación esquemática del circuito asistencial de la consulta monográfica en IDP en HUMS

La justificación de este trabajo es la voluntad de conocer si la puesta en marcha de una consulta monográfica en IDP ha modificado los plazos diagnósticos, el manejo y el pronóstico de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo observacional mediante la revisión de informes de alta e historias clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de algún tipo de Inmunodeficiencia Primaria (IDP), seguidos en la consulta de Inmunología Pediátrica del HUMS de Zaragoza.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados de algún tipo de IDP según la clasificación IUIS, (excepto la deficiencia aislada de IgA), atendidos en esta consulta desde su puesta en marcha, en octubre de 2013, hasta julio de 2018.

Se revisaron variables epidemiológicas, presencia de datos de alarma en la anamnesis personal y/o familiar, exploración física al diagnóstico o en la primera visita a la consulta de Inmunología Pediátrica, datos analíticos relevantes, tipo de tratamiento recibido, respuesta al mismo e información sobre el seguimiento y evolución tras el fin de tratamiento.

Toda la información fue recogida bajo el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos.

RESULTADOS

En la muestra total de 27 pacientes, encontramos una gran variedad de entidades: 5 casos de síndrome de DiGeorge, 3 casos de agammaglobulinemia, 3 casos de enfermedad granulomatosa crónica, 3 casos de inmunodeficiencia combinada severa (1 tipo Cerunnos, 1 déficit de ADA y 1 ORAI1), 2 casos de disqueratosis congénita, 1 caso de inmunodeficiencia combinada no filiada, 2 casos de síndrome hiperIgE, 1 caso de déficit de GATA2, 1 caso de síndrome ICF (inmunodeficiencia, cráneo-facial), 1 caso de déficit de producción de anticuerpos asociado a cromosomopatía 49 XXXXY, 1 caso de síndrome ataxia-telangiectasia, 1 caso de ALPS, 1 caso de enfermedad autoinflamatoria, 1 caso de IDC por mutación de NEMO, 1 caso de linfocitosis hemofagocítica familiar (LHMF).

I. INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS: 4 CASOS

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG): 3 CASOS

Caso 1

Edad al diagnóstico: 2 meses.

Año del diagnóstico: 2017.

Antecedentes:

Familiares: Padre intervenido de cordoma.

Personales: CIR armónico. CIV muscular pequeña. Ingresada al nacimiento por anemia que no precisó tratamiento. Se solicitó CGH-Array por CIR y fenotipo peculiar.

Diagnóstico:

Clínica: Al mes de vida, cuadro febril con leucopenia, neutropenia grave y linfopenia. Una vez resuelto el cuadro infeccioso, se corrige la neutropenia pero persiste la linfopenia.

Signos de alarma de la JMF: 1/10

Exploración física: Microsómica, resto anodino

Pruebas:

Hemograma: Linfopenia

Inmunología: Hipogammaglobulinemia. Estudio inmunidad: Linfopenia global con inmunofenotipo T-B-NK+, linfocitos T activados con ausencia de linfocitos CD4⁺ y gran disminución de linfocitos T CD4 y CD8 *naïve*.

Bioquímica:

Microbiología: *S. epidermidis* en hemocultivo (probable contaminación).

Técnicas de imagen: En radiografía de tórax no se visualiza silueta tímica. ECO tórax: hipoplasia tímica.

Genética: SCID tipo CERNUNNOS.

Evolución: Se deriva a centro de referencia en inmunodeficiencias primarias donde se confirma el diagnóstico y se inicia tratamiento profiláctico con Cotrimoxazol, Aciclovir, Itraconazol e Inmunoglobulinas IV. Se realizan dos trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénicos de donante no emparentado, sin complicaciones (último a los 9 meses de vida). Ingresada posteriormente por fiebre y decaimiento en contexto de herpangina e infección de catéter central por *S. epidermidis*. También ingresada por episodios de desconexión del medio con desviación de la mirada, con posterior hipotonía y relajación de esfínteres, con recuperación espontánea a los 15-20 minutos. EEG sin alteraciones.

Tratamiento en la última visita: Ciclosporina, Aciclovir e Inmunoglobulinas iv.

En la actualidad: 18 meses, asintomática desde el punto de vista infeccioso.

Caso 2

Edad al diagnóstico: 3 meses.

Año del diagnóstico: 2016.

Antecedentes:

Familiares: No.

Personales: Retraso pondoestatural. Retraso en la caída del cordón umbilical (al mes de vida). ITU de repetición

Diagnóstico:

Clínica: Bronquitis de evolución tórpida

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Taquipnea. Leve tiraje subcostal. Subcrepitantes aislados en bases pulmonares. Resto anodino

Pruebas:

Hemograma: Leucopenia con linfopenia global y neutropenia grave.

Inmunológico: Niveles descendidos de IgM.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: sin hallazgos significativos

Técnicas de imagen: En radiografía de tórax no se visualiza silueta tímica.

Genética: SCID por déficit de ADA.

Evolución: En el centro de referencia, recibe inicialmente tratamiento con ADA-pegilada hasta realización de trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado HLA idéntico a los 7 meses de vida. Como complicaciones postrasplante inmediato presentó pancitopenia y sospecha de ectima gangrenoso, sin confirmación microbiológica. Se encuentra en situación de quimerismo de donante >70% CD3. Recibe profilaxis antimicrobiana con Cotrimoxazol y Fluconazol, y es portador de sonda nasogástrica, por sus dificultades deglutorias, motivo por el que también es controlado por rehabilitación.

Tratamiento en la última visita: Inmunoglobulinas iv, fluconazol.

En la actualidad: 2 años.

Caso 3

Edad al diagnóstico: 4 meses.

Año del diagnóstico: 2016.

Antecedentes:

Familiares: No.

Personales: Embarazo controlado en alto riesgo a partir de los 5 meses por cuello corto materno. Maduración pulmonar con 3 dosis de corticoide por amenaza de parto pretérmino. Parto a término.

Diagnóstico:

Clínica: Estancamiento ponderal. Infección postnatal por CMV. Infección respiratoria por *Pneumocystis jirovecii*. Infección respiratoria por Rinovirus. Gastroenteritis por Adenovirus. Intolerancia a proteínas de la leche de vaca.

Signos de alarma de la JMF: 3/10.

Exploración física: Clinodactilia de 5º dedo en ambas manos. Resto anodino

Pruebas:

Hemograma: Leucocitosis, sin citopenias.

Inmunológico: Inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias sin alteraciones. Estudio inmunológico T, B, NK, proliferación sin alteraciones significativas.

Microbiología: IgG CMV positivo. Cargas virales de CMV seriadas con cifras muy elevadas tanto en plasma como en orina.

Técnicas de imagen: En radiografía de tórax se observa aumento de densidad en lúgula y LII en relación a proceso consolidativo inflamatorio.

Genética: deficiencia ORAI1

Evolución: Infección por CMV refractaria al tratamiento con valganciclovir, foscarnet, ganciclovir, inmunoglobulinas inespecíficas e inmunoglobulinas específicas anti-CMV. Se realiza tratamiento con cotrimoxazol por el *P. jirovecii*, que luego se mantiene como profilaxis. Realiza episodios de neutropenia mantenida que requiere de administración de G-CSF. Episodios de muguet oral con buena respuesta a nistatina. Episodios de mucositis coincidiendo con neutropenia. Se repite estudio inmunológico en centro de referencia que vuelve a no mostrar alteraciones significativas. Dada la mala evolución de la infección por CMV a pesar del tratamiento, y la firme sospecha de inmunodeficiencia primaria, a pesar de estudios inespecíficos se deriva a hospital de referencia, donde se diagnostica de inmunodeficiencia combinada grave en exoma dirigido (ver anexo I). Fallece por infección por CMV, sin llegar a ser trasplantada.

Tratamiento en la última visita: N/A.

En la actualidad: N/A.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA NO FILIADA: 1 CASO

Caso 1

Edad al diagnóstico: 9 años.

Año del diagnóstico: 2013.

Antecedentes:

Familiares: No

Personales: CIR, Pretérmino. Ingreso en UCI-NN por sepsis por *Candida*. Crisis febriles de repetición en tratamiento con ácido valproico hasta los 3 años. Pielonefritis a los 6 años. *Molluscum contagiosum* generalizados de repetición. Alteraciones de la función tiroidea con pruebas de inmunidad negativas, que se autorresolvieron. Alopecia areata, tratada con corticoides con escasa mejoría. Bronquitis y neumonías de repetición en tratamiento profiláctico con azitromicina y Seretide®. Bronquiolitis obliterante. Retraso psicomotor. Talla baja no acorde con talla genética.

Diagnóstico:

Clínica: Infecciones de repetición.

Signos de alarma de la JMF: 2/10.

Exploración física: Fenotipo peculiar con hipertelorismo, labio superior fino y piezas dentarias irregulares. Alopecia areata parcial con mechones hipopigmentados. Piel seca. Manos y dedos finos. Clinodactilia.

Pruebas:

Hemograma: Linfopenia leve

Inmunológico: Déficit de IgG, linfopenia B, disminución de los linfocitos B de memoria de cambio de clase, aumento de Cd21lo.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: No realizada.

Genética: CGH-Array normal. Estudio genético dirigido para detección de variantes patogénicas en los genes *DNMT3B* y *ZBTB24* (responsables del síndrome ICF), siendo ambos negativos. Panel genético de IDP en centro de referencia (incluye 192 genes, ver Anexo I): negativo

Evolución: Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas IV y posteriormente SC. Desde el inicio del tratamiento, mejoría franca de la alopecia y de los cuadros infecciosos. Ha recibido GH.

Tratamiento en la última visita: Inmunoglobulinas SC.

En la actualidad: 13 años. Sin diagnóstico genético confirmado.

II. INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS SINDRÓMICAS

ATAXIA-TELANGIECTASIA: 1 CASO

Caso 1

Edad al diagnóstico: 8 años.

Año del diagnóstico: 2009.

Antecedentes:

Familiares: Abuela materna IAM. Abuelo materno fallecido de tumor cerebral. Madre con hipotiroidismo.

Personales: Retraso psicomotor.

Diagnóstico:

Clínica: Retraso psicomotor. Asintomático desde el punto de vista infeccioso.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Microcefalia, cinco manchas acrómicas y dos cafés con leche, marcha “en steppage”.

Pruebas:

Hemograma: anodino.

Inmunología: anodina.

Bioquímica: anodina.

Microbiología: anodina.

Otras pruebas: RM cerebral con hiperseñal en sustancia blanca parietal bilateral.

Genética: gen AT (ATM) localización 11q22.3: 2 mutaciones patogénicas que impiden el correcto procesamiento de la proteína: en exón 26 c.3957 T>A, p.Y1319STOP (da un codón de STOP) y IVS36, posición -2, A>C (afecta al sitio aceptor de *splicing* del intrón 36).

Evolución: Asintomático desde el punto de vista infeccioso. Linfoma no Hodgkin B (tratamiento finalizado), bloqueo AV completo que requiere implantación de marcapasos.

Tratamiento en la última visita: No.

En la actualidad: 16 años.

SÍNDROME ICF (INMUNODEFICIENCIA, INESTABILIDAD DE LA REGIÓN CENTROMÉRICA Y ANOMALÍAS FACIALES): 1 CASO

Caso 1

Edad al diagnóstico: 18 meses.

Año del diagnóstico: 2007.

Antecedentes:

Familiares: Consanguinidad (padres primos segundos)

Personales: No.

Diagnóstico:

Clínica: Traqueobronquitis de evolución tórpida. Ectima gangrenoso y sepsis por *Pseudomona*. Celulitis en muslo. Insuficiencia hepática.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Ectima gangrenoso. Celulitis en muslo. Tiraje subcostal e intercostal.

Pruebas:

Hemograma: Neutropenia transitoria en contexto de sepsis

Inmunológico: Descenso de todas las inmunoglobulinas.

Bioquímica: Elevación de marcadores inflamatorios, transitoria.

Microbiología: Hemocultivo positivo para *Pseudomona aeruginosa*.

Genética: variante patogénica en homocigosis de la variante p.Asp653Asn (c.1957G>A) en el gen *DNMT3B*

Evolución: Se diagnostica inicialmente de agammaglobulinemia, iniciándose tratamiento con inmunoglobulinas IV y, posteriormente, subcutáneas. En estudios posteriores se objetiva linfopenia B de memoria (defecto madurativo de los LB), siendo diagnosticada en 2016, a la edad de 11 años, de síndrome ICF mediante el estudio genético dirigido. Ha presentado como complicaciones: GEA por enterovirus no polio que precisó intensificación de la terapia con

inmunoglobulinas subcutáneas RVU grado I-II bilateral diagnosticado tras un episodio de ITU por *Enterococcus faecalis* estando en tratamiento antibiótico profiláctico con cotrimoxazol.

Tratamiento en la última visita: Inmunoglobulinas subcutáneas semanales. Profilaxis antibiótica con cefaclor.

En la actualidad: 13 años. Clínicamente estable.

SÍNDROME DE DI GEORGE: 5 CASOS

Caso 1

Edad al diagnóstico: 3 años.

Año del diagnóstico: 2016 (en Alemania).

Antecedentes:

Familiares: No

Personales: CIA-OS intervenida. Displasia perisilviana derecha con epilepsia y hemiparesia izquierda sintomática, en tratamiento con oxcarbazepina.

Diagnóstico:

Clínica: Neumonías. IRVA y bronquitis de repetición.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Fenotipo peculiar con frente abombada, orejas antevertidas, filtrum amplio. Marcha arrastrando en abducción pierna izquierda, con menos movimientos asociados en brazo izquierdo. Tono axial y de EE algo bajo, un poco mayor en EE izquierdas, pero se vence fácilmente. Hiperlaxitud. Utiliza menos mano izquierda; tendencia a incluir un poco el pulgar, manteniendo la mano semiabierta.

Pruebas:

Hemograma: Anodino.

Inmunología: Anodino (no linfopenia T).

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: no realizada.

Genética: CGH Array con delección 22q11.2

Evolución: IRVA de repetición. respuesta vacunal a difteria y tétanos insuficiente, que precisa administración de dosis de recuerdo de vacunas contra la difteria, tétanos, tosferina y hepatitis B. Asintomática desde el punto de vista infeccioso en el último año.

Tratamiento en la última visita: No.

En la actualidad: 5 años. Clínicamente estable.

Caso 2

Edad al diagnóstico: 14 años.

Año del diagnóstico: 2017.

Antecedentes:

Familiares: No

Personales: CIR. Fisura palatina intervenida. A los 6 años de vida, inicia un cuadro de anemia, trombopenia y esplenomegalia de repetición. Coombs directo débil positivo y aspirado de médula ósea compatible con citopenias de origen periférico. Se inicia tratamiento con corticoides con lo que remiten las citopenias. Infecciones de repetición de la vía respiratoria alta y del área ORL, de carácter leve. Varios cuadros de herpes ocular. Baja talla tratada con GH. No defectos cardíacos.

Diagnóstico:

Clínica: Citopenias de origen periférico e infecciones respiratorias y ORL de repetición.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

EF: Talla <p3. Facies peculiar, nariz prominente. Mala oclusión dentaria. Cuello corto. Discreta hipoplasia de eminencia tenar, dedos largos. Esplenomegalia 4-5 cm.

Pruebas:

Hemograma: Linfopenia, trombocitopenia.

Inmunología: Déficit IgA e IgG. Déficit de linfocitos T y B. C3 y C4 bajos.

Bioquímica: anodina.

Microbiología: anodina.

Genética: CGH Array con delección 22q11.2

Evolución: Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas y, posteriormente, subcutáneas. Ha precisado múltiples tratamientos inmunosupresores (corticoides, rituximab, sirolimus) de forma intermitente, para controlar los fenómenos de disregulación inmune (principalmente citopenias). Infección pulmonar por CMV tratado con valganciclovir con buena evolución clínica. A pesar de los tratamientos, esplenomegalia masiva, asociada a trombocitopenia grave, se realiza esplenectomía, con lo que mejoran las citopenias pudiendo retirarse el tratamiento inmunosupresor. Tras la cirugía, seroma postquirúrgico que precisó tratamiento antibiótico intravenoso. Posible hepatitis autoinmune que mejora tras reinstauración del tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento en la última visita: Sirolimus, prednisona, profilaxis con amoxicilina, vitamina D, trombopoyetina e IGSC.

En la actualidad: Tiene 19 años, dada de alta de nuestras consultas; sigue controles en digestivo por posible hepatitis autoinmune.

Caso 3

Edad al diagnóstico: 1 mes.

Año del diagnóstico: 2002

Antecedentes:

Familiares: No

Personales: Interrupción de arco aórtico tipo IIIb (con arteria subclavia derecha aberrante de origen próximo a arteria subclavia izquierda, naciendo posteriores a la zona de interrupción), CIV y CIA, que ha precisado varias intervenciones para su corrección. Enfermedad celiaca. Escoliosis dorso-lumbar. Alergia a Amoxicilina-clavulánico y mercurio.

Diagnóstico:

Clínica: Cardíaca. No infecciosa.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Microsómico. Pulsos periféricos femorales débiles.

Pruebas:

Hemograma: Anodino.

Inmunología: Anodina.

Bioquímica: Anodina

Microbiología: No realizada.

Genética: CGH Array con delección 22q11.2.

Evolución: Atelectasia de pulmón izquierdo tras intervención de cirugía cardíaca. En tratamiento profiláctico con Cotrimoxazol por cuadros infecciosos de repetición en los 2 últimos años.

Tratamiento en la última visita: Cotrimoxazol y AAS profilácticos.

En la actualidad: 16 años. Clínicamente estable.

Caso 4

Edad al diagnóstico: 2 años.

Año del diagnóstico: 2017.

Antecedentes:

Familiares: No.

Personales: FOP y CIV intervenida por alteración hemodinámica. Enfermedad de Hirschprung intervenida. Insuficiencia velo-palatina. Craneosinostosis.

Diagnóstico:

Clínica: Cardiopatía e insuficiencia velo-palatina. Asintomática desde el punto de vista infeccioso.

Signos de alarma de la JMF: 0/10.

Exploración física: Fenotipo peculiar. Pabellones auriculares de implantación baja.

Pruebas:

Hemograma: Anodino.

Inmunología: Anodina.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: No realizado.

Genética: CGH Array con delección 22q11.2. Estudio posible Síndrome de Mowat-Wilson negativo.

Evolución: Asintomática desde el punto de vista infeccioso.

Tratamiento en la última visita: No.

En la actualidad: 3 años.

Caso 5

Edad al diagnóstico: 3 años

Año del diagnóstico: 2013.

Antecedentes:

Familiares: No

Personales: Retraso ponderoestatural. Alteraciones del tránsito intestinal. Megauretra intervenida. Retraso psicomotor y TDAH. GEA por *Campylobacter*.

Diagnóstico:

Clínica: Retraso psicomotor. Asintomático desde el punto de vista infeccioso.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Microsómico. Hipospadias con escroto pequeño y glande redundante. Pabellones auriculares displásicos y de implantación baja.

Pruebas:

Hemograma: Anemia. Plaquetas en límite inferior normalidad.

Inmunología: Anodino.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: No realizado.

Genética: CGH-Array con delección 22q11.

Evolución: Posible infección de hematoma intrabdominal con cultivos negativos.

Tratamiento en la última visita: No.

En la actualidad: 8 años.

SÍNDROME HIPER-IGE (SDE JOB): 2 CASOS

Caso 1

Edad al diagnóstico: 5 años.

Año del diagnóstico: 2017.

Antecedentes:

Familiares: Original de Nicaragua. Hermana gemela diagnosticada de síndrome Hiper-IgE (variante patogénica en gen *STAT3*)

Personales: Una neumonía. Dermatitis atópica de difícil control. OMA de repetición.

Diagnóstico:

Clínica: Artritis y celulitis de rodilla con fístula a exterior.

Signos de alarma de la JMF: 2/10.

Exploración física: Rodilla con signos inflamatorios y salida de material purulento por herida. Lesiones de dermatitis atópica en flexuras.

Pruebas:

Hemograma: Eosinofilia leve.

Inmunológico: Elevación de los valores de HiperIgE. Poblaciones linfocitarias normales.

Bioquímica: Ligera elevación de VSG.

Microbiología: En cultivo de la secreción purulenta crece *S. aureus*.

Genética: Pendiente de resultado.

Evolución: En el momento de la sospecha se inicia profilaxis antibiótica con Cotrimoxazol. No nuevos episodios infecciosos.

Tratamiento en la última visita: Cotrimoxazol.

En la actualidad: 5 años.

Caso 2

Edad al diagnóstico: 4 años.

Año del diagnóstico: 2017.

Antecedentes:

Familiares: Original de Nicaragua.

Personales: Cuatro neumonías en diferentes localizaciones que precisaron antibioterapia intravenosa para su resolución. Dos abscesos/adenopatías tratados con antibioterapia intravenosa. Dermatitis atópica de difícil control. OMA de repetición supuradas.

Diagnóstico:

Clínica: Infecciones de repetición.

Signos de alarma de la JMF: 5/10.

Exploración física: Lesiones de dermatitis atópica en flexuras. OMA.

Pruebas:

Hemograma: Anodino

Inmunológico: Elevación de los valores de IgE.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: Anodina.

Genética: variante patogénica en gen *STAT3* (herencia autosómica dominante).

Evolución: Se inicia profilaxis antibiótica con Cotrimoxazol. Sin nuevos procesos infecciosos.

Tratamiento en la última visita: Cotrimoxazol

En la actualidad: 5 años.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA: 2 CASOS

Caso 1

Edad al diagnóstico: 18 meses.

Año del diagnóstico: 2014

Antecedentes:

Familiares: No.

Personales: CIR. Prematura 28 SG. Membrana hialina. Candidiasis sistémica. Displasia broncopulmonar. Bronquitis de repetición. Retinopatía del prematuro. Maculopatía y catarata subcapsular en ojo izquierdo. Miopía magna. Retinopatía exudativa en ojo derecho. Variante de Dandy-Walker con pseudoatrofia cerebelosa y pontina. Parálisis cerebral infantil. Trisomía XXX. Retraso psicomotor. Retraso pondoestatural y microcefalia. Disfagia orofaríngea leve por videofluoroscopia. Lesiones recidivantes en mucosa yugal, con diagnóstico anatomopatológico inespecífico.

Diagnóstico:

Clínica: Infecciones de repetición (gastroenteritis por *C. difficile*, bronquitis por VRS, infección por gripe B, infecciones respiratorias), y pancitopenia (con neutropenia grave) con soporte transfusional.

Signos de alarma de la JMF: 2/10.

Exploración física: Fenotipo peculiar. Microcefalia.

Pruebas:

Hemograma: Pancitopenia con neutropenia.

Inmunología: Biopsia de médula ósea compatible con hipoplasia medular. Se descarta anemia de Fanconi (fragilidad cromosómica por DEB negativo), hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome mielodisplásico. En estudio de longitud de telómeros en se halla acortamiento marcado de los mismos, compatible con forma extrema de Disqueratosis Congénita. Descartada hipogammaglobulinemia en controles seriados.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: No realizada.

Genética: 2 mutaciones en gen RTEL1

Evolución: Intensificación progresiva de los requerimientos transfusionales. Se realiza trasplante de progenitores hematopoyéticos de pariente HLA idéntico emparentado (padre, HLA 9/10 idéntico) con 3 años. Diagnosticada de celiaquía en tratamiento con dieta estricta sin gluten.

Tratamiento en la última visita: Ciclosporina, vitamina D, prednisona, posaconazol, aciclovir y amlodipino.

En la actualidad: 5 años y medio.

Caso 2

Edad al diagnóstico: 14 años.

Año del diagnóstico: 2011.

Antecedentes:

Familiares: Madre con anemia ferropénica

Personales: Ingreso en Neonatología por asfixia perinatal. Hipoacusia neurosensorial. Liquefacción en lengua a los 3 años. Episodios de dermatitis de repetición. Hipoplasia medular desde tres años antes del diagnóstico.

Diagnóstico:

Clínica: Dermatitis atópica. Pancitopenia tras proceso intercurrente, con trombopenia mantenida.

Signos de alarma de la JMF: 0/10.

Exploración física: Zonas de hiperpigmentación e hiperqueratosis de predominio en pliegues. Uñas distróficas. Área lingual con zonas hipopigmentadas.

Pruebas:

Hemograma: Pancitopenia con morfología leucocitaria normal

Inmunología: Biopsia de médula ósea con leve disminución de la celularidad, con escasez de elementos megacariocíticos. Estudio de fragilidad cromosómica negativo. Estudio de HPN sin alteraciones. Subpoblaciones linfocitarias sin alteraciones. Electroforesis de hemoglobinas sin alteraciones. Estudio molecular de longitud de telómeros por SB revela un tamaño telomérico medio en la paciente por debajo del primer percentil de la población control (también lo presenta el padre) siendo compatible con una forma autosómica dominante con anticipación en la paciente.

Bioquímica: VSG ligeramente elevada

Microbiología: Serologías negativas.

Genética: Dos mutaciones en el gen *RTEL1*: c.2784_2787delCAG y c.2992C>T

Evolución: Aumento de los requerimientos transfusionales en aumento 2 años después del diagnóstico. Neumonía bilateral que precisó ingreso en UCI-P. Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico de médula ósea de donante no emparentado a los 16 años, con quimerismo 100% donante. Como complicaciones presentó EICH cutáneo/digestivo y DM insulinoresistente.

Tratamiento en la última visita: Ciclosporina, posaconazol.

En la actualidad: 21 años.

DÉFICIT DE NEMO: 1 CASO

Caso 1

Edad al diagnóstico: 2 años

Año del diagnóstico: 2013.

Antecedentes:

Familiares: No.

Personales: No.

Diagnóstico:

Clínica: Incontinencia pigmenti. Fiebre recurrente. Adenopatías laterocervicales mantenidas. Aftas bucales.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Lesiones hipercrómicas en tronco y extremidades superiores

Pruebas:

Hemograma: Anodino.

Inmunológico: Anodino.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: No realizada.

Genética: variante patogénica puntual en el exón 8 del gen *NEMO*.

Evolución: Buena respuesta a tratamiento con prednisona. Episodio de GEA por *Salmonella*, giardiasis intestinal y una neumonía de LSD que precisó ingreso hospitalario para tratamiento antibiótico intravenoso. Se inició tratamiento profiláctico con cotrimoxazol. Pendiente de completar estudio inmunológico completo (vía TLR con estimulación de TNF- α y producción de IL-10, citotoxicidad NK)

Tratamiento en la última visita: Tratamiento profiláctico con cotrimoxazol.

En la actualidad: 7 años.

III. DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL X: 3 casos

Caso 1

Edad al diagnóstico: 1 año.

Año del diagnóstico: 2002.

Antecedentes:

Familiares: Hermano con Agammaglobulinemia.

Personales: Heptadactilia preaxial de pie izquierdo.

Diagnóstico:

Clínica: Asintomático. Diagnosticado a partir de cribado por hermano afecto.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Heptadactilia preaxial de pie izquierdo.

Pruebas:

Hemograma: Anodino.

Inmunología: Hipogammaglobulinemia.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: No realizada.

Genética: delección en hemizigosis c.906_908delAGG en el gen BTK.

Evolución: Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, permaneciendo asintomático hasta los 15 años, cuando inicia cuadro Crohn-like con afectación ileocólica extensa. Inicialmente presentó afectación esofágica y artritis (principalmente en rodilla izquierda). Recibió tratamiento con nutrición enteral exclusiva, corticoides, inmunoglobulinas, adalimumab, infliximab, vedolizumab, metotrexate, sirólimus y ustekinumab. Se coloca catéter venoso central de inserción periférica para nutrición parenteral domiciliaria. Posteriormente presenta estado de desnutrición con mala tolerancia a la nutrición parenteral y un síndrome de realimentación. Como complicaciones infecciosas ha presentado una infección por enterovirus y candidiasis esofágica. Aislamiento de *Enterovirus* y *Aeromonas caviae* en heces. Aislamiento de *Candida lipoytica* en mucosa oral.

Tratamiento en la última visita: IGSC semanal, ustekinumab mensual.

En la actualidad: 17 años.

Caso 2

Edad al diagnóstico: 2 años.

Año del diagnóstico: 2014.

Antecedentes:

Familiares: No

Personales: Riñón izquierdo multiquístico, ectasia piélica normalizada.

Diagnóstico:

Clínica: Sepsis por *Pseudomona aeruginosa*, ectima gangrenoso escrotal, fístula anal y osteomielitis de 5º dedo de pie.

Signos de alarma de la JMF: 2/10.

EF: Ectima gangrenoso escrotal. Edema palpebral.

Pruebas:

Hemograma: Leucopenia. Neutropenia.

Inmunología: Poblaciones linfocitarias con un 0.25% de Linfocitos B. Hipogammaglobulinemia. Serologías negativas para rubeola, parotiditis, hepatitis B y sarampión.

Bioquímica: anodina.

Microbiología: ANF positivo para *E. cloacae*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

Genética: mutación de novo en el exón 14 del gen *BTK*.

Evolución: Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas IV y, posteriormente, SC. Desde inicio de tratamiento ha permanecido asintomático.

Tratamiento en la última visita: IGSC semanal.

En la actualidad: 6 años. Asintomático.

Caso 3

Edad al diagnóstico: 15 meses.

Año del diagnóstico: 2018.

Antecedentes:

Familiares: No.

Personales: No.

Diagnóstico:

Clínica: Sepsis por *Pseudomona aeruginosa*, absceso y fístula perianales.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Absceso perianal. Edema palpebral.

Pruebas:

Hemograma: Leucopenia. Neutropenia.

Inmunología: Hipogammaglobulinemia. Poblaciones linfocitarias con linfocitos B CD19 0.2 %.

Bioquímica: anodina.

Microbiología: Frotis rectal positivo para *P. aeruginosa*.

Genética: pendiente de resultados.

Evolución: Se inició tratamiento con inmunoglobulinas IV, permaneciendo posteriormente asintomático. Aún lleva el setón en área perianal y sigue controles periódicos en Cirugía Pediátrica.

Tratamiento en la última visita: Inmunoglobulinas iv.

En la actualidad: 17 meses. Asintomático.

DÉFICIT PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS POR ANEUPLOIDÍA 49,XXXXY: 1 CASO

Caso 1

Edad al diagnóstico: 2 meses.

Año de diagnóstico: 2017.

Antecedentes:

Familiares: Hermano con linfoma no Hodgkin abdominal.

Personales: Prematuro tardío. CIR. Neumonía congénita. Insuficiencia aórtica leve controlada. Infecciones respiratorias de repetición.

Diagnóstico:

Clínica: Infecciones respiratorias de repetición.

Signos de alarma de la JMF: 1/10.

Exploración física: Microsómico. Hipotonía axial. Hiperlaxitud articular. Fenotipo peculiar con orejas de implantación baja, epicanto, hipertelorismo, puente nasal amplio y mamilas separadas, plagiocefalia.

Pruebas:

Hemograma: Linfocitosis. Eosinofilia.

Inmunológico: anodino.

Bioquímica: anodina.

Microbiología: anodina.

Genética: En CGH Array se detecta aneuploidía 49 XXXXY.

Evolución: En una ocasión requiere ingreso en UCI Pediátrica por bronconeumonía por gripe A. Desde instauración de antibiótico profiláctico ha estado asintomático.

Tratamiento en la última visita: Azitromicina profiláctica.

En la actualidad: 21 meses. Asintomático.

IV: DISREGULACIÓN INMUNE

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNE (ALPS): 1 caso

Caso 1

Edad al diagnóstico: 11 años.

Año del diagnóstico: 2013.

Antecedentes:

Familiares: No.

Personales: Mononucleosis CMV con esplenomegalia, atopia, estomatitis aguda, crisis de asma, TDAH en tratamiento con metilfenidato (Concerta®)

Diagnóstico:

Clínica: Síndrome mononuclear con esplenomegalia (dolor abdominal, diarrea, vómitos, FAA, adenopatías, fiebre).

Signos de alarma de la JMF: 0/10.

Exploración física: Amígdalas con exudado en sabana, adenopatías laterocervicales, esplenomegalia de 10cm.

Pruebas:

Hemograma: Pancitopenia leve. Neutropenia.

Inmunología: Hipergammaglobulinemia.

Bioquímica: hipervitaminosis B12.

Microbiología: Serologías IgG positivas para VEB, herpes y CMV. MO orienta periférico.

Genética: variante patogénica somática del gen *FAS*.

Evolución: No ha presentado cuadros infecciosos reseñables, pero ha continuado la linfoproliferación por lo que inicia tratamiento inmunosupresor con Sirolimus, con lo que disminuye la esplenomegalia y se suspende a los dos años, tras lo que ha permanecido

asintomático, aunque manteniendo neutropenia leve-moderada en todos los controles analíticos.

Tratamiento en la última visita: Sin tratamiento

En la actualidad: 17 años. Asintomático.

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR: 1 CASO

Caso 1

Edad al diagnóstico: 1 mes.

Año del diagnóstico: 2007.

Antecedentes:

Familiares: No

Personales: Ingreso en neonatal por distrés respiratorio.

Diagnóstico:

Clínica: Fiebre. Bicitopenia (trombocitopenia y anemia), hipertrigliceridemia e hiperferritinemia.

Signos de alarma de la JMF: 0/10.

Exploración física: Esplenomegalia.

Pruebas:

Hemograma: Linfopenia.

Inmunológico: Biopsia de médula ósea con hallazgos fenotípicos compatibles con muestra de escasa celularidad y con presencia de aplasia medular.

Bioquímica: Hipertrigliceridemia. Hiperferritinemia.

Microbiología: No realizada.

Genética: Gen *PRF1* que codifica para la perforina es normal. Cambio en heterocigosis en la posición +1 del intrón 9: ISV9+1, en el gen *UNC13D*, codificante para la proteína Munc 13-4): Linfohistiocitosis familiar tipo 3.

Evolución: Se inicia tratamiento quimioterápico según protocolo HLH-2004. Un mes después de finalizar el tratamiento, recae de su enfermedad sin afectación del SNC, por lo que se instaura de nuevo tratamiento quimioterápico con buena respuesta. Estando en tratamiento de mantenimiento con ciclosporina realiza recaída con infiltrado linfoproliferativo temporal profundo izquierdo y cortical diagnosticado mediante RMN cerebral. Un mes después de dicho diagnóstico realiza clínica de hipertensión intracraneal, por lo que se coloca válvula de derivación de LCR, a pesar de lo cual fallece a la edad de 4 años.

Tratamiento en la última visita: N/A

En la actualidad: N/A

V. DEFECTOS DEL FAGOCITO

DÉFICIT DE GATA2: 1 CASO

Caso 1

Edad al diagnóstico: 10 años.

Año del diagnóstico: 2013.

Antecedentes:

Familiares: Hermana fallecida por enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Tío paterno fallecido de tumor SNC a los 5 años, tío materno sarcoma, tía materna fallecida de LMA.

Personales: OMA y neumonía de repetición. Sospecha de discinesia ciliar sin confirmación mediante microscopía electrónica de transmisión. Intervenida de lesión perianal. Intervenida en 3 ocasiones para colocación de drenajes transtimpánicos. Hipoacusia neurosensorial, portadora de audífonos. Talla baja en tratamiento con GH.

Diagnóstico:

Clínica: Infecciones de repetición. Linfomonocitopenia. Linfedema intermitente de miembros inferiores y lesiones nodulares en pies (probable paniculitis) de repetición.

Signos de alarma de la JMF: 3/10.

Exploración física: Anodina.

Pruebas:

Hemograma: Linfomonopenia.

Inmunológico: Descenso de los niveles de IgG. Poblaciones linfocitarias con descenso cuantitativo de LB y LT. En el aspirado de médula ósea presenta alteraciones citogenéticas: 47,XX+8[57%, en 21 células. Hiperdiploidía de más de 80 cromosomas [24%, en 21 células] NEGATIVO(FISH): -7/del(7q), -17/del(17p).

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: Anodina.

Genética: Deficiencia de GATA-2 (cambio AAG>TAG).

Evolución: Se inicia tratamiento antibiótico profiláctico con cotrimoxazol. Se realiza trasplante de progenitores hematopoyéticos de hermano HLA idéntico en Hospital La Paz de Madrid, con buen resultado.

Tratamiento en la última visita: No.

En la actualidad: 15 años.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA: 1 CASO

Caso 1

Edad al diagnóstico: 2 años.

Año del diagnóstico: 2014.

Antecedentes:

Familiares: Padre tratado en infancia de fiebre reumática.

Personales: Ingresado por adenopatía laterocervical izquierda, que precisó drenaje quirúrgico, con estudios microbiológicos negativos. Cuadros de aftas bucales de repetición. Otitis de repetición tratadas con antibiótico oral. Forúnculo/granuloma/bultoma en mejilla izquierda, no supurado. Forúnculo perianal que se trató con drenaje quirúrgico y antibiótico oral, con estudios microbiológicos negativos.

Diagnóstico:

Clínica: Infecciones de repetición. Abscesificación de adenopatías.

Signos de alarma de la JMF: 3/10.

Exploración física: Adenopatía submandibular derecha de 3 x 3 cm. Lesión papulosa/granulosa en mejilla izquierda de 1 cm de diámetro máximo

Pruebas:

Hemograma: Anodino.

Inmunológico: Cribado de enfermedad granulomatosa crónica: No presenta actividad NADPH oxidasa.

Bioquímica: Anodina

Microbiología: Aislamiento de *Serratia marcescens* en adenopatía absecificada.

Genética: variante patogénica tipo “missense” c.161G>T del gen *CYBB* (madre portadora)

Evolución: Se inicia tratamiento profiláctico con Itraconazol y Cotrimoxazol. Desde entonces, ha tenido algunas infecciones leves tratadas de forma precoz con antibióticos o antifúngicos, sin tener complicaciones. En una ocasión requirió ingreso en planta para tratamiento antibiótico IV.

Tratamiento en la última visita: Itraconazol y cotrimoxazol de forma profiláctica.

En la actualidad: 6 años. Lleva más de dos años sin requerir ingresos.

Caso 2

Edad al diagnóstico: 12 meses.

Año del diagnóstico: 2011.

Antecedentes:

Familiares: No

Personales: Absceso glúteo (tratado en Polonia)

Diagnóstico:

Clínica: Osteomielitis de primer dedo de pie derecho por *Serratia marcescens*.

Signos de alarma de la JMF: 2/10.

Exploración física: Dedo de pie con signos inflamatorios. Cicatriz en zona glútea. Absceso en muñeca derecha.

Pruebas:

Hemograma: Anodino.

Inmunología: Inmunoglobulinas normales. Complemento normal. Citometría de flujo (DHR) confirma ausencia de actividad enzimática NADPH en neutrófilos.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología: Cultivo absceso dedo de pie: *Serratia marcescens*. Cultivo absceso muñeca: *Candida albicans*. Hemocultivo: *Staphylococcus warneri*.

Genética: variante patogénica en el gen *CYBB*, que codifica GP91PHOX. Mutación de novo.

Evolución: Se inicia tratamiento antibiótico profiláctico con Cotrimoxazol e Itraconazol. Intervenido 3 años más tarde granuloma malar. Ha precisado tres ingresos por cuadros febriles con dolores en adenopatías laterocervicales, sin hallar gérmenes en los cultivos. Sin otras complicaciones ni infecciones.

Tratamiento en la última visita: Profilaxis antibiótica con cotrimoxazol e itraconazol.

En la actualidad: 7 años.

Caso 3

Edad al diagnóstico: 7 años

Año del diagnóstico: 2007.

Antecedentes:

Familiares: Tía y primo maternos con enfermedad celiaca.

Personales: Durante los 3 primeros años de vida, presentó 3 episodios de otitis media aguda con otorrea purulenta que respondieron a tratamiento antibiótico vía oral. A los 3 años de vida ingreso por disuria de 2 meses de evolución, siendo diagnosticado de Cistitis Eosinofílica extirpándose un granuloma vesical. A los 4 años comienza con episodios febriles periódicos (3 ingresos) sin aislamiento de patógenos en los cultivos. Ingreso por fiebre, gingivostomatitis herpética con neuralgia del trigémino, poliserotitis

y ascitis, con crecimiento de *Serratia Marcesens* en el líquido ascítico. Se inicia tratamiento empírico con prednisona y se inicia estudio de fiebres recurrentes. A los cinco años, bacteriemia por *Salmonella spp.* que precisa ingreso en UCI pediátrica. Meses después, bacteriemia por *Salmonella enteritidis*. A los 6 años, gastroenteritis por *Salmonella enteritidis*.

Diagnóstico:

Clínica: Infecciones de repetición.

Signos de alarma de la JMF: 3/10.

Exploración física: Aftas en encías y alguna lesión de tipo herpético en comisura labial. Abdomen distendido y doloroso, con aumento del tránsito intestinal.

Pruebas:

Hemograma: Anodino.

Inmunológico: Test de oxidación sugestivo de EGC.

Bioquímica: Anodina.

Microbiología:

Genética: Variante patogénica puntual 8c1298a en el exón 10 del gen *CYBB*.

Evolución: Se inicia tratamiento antibiótico profiláctico con cotrimoxazol e itraconazol. Dos ingresos por fiebre sin foco con pruebas negativas. Dos ingresos por gripe A y B respectivamente. Persiste clínica de disuria con análisis de orina normales, realizándose cistoscopia sin alteraciones.

Tratamiento en la última visita: Posaconazol, cotrimoxazol e IFN gamma.

En la actualidad: 17 años. Sin procesos infecciosos desde hace dos años.

VII. TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS

ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA NO FILIADA

Caso 1

Edad al diagnóstico: 9 meses

Año del diagnóstico: 2015.

Antecedentes:

Familiares: Hermano de la madre falleció al año de vida, debido a una supuesta hepatitis de origen transfusional en el curso de tosferina.

Personales: sin interés

Diagnóstico:

Clínica: Fiebre oscilante asociada a exantema evanescente. Hepatoesplenomegalia.

Signos de alarma de la JMF: 0/10.

Exploración física: Exantema. Hiperpigmentación en tronco. Adenopatías laterocervicales bilaterales. Hepatomegalia 2-3 cm. Esplenomegalia 3 cm.

Pruebas:

Hemograma: bicitopenia (anemia y trombopenia), linfopenia.

Inmunología: Aspirado de médula ósea, sin signos de hemofagocitosis. Múltiples estudios microbiológicos (CMV, VEB, *rickettsia*, *borrellia*, *leishmania*, VHB, VHA, VHC), todos negativos. VRS positivo en un aspirado nasofaríngeo. Inmunoglobulinas G, A y M bajas.

Bioquímica: Hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, y aumento de reactantes de fase aguda.; D normales.

Genética: negativa (exoma clínico)

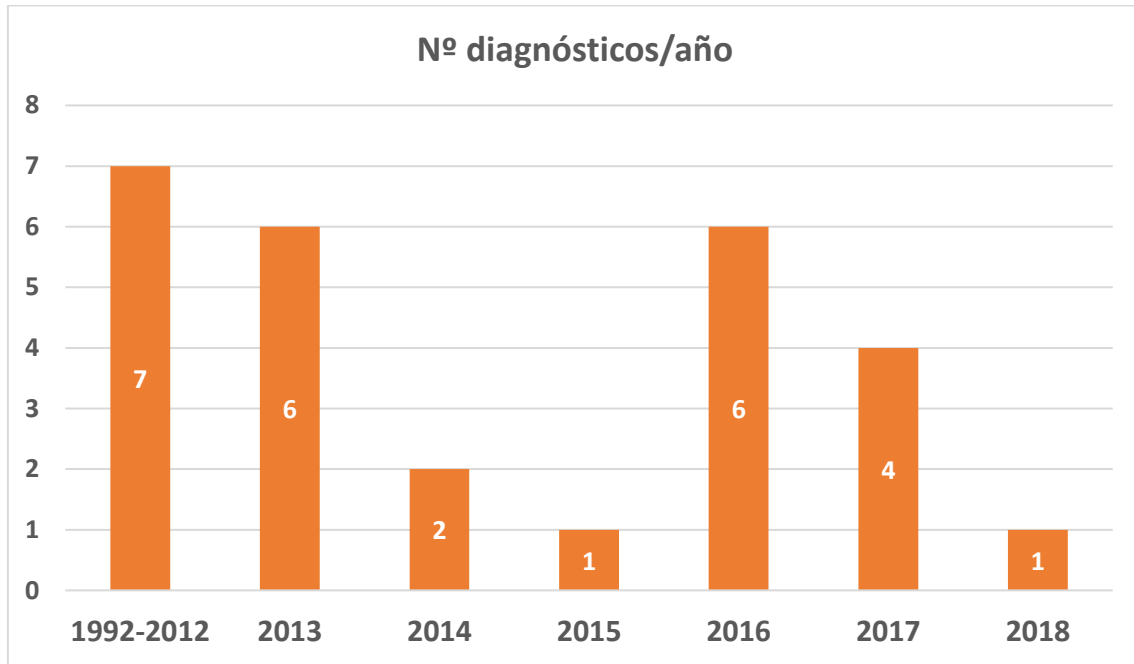
Evolución: Se inicia tratamiento con corticoides sistémicos y posteriormente con Ciclosporina y Dexametasona según recomendaciones de protocolo HLH-2004. Se ha clasificado como síndrome de activación de macrófago secundario a AIJ sistémica vs. autoinflamatoria. Se cambió el tratamiento a Anakinra y corticoides. Persisten recaídas al disminuir la dosis de corticoides a pesar de aumentar la dosis de Anakinra hasta dosis máxima. Presenta dos nuevos episodios de síndrome de activación del macrófago (SAM), motivo por el que se modificó el tratamiento a Canakinumab, con mejoría de los síntomas, sin nuevos episodios de SAM.

Tratamiento en la última visita: Canakinumab, prednisolona y tacrólimus.

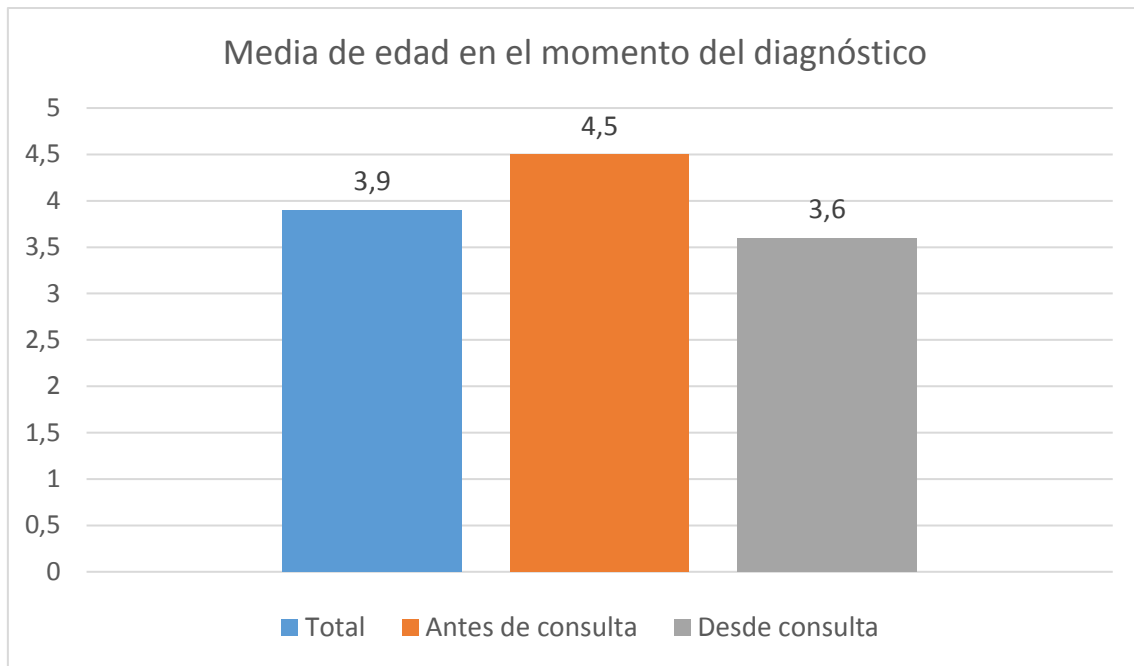
En la actualidad: 4 años. Sospecha Artritis Infanto-Juvenil (AIJ) pero con criterios incompletos.

ANÁLISIS DE LOS CASOS

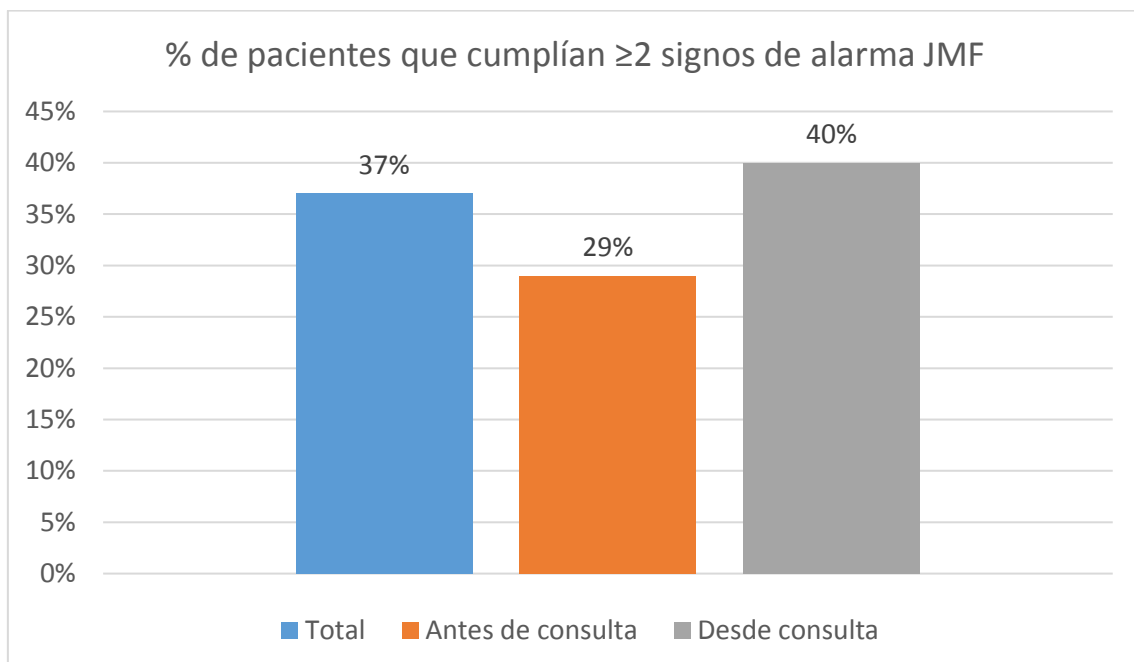
- En la consulta monográfica se han controlado un total de 27 pacientes con inmunodeficiencias primarias.
 - Diagnósticos previos a la implantación de la consulta monográfica (1992-2012): 7.
 - Diagnósticos desde la implantación de la consulta monográfica (2013-julio 2018): 20.
 - Desde la implantación de la consulta monográfica se ha redirigido el diagnóstico de dos de los pacientes, llegando finalmente al diagnóstico certero.



- La media total de edad al diagnóstico es de 3.9 años.
 - Diagnósticos previos a la implantación de la consulta monográfica (1992-2012): 4.5 años.
 - Diagnósticos desde la implantación de la consulta monográfica (2013-julio 2018): 3.6 años.



- Sólo un 37% (10 de 27) de nuestros pacientes cumplían dos criterios de los actuales signos de alarma de la JMF
 - De los diagnosticados previamente a la implantación de la consulta monográfica (1992-2012), solo un 29% (2 de 7) presentaba dos o más signos de alarma de la JMF en el momento del diagnóstico.
 - De los diagnosticados desde la implantación de la consulta monográfica (2013-julio 2018), solo un 40% (8 de 20) presentaban dos o más signos de alarma de la JMF en el momento del diagnóstico.



- Con los signos de alarma se habría identificado todas las EGC y los HIES. Sin embargo, no se habría identificado ningún síndrome de DiGeorge y solo una de las tres SCID.

DISCUSIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son trastornos infrecuentes, aunque potencialmente graves pudiendo llegar incluso a causar la muerte. Es por ello que es preciso concienciar a la población general y a los profesionales sanitarios (principalmente a los pediatras, ya que las más graves debutan en la edad pediátrica) de la existencia de estos trastornos, además de darles herramientas para sospecharlos rápidamente, con el fin de poder llegar a un diagnóstico precoz.

En muchos casos, la sospecha y el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria se llevan a cabo antes de siquiera llegar a presentar dos o más de los signos de alarma que propone la JMF. Esto hace pensar que estos signos de alarma están obsoletos. Los signos de alarma clásicos estaban dirigidos a diagnosticar precozmente las inmunodeficiencias clásicas como los déficits de anticuerpos (ALX) o las alteraciones fagocíticas (EGC). Con la última clasificación de la IUIS en el año 2018, hay muchos grupos de IDP que no se ven representados en este listado de signos de alarma. La linfoproliferación (adenopatías) mantenida, la esplenomegalia, la onfalitis o retraso en la caída del cordón (>4 semanas desde el nacimiento) y el hallazgo de $IgE > 2000 \text{ UI/L}$, son signos clínicos y analíticos frecuentemente presentes en los pacientes con IDP que no se encuentran en esta lista de signos de alarma. Lo mismo ocurre con los rasgos faciales dismórficos o la asociación a otras malformaciones, frecuentemente presentes en las IDPs del grupo de IDC asociadas a características sindrómicas (Síndrome de DiGeorge, DKC) o con los cuadros autoinmunitarios como la artritis, citopenias no justificadas, fiebres oscilantes y recurrentes.

La diferencia en el número de diagnósticos previos y posteriores a la puesta en marcha de una consulta monográfica debe hacer pensar en un posible infradiagnóstico durante los años anteriores, ya sea por desconocimiento o por no asociar los diferentes antecedentes presentados al no ser la típica clínica de infecciones de repetición.

La sospecha, el diagnóstico y el tratamiento precoces se asocian a una mejor evolución y disminución de la morbilidad. El trabajo multidisciplinar y la comunicación entre pediatra de atención primaria y especialista es un pilar básico para el buen manejo del paciente con IDP.

Algunos de los cuadros son fácilmente identificables tanto por clínica como por resultados analíticos. En cambio, otros son mucho más difíciles de diagnosticar al no tratarse de la clínica típica, sino de cuadros auto-inflamatorios que incluso podrían llegar a precisar tratamiento inmunosupresor. Es aquí donde radica la importancia de tener una consulta monográfica que centralice todas las inmunodeficiencias o sospechas de ellas, con el fin de poder realizar un estudio dirigido de la forma más precozmente posible.

Pruebas tan accesibles en cualquier hospital, como un hemograma, unas inmunoglobulinas séricas y unas poblaciones linfocitarias suponen el primer acercamiento al diagnóstico una inmunodeficiencia primaria. Pero, en muchos otros casos, el diagnóstico depende en gran cuantía de la sospecha clínica para hacer un estudio dirigido y de la realización de pruebas en laboratorios externos al de nuestro hospital, por lo que es necesario un contacto directo con los hospitales de referencia que realizan dichos estudios con el fin de agilizar la realización de dichas pruebas. Además, con los avances tecnológicos y, especialmente de la genética, cada vez se van describiendo más inmunodeficiencias nuevas por lo que es necesaria una actualización constante sobre la materia en cuestión.

Estas son algunas de las principales limitaciones de nuestro estudio: 1) Al tratarse de un grupo de trastornos infrecuentes, la muestra es pequeña. 2) Algunos de los pacientes controlados en la consulta vinieron a nuestro hospital habiendo sido ya diagnosticados en otro hospital,

nacional o extranjero, por lo que resultó complicado analizar los signos y síntomas presentes en el momento del diagnóstico. 3) El hecho de tener cuadros clínicos de inmunodeficiencia tan diferentes, con fisiopatologías distintas, es complicado hacer cualquier tipo de análisis más en profundidad ni sacar conclusiones generales. 4) Muchos diagnósticos que antes no eran considerados inmunodeficiencias primarias (fiebres periódicas, malabsorción hereditaria de folato), ahora sí; estos pacientes no han sido controlados en nuestra consulta monográfica y deberían ser incluidas a partir de ahora, en coordinación con otros especialistas pediátricos

CONCLUSIONES

1. Las inmunodeficiencias primarias son trastornos infrecuentes, aunque probablemente infradiagnosticadas.
2. La sospecha, el diagnóstico y el tratamiento precoces son claves para una buena evolución de los pacientes.
3. El diagnóstico no siempre es sencillo si no presenta la clínica clásica de infecciones de repetición, y requiere una clara sospecha clínica por parte del profesional sanitario.
4. Los signos de alarma establecidos por la JMF están obsoletos y precisan una actualización que se adecúe a la nueva clasificación de la IUIS (2018).
5. La puesta en marcha de una consulta monográfica que centralice todas las sospechas de inmunodeficiencias primarias favorece un mayor número de diagnósticos, que estos sean precoces y, por ende, un mejor control del paciente.
6. Finalmente, con los datos obtenidos en este estudio y los datos publicados por otros grupos de trabajo, parece adecuado que las enfermedades poco frecuentes, como las inmunodeficiencias, sean manejadas en unidades especializadas y monográficas, con el objetivo de disminuir la variabilidad en la práctica clínica y ofrecer el tratamiento más adecuado y con menor tasa de efectos secundarios posible, basado en la más actual y contrastada evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8ª ed. Elsevier. 2015.
2. 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 Jun; 9(6):561–574.
3. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov; 59(10):1462–1470.
4. Al-Herz W. Journal Info Home About the Journal Editorial Board Archive Research Topics View Some Authors Review Guidelines Subscribe to Alerts Search Article Type Publication Date Go Author Info Why Submit? Fees Article Types Author Guidelines Submission Chec. *Front Immunol* [Internet]. 2011; 2(November):1–26. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2011.00054/abstract>
5. Baquedano Lobera I, Bernadó Fonz R, Martínez Faci C, Castejón Ponce E, García Jiménez I, Rodríguez-Vigil Iturrate C. Lactante con fallo de medro e infección respiratoria. A propósito de un caso. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*, 2016; 46 90-93 [Internet]. 2016; (46):90–93. Available from: <http://spars.es/wp-content/uploads/2018/02/Vol46-n3-3.pdf>
6. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;11(6):532–538.
7. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1):129–143.
8. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007; 27(5):497–502.
9. Cant A, Battersby A. When to think of immunodeficiency? *Adv Exp Med Biol*. 2013;764:167–177.
10. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2015;6:185.
11. Carneiro-Sampaio M, Jacob CMA, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. Vol. 22, *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. England; 2011. p. 345–346.
12. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CMA, Toledo-Barros M, Dorna MB, et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol*. 2013 May; 33(4):716–724.
13. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D’Assante R, Grasso F, Romano R, et al. Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Nov; 1356:90–106.
14. Conley ME, Notarangelo LD, Casanova JL. Definition of primary immunodeficiency in 2011: A “trialogue” among friends. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1238(1):1–6.
15. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014 Jan; 34(1):10–22.
16. de Vries E, Alvarez Cardona A, Abdul Latiff AH, Badolato R, Brodzski N, Cant AJ, et al. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*. 2012; 167(1):108–119.
17. de Vries E, Driessen G. Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr*. 2011 Feb; 170(2):169–177.

18. Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I. *Inmunología. Fundamentos*. Editor Panam. 2014; 12ª edición.
19. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013 Jun 14;13:519. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3466>.
20. Erlacher M, Strahm B. Missing Cells: Pathophysiology, Diagnosis, and Management of (Pan)Cytopenia in Childhood. *Front Pediatr*. 2015; 3:64.
21. Español T. *Cómo sospechar, diagnosticar y tratar las inmunodeficiencias primarias (IDP)*. Ergon. 2017;
22. Fainboim L, Geffner J. *Introducción a la inmunología humana*. Editor Panam. 2011;6ª edición.
23. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142:w13602.
24. Fischer A, Hacein-Bey Abina S, Touzot F, Cavazzana M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Clin Genet*. 2015; 88(6):507–515.
25. Fuleihan R, Etzioni A. Primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012; 12(6):575–576. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130832-201212000-00002>
26. García Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc diagnóstico Ter pediátrico* [Internet]. 2013; 1:81–92. Available from: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7_inmunodeficiencias_primarias_0.pdf
27. García Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc diagnóstico Ter pediátrico* [Internet]. 2013; 1:81–92. Available from: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7-inmunodeficiencias_primarias_0.pdf
28. Kapoor N, Raj R. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immune Deficiency Disorders. *Indian J Pediatr*. 2016 May; 83(5):450–454.
29. Madkaikar M, Aluri J, Gupta S. Guidelines for Screening, Early Diagnosis and Management of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in India. *Indian J Pediatr*. 2016 May; 83(5):455–462.
30. Martín-Mateos MA. Diagnóstico precoz de las inmunodeficiencias. Signos guía y pruebas complementarias orientativas para el pediatra. *An Pediatr Contin*. 2011; 9(3):145–152.
31. Modell V, Gee B, Lewis DB, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)-diagnosis, treatment, and economic impact: An updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res*. 2011;51(1):61–70.
32. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010; 125(2 SUPPL. 2):S182–194. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
33. Olbrich P, De Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, et al. Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: TRECS y KRECS identifican linfopenias T y B graves. *An Pediatr*. 2014; 81(5):310–117.
34. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015; 35(8):696–726.
35. Pomar NM, Saa IM, Matamoros N. Estudio de incontinentia pigmenti en España. Nueva variante patogénica del gen NEMO asociada a inmunodeficiencia transitoria. *Inmunol* 2006; 24(4). 402–404.
36. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015; 35(4):599–623. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.001>

37. Regueiro González J, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Navas E. Inmunología. Biología y patología del sistema inmunitario. Editor Panam. 2010; 4ª edición.
38. Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina J, Fernández-Cruz E, Carbone J. Enfermedad autoinmune en inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2005; 33(2):69–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13072916>
39. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics*. 2011 May; 127(5):810–816.
40. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: A systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149(3):410–423.

ANEXO I: PANEL GENÉTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (HOSPITAL 12 DE OCTUBRE, MADRID)

Ante la firma sospecha de inmunodeficiencia, este es el panel de genes que se analizan en el hospital 12 de Octubre de Madrid, con el que se ha colaborado estrechamente para llegar al diagnóstico de estas inmunodeficiencias.

AK2, BCL10, CD21, CD3Z, CD45, COPA, CTPS1, GFI1, HAX1, IL10, IL12RB2, ISG15, LCK, LYST, NCF2, NRAS, PIK3CD, RFX5, RORC, TNFSF6, VPS45, FCGR3A, LAMTOR2, NLRP3, BLNK, DCLRE1C, IL2RA, NFKB2, PRF1, TNFRSF6, ATM, CD20, CD3D, CD3E, CD3G, CD81, CTSC, FADD, IL10RA, IRF7, MRE11, RAG1, RAG2, STIM1, TIRAP, UNC93B1, KIND3, AICDA, CD27, IRAK4, KRAS, MVK, ORAI1, POLE1, PTPN6, STAT2, TBK1, UNG, CLEC7A, TNFRSF1A, LIG4, RFXAP, IGHM, IKBA, PNP, TINF2, TRAF3, CEBPE, NOP10, PSTPIP1, RAB27A, CD19, CORO1A, CYBA, IL21R, IRF8, MEFV, MHC2TA, NOD2, PLCG2, RLTPR, EVER1, EVER2, FOXP1, G6PC3, MAP3K14, STAT3, STAT5B, TNFRSF13B, TWEAK, UNC119, UNC13D, CD79B, LPIN2, MALT1, C3, ELANE, IL12RB1, IRF3, JAK3, NLRP12, RFXANK, STXBP2, TCF3, TRIF, AP3D1, CD79A, CASP10, CASP8, CD8A, Cernunnos, CTLA4, CXCR4, ICOS, IL1RN, NLRC4, SMARCA1, SP110, STAT1, TTC7A, WIPF1, ZAP70, ADA, DNMT3B, HOIL1, RTEL1, TNFRSF5, AIRE, IFNGR2, IL10RB, ITGB2, CECR1, IGLL1, IL17RA, TCN2, TNFRSF13C, p40phox, GATA2, IL17RC, JAGN1, MYD88, PRKCD, RNF168, TRNT1, MST1, TERC, IL21, LRBA, NFKB1, TLR3, AP3B1, DOCK2, ITK, NHP2, PIK3R1, SPINK5, TERT, TMEM173, XRCC4, IL12B, CD127, ACT1, IFNGR1, IL17F, PGM3, PSMB8, STX11, TAP1, TAP2, TAPBP, ZBTB24, CARD11, IKAROS, NCF1, PMS2, IKBKB, MCM4, IL7, CARD9, DOCK8, RMRP, BTK, CYBB, DKC1, FOXP3, IKBKG, IL2RG, MAGT1, SH2D1A, TNFSF5, WAS y XIAP