



Viernes 3 de marzo de 2023

**Seminario:
Inmunodeficiencias,
¿cuándo pensar en ellas?**

Moderadora:

Eva M.ª Navarro Villalba
*Pediatra. CS Pavones. Madrid.
Vocal de la AMPap.*

Ponente/monitor:

■ **Pere Soler Palacín**
*Unidad de Patología Infecciosa e
Inmunodeficiencias de Pediatría.
Hospital Infantil Vall d'Hebron.
Barcelona.*

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Soler Palacín P. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias en Pediatría. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización en Pediatría 2023. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2023. p. 167-176.



Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias en Pediatría

Pere Soler Palacín

*Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría.
Hospital Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.
pere.soler@vallhebron.cat*

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP)—o errores innatos de la inmunidad (EII), como se les denomina actualmente— son un grupo de enfermedades motivadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria que globalmente afectan a 1 de cada 1200 recién nacidos vivos. Incluyen más de 450 enfermedades, de las que conocemos el defecto congénito en más de 250, que se clasifican en 10 grandes grupos según sus características, y no es infrecuente que afecten a varios miembros de una misma familia. Aunque afectan principalmente a niñas y niños, hoy en día los casos en pacientes adultos suponen ya un 40% del total.

Los pacientes afectados de una IDP son susceptibles a sufrir infecciones de gravedad variable que, si no son tratadas adecuadamente, pueden ser fatales o dejar secuelas que empeoren la calidad de vida de quien las padece. También existe un mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunitarias, neoplasias (sobre todo del tejido linfático) y alergias.

En muchas ocasiones, los enfermos requieren numerosos controles médicos y tratamientos tanto hospitalarios como a domicilio de forma indefinida. Así, se trata, en la mayoría de los casos de enfermos crónicos con todo lo que supone para ellos y sus familias, tanto a nivel físico como psicológico y social.

Existe un gran desconocimiento de estas enfermedades, tanto en la población general como en los médicos que primero deben sospecharlas —pediatras y médicos de cabecera que trabajan en la atención primaria—, por lo que es imprescindible la formación de estos profesionales y el trabajo en equipo entre los distintos ámbitos asistenciales implicados.

LOS DISTINTOS GRUPOS DE IDP (O EII). PRINCIPALES ENFERMEDADES

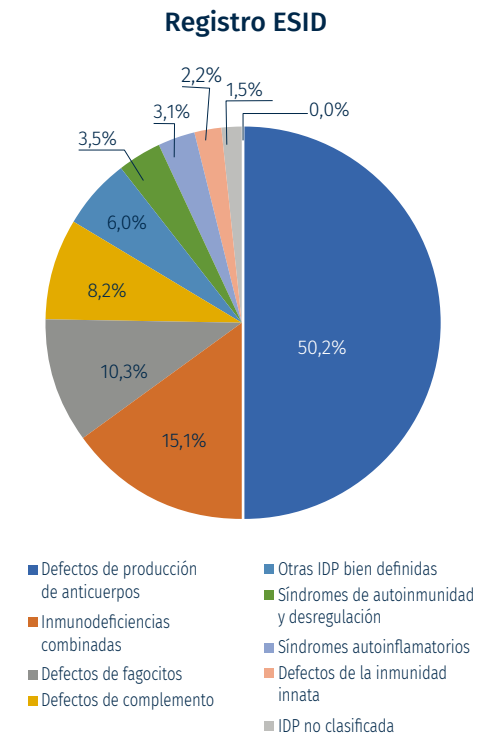
Las inmunodeficiencias primarias (IDP), o errores innatos de la inmunidad (EII) como los nombraremos en este texto, son una serie de enfermedades genéticas en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria¹² que puede suponer, dependiendo de la inmunodeficiencia, un mayor riesgo de infecciones, desregulación inmunológica, fenómenos autoinmunes, autoinflamación y neoplasias. A consecuencia de ese funcionamiento inadecuado la incidencia de infecciones es mayor de lo habitual, siendo generalmente más graves, más prolongadas, y precisando de tratamientos antibióticos más intensos o prolongados.

Se trata de un grupo heterogéneo de más de 300 enfermedades que, según el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), se dividen en diez grupos dependiendo de su fenotipo clínico e inmunológico característicos³ (Tabla 1). Los EII más frecuentes son las de tipo humoral (50-60%), seguidas por las deficiencias combinadas asociadas o no a síndromes (20-25%), las deficiencias de fagocitos (5-10%) y las de complemento⁴ (5%). La Figura 1 muestra los datos del registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (www.esid.org) con la distribución en frecuencia de los diferentes grupos.

La prevalencia de los EII en Europa y en los Estados Unidos se estima de 1 entre 1200 y 2000 personas, siendo tanto o más frecuente que patologías como la fibrosis quística o la esclerosis múltiple^{2,5}. Además, estudios recientes han demostrado que los EII pueden ser más comunes de lo que se había descrito previa-

Tabla 1. Clasificación de los errores innatos de la inmunidad (EII) según el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS)³.

Figura 1. Datos del registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (www.esid.org) con la distribución en frecuencia de los diferentes grupos (actualizados a 2022).



mente y que hasta un 1-2% de la población podría verse afectada por ellas cuando se consideran todos los tipos y variantes⁶⁷. Así, se estima que el 70% de los EI aún no han sido diagnosticadas, incluso en países con infraestructura y facilidades para ello.

A continuación, procederemos a describir las principales características de los diferentes grupos de EI y sus principales entidades. Se excluirán del mismo, las fenocopias de IDP (enfermedades mediadas por autoanticuerpos que remedan la presentación clínica de algunos tipos de IDP) por la ausencia de un consenso suficiente respecto a su catalogación como EI, así como de las EI causantes de fracaso medular. Debido a la limitada extensión del texto, la descripción detallada de entidades se limitará a los grupos más frecuentes de EI o con mayor repercusión clínica.

Inmunodeficiencias combinadas

Las inmunodeficiencias combinadas son aquellas causadas por un defecto predominantemente del linfocito T que repercute en muchos otros actores del sistema inmune del paciente que las padece. Principalmente se dividen entre inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG), el síndrome de Omenn y el resto de las inmunodeficiencias combinadas, a menudo catalogadas como “profundas” (IDCP). Los dos primeros tipos pueden detectarse de manera rutinaria mediante la determinación de círculos de escisión del receptor del linfocito T (TRECS) como parte del cribado neonatal.

Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)

Constituyen un grupo de entidades potencialmente fatales de diversa causa genética en el que existe una combinación de ausencia de linfocitos T y función de linfocitos B (y en muchos casos también función las células NK) y cursan con infecciones graves y recurrentes, diarrea, dermatitis y retraso del crecimiento a menudo a partir de los primeros 3 meses de vida. Sin tratamiento, son enfermedades fatales antes del año de vida. Las diferentes causas genéticas de IDCG varían con respecto a los hallazgos de laboratorio y los patrones clínicos. Las principales entidades son los déficits

de la cadena gamma del receptor de IL-2, la quinasa 3 asociada a Janus (JAK3), adenosin deaminasa (ADA), disgenesia reticular o las deficiencias de RAG 1 o 2, entre otras⁸.

Síndrome de Omenn

Es una forma autosómica recesiva de IDCG caracterizada por eritrodermia, descamación cutánea, alopecia, diarrea crónica, retraso de crecimiento, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. A diferencia de las formas “típicas” de IDCG, acostumbra a cursar con linfocitosis, eosinofilia e hiperIgE. Aunque puede ser la manifestación de mutaciones en diversos genes asociados a IDCG, habitualmente se debe a un déficit de RAG 1 o 2⁹.

Inmunodeficiencias combinadas parciales o profundas (IDCP)

Constituyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una reducción incompleta del número o la actividad de las células T. El componente de inmunodeficiencia de estas enfermedades es menos grave que el de las IDCG y, por lo tanto, se conserva cierta capacidad para responder a los organismos infecciosos. Sin embargo, se asocian comúnmente con una disregulación inmune, que incluye autoinmunidad, enfermedades inflamatorias y una producción elevada de IgE¹⁰. Entre ellas destacan las causadas por mutaciones hipomórficas en genes causantes de IDCG, así como IDCP *sine die*, como las causadas por deficiencias en LCK, ITK, ZAP-70, MST1, Coronina1A, DOCK8, DOCK2 o HLA clase I y II.

Síndromes con inmunodeficiencia bien definidos

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades que asocian, al defecto inmunitario, manifestaciones que afectan a otros órganos o sistemas. Posiblemente, las más frecuentes sean el síndrome de Wiskott-Aldrich, la ataxia-telangiectasia o la microdelección 22q11, pero hay un importante abanico de entidades en las que se debe investigar la presencia de un defecto inmunitario¹¹. Aunque el grado de inmunodeficiencia es

variable, la mayoría de ellas se comportan como EII combinados.

Síndrome de Wiskott-Aldrich¹²

Se trata de una entidad que clásicamente se presenta con la tríada de infecciones de repetición, eccema y microtrombocitopenia y presenta una herencia ligada al cromosoma X. Su tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos y la terapia génica.

Ataxia telangiectasia¹³

Es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen ATM que presenta ataxia, telangiectasias oculares e inmunodeficiencia de grado variable. No dispone de un tratamiento curativo y el pronóstico vital es malo, falleciendo la mayoría de los pacientes entre la segunda y tercera década de vida a causa de complicaciones asociadas a la neurodegeneración o la aparición de neoplasias, especialmente hematológicas.

Deleción 22q11 (síndrome de Di George)¹⁴

La tríada clínica clásica de cardiopatía congénita, hipocalcemia neonatal e inmunodeficiencia, predominantemente celular. Prácticamente un 99% de los casos son formas parciales cuyo defecto inmunitario mejora con el tiempo, pero un 1-2% de los pacientes presentan una ausencia de timo completa que genera un estado de inmunodepresión grave, comparable a la IDCV, y que requiere un trasplante tímico.

Deficiencias predominantemente de anticuerpos

Constituyen el grupo más frecuente de EII representando aproximadamente la mitad del total. El espectro clínico e inmunológico es amplio, extendiéndose desde pacientes con una reducción grave de todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas y ausencia de linfocitos B (agammaglobulinemia) a pacientes que tienen una deficiencia selectiva de producción específica de anticuerpos con cifras de inmunoglobulinas séricas.

Muchas de estas entidades comparten un fenotipo clínico con características comunes tales como infecciones crónicas y recurrentes, inflamación crónica, y autoinmunidad. La presencia de hipogammaglobulinemia es el principal indicador de estas entidades, y su manifestación principal son las infecciones bacterianas recurrentes, que ocurren predominantemente en el tracto respiratorio y/o gastrointestinal¹⁵. Las entidades más importantes de este grupo son el déficit selectivo de IgA, la inmunodeficiencia común variable y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X entre otras.

Déficit selectivo de IgA¹⁶

Es el EII más común y se define como la disminución del nivel sérico de IgA (<7 mg/dl) en presencia de concentraciones normales de los otros isotipos de inmunoglobulinas y una adecuada producción de anticuerpos. La mayoría de los individuos con un déficit selectivo de IgA son asintomáticos e identificados casualmente por otros motivos. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar infecciones recurrentes del tracto respiratorio y gastrointestinal, trastornos alérgicos y manifestaciones autoinmunes. Se observa habitualmente un defecto de maduración en las células B para producir IgA.

Inmunodeficiencia común variable (IDCV)¹⁷

Es el EII sintomático más frecuente y se caracteriza por concentraciones disminuidas de IgG sérica, IgA y / o IgM, con un defecto en los linfocitos B memoria y en la producción de anticuerpos. El diagnóstico se realiza con mayor frecuencia en adultos entre las edades de 20 y 40 años, pero se puede encontrar también en población pediátrica. El abanico de manifestaciones clínicas es amplio, incluidas las infecciones agudas y crónicas, las enfermedades inflamatorias y autoinmunes y una mayor incidencia de cáncer, especialmente de linfoma.

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X¹⁸

Se trata de un defecto en la maduración de los linfocitos B, a nivel de la Bruton tirosin-quinasa (Btk) que se asocia a un descenso del total de linfocitos B por de-

bajo del 1-2%. Hasta un 20% de los pacientes puede asociar neutropenia al diagnóstico. Los pacientes presentan infecciones respiratorias principalmente causadas por bacterias encapsuladas y gastrointestinales, en las que siempre debemos considerar a *Giardia lamblia*. A pesar del tratamiento con inmunoglobulinas existe un riesgo de encefalitis vírica, principalmente por enterovirus, de muy mal pronóstico.

Además de las formas ligadas al cromosoma X, existen entidades mucho menos frecuentes (5-10% del total de agammaglobulinemias) de transmisión autosómica recesiva por mutaciones en los genes IGHM, IGLL1, CD79A y B y BLNK con características clínicas similares.

Enfermedades de desregulación inmune

Se trata de un grupo en entidades en las que, ya sea por un defecto de la tolerancia inmune central o periférico, el principal signo clínico son las manifestaciones autoinmunes con presencia de autoanticuerpos¹⁹. Por ese motivo, el tratamiento con inmunosupresores es una pieza clave en el manejo de estas entidades²⁰. Entre las entidades más importantes destacan el síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX)²¹, el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)²² o el síndrome autoinmune de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED)²³.

Defectos congénitos de fagocitos: en número y/o función

En este grupo de EI se incluyen los defectos en número (neutropenia grave²⁴/cíclica²⁵) o función de los neutrófilos/fagocitos que incluyen entidades como la enfermedad granulomatosa crónica²⁶ o la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar²⁷. Sus manifestaciones clínicas son variadas y van desde infecciones bacterianas (entre las que destaca *Pseudomonas aeruginosa*) o fúngicas invasivas²⁸, fenómenos de activación macrofágica o ciclos de fiebre periódica. Su tratamiento es heterogéneo pero debido a la gravedad de los cuadros, en muchos casos se plantea el trasplante de precursores hematopoyéticos como terapia curativa.

Defectos en la inmunidad innata

La descripción de EI asociados a alteraciones del sistema inmune innato ha aumentado de manera importante en los últimos años, con características diferenciadas respecto a los defectos del sistema inmune adaptativo, con más mutaciones con ganancia de función, a menudo susceptibilidad única o preferencial por una familia de microorganismos y la demostración de vías redundantes más frecuentemente²⁹. Entre ellas destacan los defectos de la vía de *Toll-like receptor* (TLR) TLR3 que se asocian a infecciones por virus herpes a nivel del sistema nervioso central, déficit de quinasa-4 asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK-4) y déficit de proteína 88 de respuesta primaria de diferenciación mieloide (MyD88) con infecciones piógenas³⁰⁻³², la candidiasis mucocutánea crónica³³⁻³⁵ o la susceptibilidad mendeliana a micobacterias^{36,37}.

Desórdenes autoinflamatorios

Se trata de un grupo de EI causados por una hiperfunción a nivel del sistema inmune con características muy diferenciadas de los otros siete grupos puesto que las infecciones graves y/o de repetición no forman parte de su fenotipo clínico^{38,39}. A menudo se manifiestan como episodios inflamatorios recurrentes con la fiebre como principal manifestación⁴⁰. De todos modos, su presentación clínica se ha ido ampliando en los últimos años, con la descripción de nuevas entidades por lo que su clasificación más reciente se basa en sus distintos mecanismos patogénicos⁴¹ (**Tabla 2**). Entre las entidades más frecuentes a tener presentes están la fiebre mediterránea familiar⁴², el síndrome PFAPA⁴³ y el grupo de criopirinas⁴⁴.

Defectos en el sistema del complemento

Este grupo de EI se manifiesta como una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones recurrentes y enfermedades autoinmunes con excepción de los defectos en C1 que se manifiestan como cuadros recurrentes de angioedema⁴⁵. Los defectos de los primeros factores de la vía clásica se manifiestan principalmente como fenómenos autoinmunes, mientras que en los defectos de los últimos factores

Tabla 2. Clasificación de enfermedades autoinflamatorias⁴¹.

Mecanismo patogénico	Enfermedades autoinflamatorias
Mediadas por IL-1 (y responden al bloqueo de IL-1-beta)	Fiebre mediterránea familiar (FMF)
	Síndrome de fiebre periódica asociada al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS)
	Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS)
	Síndromes de fiebre periódica asociados a criopirinopatías (CAPS): <ul style="list-style-type: none"> ■ Síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular (CINCA) ■ Enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal (NOMID)
Mediadas por IL-18 y con susceptibilidad a activación macrofágica	Mutación con ganancia de función en NLRP4
	Síndromes de fiebre periódica asociados a criopirinopatías (CAPS)
Haploinsuficiencia A20	Enfermedad Behçet por mutaciones en TNFAIP3
Mediadas por interferón	Síndrome de Aicardi-Goutières
	Dermatitis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y fiebre (CANDLE)
Síndromes de inmunodesregulación-inmunodeficiencia	Urticaria inducida por el frío, atopía y desregulación inmune por alteraciones en PLCγ2 (PLAID y APLAID)

de esta vía y los de la vía alterna predominan las infecciones recurrentes, especialmente por bacterias encapsuladas^{46,47}. El papel de los defectos en la vía de las lectinas no está bien definido y se postula un papel modulador sobre la gravedad de otras enfermedades⁴⁸.

ACTUALIZACIÓN EN LOS SIGNOS DE ALARMA DE LAS IDP

La forma de presentación de las IDP es muy variada. A menudo, el desconocimiento por parte de los profesionales sanitarios no especialistas en este campo implica un infradiagnóstico o un diagnóstico tardío, que a su vez está asociado a una morbimortalidad significativa y un importante impacto social y económico⁴⁹. Si bien se considera que muchos EI pueden ser diagnosticadas fácilmente con un simple análisis de sangre, desafortunadamente muchas de ellas siguen sin diagnosticarse debido a la falta de conciencia sobre su existencia⁵⁰. Se estima que el 70% de los EI aún no han sido diagnosticadas, incluso en países con infraestructura y facilidades para ello.

La existencia de métodos diagnósticos avanzados, que incluyen la caracterización molecular⁵¹ y de tratamientos altamente eficaces e incluso curativos (medidas de soporte, antibióticos, tratamiento sustitutivo con gammaglobulina, trasplante de progenitores hematopoyéticos, terapia génica) ayuda a disminuir dicha morbimortalidad. En este sentido, la formación e investigación permiten afinar el diagnóstico en el campo de los EI, en base a un conjunto de síntomas y signos que permiten identificar patrones clínicos bastante bien definidos y ofrecer tratamientos lo más ajustados posible para mejorar la calidad de vida de muchos de los pacientes afectados^{5,52}.

El diagnóstico de los EI surge a menudo debido a infecciones recurrentes o inusuales, por enfermedades autoinmunitarias o neoplásicas, siendo el abanico de signos de alarma que nos deben hacer sospechar una IDP cada vez más amplio. Existen varios compendios de signos de alarma en niños y adultos, que se basan en las presentaciones clínicas —principalmente infecciosas— y, en algunos casos, en la historia familiar.

La *Jeffrey Modell Foundation* (JMF) en 1993, publicó por primera vez los 10 signos de alarma de los EII, basándose en una reunión de consenso entre diferentes expertos. Estos signos de sospecha han sido actualizados recientemente, definiendo los 10 signos de alarma para adultos y para niños⁵³⁻⁵⁵.

La presencia de dos o más de estos signos de alarma debería hacer sospechar la presencia de un EII en el paciente. La detección precoz de estos signos se tiene que realizar de forma cuidadosa, evitar realizar pruebas innecesarias para el paciente, que puedan provocar ansiedad y otros problemas o inconvenientes al mismo. A su vez, ser demasiado específico puede evitar el diagnóstico o retrasar el mismo. De todos modos, los 10 signos de alarma de la JMF no hacen referencia a las manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias u oncológicas de los EII, a pesar de ser unas de las principales presentaciones clínicas en algunas de estas enfermedades⁵⁶. Las neoplasias son consideradas la segunda causa de muerte en niños y adultos con EII, después de las infecciones. Parece existir una relación compleja entre los EII, las infecciones víricas a las que son susceptibles las personas con EII y el desarrollo de cáncer⁵⁷. De hecho, el subtipo de cáncer más común en pacientes con EII es el linfoma, un cáncer relacionado con alteraciones del sistema inmunitario⁵⁸. Además, el desarrollo de neoplasias en pacientes inmunocomprometidos frecuentemente se correlaciona con infecciones, ya sea de *novo*, reactivaciones o crónicas.

Otro factor a tener en cuenta a la hora de identificar un EII es el antecedente de un EII o sintomatología compatible en un miembro de la familia, es decir, en la historia familiar del paciente².

Con todo ello, y debido a este espectro creciente de manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de un EII, son necesarios documentos específicos para todos aquellos profesionales sanitarios puedan atender a un paciente con un EII, para permitir un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. Es especialmente importante tener presente que la suma de más de un signo de alarma en un paciente debe reforzar la sospecha clínica de EII, si bien la presencia de un solo signo también puede inducir a la sospecha en algunos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espanol T, Hernandez M, Giner MT, Casas C, Gurbindo D, Marco T, *et al*. Directory of diagnostic tests in primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:157-61.
2. García Martínez J, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protopediatr*. 2013;1:81-92.
3. 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;38:129-43.
4. Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Pons de Ves J. [Primary immunodeficiencies in Spain. Data of the Spanish Registry of Primary Immunodeficiencies. REDIP 1980-1999 (Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias)]. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:96-100.
5. 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;127:810-6.
6. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhaisien I, Mahlaoui N, Casanova JL, *et al*. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33:1-7.
7. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. PAR-12-036: investigations on primary immunodeficiency diseases (R01) En: NIH Grants & Funding [en línea] [consultado el 18/01/2023]. Disponible en: <http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PAR-15-130.html>.
8. Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:671-94.
9. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined

- immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1082-6.
10. Speckmann C, Doerken S, Aiuti A, Albert MH, Al-Herz W, Allende LM, et al. A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1302-10.
 11. Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. Educational paper: syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2011;170:295-308.
 12. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol.* 2018;38:13-27.
 13. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;25;11:159.
 14. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2366-72.
 15. Aghamohammadi A, Plebani A, Lougaris V, Durandy A, Condino-Neto A, Kanegane H, et al. Predominantly Antibody Deficiencies. En: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L (eds.). *Primary Immunodeficiency Diseases.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. p. 183-244.
 16. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30:10-6.
 17. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:301-5.
 18. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinemia: Outcomes in the modern era. *Clin Immunol.* 2017;183:54-62.
 19. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-Based Strategies for the Management of Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1089-100.
 20. Vignesh P, Rawat A, Singh S. An Update on the Use of Immunomodulators in Primary Immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52:287-303.
 21. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1417:5-22.
 22. Rieux-Laucat F. What's up in the ALPS. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:79-86.
 23. Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP. The autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy or autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Semin Liver Dis.* 2009;29:307-14.
 24. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol.* 2017;179:557-74.
 25. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res.* 2011;157:97-108.
 26. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther.* 2017;34:2543-57.
 27. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:27-49.
 28. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr.* 2007;166:1099-117.
 29. Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses?. *Semin Immunol.* 2018;36:13-6.

30. Gobin K, Hintermeyer M, Boisson B, Chrabieh M, Gandil P, Puel A, *et al.* IRAK4 Deficiency in a Patient with Recurrent Pneumococcal Infections: Case Report and Review of the Literature. *Front Pediatr.* 2017;5:83.
31. Von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL, *et al.* Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science.* 2008;321:691-6.
32. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, Chrabieh M, Levy O, Arkwright PD, *et al.* Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:403-25.
33. Huppler AR, Bishu S, Gaffen SL. Mucocutaneous candidiasis: the IL-17 pathway and implications for targeted immunotherapy. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:217.
34. Plantinga TS, Johnson MD, Scott WK, Joosten LA, van der Meer JW, Perfect JR, *et al.* Human genetic susceptibility to *Candida* infections. *Med Mycol.* 2012;50:785-94.
35. McDonald DR. TH17 deficiency in human disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1429-35.
36. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol.* 2014;26:454-70.
37. Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, Camcioglu Y, Parvaneh N, El Azbaoui S, *et al.* Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev.* 2015;264:103-20.
38. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18:832-42.
39. Oda H, Kastner DL. Genomics, Biology, and Human Illness: Advances in the Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:327-45.
40. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician.* 2017;63:756-62.
41. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol.* 2017;70:1-8.
42. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1707-13.
43. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;27;14:38.
44. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, *et al.* Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:942-7.
45. Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. *F1000Res.* 2017; 24;6. pii: F1000 Faculty Rev-1205.
46. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol.* 2014;61:110-7.
47. Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell.* 2012;3:487-96.
48. Beltrame MH, Boldt AB, Catarino SJ, Mendes HC, Boschmann SE, Goeldner I, *et al.* MBL-associated serine proteases (MASPs) and infectious diseases. *Mol Immunol.* 2015;67:85-100.
49. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, Moore CA, Grosse SD, Vanderford ML, *et al.* Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(Rr-1):1-29.

50. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, *et al.* Primary immune deficiencies - principles of care. *Front Immunol.* 2014;5:627.
51. Ballou M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helbert M, *et al.* Immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* 2009;158 Suppl 1:14-22.
52. De Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012;167:108-19.
53. 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;51:61-70.
54. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency. En: Jeffrey Modell Foundation [en línea] [consultado el 18/01/2023]. Disponible en: <https://info4pi.org/library/educational-materials/>.
55. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency for Adults. En: Jeffrey Modell Foundation [en línea] [consultado el 18/01/2023]. Disponible en: <https://info4pi.org/library/educational-materials/>.
56. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:7-14.
57. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol.* 2011;86:48-55.
58. Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev.* 2008;22:261-81.