



Viernes 14 de febrero de 2020

**Seminario:  
Inmunodeficiencias**

**Moderadora:**

**Ana Gallego Iborra**

*Pediatra. CS Trinidad. Málaga. Miembro de PrevInfad. Miembro del Grupo de Investigación de la AEPap. Comité científico del Congreso Actualización en Pediatría AEPap.*

**Ponente/monitor:**

■ **Pere Soler-Palacín**

*Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Campus Hospitalari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)

**¿Cómo citar este artículo?**

Soler-Palacín P. Inmunodeficiencias primarias. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2020. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2020.p. 311-320.



Comisión de Formación Continua  
de los Profesionales Sanitarios de  
la Comunidad de Madrid

## Inmunodeficiencias primarias

Pere Soler-Palacín

*Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría.*

*Campus Hospitalari Vall d'Hebron. Barcelona.*

*psoler@vhebron.net*

### LOS DISTINTOS GRUPOS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. PRINCIPALES ENFERMEDADES

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son una serie de enfermedades genéticas en las que existe una alteración cuantitativa o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria<sup>1,2</sup> 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 ocho grupos (nueve si consideramos las fenocopias de IDP), dependiendo de su fenotipo clínico e inmunológico característicos<sup>3</sup> (**Tabla 1**). Las IDP 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 complemento<sup>4</sup> (5%). La **Figura 1** muestra los datos del registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias ([www.esid.org](http://www.esid.org)) con la distribución en frecuencia de los diferentes grupos.

**Tabla 1.** Clasificación de las inmunodeficiencias primarias según el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología<sup>3</sup>

1.	Inmunodeficiencias combinadas
2.	Síndromes con inmunodeficiencias bien definidos
3.	Deficiencias predominantemente de anticuerpos
4.	Enfermedades de desregulación inmune
5.	Defectos congénitos de fagocitos: número o función
6.	Defectos en la inmunidad innata
7.	Desórdenes autoinflamatorios
8.	Defectos en el sistema del complemento
9.	Fenocopias de inmunodeficiencias primarias

La prevalencia de las IDP en Europa y en EE. UU. se estima de 1 entre 1200 y 2000 personas, siendo tanto o más frecuente que patologías como la fibrosis quística o la esclerosis múltiple<sup>56</sup>. Además, estudios recientes han demostrado que las IDP pueden ser más comunes de lo que se había descrito previamente y que hasta un 1-2% de la población podría verse afectada por ellas cuando se consideran todos los tipos y variantes<sup>78</sup>. Así, se estima que el 70% de las IDP 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 IDP 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 IDP. Debido a la limitada extensión del texto, la descripción detallada de entidades se limitará a los grupos más frecuentes de IDP 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), adenosindeaminasa (ADA), disgenesia reticular o las deficiencias de RAG 1 o 2, entre otras<sup>9</sup>.

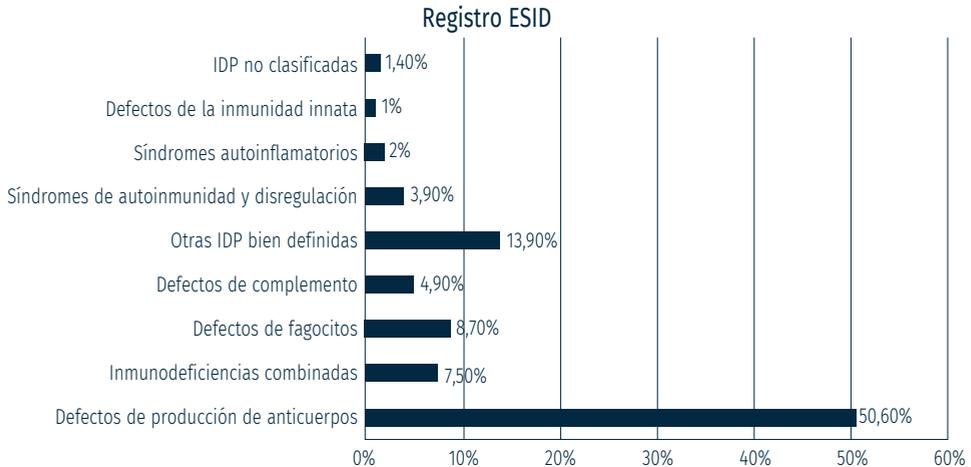
#### ■ **Síndrome de Omenn:**

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 2<sup>10</sup>.

#### ■ **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 desre-

**Figura 1.** Datos del registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias con la distribución en frecuencia de los diferentes grupos (actualizados a 2014)



IDP: inmunodeficiencias primarias.

gulación inmune, que incluye autoinmunidad, enfermedades inflamatorias y una producción elevada de IgE<sup>11</sup>. 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, Cori-na1A, DOCK8, DOCK2 o HLA clase I y II.

### Síndromes con inmunodeficiencias 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 inmunitario<sup>12</sup>. Aunque el grado de inmunodeficiencia es variable, la mayoría de ellas se comportan como IDP combinadas.

■ **Síndrome de Wiskott-Aldrich<sup>13</sup>:** se trata de una entidad que clásicamente se presenta con la tria-

da 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 telangiectasia<sup>14</sup>:** 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.

■ **Delección 22q11 (síndrome de DiGeorge)<sup>15</sup>:** la triada 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 com-

pleta que genera un estado de inmunodepresión grave, comparable a la IDCG, y que requiere un trasplante tímico.

### Deficiencias predominantemente de anticuerpos

Constituyen el grupo más frecuente de IDP, 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 o gastrointestinal<sup>16</sup>. 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 IgA<sup>17</sup>:** es la IDP 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)<sup>18</sup>:** es la IDP sintomática 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 X<sup>19</sup>:** 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 debajo 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 autoanticuerpos<sup>20</sup>. Por ese motivo, el tratamiento con inmunosupresores es una pieza clave en el manejo de estas entidades<sup>21</sup>. Entre las entidades más importantes destacan el síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX)<sup>22</sup>, el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)<sup>23</sup> o el síndrome autoinmune de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED)<sup>24</sup>.

### Defectos congénitos de fagocitos: en número o función

En este grupo de IDP se incluyen los defectos en número (neutropenia grave<sup>25</sup>/cíclica<sup>26</sup>) o función de los neutrófilos/fagocitos que incluyen entidades como la enfermedad granulomatosa crónica<sup>27</sup> o la linfocitosis hemofagocítica familiar<sup>28</sup>. Sus manifestaciones clínicas son variadas y van desde infecciones bacterianas (entre las que destaca *Pseudomona aeruginosa*) o fúngicas invasivas<sup>29</sup>, 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 inmunodeficiencias primarias asociadas a alteraciones del sistema inmune 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 demo-

stración de vías redundantes más frecuentemente<sup>30</sup>. 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 piógenas<sup>31-33</sup>, la candidiasis mucocutánea crónica<sup>34-36</sup> o la susceptibilidad mendeliana a micobacterias<sup>37,38</sup>.

### Desórdenes autoinflamatorios

Se trata de un grupo de IDP, causadas 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<sup>39,40</sup>. A menudo se manifiestan como episodios inflamatorios recurrentes con la fiebre como principal manifestación<sup>41</sup>. 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 patogénicos<sup>42</sup> (Tabla 2). Entre las entidades más frecuentes a tener presentes están la fiebre mediterránea familiar<sup>43</sup>, el síndrome PFAPA<sup>44</sup> y el grupo de criopirinopatías<sup>45</sup>.

Tabla 2. Clasificación de enfermedades autoinflamatorias<sup>41</sup>

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): ■ 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 NLRC4
	Síndromes de fiebre periódica asociados a criopirinopatías (CAPS)
Haploinsuficiencia A20	Enfermedad Behçet-like por mutaciones en TNFAIP3
Mediadas por interferón	Síndrome de Aicardi-Goutières
	Dermatitis neutrofilica 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)

### Defectos en el sistema del complemento

Este grupo de IDP 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 angioedema<sup>46</sup>. 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 de esta vía y los de la vía alterna predominan las infecciones recurrentes, especialmente por bacterias encapsuladas<sup>47,48</sup>. 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 enfermedades<sup>49</sup>.

### 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 económico<sup>50</sup>. Si bien se considera que muchas IDP pueden ser diagnosticadas fácilmente con un simple análisis de sangre, desafortunadamente muchas IDP siguen sin diagnosticarse debido a la falta de conciencia sobre su existencia<sup>51</sup>. Se estima que el 70% de las IDP aún no han sido diagnosticadas, incluso en países con infraestructura y facilidades para ello.

La existencia de métodos diagnósticos avanzados, que incluyen la caracterización molecular<sup>52</sup> 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 las IDP, 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<sup>7,53</sup>.

El diagnóstico de las IDP 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–, en algunos casos, en la historia familiar.

La Jeffrey Modell Foundation (JMF) en 1993, publicó por primera vez los 10 signos de alarma de las IDP, basándose en una reunión de consenso entre diferentes expertos. Estos signos de sospecha han sido actualizados recientemente, definiendo 10 signos de alarma para adultos y para niños<sup>54-56</sup>.

La presencia de dos o más de estos signos de alarma debería hacer sospechar la presencia de una IDP 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 las IDP, a pesar de ser unas de las principales presentaciones clínicas en algunas de estas enfermedades<sup>57</sup>. Las neoplasias son consideradas la segunda causa de muerte en niños y adultos con IDP, después de las infecciones. Parece existir una relación compleja entre las IDP, las infecciones víricas a las que son susceptibles las personas con IDP y el desarrollo de cáncer<sup>58</sup>. De hecho, el subtipo de cáncer más común en pacientes con ID es el linfoma, un cáncer relacionado con alteraciones del sistema inmunitario<sup>59</sup>. Además, el desarrollo de neoplasias en pacientes inmunocomprometidos frecuentemente se correlaciona con infecciones, ya sea *de novo*, reactivaciones o crónicas.

Otro factor que se debe tener en cuenta a la hora de identificar una IDP es el antecedente de una IDP o sintomatología compatible en un miembro de la familia, es decir, en la historia familiar del paciente<sup>6</sup>.

Con todo ello, y debido a este espectro creciente de manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de una IDP, son necesarios documentos específicos para todos aquellos profesionales sanitarios pueden atender a un paciente con una IDP, 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 IDP, si bien la presencia de un solo signo también puede inducir a la sospecha en algunos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Espanol T, Hernández 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.
- García Martínez J, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013;1:81-92.
- 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.
- 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.
- 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.
- García Martínez J, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013;1:81-92.
- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, *et al.* Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33:1-7.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. PAR-12-036: investigations on primary immunodeficiency diseases (R01). [Fecha de acceso 25 nov 2019]. Disponible en <http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PAR-15-130.html>
- Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:671-94.
- Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1082-6.
- 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.
- Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. Educational paper: syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170:295-308.
- Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol*. 2018;38:13-27.
- 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.
- 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.
- Aghamohammadi A, Plebani A, Lougaris V, Durandy A, Condino-Neto A, Kanegane H, *et al.* Predomi-

- nantly Antibody Deficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L (eds.). *Primary Immunodeficiency Diseases*. Springer, Berlín, Heidelberg; 2017. p. 183-244.
17. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30:10-6.
  18. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:301-5.
  19. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinemia: Outcomes in the modern era. *Clin Immunol*. 2017;183:54-62.
  20. 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.
  21. Vignesh P, Rawat A, Singh S. An Update on the Use of Immunomodulators in Primary Immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52:287-303.
  22. 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.
  23. Rieux-Laucat F. What's up in the ALPS. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:79-86.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res*. 2011;157:97-108.
  27. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther*. 2017;34:2543-57.
  28. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018;Jan 24;13:27-49.
  29. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1099-117.
  30. Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? *Semin Immunol*. 2018;36:13-6.
  31. Gobin K, Hintermeyer M, Boisson B, Chrabieh M, Gaudil 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.
  32. 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(5889):691-6.
  33. 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.
  34. Huppler AR, Bishu S, Gaffen SL. Mucocutaneous candidiasis: the IL-17 pathway and implications for targeted immunotherapy. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 23;14:217.
  35. 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.
  36. McDonald DR. TH17 deficiency in human disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1429-35.

37. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity. *Semin Immunol.* 2014;26:454-70.
38. 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.
39. 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.
40. Oda H, Kastner DL. Genomics, Biology, and Human Illness: Advances in the Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:327-45.
41. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician.* 2017;63:756-62.
42. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol.* 2017;70:1-8.
43. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1707-13.
44. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;27:14:38.
45. 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.
46. Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. *F1000Res.* 2017; 24;6. pii: F1000 Faculty Rev-1205.
47. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol.* 2014;61:110-7.
48. Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell.* 2012;3:487-96.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency. [Fecha de acceso 25 nov 2019]. Disponible en <http://www.info4pi.org/aboutPI/pdf/General10WarningSignsFINAL.pdf>

56. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency for Adults. [Fecha de acceso 25 nov 2019]. Disponible en <http://www.info4pi.org/aboutPI/pdf/Adult10WarningSigns-FINAL.pdf>
57. 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.
58. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol.* 2011;86:48-55.
59. Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev.* 2008;22:261-81.