

# Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños

M.<sup>a</sup> Elena Seoane Reula<sup>(1)</sup>, Sonia de Arriba Méndez<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Grupo de Trabajo en Inmunología Clínica de la SEICAP. Sección de Inmuno-Alergia Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>(2)</sup>Grupo de Trabajo en Inmunología Clínica de la SEICAP. Consulta de Alergia Infantil. Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

---

Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:415-35.



## RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) ocurren en hasta 1:2000 nacidos vivos. Las IDP son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico. Se clasifican según una combinación de características inmunológicas y clínicas. La mayoría se manifiestan a edad temprana por infecciones, datos de malignidad o por desregulación en la respuesta. En general, la evaluación inicial se guía por la presentación clínica, pero debería incluir con un hemograma completo y cuantificación de inmunoglobulinas. El retraso del diagnóstico se podría explicar a que las infecciones recurrentes pueden ser aceptadas como variaciones de la normalidad. El reconocimiento temprano por cualquier médico de primer contacto es importante para el tratamiento oportuno y un mejor pronóstico.

**Palabras claves:** inmunodeficiencia primarias; diagnóstico de inmunodeficiencia; tratamiento inmunodeficiencias; infecciones recurrentes; tratamiento con inmunoglobulina; profilaxis.

## Diagnostic and management of primary immunodeficiencies in children

### ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PID) occur in as many as 1:2000 live births. PID are a heterogeneous group of inherited disorders, the etiology are the defects in the development or function of the immune system. They are categorized according to a combination of immunological and clinical characteristics. The principal PID manifestations are the infections in early age, malignancy and diseases of immune dysregulation. In general, initial evaluation is guided by

the clinical presentation but it should include a complete blood count and quantification of immunoglobulins at the beginning. The delay in diagnosis could be explained due to a perception that the recurrent infections are normal process. The early diagnosis of PID by primary care physicians is important to opportune treatment and better prognosis.

**Key words:** primary immunodeficiency; immunodeficiency diagnostic; management of immunodeficiency; recurrent infections; immunoglobulin therapy; prophylaxis.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los seres vivos estamos expuestos a agresiones externas de forma continua. Gracias al sistema inmune, tenemos protección contra estas agresiones. El sistema inmune tiene como principal función el diferenciar los antígenos propios, y tolerarlos, de los antígenos que nos son extraños.

Las inmunodeficiencias se clasifican en **primarias**, si son congénitas, es decir si se deben a alteraciones genéticas, que pueden ser heredadas o surgir *de novo*, o **secundarias**, como podrían ser las debidas fármacos inmunosupresores o a enfermedades que cursan con pérdida de anticuerpos o linfocitos, como podrían ser el síndrome nefrótico o la malnutrición.

Son muchas las veces en las que a un pediatra le llama la atención el número de infecciones que está teniendo un niño y considera necesario el iniciar un primer estudio inmunológico que pueda orientarle sobre si realmente está ante un paciente inmunodeficiente o no.

Cualquier pediatra debe conocer los síntomas de alerta de inmunodeficiencia, los grupos más frecuentes de inmunodeficiencias y realizar un estudio básico que permita una orientación diagnóstica previa a su derivación a una consulta especializada. Será importante que sepamos

reconocer una inmunodeficiencia grave, dado que deberemos actuar con la urgencia que requiere. También, una vez diagnosticado, en sus controles vigilaremos que cumple las profilaxis antibióticas si las requiera y si realiza unas medidas preventivas adecuadas.

La gran variedad de estas enfermedades, en continuo crecimiento en cuanto a número y en cuanto a sus bases moleculares y genéticas, así como su rareza, complica enormemente el estudio de estas.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades raras. La distribución de las IDP varía en diferentes grupos de población, pero a nivel global, en los países desarrollados, se estima una prevalencia mínima entre 1,5 y 18,8 por cada 100 000 habitantes<sup>1,2</sup>, si exceptuamos el déficit aislado de IgA, que es mucho más frecuente<sup>3</sup>.

## 3. SIGNOS DE ALERTA DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Existen unos signos que nos deben hacer sospechar que el niño ante el que estamos puede tener una inmunodeficiencia primaria (IDP).

La mayoría de las veces se presentan en forma de infecciones recurrentes excepto los síndromes autoinflamatorios que cursan con fiebre e inflamación que, al existir un protocolo específico, no se profundizará en este. A veces es difícil saber, sobre todo a ciertas edades, como cuando empiezan la escolarización y tienen frecuentes infecciones, hasta dónde llega la normalidad, o bien si ya debemos iniciar una primera línea de despistaje. Los signos de alerta son discretamente diferentes si el niño es un lactante o se trata ya de un niño mayor<sup>4</sup>. De forma global, destacarían los que se han llamado los diez signos de alerta de inmunodeficiencia primaria<sup>5</sup> (**Tabla 1**). Cumpliendo dos o más de estas señales sería probable un diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, por lo cual, el niño debería ser estudiado.

**Tabla 1.** Diez signos de alerta de las inmunodeficiencias primarias<sup>5</sup>

1. Cuatro o más otitis en un año
2. Dos o más sinusitis en un año
3. Dos o más neumonías en un año
4. Abscesos recurrentes en órganos o cutáneos profundos
5. Aftas persistentes en la boca o candidiasis después del año de vida.
6. Dos o más infecciones profundas, incluyendo la sepsis.
7. Dos o más meses tomando antibiótico con escasos resultados
8. Necesidad del uso de antibióticos intravenosos para resolver las infecciones
9. Dificultad para crecer y ganar peso normalmente
10. Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria

Existen también otros datos que nos deberían alertar de una posible inmunodeficiencia, como serían la presencia de bronquiectasias no explicadas por otro motivo, la diarrea persis-

tente, la caída del cordón umbilical retardada (más de 4 semanas), la fiebre recurrente o persistente, la presencia de distrofias asociadas a infecciones o las infecciones posvacunales tras vacunas de virus vivos.

#### 4. CLASIFICACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Una vez que ya tenemos la sospecha de una posible inmunodeficiencia, debemos iniciar su estudio, pero si conocemos los diferentes grupos de IDP, podremos hacer ese estudio de forma guiada y más efectiva.

Se han descrito más de 300 tipos de IDP y cada dos años se actualiza la clasificación de estas, con el apoyo de la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología (IUIS). La última clasificación del año 2017<sup>6</sup>, diferencia nueve grupos (**Tabla 2**) de IDP.

**Tabla 2.** Clasificación de las inmunodeficiencias primarias

1. Inmunodeficiencias combinadas
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas
3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades de desregulación inmune
5. Defectos del número y función de las células fagocíticas
6. Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
7. Enfermedades autoinflamatorias
8. Defectos de la cascada del complemento
9. Fenocopias de inmunodeficiencias congénitas

A pesar de esta clasificación, debemos tener en cuenta que son cuatro los grupos de inmunodeficiencias que englobarían aproximadamen-

te un 95% de las mismas<sup>7</sup>. Estos cuatro grupos son: inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas, defectos de los fagocitos y defectos del complemento.

## 5. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS<sup>4,8,9</sup>

Nos centraremos en los cuatro grupos que, como decíamos, constituyen la mayor parte la IDP (Tabla 3).

### 5.1. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos

Constituyen más del 60% de todas las IDP según los diferentes registros de estas. En este grupo englobamos entidades como la agammaglobulinemia ligada a X o recesiva, la in-

munodeficiencia variable común, el déficit de subclases de IgG, la deficiencia selectiva de IgA, el déficit de anticuerpos específicos y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. Esta última, más que una inmunodeficiencia, es un retraso en la maduración del sistema inmune, que se resuelve hacia los 4 años.

De forma característica, todas ellas, excepto el déficit de IgA, que suele ser asintomático, tienen infecciones de repetición. Sus manifestaciones infecciosas suelen iniciarse a partir de los 5-6 meses, aunque algunos pacientes no tienen síntomas evidentes hasta la edad adulta. No se manifiestan en los primeros meses de vida, debido al paso transplacentario de la IgG materna, que les va a proteger durante ese tiempo.

La clínica habitual son las infecciones de repetición, principalmente respiratorias y digestivas, destacan las infecciones por gérmenes encapsulados y por enterovirus. Las infecciones res-

Tabla 3. Clínica en los principales grupos de inmunodeficiencias primarias

Inmunodeficiencias combinadas	Infecciones graves Infecciones posvacunales	Desde el nacimiento	Virus, bacterias, gérmenes oportunistas ( <i>Candida</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> ...)
Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos	Infecciones respiratorias, digestivas Meningoencefalitis (agammaglobulinemia ligada a X) Autoinmunidad (citopenias...)	Desde los 5-6 meses	Gérmenes encapsulados (neumococo, <i>H. influenzae</i> ) Enterovirus
Defectos del número y función de las células fagocíticas	Infecciones cutáneas, respiratorias, digestivas Linfadenitis Hepatitis. Colitis Gingivitis Granulomas	Cualquier edad	Bacterias (catalasa + si enfermedad granulomatosa crónica) Hongos ( <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> ). Micobacterias
Defectos de la cascada del Complemento	Infecciones piógenas Meningitis y sepsis	Cualquier edad	Gérmenes encapsulados <i>Neisseria</i> spp.

piratorias repetidas pueden dar lugar a bronquiectasias, las cuales son una manifestación típica de este grupo en los niños mayores y, sobre todo, en los adultos. Es importante destacar que algunas de las entidades, incluidas en este grupo de IDP, cursan frecuentemente con fenómenos de autoinmunidad, como citopenias. Los pacientes con inmunodeficiencia variable común se ven afectados por citopenias en aproximadamente un 20% de los casos<sup>10</sup>, en ocasiones son la primera de sus manifestaciones.

Otras manifestaciones menos frecuentes de este grupo serían la linfoproliferación, los granulomas o la mayor frecuencia de neoplasias, principalmente hematológicas y digestivas<sup>10,11</sup>.

## 5.2. Inmunodeficiencias combinadas

Constituyen casi el 15% de las IDP. Son las antiguamente llamadas inmunodeficiencias celulares. Ahora se prefiere el término de inmunodeficiencias combinadas, debido a que al alterarse el linfocito T, se altera a su vez la producción de anticuerpos, ya que el linfocito T es necesario para la activación del linfocito B. Existe un amplio abanico de entidades englobadas en este grupo. De forma general, podríamos decir que se trata de inmunodeficiencias muy graves. Se produce en ellas un déficit de linfocitos T con afectación o no de linfocitos NK y B, pero todas cursan con disminución de las inmunoglobulinas.

La inmunodeficiencia combinada grave se puede manifestar desde el nacimiento, con infecciones muy graves respiratorias, digestivas o sepsis. Los gérmenes implicados son bacterias, virus y gérmenes oportunistas (hongos y micobacterias). También pueden verse lesiones cutáneas tipo enfermedad injerto contra hués-

ped o alopecias. Ante esta sospecha clínica se debe valorar al paciente de forma inmediata, constituyen una urgencia y como tal, se debe derivar a un centro donde pueda ser manejado de forma óptima.

Cuando una inmunodeficiencia combinada se manifiesta en la adolescencia o en la edad adulta, además de las infecciones suelen tener signos de desregulación inmune como granulomas, linfoproliferación, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad inflamatoria intestinal, presencia de autoanticuerpos o vasculitis<sup>12</sup>.

## 5.3. Defectos en el sistema complemento

Constituyen aproximadamente un 10% de las IDP. Las funciones principales del sistema complemento son la actividad antiinfecciosa, la actividad inflamatoria, la eliminación de inmunocomplejos y la quimiotaxis de células fagocíticas. Por tanto, un déficit en este sistema puede cursar con infecciones sinopulmonares recurrentes, por gérmenes encapsulados y, de forma característica, por bacterias *Neisseria*. Asimismo, los defectos de los primeros componentes pueden cursar con autoinmunidad, con enfermedad por inmunocomplejos, principalmente lupus eritematoso sistémico<sup>13</sup>.

## 5.4. Defectos en el número o función de los fagocitos

Pueden manifestarse a cualquier edad. Son características de este grupo las aftas y la periodontitis. Las infecciones son con frecuencia respiratorias, cutáneas, formado abscesos. En algunas entidades de este grupo, como en la granulomatosa crónica se observan con frecuencia fenómenos inflamatorios (colitis, pleuritis...) y granulomas a diferentes niveles como

por ejemplo a nivel gastrointestinal o el tracto genitourinario<sup>14</sup>.

Los déficit de adhesión leucocitaria cursan con infecciones graves no purulentas, desde el nacimiento, junto con problemas para la cicatrización y caída retardada del cordón umbilical.

## 6. DIAGNÓSTICO DE UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA<sup>9,15-17</sup>

Una vez sospechamos una IDP, en base a un conjunto de síntomas y signos que permiten identificar patrones clínicos bastante bien definidos que se extraen de una correcta historia clínica con una exploración física y anamnesis detallada, lo primero que se debe descartar son las causas de inmunodeficiencia secundaria.

La **historia clínica** es el elemento fundamental en el diagnóstico, es fundamental recoger datos como:

- Edad de debut de la enfermedad.
- Antecedentes familiares: IDP, atopia, consanguinidad entre progenitores, etc.
- Antecedentes personales: signos de sospecha.
- Patrón clínico predominante: infecciones, incluyendo localización y tipo de germen, autoinmunidad, fiebre recurrente...
- Exploración física minuciosa.
- Rasgos faciales: nariz, orejas, ojos, labios, prominencias.
- Proporciones corporales, examen nasofaríngeo, adenopatías, lesiones cutáneas.

Auscultación respiratoria y cardiovascular. Visceromegalias. Pupilas, pares craneales, fuerza motora, sensibilidad, reflejos osteotendinosos, marcha, articulaciones.

## 7. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS SEGÚN SOSPECHA CLÍNICA<sup>16-17</sup>

Se solicitarán las pruebas complementarias según la sospecha clínica.

### 7.1. Evaluación inicial: pruebas complementarias básicas

Los estudios de laboratorio deben ir dirigidos según la sospecha clínica. En la mayoría de los pacientes, el primer nivel de estudio incluye **hemograma, cuantificación de inmunoglobulinas y bioquímica**. Este estudio inicial tan sencillo puede detectar hasta la mitad de las IDP.

En caso de infecciones por gérmenes poco habituales o fallo de medro, se debe considerar la posibilidad de una inmunodeficiencia combinada y se debe descartar la infección por VIH y realizar estudio de subpoblaciones linfocitarias. Los pacientes con alta sospecha de ID combinada deben ser remitidos lo antes posible a un centro de referencia con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas patologías.

- **Hemograma.** Se debe valorar especialmente la presencia de citopenias. También se debe realizar un frotis de sangre periférica para excluir la presencia de blastos y valorar otras alteraciones.
- **Linfopenia.** La cifra de linfocitos totales y linfocitos T es más elevada en los primeros meses de vida y disminuye con

la edad (Tabla 4). Siempre se debe considerar inmunodeficiencia **en niños con linfopenia (<2000/mm<sup>3</sup>), especialmente en lactantes menores de 6 meses**, aunque la mayoría son transitorias y secundarias a infecciones virales. Sin embargo, el 80% de niños con ID combinada grave presenta linfopenia. Se debe descartar infección por VIH y remitir a un centro especializado para estudio y despistaje de ID combinada.

- **Neutropenia. Se considera neutropenia valores de <1500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>. Se debe tener en cuenta la posible variación según el origen étnico, ya que niños sanos de raza negra tienen habitualmente recuentos más bajos.** La causa más frecuente es la neutropenia en el contexto de infecciones virales leves. Otras causas son los fármacos, neutropenia autoinmune y algunas IDP. Hasta el 20% de pacientes con agammaglobulinemia presentan neutropenia. El frotis de sangre periférica permite evaluar la maduración de los

neutrófilos y ayuda a destacar una neutropenia congénita.

- **Trombopenia**, especialmente con plaquetas pequeñas, característica del síndrome de Wiskott-Aldrich y puede ser la forma de debut de muchas IDP.

- **Cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgE (Tabla 4).** Los valores deben interpretarse siempre teniendo en cuenta la edad del paciente y el contexto clínico. En los primeros 2-3 meses de vida, las cifras de IgG pueden ser normales incluso en IDP humorales por el paso transplacentario de IgG materna en el último trimestre. En caso de hipogammaglobulinemia, debemos valorar si existe una pérdida de proteínas.
- **Bioquímica.** Permite valorar si existe una pérdida de proteínas, como por ejemplo síndrome nefrótico, linfangiectasia o quilotórax, que a menudo asocian también hipoalbuminemia y linfopenia.

**Tabla 4.** Rangos normales de linfocitos totales y de las inmunoglobulinas según la edad

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )
<b>Recién nacidos (término)</b>	610-1540	1-4	6-30	2200-6900
<b>3 meses</b>	170-560	5-50	30-100	3900-11 300
<b>6 meses</b>	200-670	8-70	30-100	4000-9000
<b>1 año</b>	330-1160	10-100	40-170	3100-8900
<b>2-6 años</b>	400-1100	10-160	50-180	2300-5600
<b>7-12 años</b>	600-1230	30-200	50-200	1300-4300
<b>Adultos</b>	700-1600	70-400	40-230	1110-2600

Adaptado de Jolliff CR *et al.* Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. Clin Chem. 1982 Jan;28(1):126-8 y Comans-Bitter WM, *et al.* Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood Reference values for lymphocyte subpopulations. J Pediatrics. 1997 Mar;130(3):388-93.

Con estas tres pruebas complementarias ya podemos observar algunas alteraciones analíticas típicas de algunas IDP:

- Linfopenia: inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de DiGeorge, hipoplasia cartílago-pelo, agammaglobulinemia ligada al X (AXL), ataxia-telangiectasia.
- Neutropenia: neutropenia congénita, neutropenia cíclica, síndrome de hiper-IgM-XL (CD40L), disgenesia reticular, agammaglobulinemia-XL, IDVC.
- Neutrofilia: defectos de la adhesión leucocitaria, excepto LAD3.
- Eosinofilia: síndrome de Omenn, síndrome de hiper-IgE, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia.
- Hipocalcemia: síndrome de DiGeorge.
- Trombopenia: síndrome de Wiskott-Aldrich, IDVC.
- Ácido úrico bajo: déficit de PNP.
- Alfa-feto-proteína elevada niños mayores de 1 año: ataxia-telangiectasia.
- Aumento de triglicéridos/disminución de fibrinógeno/citopenias: síndrome hemofagocítico.

**Descartar causas secundarias de la inmunodeficiencia** (ver protocolo específico de Inmunodeficiencias secundarias):

- Determinar gérmenes causales (cultivos, reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para virus, etc.). Las serologías no sirven si hay déficit de anticuerpos.

- Descartar inmunodeficiencia secundaria (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], citomegalovirus [CMV]...).

- Determinaciones dirigidas a diagnóstico diferencial (fibrosis quística, malabsorción...).

**El estudio de los procesos infecciosos.** Puede ser necesario demostrar directamente la presencia del patógeno (cultivo, PCR) ya que los resultados de pruebas basados en la producción de anticuerpos (serología) o la respuesta de inmunidad celular (prueba de la tuberculina, test de liberación de interferón- $\gamma$ ) no son útiles en muchos pacientes con IDP.

## 7.2. Evaluación secundaria: según fenotipo de expresión clínica

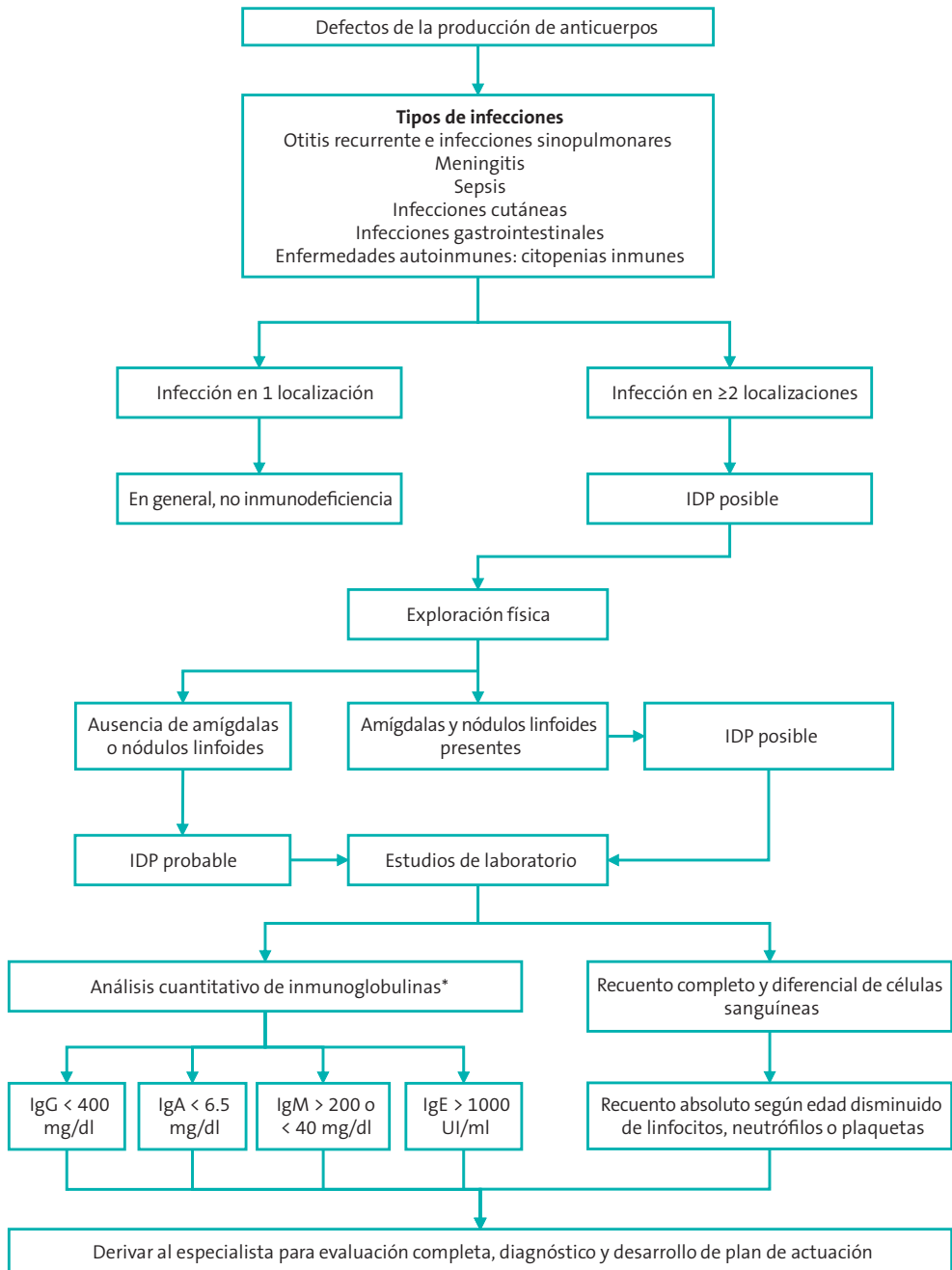
### 7.2.1. Defectos de la producción de anticuerpos (Figura 1)

Tenemos que pensar que es posible que nos encontremos ante una inmunodeficiencia primaria de anticuerpos, en el caso de un paciente que haya presentado al menos dos infecciones del tipo:

- Otitis recurrente.
- Sinusitis o neumonía febril.
- Meningitis.
- Sepsis.
- Infección cutánea.
- Infección gastrointestinal.
- Citopenias autoinmune.



Figura 1. Defectos de la producción de anticuerpos



\*Valores para niños >2 años. Para <2 años, ver los rangos de normalidad por edad (Tabla 1).

En estos casos hay que realizar una exploración física exhaustiva buscando sobre todo **linfadenopatías**, cuya ausencia aumentaría el grado de sospecha.

Estudios que se deben de realizar: hemograma y recuento de inmunoglobulinas.

En general, se recomienda valoración por especialista en todos los pacientes mayores 2 años que presenten alguno de estos supuestos:

- IgG <400 mg/dl.
- IgA <10 mg/dl.
- IgM >200 o <50 mg/dl.
- IgE >1000 UI/ml.
- Linfopenia, neutropenia o trombopenia.

### 7.2.2. Defectos celulares o combinados (Figura 2)

Deberá valorarse la posibilidad de encontrarnos ante un defecto de la inmunidad celular o combinada ante las siguientes circunstancias:

- Escasa ganancia ponderal o fallo de medro desde el nacimiento.
- Reacciones graves tras la administración de vacunas vivas.
- Infecciones por gérmenes poco frecuentes (*Salmonella*, *Mycobacteria*, *Pneumocystis*), hongos (*Candida*) o virus.
- Diarrea prolongada/crónica.

En estos casos hay que realizar siempre una exploración física exhaustiva, buscando sobre todo posibles **alteraciones cutáneas** y la presencia o ausencia de **linfadenopatías/tejido linfoide**.

Se debe descartar siempre infección por VIH.

Estudios recomendados: hemograma completo. Es importante recordar en este punto que el niño nace con una linfocitosis fisiológica y se consideran patológicos los siguientes supuestos:

- Linfopenia:
  - Neonatos:  $\leq 2500/\mu\text{l}$ .
  - 5-6 meses:  $\leq 4000/\mu\text{l}$ .
  - Adultos:  $\leq 1000/\mu\text{l}$ .
- Trombocitopenia.
- Neutropenia.

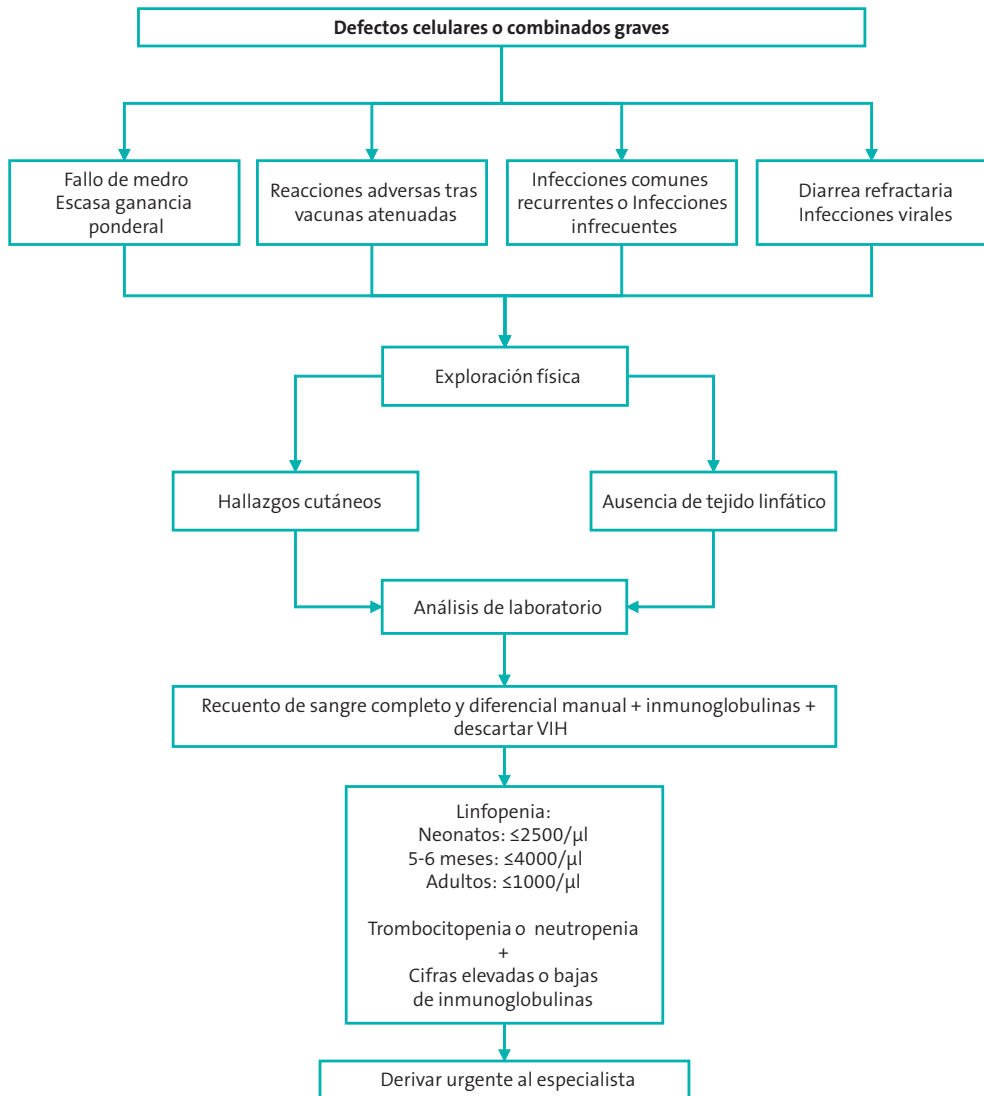
### 7.2.3. Defectos de los fagocitos (Figura 3)

Deberá valorarse la posibilidad ante un paciente que presente alguna de las siguientes circunstancias:

- Infecciones piógenas recurrentes.
- Infecciones por *Serratia*, *Klebsiella*, *Candida*, *Aspergillus* y otros hongos.
- Granulomas.

En estos casos habrá que realizar siempre una exploración física exhaustiva que incluya la **piel**

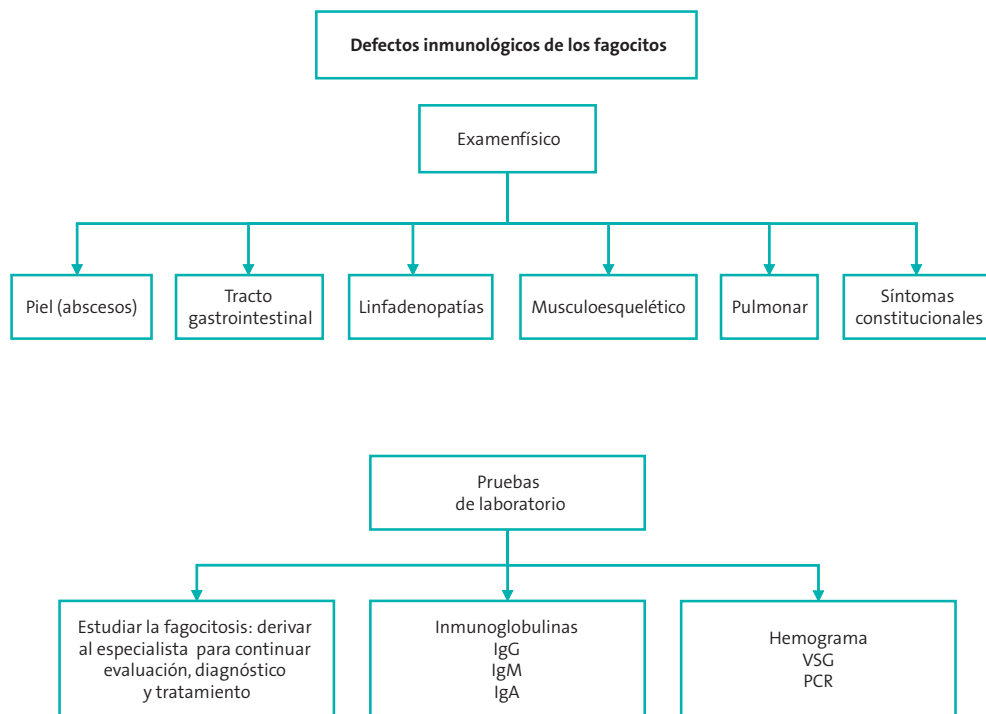
Figura 2. Defectos celulares o combinados graves



y la presencia de **adenopatías**, el **tracto gastrointestinal**, el **sistema musculoesquelético**, los **pulmones** y hacer hincapié en la presencia de síntomas que indiquen un **síndrome constitucional**.

Estudios: hemograma, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, IgE total. Estudio de la capacidad oxidativa y fagocítica de los neutrófilos

**Figura 3.** Defectos inmunológicos de los fagocitos



#### 7.2.4. Defectos del complemento (Figura 4)

Deberá valorarse ante un paciente que presente una de las siguientes circunstancias:

- Tipo 1. Infecciones graves como bacteriemia, meningitis, e infecciones sistémicas por gérmenes encapsulados. Infecciones recurrentes respiratorias (del área otorrinolaringológica y neumonías).
- Tipo 2. Angioedema, edema laríngeo y dolor abdominal recurrente.

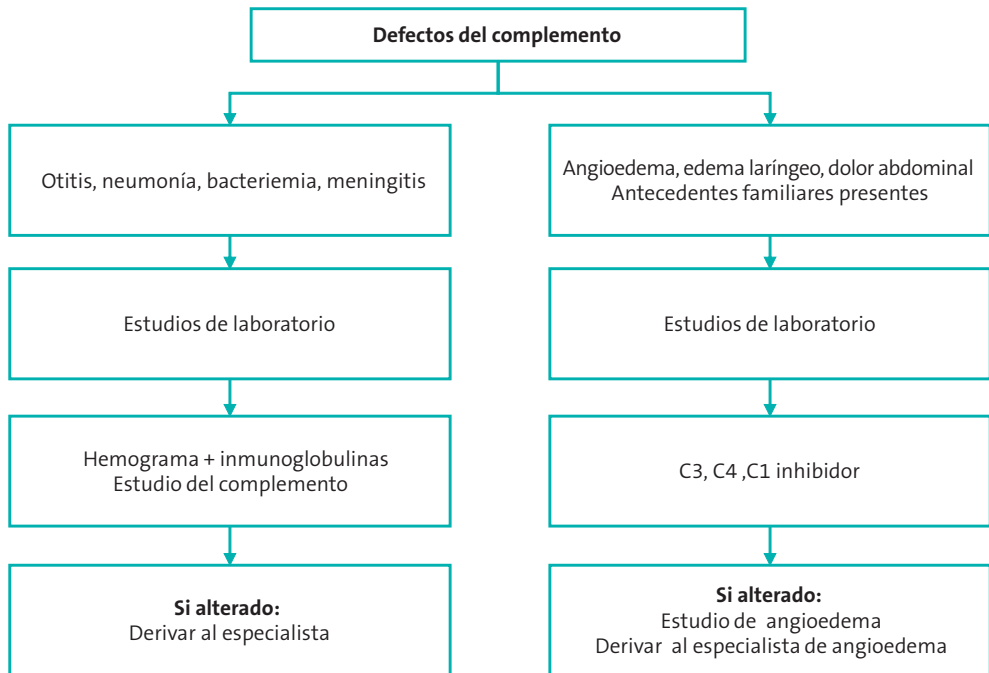
Estudios que hay que realizar: hemograma, cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y subclases de IgG:

- Tipo 1. Componentes del complemento (C3 y C4), así como la actividad del complemento mediante el estudio de la actividad hemolítica.
- Tipo 2. Componentes del complemento (C3 y C4), C1 esterasa inhibidor.

#### 7.3. Evaluación terciaria: estudios específicos dirigidos según sospecha clínica

Son estudios de un nivel superior que permiten investigar en profundidad el defecto en cuestión. Estos estudios deben solicitarlos personal entrenado en el manejo de la patología para una correcta evaluación e interpretación de los resultados.

Figura 4. Defectos del complemento



1. **Expresión de marcadores de superficie en las diferentes subpoblaciones linfocitarias y proliferación linfocitaria a mitógenos.** Se deben valorar los números absolutos y relativos. Pueden variar con las infecciones, especialmente si son graves (CMV, parvovirus, virus de Epstein-Barr [VEB]). Además, unas subpoblaciones normales no descartan por completo una IDP.
2. Habitualmente se determinan linfocitos T (CD3), que a su vez pueden ser CD4 y CD8, linfocitos B (CD19) y células NK (CD56). La relación normal CD4/CD8 es 1,5-2,1. Se estudia la proliferación linfocitaria en respuesta a diferentes estímulos, y en comparación con un control sano. Está indicada en **sospecha de inmunodeficiencia con mayor afectación del componente celular.**
3. **Respuesta a vacunas.** Permite estudiar **la funcionalidad de la inmunidad humoral.** La medición de la formación de anticuerpos en respuesta al antígeno puede ser de dos tipos: respuesta frente a antígenos proteicos (tétanos, difteria) y frente a antígenos polisacáridos. Los mecanismos inmunológicos para generar cada una de las dos respuestas son diferentes (**T-dependiente en antígenos proteicos y T-independiente en antígenos polisacáridos**). La respuesta a antígenos proteicos se puede estudiar a cualquier edad en personas vacunadas y los **polisacáridos en mayores de 2 años.** En caso de tener títulos bajos basales, se puede administrar una dosis de recuerdo y repetir los títulos pasadas 4-6 semanas. La vacuna contra *Salmonella* es también polisacárido capsular, pero la determina-

- ción de anticuerpos antisalmonela no está disponible en muchos hospitales.
4. También se pueden evaluar los **anticuerpos naturales** (isohemaglutininas anti-ABO): a partir de los 2 años.
  5. **Subclases de inmunoglobulinas.** IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Estas se deben solicitar en mayores de 7 años con sospecha de **ID humoral**.
  6. **Complemento.** La determinación de la actividad hemolítica permite identificar la mayoría de los defectos. Y cuantificación de los factores C3 C4 y factor B.
  7. **Test de dihidrorodamina.** Determinación de la capacidad oxidativa del neutrófilo mediante citometría de flujo mediante el test de dihidrorodamina (DHR) o realización de *burst-test*. Y el estudio de la capacidad de fagocitosis (*phago-test*). En sospecha **de enfermedad granulomatosa crónica**.
  8. **Otros:**
    - f. Determinación de otros marcadores mediante citometría de flujo, estudios de repertorio de linfocitos T, *T-cell receptor excision circles* o marcador de la linfopoyesis de los linfocitos T (TREC).
    - g. Investigación de vías de activación de TLR (TLR4, o TLR3, TLR8, TLR9): infecciones graves por neumococo o herpes virus.
    - h. Investigación del eje IFN $\gamma$ /IL12-IL23: En la infección por micobacterias atípicas y *Salmonella*.
  - i. Defectos de señalización de IL-17: candidiasis mucocutánea crónica.
  - j. Estudio del número y función de NK, expresión de perforina: síndrome hemofagocítico.
9. **Estudios genéticos.** Las IDP están causadas por defectos en los genes involucrados en el desarrollo y función del sistema inmunitario. Se conocen muchos defectos genéticos que causan algunas IDP, como las IDCG, la EGC, síndrome de hiper-IgE, síndrome de Wiscott-Aldrich, ALX, los defectos del complemento, etc. La mayoría de estos defectos son heredados de los progenitores, pero otros pueden darse por mutaciones durante la gestación. Mediante el análisis del ADN del paciente, se puede:
    - a. Identificar los defectos presentes y confirmar el diagnóstico de una IDP concreta.
    - b. Ayudar en las decisiones sobre el tratamiento, incluyendo la substitución del gen defectuoso.
    - c. Predecir cómo cada IDP puede afectar al paciente en el futuro (pronóstico).
    - d. Diagnóstico prenatal.
    - e. Consejo genético a la hora de tener descendencia e informar sobre el riesgo de transmitir la IDP a sus hijos.
    - f. Los estudios genéticos son las pruebas complementarias de mayor utilidad para diagnosticar a un paciente con un síndrome autoinflamatorio.

Existen varias técnicas para el diagnóstico genético de las IDP, así, se puede estudiar una mutación concreta en el caso de que se tenga una sospecha muy específica. Es decir, por ejemplo, en una agammaglobulinemia en un varón, se estudiarán mutaciones en el gen que codifica la Btk (síndrome de Bruton). Pero en ocasiones lo que se tiene un fenotipo clínico y un perfil inmunológico parecido o dudoso para estos casos existen paneles multigen como por ejemplo ante la sospecha de una inmunodeficiencia combinada de célula T y B, que incluyen estos genes: *IL2RG*, *JAK3*, *ADA*, *RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *IL7R*, *CD3D*.

En general los estudios genéticos se deben solicitar por personal entrenado y se debe realizar en centros especializados y por personal cualificado.

## 8. PRINCIPIOS GENERALES DE MANEJO Y TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS<sup>15,17</sup>

Revisaremos muy brevemente los diferentes aspectos de interés.

### 8.1. Medidas generales

- **Soporte nutricional:** fundamental en pacientes con IDCG en espera y tras la realización del TPH, y pacientes IDVC con clínica digestiva: pueden requerir suplementos enterales o alimentación parenteral y suplementos vitamínico y de hierro.
- **Prevención de infecciones:** evitar aglomeraciones, uso de mascarillas, promoción de hábitos sanos (evitar el consumo de sustancias y el tabaco). Gammaglobulina anti varicela zóster precoz tras contactos con dicho virus

en pacientes de riesgo. Se recomienda vacunación antigripal anual de los contactos.

- **Transfusión de hemoderivados:** irradiados y CMV negativos en inmunodeficiencias de linfocitos T (IDCG, IDC, ID secundaria a inmunosupresión, proceso oncológico o pos-TPH). Se deberán tomar precauciones adecuadas ante la administración de hemoderivados a pacientes con déficit de IgA.
- **Soporte emocional y psicológico:** además del soporte profesional, las asociaciones de pacientes tienen gran valor como apoyo, asesoramiento y refuerzo.

### 8.2. Vacunas

En pacientes de riesgo especial (agammaglobulinemia congénita e IDC), **evitar la vacunación con gérmenes vivos** (sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, polio oral, BCG) a los contactos que conviven, o aislar al paciente de estos durante dos semanas.

Se puede administrar sin riesgos a los mismos pacientes el resto de las vacunas de gérmenes inactivados, aunque dependiendo de la profundidad de la ID pueden no ser eficaces. En caso de tratamiento con gammaglobulina sustitutiva, se deberán administrar en la mitad del intervalo entre dos dosis, e incluso aumentar puntualmente este intervalo.

Se recomienda la vacunación anual de la gripe en los pacientes con capacidad de respuesta de anticuerpos, aunque sea residual, incluida IDVC.

En pacientes con déficit aislado de IgA o IDP diferentes a las de anticuerpos o de linfocitos T (déficits de complemento, de fagocitosis y de

inmunidad innata, la mayoría de los síndromes de diGeorge, etc.), es recomendable la administración del resto de las vacunas del calendario vacunal, incluyendo vacuna antineumocócica conjugada trecevalente, y en la mayoría vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente.

Se aconseja vacunar de triple vírica a los pacientes con síndrome de DiGeorge con estado inmunitario bueno (cifras de linfocitos T y linfocitos CD4 adecuadas).

### 8.3. Atención específica al recién nacido con IDCG segura o posible

Si hay antecedentes familiares de IDCG, conviene conservar el cordón umbilical para eventualmente utilizarlo si se confirma el diagnóstico, o para uso posterior en hermanos afectados si se comprueba compatibilidad HLA. Se estudiará inmediatamente al paciente (hematimetría, inmunoglobulinas, aunque en las primeras semanas de vida no tienen valor), poblaciones linfocitarias, estimulación con mitógenos y presencia de quimerismo materno. Hay que decir que en la actualidad se está realizando un esfuerzo desde las diferentes sociedades científicas, así como las asociaciones de pacientes, para incluir en todas las comunidades en el cribado neonatal la IDCG.

Se valorará la posibilidad del aislamiento del niño (aislamiento inverso, cámara de flujo laminar...), y si el diagnóstico inmunológico se confirma se iniciará profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y tratamiento con gammaglobulina.

### 8.4. Tratamiento sustitutivo con gammaglobulina

Es el tratamiento de elección de las IDP de anticuerpos y fundamental en el soporte de las IDC.

Las gammaglobulinas inespecíficas humanas se componen mayoritariamente de IgG (>95%), y pequeñas cantidades de IgM e IgA, se usan por vía subcutánea o endovenosa. La dosis es de 400 mg/kg/mes inicialmente, y se modifica en función de la respuesta clínica y buscando siempre valores de IgG adecuados: por debajo de 400 mg/dl el riesgo de neumonía aumenta de forma notable, y por cada incremento de 100 mg/dl en los valores de IgG la incidencia de neumonía desciende un 27%<sup>18</sup>. En principio se buscarán valores valle de IgG superiores a 700 mg/dl (pre-infusión). Si hay bronquiectasias, mal control de las infecciones u otras complicaciones se aumentará la dosis (hasta 800 a 1.000 mg/kg) y acortarán los periodos de la administración de gammaglobulinas (15-21 días), buscando niveles de IgG mayores de 900 mg/dl, y se valorará antibioterapia profiláctica. Se controlarán los valores de inmunoglobulinas inicialmente con periodicidad mensual, y semestral tras alcanzar valores estables.

Hasta el 20% de las administraciones intravenosas de gammaglobulinas se acompañan de efectos adversos, en general leves: cefalea (el más frecuente), taquicardia, enrojecimiento, temblores y dolores musculares, se manejan bien con la administración más lenta o suspensión temporal de la infusión, y asociando paracetamol u otros antiinflamatorios no esteroideos previamente a la misma, y en pocas ocasiones antihistamínicos con o sin corticoides. Se debe administrar inicialmente a velocidad bajas IgG, incrementándose gradualmente.

Más graves (y raros) son la insuficiencia renal (posible en pacientes con insuficiencia renal previa, o edad avanzada y en las preparaciones con sucrosa como estabilizante), tromboembolismos arteriales o venosos, y anafilaxia por anticuer-



pos IgG o IgE anti-IgA, tolerando la mayor parte de estos pacientes inmunoglobulinas con bajo contenido en IgA o utilizando la vía subcutánea.

La administración de inmunoglobulinas por vía subcutánea es en general mejor tolerada que la intravenosa (incidencia de efectos adversos sistémicos inferior al 0,43%), salvo por la frecuente aparición de reacciones locales en el lugar de la punción. Aumenta la autonomía del paciente y proporciona niveles séricos más uniformes de IgG.

## 8.5. Antibióticos<sup>19</sup>

### 8.5.1. Indicaciones de profilaxis antibiótica

IDP de anticuerpos: en caso de persistencia de infecciones recurrentes a pesar de valores adecuados de IgG se aconseja administrar profilaxis antibiótica. Diferentes alternativas son azitromicina en dosis de 5 mg/kg a días alternos (3 días semana) o bien trimetoprim-sulfametoxazol en dosis de 5 mg/kg con la misma periodicidad. Frente a riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* (IDCG e IDC, y a considerar en pacientes en tratamiento con corticoides) se debe iniciar profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, igual pauta. Considerar profilaxis antifúngica (fluconazol u otros).

En pacientes con EGC está indicada profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol por su mecanismo de acción intracelular, con pauta diaria. Está indicada la profilaxis antifúngica con itraconazol y el uso de IFN- $\gamma$ .

### 8.5.2. Tratamiento con antibióticos

Se deberá iniciar tratamiento antibiótico empírico de modo precoz ante sospecha de infección

bacteriana, y deberá modificarse si procede tras la identificación de los gérmenes causales, recordando que **las serologías no sirven en presencia de un defecto de formación de anticuerpos**. En ID de anticuerpos y frente a infecciones respiratorias se deberán emplear antibióticos activos frente a encapsulados (amoxicilina con o sin ácido clavulánico, macrólidos o quinolonas). Si se aísla *Pseudomonas* se intentará erradicar con ciprofloxacino. Puede ser necesario emplear otros antibióticos y pautas.

En la EGC se utilizarán todos los métodos diagnósticos necesarios para identificar gérmenes, dada la gran variedad de estos y la potencial gravedad. Se deben emplear fármacos con mecanismo de acción intracelular, que acceden a los gérmenes (los betalactámicos y cefalosporinas son escasamente útiles en estos pacientes si se administran de modo aislado). Son fármacos de acción intracelular el trimetoprim-sulfametoxazol, macrólidos, tuberculostáticos (rifampicina, isoniacida...) y los antifúngicos azólicos (itraconazol, voriconazol).

Las infecciones víricas se deberán tratar agresivamente en los pacientes con IDP (IDCG y otras).

## 8.6. Otras medidas

En los pacientes con **bronquiectasias** se aconseja la realización regular de fisioterapia respiratoria y drenajes posturales para reducir el riesgo de sobreinfecciones.

Para las **citopenias**, los tratamientos son los mismos que en las personas inmunocompetentes: gammaglobulinas intravenosas, con ciclos de corticoides lo más cortos posibles. Se han ensayado otros tratamientos immuno-

supresores como ciclosporina, azatioprina, o rituximab<sup>20</sup>.

Para los problemas **digestivos** no infecciosos de la IDVC se han intentado mesalazina, corticoides orales o enterales, anti TNF-alfa, etc., en muchos casos con respuesta pobre a los mismos.

En pacientes con síntomas digestivos, junto a las endoscopias periódicas se añadirán analítica al menos semestrales para valorar su estado nutricional (proteínograma, serie férrica, iones, Ca, Mg, Vit D, K, etc.).

### 8.7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>21</sup>

Pueden extraerse de médula ósea, de sangre de cordón umbilical o de sangre periférica. Además, el trasplante puede ser de donante idéntico emparentado, donante idéntico no emparentado y haploidéntico emparentado.

Está indicado en las IDCG, en la mayoría de las IDC, en muchos déficits de fagocito, IPEX y síndrome de Wiskott Aldrich, en el síndrome de DiGeorge con inmunodeficiencia grave (una alternativa puede ser el trasplante de timo de donante), y en casos seleccionados de otras inmunodeficiencias (NEMO, susceptibilidad mendeliana a micobacterias, LOCID...).

El pronóstico es mejor en pacientes libres de infección, la precocidad del trasplante mejora el pronóstico (pacientes de IDCG trasplantados antes de los 3 meses de edad frente a después). Además, el grado de histocompatibilidad también influye, siendo más idóneos los idénticos, pero se debe considerar la disponibilidad prácticamente universal de donante haploidéntico

emparentado (padre o madre), que permite la realización del trasplante con rapidez, aunque todavía tiene una mortalidad del 30% un año tras el TPH.

Por otro lado, se debe hacer condicionamiento en los casos en que existe inmunidad residual de linfocitos T y por tanto capacidad de rechazo, y la tendencia actual es emplear para ello pautas poco agresivas (“minitrasplantes”), que se asocian a menos morbilidad. Se suelen requerir protocolos de acondicionamiento más o menos a medida, y elegirlos añade una dificultad que aconseja que el TPH se realice en centros con experiencia en trasplantes a pacientes con IDP. Además, se requiere profilaxis de enfermedad injerto contra huésped, más agresiva cuanto mayor discordancia donante-receptor exista.

El procedimiento presenta una morbilidad reseñable, empezando por la inmunodeficiencia postrasplante, de prevención y manejo complejos, la enfermedad injerto contra huésped, también es conocida la enfermedad venooclusiva hepática postrasplante, y existen complicaciones a largo plazo, endocrinas (déficit de hormona de crecimiento, afectación de tiroides, etc.) y no endocrinas (neuropsicológicas, oculares, dentales, ototoxicidad, etc.).

### 8.8. Terapia génica<sup>22,23</sup>

Consiste en el cambio de un gen defectuoso por uno normal para corregir alteraciones funcionales celulares. Se realiza mediante la transfección de un gen nativo sano en la célula del paciente adecuada mediante un vector viral, para resolver el defecto funcional. Los resultados en diferentes enfermedades han tenido éxito variable, siendo en el campo de las IDP donde primero se consiguieron ciertos

éxitos (IDCG por deficiencia de cadena gamma común, por déficit de ADA y en la actualidad también se está realizando en la EGC, además existen programas preclínicos para otras entidades (Wiskott Aldrich, mutaciones en *RAG1/RAG2*, etc.).

## 9. CRITERIOS DE DERIVACIÓN ANTE LA SOSPECHA DE UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Debemos enviar a una consulta especializada, desde Atención Primaria, a los niños que cumplan algunos de los síntomas y signos de sospecha de IDP, como veíamos antes y se enumeraban en la **Tabla 1**, es decir: cuatro o más otitis en un año, dos o más sinusitis en un año, dos o más neumonías en un año, abscesos recurrentes en órganos o cutáneos profundos, aftas persistentes en la boca o candidiasis después del año de vida, dos o más infecciones profundas, 2 o más meses tomando antibiótico con escasos resultados, necesidad del uso de antibióticos intravenosos para resolver las infecciones, dificultad para crecer y ganar peso normalmente, antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria. Cumpliendo dos o más de estas señales sería probable un diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, por lo cual, el niño debería ser remitido.

Asimismo, como se ha comentado, la presencia de bronquiectasias no explicadas por otro motivo, la diarrea persistente, la caída del cordón umbilical retardada (más de 4 semanas), la fiebre recurrente o persistente, la presencia de distrofias asociadas a infecciones o las infecciones posvacunales tras vacunas de virus vivos, deberían plantearse como signos de sospecha y valorar la derivación.

Junto con estos criterios clínicos, existen unos criterios analíticos como la presencia de neutropenia, linfopenia o disminución de inmunoglobulinas, como se ha indicado, valorando siempre estos datos según la edad del niño (**Figuras 1-4**).

## 10. RESUMEN Y CONCLUSIONES

- Para diagnosticar una IDP es fundamental tener un **alto índice de sospecha** de IDP ante infecciones no habituales o en los otros contextos clínicos explicados.
- Es importante **conocer las principales manifestaciones de los diferentes grupos de IDP** para orientar el estudio diagnóstico.
- El estudio se debe realizar de forma secuencial, se iniciará en el nivel más bajo, y será más dirigido a medida que se avanza, aunque se adaptará a cada situación específica.
- Así a pesar de la normalidad de las primeras pruebas, **si la clínica es sugestiva o persistente**, se aconseja **repetirlas** de nuevo e incluso **avanzar a niveles superiores** según sospecha diagnóstica.
- En muchos casos, sobre todo en nivel 3 y 4, se deberá consultar con **centros de referencia**, clínicos o de laboratorio, para completar estudio y confirmar diagnóstico, y para evaluar transferencia del paciente si precisa un TPH.
- El **diagnóstico genético** es muy importante para la confirmación diagnóstica, consejo genético y diagnóstico prenatal, **pero no es imprescindible para empezar un tratamiento**.

- Los valores de **normalidad** de diferentes parámetros analíticos (inmunoglobulinas, distribución de serie blanca, factores del complemento) son **diferentes en los niños** y en los adultos ya que nos encontramos con un sistema inmune dinámico que va madurando conforme crece el niño.
  - El lactante tiene una **“linfocitosis” fisiológica**, cifras de menos de 3000 linfocitos/mm<sup>3</sup> en menores de dos años son anormales.
  - La inmunodeficiencia **combinada grave** es una **urgencia médica su esperanza de vida se ve condicionada por el momento diagnóstico y por el momento en el que se realiza el trasplante**.
5. 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.
  6. 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 Jan;38(1):129-43.
  7. Suárez Rodríguez MA, Morales Senosiain D, Martín Peinador Y. Niño con infecciones recurrentes. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado el 25/07/2019]. Disponible en: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/43/nino-con-infecciones-recurrentes>
  8. González de la Calle V, Pérez-Andrés M, Puig Morón N. Inmunodeficiencias primarias. *Medicine.* 2016;12(21):1191-200.
  9. García Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013;1:81-92.
  10. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-7.
  11. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:301-5.
  12. Speckmann C, Uhlmann A, Doerken S, Wolkewitz M, Pohld A, Ehl S. A prospective outcome study of patients with profound combined immunodeficiency. *Lympho Sign J.* 2015;2:91-106.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mahlaoui N, Jais JP, Brosselin P, Mignot C, Beauvain B, Brito C, *et al.* Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1731-3.
2. Gathmann B, Grimbacher B. The use of databases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:501-8.
3. Hostoffer RW. Selective IgA deficiency: Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 25/07/2019]. Disponible en: <https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/selective-iga-deficiency-clinical-manifestations-pathophysiology-and-diagnosis>
4. Martín-Mateos MA. Signos guía y pruebas complementarias orientativas para el pediatra. *An Pediatr Contin.* 2011;9(3):145-52.

13. Liszewski MK, Atkinson JP. Inherited disorders of the complement system. En: UpToDate [en línea] [consultado el 25/07/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-of-the-complement-system>
14. Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. Chronic granulomatous disease: clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27(3):242-53
15. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, *et al*. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1186-205.e1-78.
16. De Vries E, Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol*. 2006 Aug;145(2):204-14.
17. García Martínez JM, Gamboa Setién PM, Seoane Reula E. Abordaje diagnóstico y terapéutico de las inmunodeficiencias. Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM. *Tratado de Alergología*. 2.ª edición. 2016. p. 1375-87.
18. Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, *et al*. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol*. 2011;31:315-22.
19. Kuruvilla M, de la Morena T. Antibiotic prophylaxis in primary immunodeficiency disorder. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:573-82.
20. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immunodeficiency. *Blood*. 2010;116:7-15.
21. Worth AJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:501-8.
22. Zhang L, Thrasher AJ, Gaspar HB. Current progress on gene therapy for primary immunodeficiencies. *Gene Ther*. 2013;20:963-9.
23. Qasim W, Gennery AR. Gene therapy for primary immunodeficiencies: current status and future prospects. *Drugs*. 2014 Jun;74(9):963-9.