



INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN LA INFANCIA: ¿CUÁNDO SOSPECHARLAS?*

PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN CHILDHOOD: WHEN TO SUSPECT?

Lequerica Segrera Pedro Luis¹

Anillo Orozco María Isabel²

García Torres Cristian Camilo²

Benavides Guillém María Irene³

Correspondencia: mabegui@yahoo.com

Recibido para evaluación: noviembre – 23 – 2010. Aceptado para publicación: Marzo – 22 – 2011

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias no son enfermedades raras. En el ejercicio profesional de los médicos generales y especialistas, estas patologías se presentarán con más frecuencia de la esperada. El desconocimiento del tema y el retraso en el diagnóstico son las principales causas de morbi-mortalidad de los pacientes. La susceptibilidad a infecciones es una de las características clínicas que debe hacer sospechar de la existencia de una posible inmunodeficiencia primaria. En la infancia, donde se presentan infecciones respiratorias y gastrointestinales con frecuencia, sin que exista un trastorno inmune subyacente, puede ser particularmente difícil saber cuándo se está ante un patrón de infecciones normal y cuándo ante un síndrome de infección recurrente anormal. Si las infecciones son severas, de duración prolongada, presentan complicaciones graves y tienen una pobre respuesta al tratamiento, se deberían realizar más estudios y descartar una inmunodeficiencia primaria. **Rev.cienc.biomed. 2011; 2 (1): 70-76**

PALABRAS CLAVES

Inmunodeficiencias primarias. Infancia. Fenotipos. Infecciones recurrentes. Signos de alarma.

SUMMARY

*Primary Immunodeficiencies are not rare diseases. Primary care and specialist physicians are likely to see patients with these diseases in their practice. Lack of understanding of primary immunodeficiencies and delay in diagnosis are associated with increased mortality and morbidity of patients. Primary immunodeficiencies should be suspected in any child with increased susceptibility to infections. Although many children develop frequent respiratory and gastrointestinal tract infections, without have an underlying immune disorder, children with dysfunction of the immune system develop severe, persistent infections despite adequate conventional treatment and require laboratory assessment. **Rev.cienc.biomed. 2011; 2 (1): 70-76***

KEY WORDS

Primary Immunodeficiencies. Childhood. Phenotypes. Recurrent infections. Warning signs.

* Un producto del grupo de investigación Alquimistas, perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Colombia.

¹ Médico. Universidad Javeriana. Pediatra. Universidad de Barcelona. Fellowship en Alergología. Hamilton Dixon Medical Center. Docente del Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

² Estudiante de pregrado. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

³ Médico. Universidad de Cartagena.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son patologías en las cuales un defecto genético produce una alteración del sistema inmune, lo que se traduce en susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, alergias y predisposición al desarrollo de tumores malignos (1). Existen más de 150 enfermedades catalogadas como inmunodeficiencias primarias, y aunque vistas en forma aislada se podrían considerar poco frecuentes, en conjunto tienen una incidencia de 1 en 2000 niños nacidos vivos, (Nivel de evidencia C) lo que significa que, contrario a lo que se cree, es posible que durante su ejercicio profesional el médico en más de una ocasión se enfrente a pacientes que las padezcan (1,2,3).

La falta de sospecha de estas entidades clínicas es la principal causa de la morbimortalidad de los pacientes, ya que ocasiona retraso en el diagnóstico, tratamiento inadecuado, establecimiento de complicaciones irreversibles y muerte (1,4). Por ejemplo, un estudio sobre la inmunodeficiencia común variable, una de las inmunodeficiencias primarias más comunes y descritas, reveló que en el 22,4% de los pacientes que participaron, tardaron diez años en hacer el diagnóstico desde que consultaron con el primer síntoma (4). Por las anteriores razones, a nivel mundial, los investigadores que trabajan en este campo han centrado sus esfuerzos en dar a conocer las inmunodeficiencias primarias entre la comunidad médica y la población general (5,6,7).

Aunque las alteraciones del sistema inmune presentes en las distintas inmunodeficiencias primarias son diversas, es la susceptibilidad a infecciones una de las más llamativas y características, por eso la sospecha clínica se fundamenta principalmente en ella (2, 8). En la infancia, este aspecto dificulta aún más el diagnóstico oportuno, ya que los niños que asisten a guarderías pueden presentar entre ocho y diez infecciones respiratorias superiores y entre una y dos gastrointestinales al año, sin tener ningún tipo de trastorno inmune (2). Es importante entonces, entender varios conceptos para saber con claridad qué paciente presenta un patrón normal de infecciones y qué paciente

podría tener una inmunodeficiencia primaria y requerirá más estudios.

EPIDEMIOLOGÍA

Las inmunodeficiencias primarias son más comunes de lo que se cree (1,2,3). Es posible, que no pensar en ellas y el alto subregistro sean los responsables de que parezcan poco frecuentes. Un estudio de cohorte cuyos resultados se publicaron recientemente mostró que en Olmstead County, Minnesota, la incidencia de inmunodeficiencias primarias aumentó significativamente, pasando de 2.4 por 100.000 personas-año en los años 1976 - 1980 a 10.3 por 100.000 personas-año del 2001 al 2006. Esto se debe posiblemente a una mejor preparación de los médicos y al desarrollo de las herramientas diagnósticas (9,10).

Tratando de incrementar el diagnóstico y registro de las más de 150 enfermedades, el Comité Internacional en Inmunodeficiencias Primarias de la Unión de Sociedades de expertos en inmunología, se reúne cada dos años desde 1970 para clasificarlas y actualizar la información disponible al respecto. Tabla No. 1. En la última reunión, llevada a cabo en el 2009, se hizo énfasis en la frecuencia de las distintas patologías resaltando que pese a los esfuerzos, aún los datos epidemiológicos son muy inciertos y mucha de la información proviene de reportes de casos más que de verdaderos estudios epidemiológicos.

TABLA Nº 1 CLASIFICACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias combinadas de linfocitos T y B • Deficiencias de anticuerpos • Síndromes con deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas a otros defectos mayores • Enfermedades con desregulación inmune • Defectos congénitos cuantitativos o cualitativos de los fagocitos • Defectos de la inmunidad innata • Desórdenes auto-inflamatorios • Deficiencias del complemento

Según este último reporte las inmunodeficiencias primarias más frecuentes son: dentro del grupo de deficiencias predominantes de anticuerpos, la inmunodeficiencia

común variable, la deficiencia de TACI (Transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor), las deleciones y mutaciones en la cadena pesada de las inmunoglobulinas, la deficiencia de subclases de IgG, la deficiencia de IgA (la más común de todas las inmunodeficiencias), la deficiencia de IgA más deficiencia de subclases de IgG, la deficiencia específica de un anticuerpo y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. Dentro del grupo de síndromes con deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas a otros defectos mayores, se encuentran la ataxia-telangiectasia y la anomalía Di George. Dentro de los defectos en los fagocitos está la enfermedad granulomatosa crónica. Entre los desórdenes autoinflamatorios, la fiebre mediterránea familiar. Y dentro de las deficiencias de complemento, la del Inhibidor del C1, la de la proteína ligadora de Manosa y la hemoglobinuria paroxística nocturna (11).

En Latinoamérica en el año de 1993, varios inmunólogos se unieron para crear una red interesada en promover el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias y conformó el Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (Latin American Group for Primary Immunodeficiencies – LAGID), desde el 2009, Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (Latin American Society for Immunodeficiencies – LASID) (12,13). En 1998, se publicó el primer reporte de pacientes latinoamericanos con inmunodeficiencias primarias: se registraron 1428 pacientes. 58% presentaba una deficiencia de anticuerpos, 18% deficiencias celulares, de anticuerpos y otras alteraciones, 8%, síndromes con disfunción de granulocitos, 9%, desórdenes de fagocitos, 5% inmunodeficiencias combinadas y 2% deficiencias del complemento (14). En el segundo reporte, en el año 2007, el registro aumentó considerablemente a 3321 pacientes. 53.2% presentaba una deficiencia de anticuerpos, (la deficiencia de IgA fue la más frecuente). 22.6% un síndrome con deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas a otros defectos mayores. 9.5% inmunodeficiencias combinadas. 8.6% desórdenes de fagocitos. 3.3% enfermedades con desregulación

inmune y 2.8% deficiencias del complemento (15).

En Colombia, el grupo de Inmunodeficiencias Primarias de la Universidad de Antioquia, ha hecho importantes avances. Para dar respuesta a los frecuentes requerimientos de evaluación de pacientes con infecciones recurrentes provenientes de los servicios de salud del tercer nivel del departamento de Antioquia, diseñaron en 1994 un programa de vigilancia para la detección y el estudio de los pacientes con infecciones recurrentes de una evolución anormal por su frecuencia, duración y severidad. Entre el 1 de agosto de 1994 y el 31 de julio de 2002, se evaluaron 698 pacientes remitidos, de los cuales, 411 (59%), presentaban realmente un patrón anormal de infecciones. En 98 individuos se confirmó la presencia de una inmunodeficiencia primaria. El 40,8% presentaba una deficiencia de anticuerpos: la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia fue el diagnóstico más común (14 casos), seguido de la inmunodeficiencia común variable (11 casos); el 21,4% presentaban deficiencias combinadas, siendo la inmunodeficiencia combinada severa, la más frecuente con 13 casos; el 15,3% tenían deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas con otros defectos mayores. Los síndromes de inmunodeficiencias asociados con disfunción de los fagocitos representaron otro 15,3%, incluyendo 10 casos de síndrome Hiper IgE. El 6% tuvo un defecto primario de las células fagocíticas y solo hubo un caso de edema angioneurótico hereditario dentro de las deficiencias del complemento (16).

SÍNDROME DE INFECCIÓN RECURRENTE ANORMAL

El síndrome de infección recurrente es una de las causas más frecuentes de consulta pediátrica. Pero, ¿cómo diferenciar un paciente que está presentado las infecciones habituales de la infancia de uno con un trastorno inmunológico?. Cuando las infecciones recurrentes son severas, oportunistas, de duración prolongada, afectan múltiples sitios, presentan complicaciones graves y tienen una pobre respuesta al tratamiento aunque este sea el adecuado, se está frente a un síndrome

de infección recurrente anormal, dentro de cuyas etiologías están las inmunodeficiencias primarias (Nivel de evidencia C) (2,3,17).

La mayoría de inmunodeficiencias primarias se manifiestan desde la infancia. Algunas como la inmunodeficiencia combinada severa producen un cuadro clínico florido desde la época neonatal y otras como las deficiencias de anticuerpos llegarán a ser evidentes después de los seis meses, una vez se pierda el efecto protector de los anticuerpos provenientes de la madre. En los adultos que consultan con cuadros que reflejan un estado de inmunodeficiencia, un origen secundario de ésta es la primera opción diagnóstica. En niños, la posibilidad de un defecto primario es mucho mayor (2).

Existen diez signos de alerta que orientan a pensar en una inmunodeficiencia primaria (10). Ver tabla N° 2.

TABLA N° 2 LOS DIEZ SIGNOS DE ALERTA DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	
1	Ocho o más episodios de otitis en el último año
2	Dos o más episodios de sinusitis severa en el último año
3	Necesidad de antibióticos por dos o más meses con poco efecto terapéutico
4	Dos o más episodios de neumonía en el último año
5	Falla del medro
6	Abscesos cutáneos profundos o abscesos internos recurrentes
7	Candidiasis oral o cutánea persistente después del año
8	Necesidad de antibioticoterapia intravenosa
9	Historia de dos o más episodios de infección severa (Osteoarticular, meningitis, sepsis)
10	Historia familiar de inmunodeficiencias primarias

En un estudio realizado por investigadores del Hospital Monte Sinaí de Nueva York (18), que incluyó 240 pacientes de los cuales el 30% eran niños menores de 5 años, se encontró que los diagnósticos de episodios múltiples de neumonía, bronquitis y sinusitis fueron las causas más frecuentes de sospecha de una

inmunodeficiencia primaria. Sin embargo, entre los 113 pacientes en los que se confirmó el diagnóstico, la otitis media crónica fue el doble de veces más frecuente que en los que se descartó ($p=0.0001$). La neutropenia, la linfopenia y la esplenomegalia también fueron más frecuentes en este grupo ($p = 0.02, 0.01, 0.01$, respectivamente).

Hay que señalar, que generalmente cuando se habla de infecciones se hace referencia a cuadros de etiología bacteriana, pero evidencia reciente sugiere que las infecciones virales comunes también presentan un patrón anormal en estos pacientes pasando inadvertidas (19).

A grandes rasgos, se puede decir que los pacientes con deficiencias de anticuerpos presentan susceptibilidad a bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae B*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter fetus*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*; Enterovirus: polio, echo; y parásitos: *Giardia lamblia*. Cuando hay afección de los linfocitos T se presentan infecciones por bacterias intracelulares: *Mycobacterium*, *listeria*; virus: Citomegalovirus, adenovirus, sarampión, molluscum, herpes virus; hongos: *Candida*, *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*; y protozoarios: *Cryptosporidium*. El cuadro clínico de este grupo de pacientes es muy similar al que causa el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, por lo que esta enfermedad debe descartarse. En las deficiencias combinadas con afección de linfocitos T y B, hay susceptibilidad a ambos grupos de microorganismos. Cuando hay deficiencia de fagocitos, hay susceptibilidad a bacterias: *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Nocardia*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Mycobacterium* y a hongos: *Aspergillus*, *Candida*, *Pneumocystis jiroveci*. Cuando hay deficiencia del complemento, las infecciones son causadas por bacterias: *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae B*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*. (2, 20,21,22)

OTROS FENOTIPOS ASOCIADOS A INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Aunque importante, la susceptibilidad a infecciones no es el único fenotipo clínico de las inmunodeficiencias primarias (8, 23, 24, 25). Las deficiencias de anticuerpos, especialmente la deficiencia de IgA, son muchas veces asintomáticas, pero se han asociado al desarrollo de enfermedades alérgicas, autoinmunes y malignas (4, 26, 27). La inmunodeficiencia combinada severa, se presenta con falla en el medro y enfermedad de injerto contra huésped neonatal frente a linfocitos T maternos o después de una transfusión sanguínea (7). En el Síndrome Hiper IgE, se observa puente nasal amplio, paladar ojival, hiperlaxitud, fracturas patológicas, escoliosis y retraso en la caída de la dentadura primaria (28, 29, 30, 31). En la ataxia – telangiectasia, ataxia, telangiectasia ocular, sensibilidad a los rayos X y linfoproliferación. En el síndrome de DiGeorge, hay dismorfismo facial, alteración de la glándula parótida y el timo, anomalías cardíacas, dificultad para la alimentación y desórdenes psiquiátricos (11, 21). Otra característica importante de los niños con inmunodeficiencias primarias, es que presentan reacciones adversas con las vacunaciones y por eso requieren de un régimen especial (4, 32).

Para hacer un diagnóstico oportuno de las inmunodeficiencias primarias, todos estos aspectos deben considerarse, así que al igual que en el resto de enfermedades se requiere de una historia clínica detallada y un examen físico minucioso (21,33).

EVALUACIÓN PARACLÍNICA

Es importante resaltar que antes de solicitar cualquier examen de laboratorio, se debe cumplir de manera juiciosa con el examen clínico del cuadro que presenta el paciente. Los paraclínicos que se deben solicitar una vez se tenga la sospecha, deberían orientarse según el área del sistema inmune cuyo funcionamiento está aparentemente afectado. Sin embargo, teniendo en cuenta la frecuencia de las distintas inmunodeficiencias primarias, existen exámenes considerados de primera, segunda y tercera línea; estos

últimos generalmente no son de fácil acceso.

Los exámenes de primera línea son: hemograma, que sirve para observar el diferencial y descartar linfopenia y/o neutropenia. Igualmente para ver si hay anemia hemolítica, trombocitopenia o eosinofilia. Este examen puede complementarse con un extendido de sangre periférica. La determinación de IgG, IgA, IgM e IgE. Las isohemaglutininas. La determinación de CH50, C3 y C4. La electroforesis de proteínas para estudiar la fracción gamma. Y una radiografía de tórax para evaluar el timo. Cuando el paciente consulta con infección activa, el paraclínico más importante es el aislamiento y cultivo del germen causante.

Dentro de los exámenes de segunda línea se incluyen el ELISA para VIH, la determinación de las subclases de IgG, la determinación de las subpoblaciones de linfocitos, la reducción de Nitroazul de Tetrazolio en placa y la explosión respiratoria, estos dos últimos estudios evalúan la función de los fagocitos.

En la tercera línea se incluyen estudios funcionales in vitro, determinación del cariotipo, inmunofenotipificación, ensayos enzimáticos y diversos análisis genéticos y moleculares (2,21,22,33).

NUEVAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

El estudio de pacientes pediátricos con infecciones severas, ha contribuido a que en los últimos años, se describieran muchos defectos genéticos que llevan al establecimiento de una inmunodeficiencia. Hoy, se sabe que algunas inmunodeficiencias primarias se manifiestan como episodios únicos de infecciones severas en la infancia, con posterior recuperación sin secuelas o como la predisposición a infecciones por un único microorganismo. Estos descubrimientos, han hecho que muchos paradigmas cambien y que muchos investigadores se planteen la posibilidad, de que las inmunodeficiencias primarias sean la regla y no la excepción en las poblaciones humanas. Es probable, que en los próximos años el concepto de inmunodeficiencia primaria se transforme,

y se hable cada vez con más familiaridad de estas patologías. Aunque el tema es todavía muy controversial, lo interesante es que alerta a los médicos, a pensar en que detrás de los cuadros infecciosos graves, que presentan muchos pacientes pediátricos, se esconde un defecto genético que contribuye a su severidad (8,23,34,35,36,37,38,39).

CONCLUSIONES

Aunque algunas inmunodeficiencias primarias se manifiestan en la adultez, la mayoría se pueden y se deberían diagnosticar en la infancia. La susceptibilidad a infecciones severas y recurrentes en los niños, es una señal de alerta que podría indicar que existe un trastorno subyacente del sistema inmune. Una historia clínica completa y un examen físico cuidadoso, acompañadas de los parámetros pertinentes, permitirán hacer el diagnóstico. Actualmente, los pacientes con inmunodeficiencias primarias tienen opciones que mejoran sustancialmente su calidad de vida (2,21,40,41,42). Tabla N° 3. Pero, para que esto ocurra, los médicos generales y

especialistas deben estar preparados para hacer un diagnóstico temprano e instaurar una terapia adecuada y oportuna.

TABLA N° 3 TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS		
PREVENTIVO	SOPORTE	CURATIVO
<ul style="list-style-type: none"> • Esquema adecuado de profilaxis antibiótica • Esquema especial de vacunaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia de reemplazo de inmunoglobulina • Reemplazo enzimático • Manejo agresivo de las infecciones • Soporte nutricional • Terapia inmunosupresora • Apoyo a familiares 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia génica • Trasplante de células madre

CONFLICTOS DE INTERÉS: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turvey SE, Bonilla FA, Junker AK. Primary immunodeficiency diseases: a practical guide for clinicians. *Postgrad Med J.* 2009; 85: 660-666.
2. Cassimos DC, Liatsis M, Stogiannidou A, Kanariou M. Children with frequent infections: A proposal for a stepwise assessment and investigation of the immune system. The immune defense to foreign invaders Symphony. Which instrument is out of tune?. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: 463-473.
3. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of allergy, asthma & immunology.* 2005; 94: s1-s63.
4. Morimoto Y, Routes, J M. Immunodeficiency Overview. *Prim Care Clin Office Pract.* 2008; 35: 159-173.
5. Maródi L, Casanova JL. Primary immunodeficiency diseases: the J Project. *Lancet.* 2009; 373: 2179 - 2181.
6. Ballou M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helbert *Met al.* Immunodeficiencies. *Clinical and Experimental Immunology.* 2009; 158 (Suppl. 1): 14-22.
7. De Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clinical and Experimental Immunology.* 2006; 145: 204-214.
8. Casanova JL, Abel L. Primary Immunodeficiencies: A Field in Its Infancy. *Science.* 2007; 317: 617-619.
9. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JV, Sauver JL, Boyce T *Get al.* Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84 (1): 16-22.
10. Glocker E, Ehl S, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency in children. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19: 685-692.
11. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME *et al.* Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 1161-78.
12. Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (Latin American Group for Primary Immunodeficiencies - LAGID). [Online] Available from: URL: <http://www.lagid.lsuhs.edu/>.
13. Sociedad Colombiana de Pediatría. [Online] Available from: URL: <http://www.scp.com.co/index>.

- http://www.lagid.org/ver_detalle.php?view=details&id=11%3Acongreso-de-la-sociedad-latinoamericana-de-inmunodeficiencias-lasid&option=com_eventlist.
14. Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo M, García D, Porras O, Berrón R *et al.* Primary immunodeficiency diseases in Latin America: First Report from Eight Countries Participating in the LAGID. *Journal of Clinical Immunology*. 1998; 18 (2): 161-166.
 15. Leiva LE, Zelazko M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Tavares B *et al.* Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry. *Journal of Clinical Immunology*. 2007; 27(1): 101-108.
 16. Montoya CJ, Henao J, Salgado H, Olivares MM, López JA, Rugeles C *et al.* Diagnóstico fenotípico de las inmunodeficiencias primarias en Antioquia, Colombia, 1994 - 2002. *Biomédica*. 2002; 22: 510-518.
 17. Díaz MA, Sarrazola DM, Orrego JC. Caracterización epidemiológica, clínica y de algunos parámetros inmunológicos del síndrome de infección recurrente en niños y adolescentes desplazados a la ciudad de Cúcuta. *Asociación Colombiana de Infectología*. 2008; 12: 254-263.
 18. Yarmohammadi H, Estrella L, Cunningham-Rundles C. Diagnosis of Primary Immunodeficiency; Can Review of Medical History Help? *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: s47.
 19. Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Österback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 120-6.
 20. Bonilla FA, Geha RS. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: S435-41.
 21. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S182-94.
 22. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S297-305.
 23. Notarangelo LD, Casanova JL. Primary immunodeficiencies: increasing market share. *Current Opinion in Immunology*. 2009; 21: 461-465.
 24. Notarangelo LD. PIDs and cancer: an evolving story. *Blood*. 2010; 116: 1189-1190.
 25. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematology*. 2009; 139-143.
 26. Shkalim V, Monselize Y, Segal N, Zan-Bar I, Hoffer V, Garty BZ. Selective IgA deficiency in children in Israel. *J Clin Immunol*. 2010; 30: 761-765.
 27. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 2010; 30: 10-16.
 28. Freeman AF, Holland SM. Clinical Manifestations, Etiology, and Pathogenesis of the Hyper-IgE Syndromes. *Pediatr Res*. 2009; 65: 32R-37R.
 29. Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of hyper IgE Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2010; 38: 32-38.
 30. Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO *et al.* Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 424-32.
 31. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M *et al.* Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: Immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 611-7.
 32. Galicchio MF, Ornani A, Gentile A, Bazán V, Uboldi A, Califano G *et al.* Guías de manejo: Vacunas en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(5): 454-464.
 33. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: S 571-581.
 34. Bousfiha A, Picard C, Boisson-Dupuis S, Zhang S, Bustamante J, Puel A *et al.* Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. *Clinical Immunology*. 2010; 135: 204-209.
 35. Pessach I, Walter J, Notarangelo LD. Recent Advances in Primary Immunodeficiencies: Identification of Novel Genetic Defects and Unanticipated Phenotypes. *Pediatr Res*. 2009; 65: 3R-12R.
 36. Casanova JL, Fieschi C, Zhang S, Abel L. Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Med*. 2008; 264:115-127.
 37. Bustamante J, Zhang S, von Bernuth H, Abel L, Casanova JL. From Infectious diseases to primary immunodeficiencies. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008; 28: 235-258.
 38. Alcaïs A, Abel L, Casanova JL. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J. Clin. Invest*. 2009; 119: 2506-2514.
 39. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel *et al.* Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Current Opinion in Immunology*. 2008; 20:39-48.
 40. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D *et al.* Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2009; 113: 4114-4124.
 41. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F *et al.* Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: Recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1152-60.
 42. Kohn, DB. Update on gene therapy for immunodeficiencies. *Clinical Immunology*. 2010; 135:247-254.