



INMUNODEFICIENCIAS

PRIMARIAS

Esperanza Macarena Aroca Aguilar
MIR 1º año UGC Pediatría y sus áreas específicas
Hospital Universitario Reina Sofía

Índice

- Inmunología
- Epidemiología y clasificación de las IDPs
- ¿Cuándo sospecharlas?
- Manifestaciones clínicas
- Estudios diagnósticos



INMUNOLOGÍA

Generalidades

El sistema inmune es el conjunto de células, tejidos y moléculas que se encargan de:

- Reconocimiento de proteínas extrañas

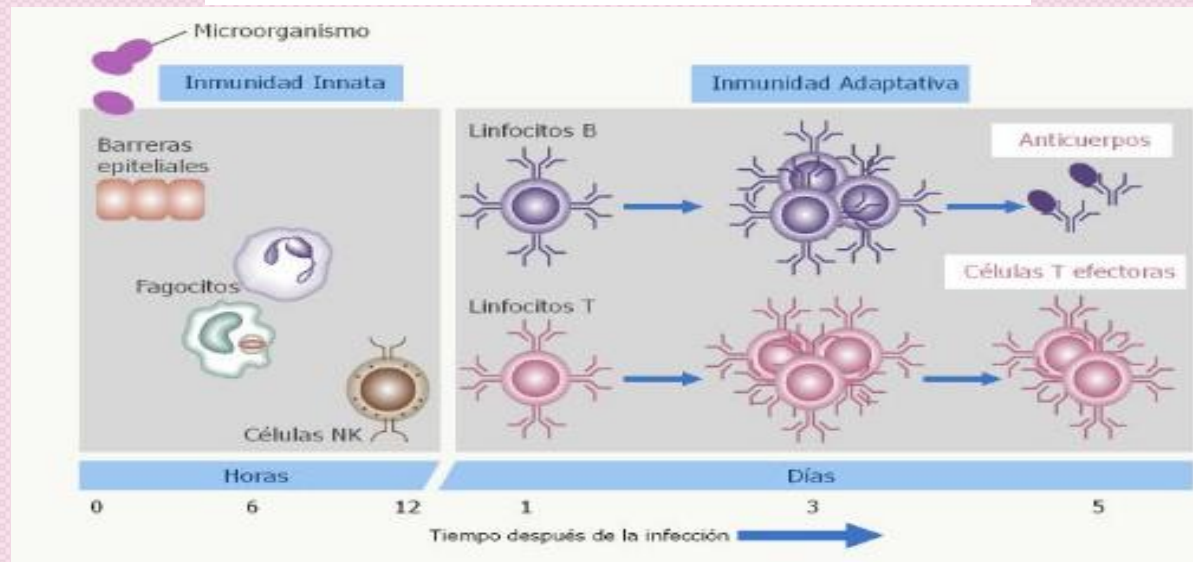
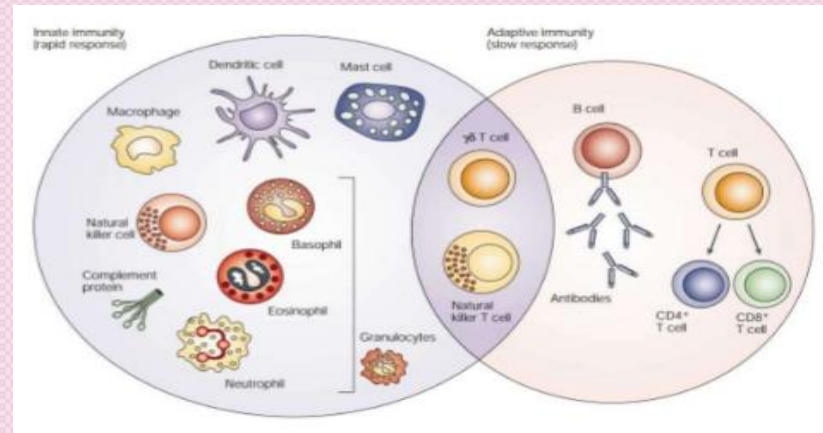


Erradicar las infecciones.

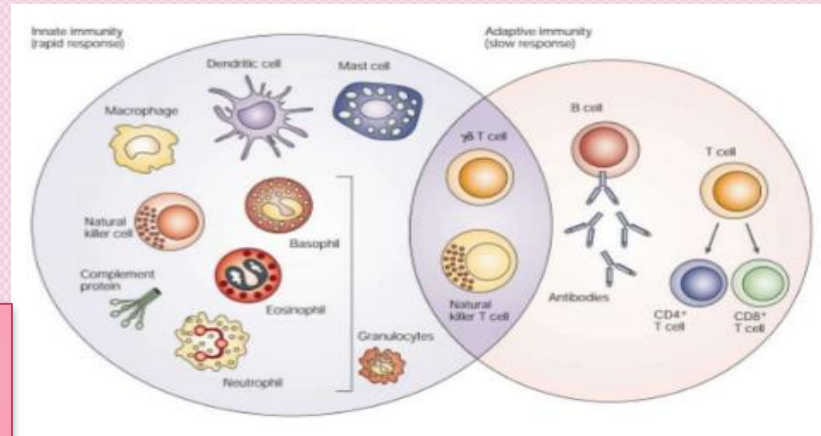
- Defensa frente a tumores.
- Modulación de la propia inflamación.

Sus alteraciones pueden producir un aumento de la susceptibilidad a infecciones, tumores, enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias.

INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA

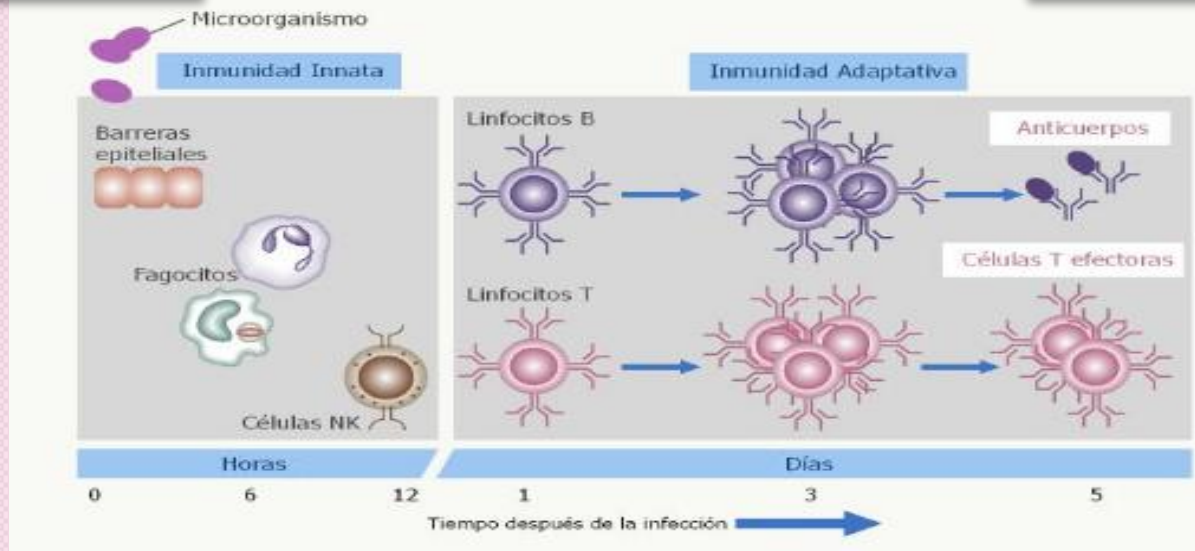


INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA



Respuesta primaria

Respuesta secundaria



GENERALIDADES

- BARRERAS ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS: piel intacta, sistemas de aclaramiento mucociliar, pH ácido gástrico, lisozimas de lágrimas y saliva...

	INNATA	ADAPTATIVA
Sinónimos	Natural, inespecífica	Adquirida, específica
Componentes celulares	Monocitos-macrófagos, PMN, células NK, CPA	Linfocitos B y T, CPA
Componentes humorales	Citoquinas, RFA, complemento	Anticuerpos y citoquinas
Receptores	RRP, TLR, scavengers PAMP	B: BCR (Ig de superficie) T: TCR
Reordenamiento genético	NO	SÍ
Latencia	Minutos-horas	Días
Memoria	NO	SÍ
Respuesta	Primaria siempre	1º exposición: primaria 2º exposición: secundaria

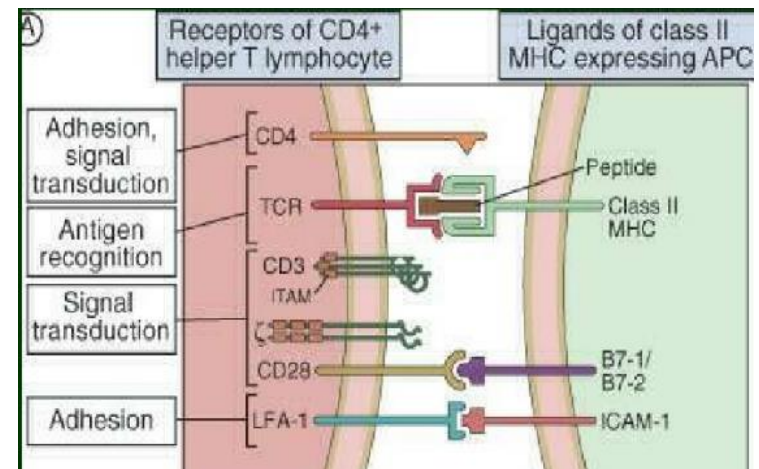
Inmunidad celular: Linfocitos T

- Proliferación en médula ósea, maduración en timo.
- Subpoblaciones:
 - ❖ CD4 – HLA II { Th1: celular → Linf. Tc, monocitos, NK
Th2: humoral → Linf. B → Célula plasmática
Th3: reguladora
 - ❖ CD8 (citotóxicos) – HLA I

Sinapsis inmunológica

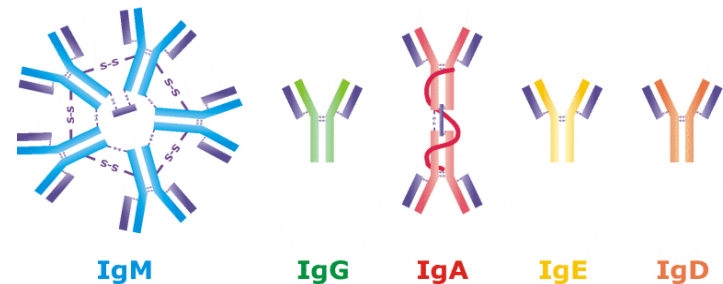
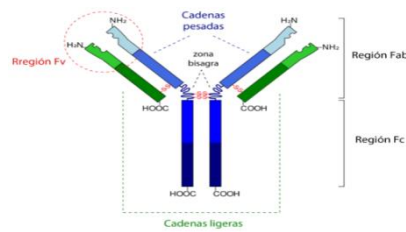
1° TCR-HLAII+Ag

2° CD28-B7



Inmunidad humoral: Linfocitos B

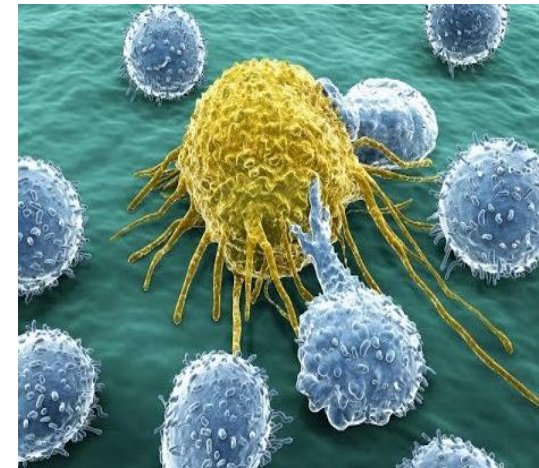
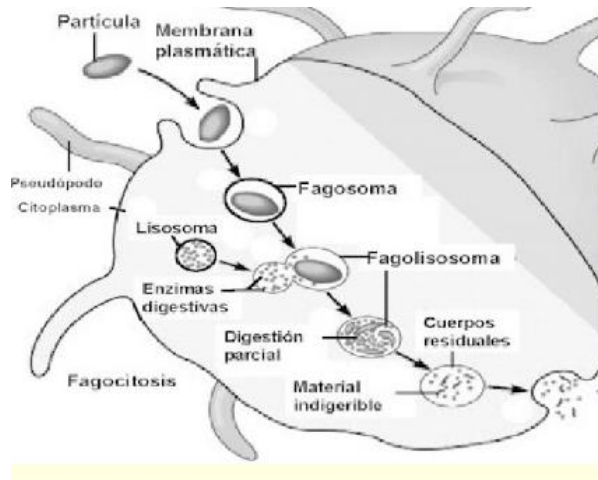
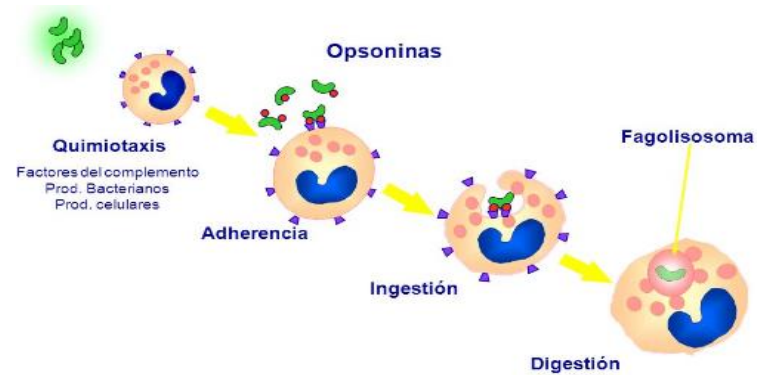
- Proliferación y maduración en la médula ósea.
- Funciones: Reconocer antígenos, CPA, diferenciación a célula plasmática productora de anticuerpos.



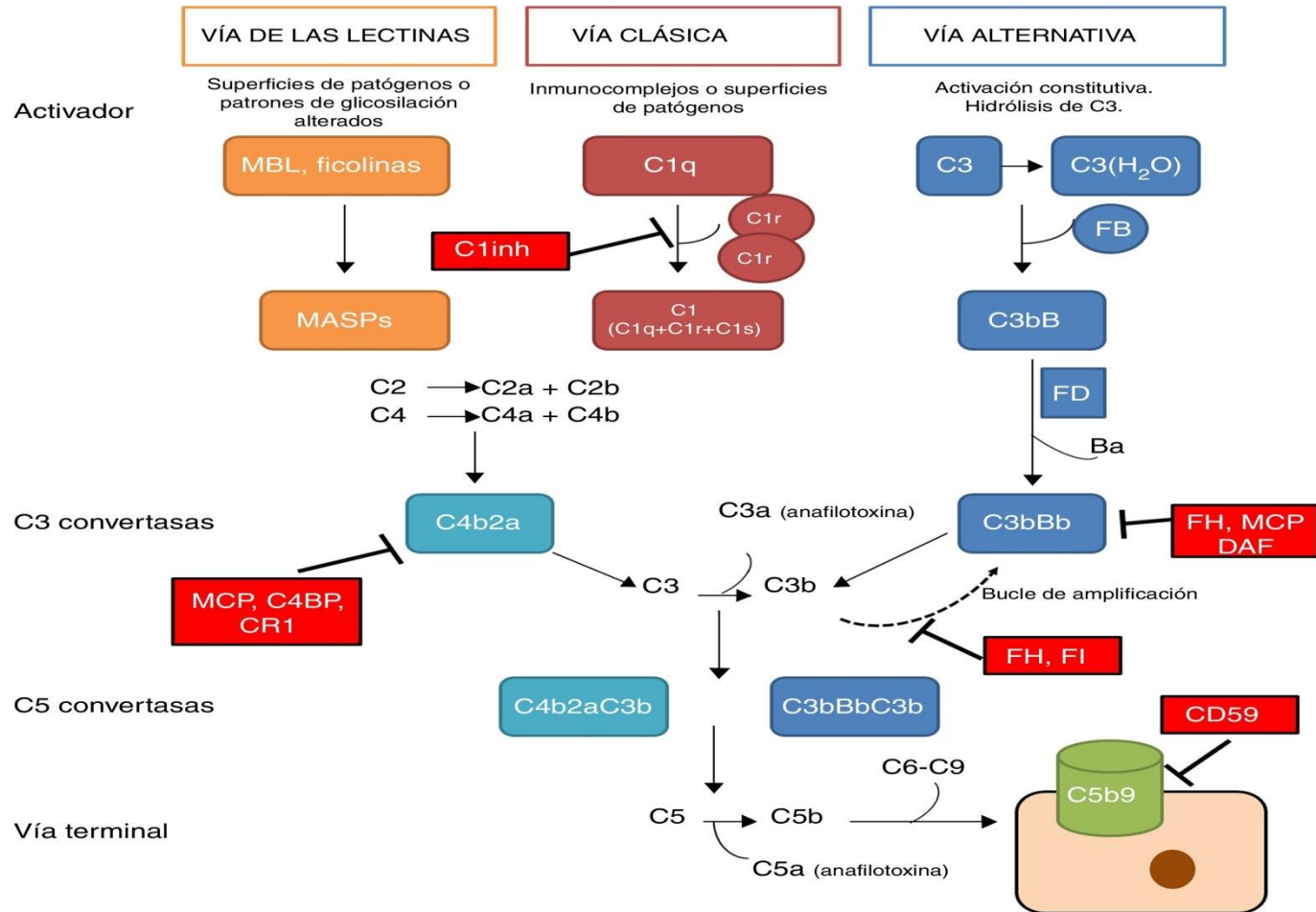
- Inmunoglobulinas:
 - IgG**: más frecuente en plasma, atraviesa la placenta, activa al complemento, respuesta humoral secundaria, CCDA de NK,...
 - IgA**: dimérica, mayor concentración en secreciones externas (leche materna, sudor,...), mayor capacidad antivirica.
 - IgM**: pentámero, activa el complemento, respuesta humoral primaria, inmunoglobulina de superficie,...
 - IgD**: inmunoglobulina de superficie.
 - IgE**: alergia, atopia, anafilaxia, activa mastocitos y eosinófilos (helmintos)

Fagocitosis

- Fagocitos: neutrófilos, macrófagos

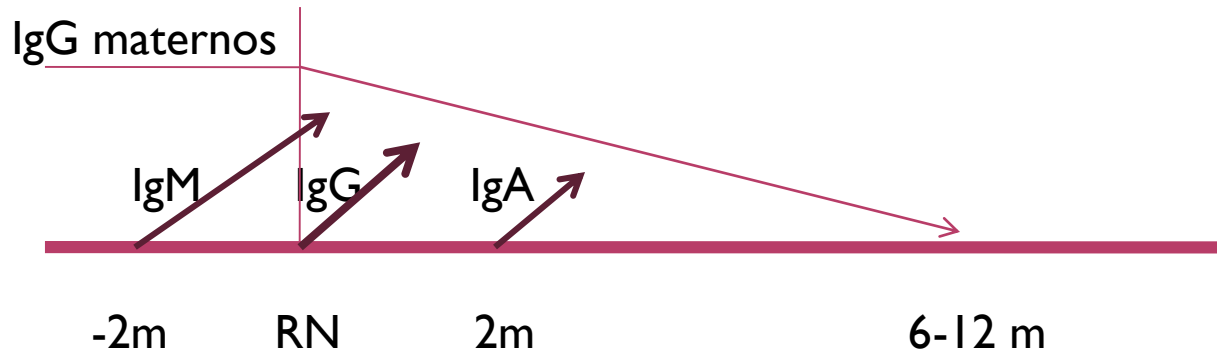


Sistema del complemento



Maduración del sistema inmune

- Durante el embarazo se produce transporte de anticuerpos maternos (IgG) a través de la placenta.
- 2 meses antes del parto se inicia la producción de Ig M
- A partir del nacimiento comienza la formación de Ig G
- A los 2 meses de vida empieza a formarse IgA, IgD, IgE
- A través de la lactancia materna, entre otras moléculas, se transfiere IgA materno.





**EPIDEMIOLOGÍA Y
CLASIFICACIÓN
DE LAS
INMUNODEFICIENCIAS**

- Epidemiología: I: 10000-20000 RN (excepto déficit de IgA I:500). Las formas más graves son mucho menos frecuentes I: 40000-70000.
- Clasificación:
 - Primarias: congénitas, hereditarias, por mutaciones que alteran la función de uno o más componentes del sistema inmune.
 - Secundarias: adquiridas, producidas por factores ambientales o enfermedades subyacentes que alteran el sistema inmune. Ej:VIH, neoplasias hematológicas, quimioterapia, malnutrición, prematuridad, fármacos inmunosupresores,...
- IDPs
 - Humorales
 - ~~Celulares~~ → Combinadas
 - Fagocitosis
 - Complemento

- Epidemiología: I: 10000-20000 RN (excepto déficit de IgA I:500). Las formas más graves son mucho menos frecuentes I: 40000-70000.

CLASIFICACIÓN DE LA INTERNATIONAL UNION OF IMMUNOLOGICAL SOCIETIES (IUIS) 2018

- Clasificación de las inmunodeficiencias primarias
 - Primarias
 - ID que afectan a la inmunidad humoral y celular (combinadas)
 - ID combinadas con características sindrómicas asociadas.
 - Defectos predominantemente de anticuerpos (humorales).
 - Enfermedades por desregulación inmune.
 - Secundarias
 - Defectos en los fagocitos.
 - Defectos en la inmunidad intrínseca e innata.
 - Enfermedades autoinflamatorias.
 - Déficits de complemento.
 - Fenocopias de inmunodeficiencias

e alteran la
ne.
mentales o
une. Ej:VIH,



**¿CUÁNDO
SOSPECHARLAS?**

¿Cuándo sospecharlas?

- **Infecciones recurrentes**
- Infecciones que no responden bien al tratamiento antibiótico
- Infecciones producidas por organismos oportunistas
- También una infección única que cursa de forma atípica o fulminante

Los niños que se estudian por infecciones recurrentes:

- ❖ 50% sanos
- ❖ 30% atopia
- ❖ 10% otras enfermedades crónicas
- ❖ 10 % inmunodeficiencia primaria

¿Qué es lo *normal*? 6-8 IRVA al año, 10-12 si guardería, hermanos mayores o exposición a tabaco. No bacteriana, no necesidad de ATB, desarrollo pondero-estatural adecuado.

¿Cuándo sospecharlas?

10 signos de alarma de la Jeffrey Modell Foundation

1. ≥ 4 otitis media al año
2. ≥ 2 sinusitis graves al año
3. ≥ 2 meses con antibióticos con poco efecto
4. ≥ 2 neumonías en un año
5. Fallo para ganar peso o crecer en un lactante
6. Infecciones recurrentes de partes blandas o abscesos de órganos
7. Candidiasis oral o cutánea persistente después del año de edad
8. Necesidad de antibióticos intravenosos para curar las infecciones
9. ≥ 2 infecciones de tejidos profundos
10. Historia familiar de inmunodeficiencia



**MANIFESTACIONES
CLÍNICAS DE LAS
INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS**

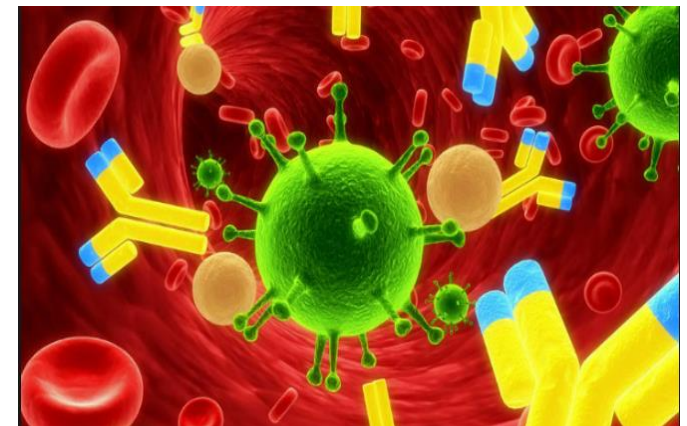
Manifestaciones infecciosas en las inmunodeficiencias humorales

VIRUS	Enterovirus
BACTERIAS	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
MICO-BACTERIAS	No
HONGOS	No
PARÁSITOS	<i>Giardia</i>

Déficit de anticuerpos

65-75% de IDPs

Debut: 6-12 meses o incluso edad adulta



1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-194.
2. 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.

Manifestaciones infecciosas en las inmunodeficiencias humorales

VIRUS	Enterovirus
BACTERIAS	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
MICO-BACTERIAS	No
HONGOS	No
PARÁSITOS	<i>Giardia</i>

- **Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia:** variante de la normalidad, cifras bajas para la edad que se normalizan antes de los 4 años, no asocia mayor riesgo de infección.

- **Déficit de IgA:** >4 años 90% asintomáticos; el 10% infecciones respiratorias leves, giardiasis; mayor riesgo de enfermedades autoinmunes, alergia y celiacía.

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-194.
2. 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.

Manifestaciones infecciosas en las inmunodeficiencias humorales

VIRUS	Enterovirus
BACTERIAS	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
MICO-BACTERIAS	No
HONGOS	No
PARÁSITOS	<i>Giardia</i>

- Meningoencefalitis

- Infecciones respiratorias de repetición: sinusitis, neumonía, otitis, bronquitis, bronquiectasias.

- Diarreas recurrentes

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-194.
2. 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.

Manifestaciones infecciosas en las inmunodeficiencias humorales

VIRUS	Enterovirus	• Meningoencefalitis
BACTERIAS	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	• Infecciones respiratorias de repetición: sinusitis, neumonía, otitis, bronquitis, bronquiectasias.
MICO-BACTERIAS	No	
HONGOS	No	
PARÁSITOS	<i>Giardia</i>	• Diarreas recurrentes

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-194.

2. 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.

Manifestaciones infecciosas de las inmunodeficiencias combinadas

VIRUS	Todos, especialmente CMV, VRS, VEB, parainfluenza
BACTERIAS	Las de humorales y además <i>Listeria monocytogenes</i> y <i>Salmonella typhi</i>
MICO-BACTERIAS	No tuberculosas, incluyendo BCG
HONGOS	<i>Pneumocystis</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i>
PARÁSITOS	<i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i>

- Alteración humoral+celular
- Debut desde el nacimiento
- Retraso del desarrollo pondero-estatural
- Infecciones oportunistas
- Mortalidad ¿100% ? sin TPH antes de los 2a

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-194.
2. 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.

Manifestaciones infecciosas de las inmunodeficiencias combinadas

VIRUS	Todos, especialmente CMV, VRS, VEB, parainfluenza	Infección diseminada viral grave
BACTERIAS	Las de humorales y además <i>Listeria monocytogenes</i> y <i>Salmonella typhi</i>	Sepsis bacterianas
MICO-BACTERIAS	No tuberculosas, incluyendo BCG	Neumonitis intersticial, neumonías bilaterales
HONGOS	<i>Pneumocystis</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i>	Muguet, candidiasis mucocutánea
PARÁSITOS	<i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i>	Gastroenteritis crónica

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-194.
2. 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.

Manifestaciones infecciosas de las inmunodeficiencias combinadas

VIRUS	Todos, especialmente CMV, VRS, VEB, parainfluenza	Infección diseminada viral grave
BACTERIAS	Las de humorales y además <i>Listeria monocytogenes</i> y <i>Salmonella typhi</i>	Sepsis bacterianas
MICO-BACTERIAS	No tuberculosas, incluyendo BCG	Neumonitis intersticial, neumonías bilaterales
HONGOS	<i>Pneumocystis</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i>	Muguet, candidiasis mucocutánea
PARÁSITOS	<i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i>	Gastroenteritis crónica

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-194.
2. 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.

Manifestaciones infecciosas de los defectos de la fagocitosis

VIRUS	No
BACTERIAS	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>
MICO-BACTERIAS	No tuberculosas, incluyendo BCG
HONGOS	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
PARÁSITOS	No

Infecciones piógenas de piel y partes blandas

Infección fúngica respiratoria

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-194.
2. 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.

Manifestaciones infecciosas de los déficits del complemento

VIRUS	No
BACTERIAS	Las de humorales, especialmente meningococo en déficits de componentes terminales
MICO-BACTERIAS	No
HONGOS	No
PARÁSITOS	No

Deficiencias de factores de la vía **clásica** predisponen a infecciones recurrentes por bacterias encapsuladas (nemococo, meningococo y HiB)

Deficiencias de los factores de la vía **alternativa** predisponen a infecciones por meningococo
-Factores tardíos: infecciones recurrentes
-Properdina: sepsis fulminante

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-194.
2. 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.

Manifestaciones no infecciosas

- Alteraciones cutáneas, del pelo y las uñas: exantemas generalizados, alopecia, lupus discoide crónico, telangiectasias, albinismo óculo-cutáneo,...
- Rasgos dismórficos y anomalías esqueléticas
- Fenómenos autoinmunes e inflamatorios: citopenias
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Úlceras en mucosas
- Alteraciones endocrinas
- Predisposición a tumores, sobre todo de estirpe linfoide
- Fallo de medro desde los primeros meses de vida



ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

I. ANTECEDENTES FAMILIARES

- IDPs en la familia
- Enfermedades autoinmunes
- Neoplasias hematológicas
- Cosanguinidad
- Lactantes fallecidos por causas no aclaradas
- Muertes por infecciones

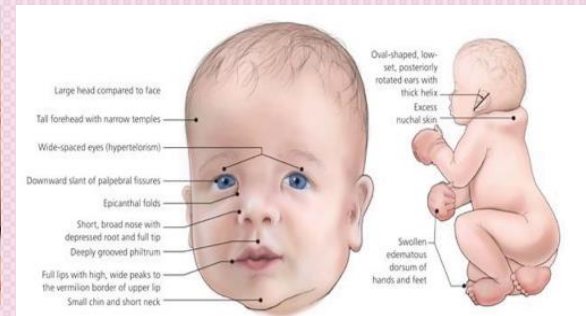


2. ANAMNESIS

- Infecciones respiratorias recurrentes (otitis, sinusitis, neumonías), infecciones graves o con mala respuesta a ATB
- Diarrea crónica
- Escasa ganancia de peso
- Miosis mucocutáneas
- Dermatitis
- Reacciones tras las vacunas

3. EXPLORACIÓN FÍSICA

Piel y anejos	Alopecia, albinismo, eritrodermia, palidez, distrofia ungueal, verrugas o moluscos extensos, petequias, abscesos, telangiectasias, anhidrosis,...
Cavidad oral	Gingivoestomatitis, periodontitis, aftas recurrentes, úlceras de gran tamaño, alteraciones en la dentición,,...
Ojos	Alteraciones retinianas, telangiectasias
Tejido linfoide	Ausencia de nódulos linfoides y amígdalas, linfadenopatías, asplenia, hepato-esplenomegalia,...
Neurológico	Ataxia, microcefalia, macrocefalia
Otros	Angioedema, dismorfismos, alteraciones en la talla, ...



4. Hemograma

LINFOPENIA

- La cifra de linfocitos disminuye con la edad
- Siempre considerar ID si linfopenia $<3000/\text{mm}^3$ en <24 m

Edad	Linfocitos/ mm^3
1 mes	2900-9100
6 meses	4000-13500
1 año	4000-10500
2 años	3000-9500
4 años	2000-8000
6-10 años	1500-7000
Adulto	1000-4800

NEUTROPENIA

- Causa más frecuente parainfecciosa
- Otras: fármacos, autoinmune, IDs
- 1000-1500 PMN/ mm^3 leve
500-1000 PMN/ mm^3 moderada
< 500 PMN/ mm^3 grave

TROMBOPENIA

- Autoinmune
- Con plaquetas pequeñas (Wiskott-Aldrich)

5. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

- Ausencia de timo
- Alteraciones vertebrales
- Bronquiectasias



7. COMPLEMENTO

- CH50 vía clásica
- AH50 vía alternativa

6. INMUNOGLOBULINAS

- En los primeros meses pueden ser normales por paso transplacentario
- Valorar pérdida proteica

(mg/dl)	IgG	IgA	IgM
RN	640-1600	1-4	6-25
1 m	250-900	1-5	20-90
3 m	170-580	3-50	20-100
6 m	200-700	8-70	35-100
1 a	340-1200	10-100	40-170
2-6 a	400-1100	10-160	50-200
7-12 a	600-1300	30-200	50-200
Adulto	650-1350	70-400	50-350

8. CITOMETRIA DE FLUJO

- Poblaciones y subpoblaciones linfocitarias

Table I. Relative size of lymphocyte subpopulations in blood

Lymphocyte subpopulations	Age groups									
	Neonatal (n = 20)	1 wk-2 mo (n = 13)	2-5 mo (n = 46)	5-9 mo (n = 105)	9-15 mo (n = 70)	15-24 mo (n = 33)	2-5 yr (n = 33)	5-10 yr (n = 35)	10-16 yr (n = 23)	Adults (n = 51)
CD19 ⁺ B lymphocytes	12% (5-22)	15% (4-26)	24% (14-39)	21% (13-35)	25% (15-39)	28% (17-41)	24% (14-44)	18% (10-31)	16% (8-24)	12% (6-19)
CD3 ⁺ T lymphocytes	62% (28-76)	72% (60-85)	63% (48-75)	66% (50-77)	65% (54-76)	64% (39-73)	64% (43-76)	69% (55-78)	67% (52-78)	72% (55-83)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T lymphocytes	41% (17-52)	55% (41-68)	45% (33-58)	45% (33-58)	44% (31-54)	41% (25-50)	37% (23-48)	35% (27-53)	39% (25-48)	44% (28-57)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T lymphocytes	24% (10-41)	16% (9-23)	17% (11-25)	18% (13-26)	18% (12-28)	20% (11-32)	24% (14-33)	28% (19-34)	23% (9-35)	24% (10-39)
CD4/CD8 ratio per CD3 ⁺	1.8 (1.0-2.6)	3.8 (1.3-6.3)	2.7 (1.7-3.9)	2.5 (1.6-3.8)	2.4 (1.3-3.9)	1.9 (0.9-3.7)	1.6 (0.9-2.9)	1.2 (0.9-2.6)	1.7 (0.9-3.4)	1.9 (1.0-3.6)
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ T lymphocytes	2% (1-6)	5% (1-38)	3% (1-9)	3% (1-7)	4% (2-8)	6% (3-12)	6% (3-13)	7% (3-14)	4% (1-8)	5% (2-12)
CD3 ⁺ /CD16-56 ⁺ NK cells	20% (6-58)	8% (3-23)	6% (2-14)	5% (2-13)	7% (3-17)	8% (3-16)	10% (4-23)	12% (4-26)	15% (6-27)	13% (7-31)

The relative frequencies are expressed within the lymphocyte population: median and percentiles (5th to 95th percentiles).

Table II. Absolute size of lymphocyte subpopulations in blood

Lymphocyte subpopulations	Age groups									
	Neonatal (n = 20)	1 wk-2 mo (n = 13)	2-5 mo (n = 46)	5-9 mo (n = 105)	9-15 mo (n = 70)	15-24 mo (n = 33)	2-5 yr (n = 33)	5-10 yr (n = 35)	10-16 yr (n = 23)	Adults (n = 51)
Lymphocytes	4.8 (0.7-7.3)	6.7 (3.5-13.1)	5.9 (3.7-9.6)	6.0 (3.8-9.9)	5.5 (2.6-10.4)	5.6 (2.7-11.9)	3.3 (1.7-6.9)	2.8 (1.1-5.9)	2.2 (1.0-5.3)	1.8 (1.0-2.8)
CD19 ⁺ B lymphocytes	0.6 (0.04-1.1)	1.0 (0.6-1.9)	1.3 (0.6-3.0)	1.3 (0.7-2.5)	1.4 (0.6-2.7)	1.3 (0.6-3.1)	0.8 (0.2-2.1)	0.5 (0.2-1.6)	0.3 (0.2-0.6)	0.2 (0.1-0.5)
CD3 ⁺ T lymphocytes	2.8 (0.6-5.0)	4.6 (2.3-7.0)	3.6 (2.3-6.5)	3.8 (2.4-6.9)	3.4 (1.6-6.7)	3.5 (1.4-8.0)	2.3 (0.9-4.5)	1.9 (0.7-4.2)	1.5 (0.8-3.5)	1.2 (0.7-2.1)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T lymphocytes	1.9 (0.4-3.5)	3.5 (1.7-5.3)	2.5 (1.5-5.0)	2.8 (1.4-5.1)	2.3 (1.0-4.6)	2.2 (0.9-5.5)	1.3 (0.5-2.4)	1.0 (0.3-2.0)	0.8 (0.4-2.1)	0.7 (0.3-1.4)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T lymphocytes	1.1 (0.2-1.9)	1.0 (0.4-1.7)	1.0 (0.5-1.6)	1.1 (0.6-2.2)	1.1 (0.4-2.1)	1.2 (0.4-2.3)	0.8 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-1.8)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.2-0.9)
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ T lymphocytes	0.09 (0.03-0.4)	0.3 (0.03-3.4)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.7)	0.2 (0.08-0.4)	0.2 (0.05-0.7)	0.06 (0.02-0.2)	0.09 (0.03-0.2)
CD3 ⁺ /CD16-56 ⁺ NK cells	1.0 (0.1-1.9)	0.5 (0.2-1.4)	0.3 (0.1-1.3)	0.3 (0.1-1.0)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.1-1.4)	0.4 (0.1-1.0)	0.3 (0.09-0.9)	0.3 (0.07-1.2)	0.3 (0.09-0.6)

Absolute counts ($\times 10^6/L$): median and percentiles (5th to 95th percentiles).

9. OTROS

- Frotis sanguíneo
- Test de dihidrorodamina o *burst test*: determina la capacidad oxidativa del neutrófilo (EGC)
- Pruebas funcionales de linfocitos: capacidad para proliferar en presencia de mitógenos.
- Respuesta a vacunas
- Estudios microbiológicos
- Cribado neonatal: TREC (*T cell receptor excision circles*) y KREC (*kappa-deleting recombination excision circles*)
- Estudios genéticos

8. CITOMETRIA DE FLUJO

- Poblaciones y subpoblaciones linfocitarias

Table I. Relative size of lymphocyte subpopulations in blood

Lymphocyte subpopulations	Age groups									
	Neonatal (n = 20)	1 wk-2 mo (n = 13)	2-5 mo (n = 46)	5-9 mo (n = 105)	9-15 mo (n = 70)	15-24 mo (n = 33)	2-5 yr (n = 33)	5-10 yr (n = 35)	10-16 yr (n = 23)	Adults (n = 51)
CD19 ⁺ B lymphocytes	12% (5-22)	15% (4-26)	24% (14-39)	21% (13-35)	25% (15-39)	28% (17-41)	24% (14-44)	18% (10-31)	16% (8-24)	12% (6-19)
CD3 ⁺ T lymphocytes	62% (48-76)	72% (60-85)	63% (48-78)	66% (58-73)	65% (54-76)	64% (49-77)	64% (48-78)	69% (55-79)	67% (50-77)	72% (55-83)
CD3 ⁺ /CD3 ⁺ ratio	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
CD3 ⁺ /CD3 ⁺ ratio	0.3(6)	0.3(6)	0.3(6)	0.3(6)	0.3(6)	0.3(6)	0.3(6)	0.3(6)	0.3(6)	0.3(6)
T lymphocytes	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%
CD3 ⁺ /CD3 ⁺ ratio	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%
NK cells	7(31)	7(31)	7(31)	7(31)	7(31)	7(31)	7(31)	7(31)	7(31)	7(31)

Lymph subpc	Age groups									
	Neonatal (n = 20)	1 wk-2 mo (n = 13)	2-5 mo (n = 46)	5-9 mo (n = 105)	9-15 mo (n = 70)	15-24 mo (n = 33)	2-5 yr (n = 33)	5-10 yr (n = 35)	10-16 yr (n = 23)	Adults (n = 51)
CD19 ⁺ lymphocytes	2.8 (0.6-5.0)	4.6 (2.3-7.0)	3.6 (2.3-6.5)	3.8 (2.4-6.9)	3.4 (1.6-6.7)	3.5 (1.4-8.0)	2.3 (0.9-4.5)	1.9 (0.7-4.2)	1.5 (0.8-3.5)	1.2 (0.7-2.1)
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ T lymphocytes	1.9 (0.4-3.5)	3.5 (1.7-5.3)	2.5 (1.5-5.0)	2.8 (1.4-5.1)	2.3 (1.0-4.6)	2.2 (0.9-5.5)	1.3 (0.5-2.4)	1.0 (0.3-2.0)	0.8 (0.4-2.1)	0.7 (0.3-1.4)
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ T lymphocytes	1.1 (0.2-1.9)	1.0 (0.4-1.7)	1.0 (0.5-1.6)	1.1 (0.6-2.2)	1.1 (0.4-2.1)	1.2 (0.4-2.3)	0.8 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-1.8)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.2-0.9)
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ T lymphocytes	0.09 (0.03-0.4)	0.3 (0.03-3.4)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.7)	0.2 (0.08-0.4)	0.2 (0.05-0.7)	0.06 (0.02-0.2)	0.09 (0.03-0.2)
CD3 ⁺ /CD16-56 ⁺ NK cells	1.0 (0.1-1.9)	0.5 (0.2-1.4)	0.3 (0.1-1.3)	0.3 (0.1-1.0)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.1-1.4)	0.4 (0.1-1.0)	0.3 (0.09-0.9)	0.3 (0.07-1.2)	0.3 (0.09-0.6)

Absolute counts ($\times 10^9/L$): median and percentiles (5th to 95th percentiles).

9. OTROS

- Frotis sanguíneo
- Test de dihidrorodamina o *burst test*: determina la capacidad oxidativa del neutrófilo (EGC)
- Pruebas funcionales de linfocitos: capacidad para proliferar en presencia de mitógenos.
- Respuesta a vacunas
- Estudios microbiológicos
- Cribado neonatal: TREC (*T cell receptor excision circles*) y KREC (*kappa-deleting recombination excision circles*)
- Estudios genéticos

8. CITOMETRIA DE FLUJO

- Poblaciones y subpoblaciones linfocitarias

Table I. Relative size of lymphocyte subpopulations in blood

Lymphocyte subpopulations	Age groups									
	Neonatal (n = 20)	1 wk-2 mo (n = 13)	2-5 mo (n = 46)	5-9 mo (n = 105)	9-15 mo (n = 70)	15-24 mo (n = 33)	2-5 yr (n = 33)	5-10 yr (n = 35)	10-16 yr (n = 23)	Adults (n = 51)
CD19 ⁺ B lymphocytes	12% (5-22)	15% (4-26)	24% (14-39)	21% (13-35)	25% (15-39)	28% (17-41)	24% (14-44)	18% (10-31)	16% (8-24)	12% (6-19)
CD3 ⁺ T lymphocytes	62% (28-76)	72% (60-85)	63% (48-75)	66% (50-77)	65% (54-76)	64% (39-73)	64% (43-76)	69% (55-78)	67% (52-78)	72% (55-83)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T lymphocytes	41% (17-52)	55% (41-68)	45% (33-58)	45% (33-58)	44% (31-54)	41% (25-50)	37% (23-48)	35% (27-53)	39% (25-48)	44% (28-57)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T lymphocytes	24% (10-41)	16% (9-23)	17% (11-25)	18% (13-26)	18% (12-28)	20% (11-32)	24% (14-33)	28% (19-34)	23% (9-35)	24% (10-39)
CD4/CD8 ratio per CD3 ⁺	1.8 (1.0-2.6)	3.8 (1.3-6.3)	2.7 (1.7-3.9)	2.5 (1.6-3.8)	2.4 (1.3-3.9)	1.9 (0.9-3.7)	1.6 (0.9-2.9)	1.2 (0.9-2.6)	1.7 (0.9-3.4)	1.9 (1.0-3.6)
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ T lymphocytes	2% (1-6)	5% (1-8)	3% (1-9)	3% (1-7)	4% (2-8)	6% (3-12)	6% (3-13)	7% (3-14)	4% (1-8)	5% (2-12)
CD3 ⁺ /CD16-56 ⁺ NK cells	20% (6-58)	8% (3-23)	6% (2-14)	5% (2-13)	7% (3-17)	8% (3-16)	10% (4-23)	12% (4-26)	15% (6-27)	13% (7-31)

The relative frequencies are expressed within the lymphocyte population: median and percentiles (5th to 95th percentiles).

Table II. Absolute size of lymphocyte subpopulations in blood

Lymphocyte subpopulations	Age groups									
	Neonatal (n = 20)	1 wk-2 mo (n = 13)	2-5 mo (n = 46)	5-9 mo (n = 105)	9-15 mo (n = 70)	15-24 mo (n = 33)	2-5 yr (n = 33)	5-10 yr (n = 35)	10-16 yr (n = 23)	Adults (n = 51)
Lymphocytes	4.8 (0.7-7.3)	6.7 (3.5-13.1)	5.9 (3.7-9.6)	6.0 (3.8-9.9)	5.5 (2.6-10.4)	5.6 (2.7-11.9)	3.3 (1.7-6.9)	2.8 (1.1-5.9)	2.2 (1.0-5.3)	1.8 (1.0-2.8)
CD19 ⁺ B lymphocytes	0.6 (0.04-1.1)	1.0 (0.6-1.9)	1.3 (0.6-3.0)	1.3 (0.7-2.5)	1.4 (0.6-2.7)	1.3 (0.6-3.1)	0.8 (0.2-2.1)	0.5 (0.2-1.6)	0.3 (0.2-0.6)	0.2 (0.1-0.5)
CD3 ⁺ T lymphocytes	2.8 (0.6-5.0)	4.6 (2.3-7.0)	3.6 (2.3-6.5)	3.8 (2.4-6.9)	3.4 (1.6-6.7)	3.5 (1.4-8.0)	2.3 (0.9-4.5)	1.9 (0.7-4.2)	1.5 (0.8-3.5)	1.2 (0.7-2.1)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T lymphocytes	1.9 (0.4-3.5)	3.5 (1.7-5.3)	2.5 (1.5-5.0)	2.8 (1.4-5.1)	2.3 (1.0-4.6)	2.2 (0.9-5.5)	1.3 (0.5-2.4)	1.0 (0.3-2.0)	0.8 (0.4-2.1)	0.7 (0.3-1.4)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T lymphocytes	1.1 (0.2-1.9)	1.0 (0.4-1.7)	1.0 (0.5-1.6)	1.1 (0.6-2.2)	1.1 (0.4-2.1)	1.2 (0.4-2.3)	0.8 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-1.8)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.2-0.9)
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ T lymphocytes	0.09 (0.03-0.4)	0.3 (0.03-3.4)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.7)	0.2 (0.08-0.4)	0.2 (0.05-0.7)	0.06 (0.02-0.2)	0.09 (0.03-0.2)
CD3 ⁺ /CD16-56 ⁺ NK cells	1.0 (0.1-1.9)	0.5 (0.2-1.4)	0.3 (0.1-1.3)	0.3 (0.1-1.0)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.1-1.4)	0.4 (0.1-1.0)	0.3 (0.09-0.9)	0.3 (0.07-1.2)	0.3 (0.09-0.6)

Absolute counts (x10⁹/L): median and percentiles (5th to 95th percentiles).

9. OTROS

- Frotis sanguíneo
- Test de dihidrorodamina o *burst test*: determina la capacidad oxidativa del neutrófilo (EGC)
- Pruebas funcionales de linfocitos: capacidad para proliferar en presencia de mitógenos.
- Respuesta a vacunas
- Estudios microbiológicos
- Cribado neonatal: TREC (*T cell receptor excision circles*) y KREC (*kappa-deleting recombination excision circles*)
- Estudios genéticos

8. CITOMETRIA DE FLUJO

- Poblaciones y subpoblaciones linfocitarias

9. OTROS

- Frotis sanguíneo
- Test de dihidrorodamina o

TABLE II. Classification of primary immunodeficiencies*

Defect or disease(s)	Gene(s)		
Combined B- and T-cell immunodeficiencies		Less severe CID	
T ⁺ B ⁺ severe CID		Purine nucleoside phosphorylase	<i>NP</i>
IL-2R common gamma chain	<i>IL2RG</i>	CD3 γ	<i>CD3G</i>
Janus kinase 3	<i>JAK3</i>	CD8 α	<i>CD8A</i>
IL-7R α chain	<i>IL7RA</i>	ζ -Associated protein 70 kDa (ZAP-70)	<i>ZAP70</i>
IL-2R α chain (CD25) deficiency	<i>IL2RA</i>	Calcium channel defects	
CD45 (protein tyrosine phosphatase, receptor type, C)	<i>PTPRC</i>	Orai-1	<i>ORAI1</i>
CD3 δ	<i>CD3D</i>	Stromal interaction molecule 1 (Stim-1)	<i>STIM1</i>
CD3 ϵ	<i>CD3E</i>	Magnesium channel defects	
CD3 ζ	<i>CD3Z</i>	MAGT1 deficiency	<i>MAGT1</i>
Coronin 1A	<i>CORO1A</i>	MHC class I deficiency	
T ⁺ B ⁻ SCID		Transporters of antigenic peptides 1 and 2	<i>TAP1/TAP2</i>
Recombinase activating genes 1 and 2	<i>RAG1/RAG2</i>	TAP binding protein (tapasin)	<i>TAPBP</i>
DNA cross-link repair enzyme 1C (Artemis)	<i>DCLRE1C</i>	MHC class II deficiency	
DNA-dependent protein kinase	<i>PRKDC</i>	CIITA	<i>MHC2TA</i>
Adenylate kinase 2 (reticular dysgenesis)	<i>AK2</i>	RFX5	<i>RFX5</i>
Adenosine deaminase	<i>ADA</i>	RFXAP	<i>RFXAP</i>
DNA ligase IV	<i>LIG4</i>	RFXANK	<i>RFXANK</i>
Nonhomologous end-joining protein 1 (Cernunnos)	<i>NHEJ1</i>	Winged helix deficiency (nude)	<i>FOXN1</i>
		STAT5b	<i>STAT5B</i>
		Cytidine triphosphate synthase 1	<i>CTPS1</i>
		HIMs	
		TNF superfamily member 5 (CD40L)	<i>TNFSF5</i>
		TNF receptor superfamily member 5 (CD40)	<i>TNFRSF5</i>
		RhoH deficiency	<i>RHOH</i>
		MST1 deficiency	<i>STK4</i>
		TCR α deficiency	<i>TRAC</i>
		Lck deficiency	<i>LCK</i>
		MALT1 deficiency	<i>MALT1</i>
		IL-21R deficiency	<i>IL21R</i>
		CARD11 deficiency	<i>CARD11</i>
		OX40 deficiency	<i>OX40</i>
		IKBKB deficiency	<i>IKBKB</i>

1

INFECCIONES RESPIRATORIAS Y ORL RECURRENTES



Hemograma + Niveles de Ig

NEUTROPENIA: fármacos, autoinmune
PANCITOPENIA: aspirado MO
DÉFICIT HUMORAL: respuesta a vacunas y subclases de IgG

Descartar: infecciones normales de la infancia, hiperreactividad bronquial, asma, hipertrofia adenoidea, reflujo,...

2

FALLO DE MEDRO



Hemograma + Niveles de Ig + Subpoblaciones linfocitarias + Serología /carga viral VIH

3

INFECCIONES PIÓGENAS DE REPETICIÓN



Hemograma

NEUTROPENIA: fármacos, autoinmune
DEFECTOS DE LA FAGOCITOSIS: citometría de flujo, burst test

4

INFECCIONES RECURRENTES POR EL MISMO PATÓGENO



CANDIDA: ver 1 y 2
VIRUS: ver 1
BACTERIAS ENCAPSULADAS: hemograma, niveles Igs + ecografía abdominal (asplenia)
MENINGOCOCO: complemento
BACTERIAS INTRACELULARES: evaluar la relación entre linfocitos T y macrófagos (IL 12-23, IFN,..). Si es normal, ver 2

5

FENÓMENOS DE AUTOINMUNIDAD



Hemograma + Niveles de Igs + subpoblaciones linfocitarias + CH50 + estudio de autoinmunidad

Puntos clave

- Las IDPs son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al adecuado funcionamiento del sistema inmune, aumentando la susceptibilidad a infecciones, tumores y enfermedades autoinmunes.
- Es importante conocer las manifestaciones características de las distintas formas de IDPs para orientar el estudio diagnóstico, que deberá ser secuencial.
- Siempre debemos descartar otras causas secundarias, sobre todo infecciones virales y VIH.
- La sospecha clínica junto a una buena anamnesis, exploración y pruebas complementarias básicas nos va a orientar el diagnóstico de muchas IDPs.
- El diagnóstico precoz es fundamental en las formas más graves para disminuir la morbimortalidad que asocian.

Bibliografía

- Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S182-184.
- 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; 127:810-16.
- McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011; 7: Suppl 1. S11.
- Jyothi S, Lissauer S, Welch S, Hackett S. Immune deficiencies in children: an overview. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98:186-96.
- del Rosal Rabes T. Introducción: funcionamiento del sistema inmune. *Generalidades. Pruebas complementarias en IDPs*.
- Mahlaoui N, Gathman B, Kindle G, Ehl S. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *RARE J*. 2014;1:25-7
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2018 *J Clin Immunol*. 2018;35:696-726.
- O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:588-94.
- 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.
- Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:345-6.
- Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46:154-68.
- De Vries E, European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*. 2012;167:108-19.

