



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS

**PREVALENCIA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN PACIENTES CON
INFECCIONES RECURRENTES REFERIDOS A UNA CLÍNICA UNIVERSITARIA DEL 1º
DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2012**

PRESENTA

ARISTÓTELES ÁLVAREZ CARDONA

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

TUTOR

DR. JAVIER VENTURA JUÁREZ

COMITÉ TUTORIAL

DR. LUIS TORRES BERNAL

DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES

Aguascalientes, Ags. 6 de Abril del 2014.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ARISTÓTELES ÁLVAREZ CARDONA
MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que ha cumplido con los siguientes requisitos; a) Participación como ponente en un congreso, b) Asistente a dos congresos de su área de formación, c) La aceptación o publicación de un artículo. d) Su trabajo de tesis, titulado:

"PREVALENCIA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN PACIENTES CON INFECCIONES RECURRENTES REFERIDOS A UNA CLÍNICA UNIVERSITARIA DEL 1° DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2012"

Los requisitos para su titulación han sido revisados y aprobados por su tutor y el consejo académico, se autoriza continuar con los trámites para obtener el grado de **Maestría en Investigación Biomédica**.

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"
Aguascalientes, Ags., 13 de Mayo del 2014.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ccp, C.P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar.
ccp, Mtra. Guadalupe Valdés Reyes / Jefa de Departamento de Apoyo al Posgrado.
ccp, Archivo.



Aguascalientes, Ciudad Universitaria a 8 de mayo de 2014.


Dr. Raúl Franco Díaz de León
Decano del Centro de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Aguascalientes,

Presente:

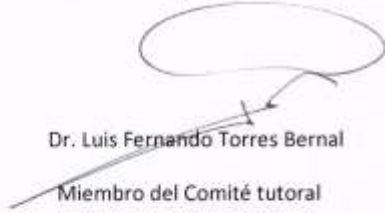
Por este conducto, hacemos de su conocimiento que el Dr. y estudiante de la Maestría en Investigación Biomédica, Aristóteles Álvarez Cardona, ha cumplido con los objetivos y metas del proyecto titulado: "Prevalencia de inmunodeficiencias primarias en pacientes con infecciones recurrentes referidos a una clínica Universitaria del 1° de enero al 31 de diciembre del 2012", con lo que cumple con los requisitos para obtener el grado de Maestra en Ciencias, de igual manera, los abajo firmantes hemos revisado el contenido de la tesis y estamos de acuerdo con el contenido de la misma.

Sin más por el momento, nos despedimos de usted con un afectuoso saludo.

Atentamente,



Dr. En C. Javier Ventura Juárez
Tutor



Dr. Luis Fernando Torres Bernal
Miembro del Comité tutorial

Índice general

Contenido	Página
Índice general.....	1
Índice de cuadros.....	2
Índice de gráficos.....	3
Acrónimos.....	4
Resumen.....	5
Abstract.....	6
Introducción.....	7
Capítulo I. Marco teórico.....	8
1.1 Las Inmunodeficiencias Primarias.....	8
1.2 Diagnóstico clínico de las IDP.....	10
Capítulo II. Planteamiento del problema.....	14
Capítulo III. Justificación.....	15
Capítulo IV. Objetivos.....	16
Capítulo V. Metodología.....	17
Capítulo VII. Resultados.....	20
Capítulo VIII Discusión.....	30
Conclusión.....	33
Bibliografía.....	34
Glosario.....	37
Anexos.....	39

Índice de cuadros

Contenido	Página
Cuadro 1. Datos de Alarma para IDP en Adultos.....	10
Cuadro 2. Datos de alarma para IDP en niños.....	11
Cuadro 3. Frecuencia de infecciones respiratorias por edad.	12
Cuadro 4. Datos demográficos de los pacientes recibidos.	21
Cuadro 5. Diagnósticos de los Pacientes Recibidos.....	22
Cuadro 6. Diagnósticos de IDP por grupos.....	23
Cuadro 7. Diagnósticos de IDP.....	23
Cuadro 8. Frecuencia de infecciones en los pacientes con IDP.....	24
Cuadro 9. Tipos de infección por grupo de IDP.....	24
Cuadro 10. Comparación de frecuencia de infecciones entre deficiencias de anticuerpos y otras IDP.....	25
Cuadro 11. Perfil Inmunológico de las pacientes con SCID.....	27
Cuadro 12. Tratamiento de los pacientes con IDP en seguimiento.	29

Índice de gráficos

Contenido	Página
Gráfico 1. Distribución por edad de los pacientes recibidos.	21
Gráfico 2. Comparación de Infecciones entre deficiencias de anticuerpos y otras formas de IDP. .	25



Acrónimos

IDP	Inmunodeficiencias Primarias.
SCID	Inmunodeficiencia combinada grave
IDCV	Inmunodeficiencia común variable
DE	Desviación estandar
Q1	Quartil 1. Percentil 25
Q3	Quartil 3. Percentil 75
22q11DS	Síndrome de Delección 22q11.2
INP	Instituto Nacional de Pediatría
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
ND	No Determinado



Resumen

Introducción y justificación: Las IDP son un grupo heterogéneo de padecimientos caracterizados principalmente por infecciones recurrentes son causa de muertes prematuras y discapacidad permanente. Al ser poco conocidas el diagnóstico tardío se mantiene como uno de los principales problemas a resolver. El objetivo del presente trabajo fue conocer la frecuencia de IDP entre los pacientes con infecciones recurrentes y datos de alarma enviados a nuestro centro.

Métodos: Se desarrolló un programa educativo para profesionales de la salud y público en general. Los pacientes con posible IDP se recibieron en un centro universitario en el periodo de Diciembre 2011 a Diciembre 2012. Describimos la frecuencia de IDP y las manifestaciones clínicas de esos pacientes.

Resultados: Después de 41 pláticas y 12 presentaciones en medios de comunicación se recibieron 151 pacientes durante el periodo. Se encontró una frecuencia de 9.9% de IDP (15 pacientes). Se encontraron deficiencias de anticuerpos en 5/15 (33.33%), Síndromes bien definidos 7/15 (46.66%), Inmunodeficiencia combinada grave 2/15 (13.33%) y deficiencia de inmunidad innata 1/15 (6.66%).

Conclusión. Como demostramos con el presente trabajo los programas educativos son una parte fundamental de los esfuerzos globales para incrementar el diagnóstico de IDP. Al incrementar el conocimiento médico sobre las IDP permite que más pacientes sean diagnosticados. Nuestra estrategia simple pero laboriosa nos permitió diagnosticar y tratar apropiadamente a nuevos pacientes con IDP en una región que carecía de un programa especializado.

Abstract

Rationale and Purpose: PIDs are a heterogeneous group of disorders characterized mainly by recurrent infections. Late diagnosis remains as one of the main issues to solve, we aimed to increase diagnosis of PID on Aguascalientes area and to describe the clinical features of such patients.

Methods: We developed an educational program for health personnel and general public; patients with possible PID were received in a clinical center at the University from December 2011 to December 2012. We describe the clinical features and findings of those patients.

Results: After 41 talks and 12 media appearances we received 151 patients during the period finding a frequency of 9.9% of PID among them. 15 PID patients were diagnosed: predominantly antibody deficiencies 5/15 (33.33%), Well Defined Syndromes 7/15 (46.66%), Severe combined Immunodeficiency (SCID) 2/15 (13.33%) and Innate immunity deficiency 1/15 (6.66%).

Conclusion. As we demonstrated with the present work, educational programs are a fundamental part of the global efforts to increase PID diagnosis and care. Improving medical knowledge about PID allows more patients to be diagnosed and properly treated. Our simply yet laborious strategies allowed us to diagnose and care new PID patients in a region otherwise lacking of specialized programs.

Introducción

Las IDP son un grupo heterogéneo de padecimientos producidos por alteraciones en la función y/o desarrollo del sistema inmunológico¹.

Quienes padecen IDP son especialmente susceptibles a padecer infecciones graves y recurrentes, además de una susceptibilidad aumentada para sufrir de procesos autoinmunes y malignidad^{1,2}.

En la actualidad se reconocen cerca de 200 diagnósticos de IDP siendo las más frecuentes las deficiencias de anticuerpos. La incidencia de las IDP oscila entre 1 por cada 600 individuos para las más frecuentes y 1 en 1 millón de individuos para las formas más raras, pero en conjunto todas las IDP son más comunes que el cáncer infantil o la fibrosis quística¹⁻⁴.

Las IDP son un problema de salud poco conocido o ignorado, situación que ocasiona un sub-diagnóstico cercano al 90% en Latinoamérica, provocando altos costos de atención así como complicaciones y daño permanente para los pacientes con IDP^{5,6}.

Las IDP son causa de muertes prematuras y discapacidad permanente, sin embargo, se ha demostrado que con un diagnóstico temprano y un tratamiento apropiado, la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con IDP son similares a la de sus pares^{2, 5, 6}.

En la actualidad, las IDP son relativamente fáciles de diagnosticar y más importante en su mayoría pueden ser curables y/o tratables. La promoción y educación sobre IDP son necesarias para incrementar el diagnóstico de IDP y prevenir muertes, complicaciones y altos costos de atención².

Capítulo I. Marco teórico

1.1 Las Inmunodeficiencias Primarias.

Las IDP son un conjunto amplio y heterogéneo de padecimientos que afectan el desarrollo y la función de uno o más componentes del sistema inmunológico (ej. Respuesta celular o de anticuerpos), se sabe que las IDP se pueden presentar tan frecuentemente como en 1 de cada 600 individuos (deficiencia selectiva de IgA) y que afectan alrededor de 6 millones de personas en todo el mundo con solamente alrededor de 60,000 detectadas¹⁻⁴.

Las IDP se clasifican en 8 grandes grupos: Deficiencias de anticuerpos, Deficiencias combinadas, Síndromes bien definidos, Deficiencias en la apoptosis de los linfocitos, Deficiencias de fagocitosis, Deficiencias de la inmunidad innata, Deficiencias del complemento y síndromes de fiebre periódica².

Las IDP más comunes son aquellas predominantemente de anticuerpos y comprenden > del 50% de los casos diagnosticados en cualquier lugar².

Los pacientes con IDP generalmente sufren de infecciones recurrentes y graves (que ameritan hospitalización) y que producen complicaciones y daño orgánico permanente si no se tratan adecuadamente, así mismo son especialmente susceptibles a padecer autoinmunidad y cáncer con mayor frecuencia que la población general^{1, 2}.

El avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares y genéticos que producen las IDP han permitido que en la actualidad en su mayoría sean curables y tratables, se ha demostrado que un diagnóstico temprano acompañado de un tratamiento adecuado mejoran la calidad y esperanza de vida de los pacientes de manera similar a la de sus pares, por ejemplo, la

forma más grave de IDP la inmunodeficiencia combinada grave, mejor conocida como la enfermedad de los niños burbuja, es fatal en 100% de los enfermos en alrededor de los 12 meses de vida sin un tratamiento adecuado, pero si el enfermo recibe un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas la supervivencia a 5 años es $>90\%$ ¹⁻⁵.

Se reconoce que en Latinoamérica el sub-diagnóstico de las IDP es cercano al 90% por lo que la perspectiva de los pacientes se ve limitada a procesos crónicos, recurrentes, daño permanente y muertes prematuras. De la misma manera, se reconoce que el escaso conocimiento sobre las IDP, la falta de laboratorios y clínicas especializadas así como el mínimo acceso a los tratamientos adecuados empeora dramáticamente la perspectiva de los pacientes⁶.

Teniendo como objetivo mejorar el diagnóstico y cuidado de los pacientes con IDP en las últimas décadas se han coordinado esfuerzos internacionales y nacionales con resultados alentadores⁶⁻⁸.

1.2 Diagnóstico clínico de las IDP

Existen datos de alarma que pueden ayudar para considerar el diagnóstico de IDP, aunque no han probado ser una herramienta diagnóstica adecuada, permiten identificar pacientes sospechosos especialmente entre aquellos hospitalizados por infecciones recurrentes o con historia de IDP.^{2, 9}

Cuadro 1. Datos de Alarma para IDP en Adultos

4 o más infecciones que requieren antibióticos en 1 año (bronquitis, otitis, sinusitis, neumonía)

Infecciones recurrentes o que requieren terapia con antibiótico por periodos prolongados

Historia de 2 o más infecciones bacterianas graves (osteomielitis, meningitis, septicemia, celulitis)

2 o más neumonías (con evidencia radiológica) en un periodo de 3 años

Historia Familiar de IDP

Tomado de <http://dev.esid.org/clinical-6-warning-signs-for-pid-in-adults-175-0>

Cuadro 2. Datos de alarma para IDP en niños.

4 o más otitis media en 1 año.

2 o más sinusitis en 1 año

2 meses o más con antibióticos sin resultados

2 o más neumonías en 1 año

Fallo de crecimiento o ganancia de peso normales

Abscesos orgánicos o cutáneos recurrentes

Moniliasis oral persistente más allá del año de edad o infecciones cutáneas causadas por hongos

Necesidad de antibióticos intravenosos para curar las infecciones

2 o más infecciones graves incluyendo septicemia

Historia familiar de IDP

Tomado de <http://dev.esid.org/clinical-10-warning-signs-of-pid-general-339-0>

La principal manifestación clínica de las IDP son las infecciones recurrentes, reconociendo como infección recurrente a > de 2 procesos infecciosos que requieren hospitalización o mayor frecuencia de infecciones de las esperadas para la edad (Cuadro 3)^{1, 2, 9}.

Cuadro 3. Frecuencia de infecciones respiratorias por edad.

Edad	Promedio de Infecciones respiratorias por año (± DE)	Máximo de infecciones por año
< 1 año	6.1 ± 2.6	11.3
1 – 2 años	5.7 ± 3.0	11.7
3 – 4 años	4.7 ± 2.9	10.5
5 – 9 años	5.5 ± 2.6	8.7
10 – 14 años	2.7 ± 2.2	7.2

Adultos: Más de 3 infecciones graves por año o que duran más de 4 semanas para curar son sospechosas.

Adaptado de: Pediatrics 1987; 79: 55-60, American Journal of Epidemiology 1971; 94: 269-279

Es característica común que los procesos infecciosos de los pacientes con IDP sean persistentes, tarden mucho en curar, requieran tratamiento agresivo, presenten complicaciones inusuales o que se acompañen de procesos autoinmunes y/o multisistémicos, alergias graves o malignidad^{1, 2, 9}.

El diagnóstico específico de las diferentes formas de IDP requiere de criterios diagnósticos específicos donde algunas IDP no cursan de manera inicial con infecciones y requieren de diagnóstico molecular o de laboratorio avanzado, sin embargo, las formas más comunes de IDP (deficiencias de anticuerpos) pueden ser diagnosticadas de manera inicial con una cuantificación sérica de Inmunoglobulinas^{1, 2}.

Los pacientes con deficiencias de anticuerpos sufren principalmente de infecciones en senos paranasales, neumonías, bronquitis y diarrea crónica^{1, 2}.

Se conoce que los pacientes con IDP pasan en promedio 4 años de procesos recurrentes antes de ser diagnosticados, situación que incrementa el costo de atención a los mismos y empeora su pronóstico a mediano y largo plazo^{1, 2}.



Capítulo II. Planteamiento del problema

Las IDP son un problema sanitario poco conocido o ignorado con gran sub-diagnóstico en nuestro medio, son causa de procesos graves y recurrentes, altos gastos de atención, complicaciones permanentes y muertes prematuras.

En nuestra ciudad (Aguascalientes) no existen programas de detección y promoción de IDP con alrededor de 1000 personas padeciendo de alguna de las formas de IDP (1:2000) especialmente de las formas que afectan gravemente la salud.

Los programas de promoción y educación han demostrado incrementar el número de pacientes diagnosticados con IDP en otras regiones del mundo incluyendo economías en desarrollo.

Naturaleza del problema

El desconocimiento sobre las IDP entre los profesionales de salud y la falta de atención especializada son los principales problemas para el diagnóstico de las IDP en nuestro medio.

Factores relacionados con el problema

La falta de diagnóstico oportuno y tratamiento adecuados producen complicaciones, discapacidad y muerte.

Capítulo III. Justificación

Magnitud

En el mundo hay alrededor de 6 millones de personas sufriendo de IDP y en nuestro país cerca de 25000 personas tienen formas de IDP que afectan gravemente su salud.

Trascendencia

Una de las principales causas de mortalidad, discapacidad permanente y complicaciones graves en los pacientes con IDP es la falta o el retraso en el diagnóstico que impide el inicio de un tratamiento oportuno.

Aplicabilidad de los resultados

Con los resultados del presente estudio se pretende incrementar el número de pacientes con IDP diagnosticados en el estado de Aguascalientes a través de un programa educativo y de una clínica universitaria de IDP de manera que los pacientes puedan recibir un diagnóstico y tratamiento apropiados.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de IDP en los pacientes con infecciones recurrentes o datos de alarma referidos a una clínica universitaria de inmunodeficiencias de la UAA entre el 1º de Enero al 31 Diciembre del 2012.

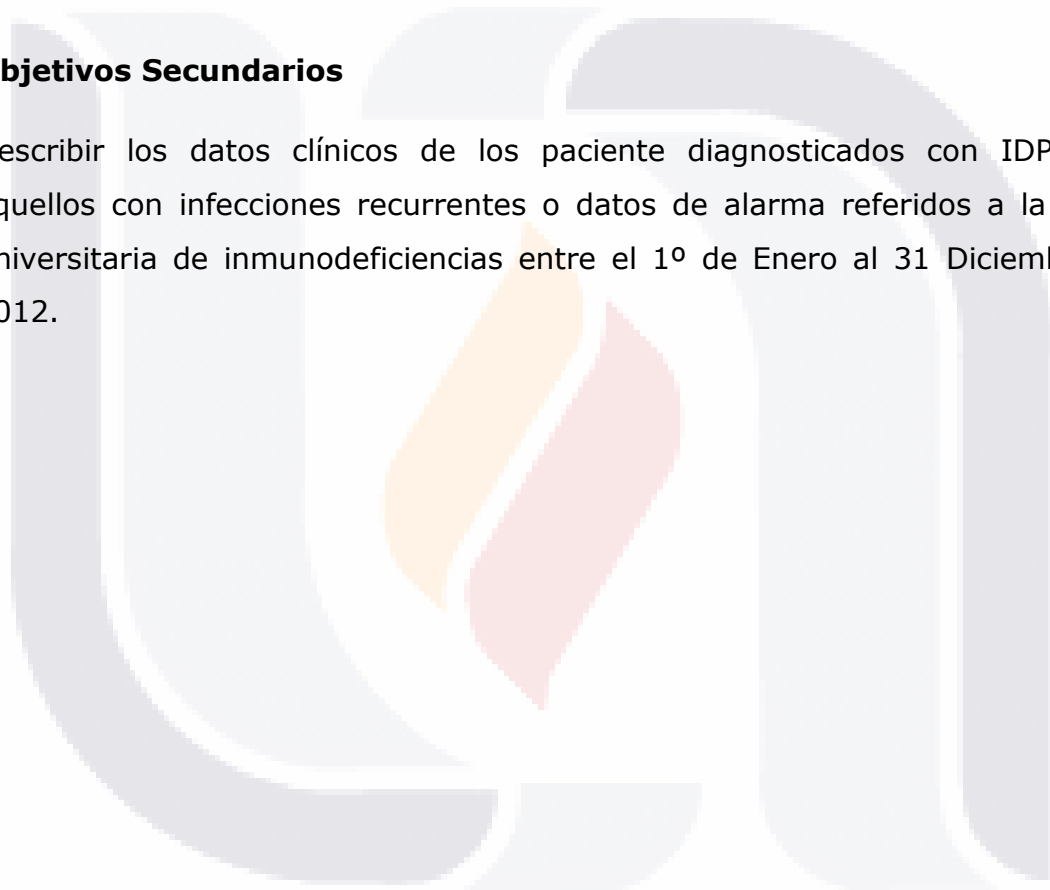
Capítulo IV. Objetivos

Objetivo general

Conocer la prevalencia de IDP en pacientes con infecciones recurrentes o datos de alarma referidos a la clínica universitaria de inmunodeficiencias entre el 1º de Enero al 31 Diciembre del 2012.

Objetivos Secundarios

Describir los datos clínicos de los paciente diagnosticados con IDP entre aquellos con infecciones recurrentes o datos de alarma referidos a la clínica universitaria de inmunodeficiencias entre el 1º de Enero al 31 Diciembre del 2012.



Capítulo V. Metodología

Este estudio fue diseñado como observacional, prospectivo y descriptivo realizado en la Unidad Médico Didáctica de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, el estudio se apegó a las guías de Buenas Prácticas Clínicas, la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética local.

Para la realización del estudio durante el periodo mencionado se desarrollaron las siguientes estrategias:

- Un programa educativo para profesionales de la salud con al menos 2 pláticas educativas al mes resaltando los puntos de que las IDP existen, son fácilmente diagnosticadas, tienen datos de alarma y que existe un nuevo centro clínico basado en la universidad.
- Un programa de publicidad para público general con al menos 1 aparición mensual en cualquier medio de comunicación (radio, televisión o medios impresos).
- Una clínica de atención a los pacientes seleccionados en la Unidad Médico Didáctica.

Para ingresar al estudio los pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres de cualquier edad.
- Referidos a la clínica universitaria en el periodo del estudio por Infecciones recurrentes o al menos 1 dato de alarma de IDP.

No se incluyeron en la descripción los pacientes con algún padecimiento enfermedades o tratamientos que le confiera susceptibilidad a infecciones recurrentes;

Alergias, alteraciones funcionales (ERGE, Displasia Broncopulmonar, Síndrome de cilio inmóvil, Reflujo Vésicoureteral, Alteración en la mecánica de la deglución, mal aclaramiento de secreciones), alteraciones anatómicas

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

(Conducto auditivo corto, Linfangiectasia, Obstrucción ureteral o uretral), cáncer, *diabetes mellitus* o fibrosis quística o aquellos sin exámenes de laboratorio mínimos para completar el abordaje (citología hemática y/o niveles de Inmunoglobulinas).

Considerando que las IDP son un grupo muy amplio y se requieren pruebas de diagnósticas altamente especializada, para fines del presente estudio se consideraron de manera inicial las siguientes definiciones:

Inmunodeficiencia Combinada Grave: pacientes menores de un año de edad con cuentas de linfocitos totales por debajo del valor mínimo esperado para la edad, con o sin ausencia de sombra tímica en Rx de tórax, con o sin niveles bajos de Inmunoglobulinas séricas, sin infección por HIV.

Deficiencia de anticuerpos: pacientes de cualquier edad con uno o más niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG o IgM o IgA) por debajo de dos desviaciones estándar para la edad.

Deficiencia Cuantitativa de Fagocitosis: Pacientes de cualquier edad con cuentas absolutas de neutrófilos por debajo de 1500 células en dos cuantificaciones diferentes y malignidad descartada.

Deficiencia Cualitativa de Fagocitosis: Pacientes con cuentas absolutas de neutrófilos normales con una prueba alterada de Nitroazul de Tetrazolio y/o reducción de Dihidro-rodamina.

Las definiciones anteriores son muy limitadas y dejaron múltiples padecimientos fuera, sin embargo, incluyen las deficiencias más frecuentes (Anticuerpos).

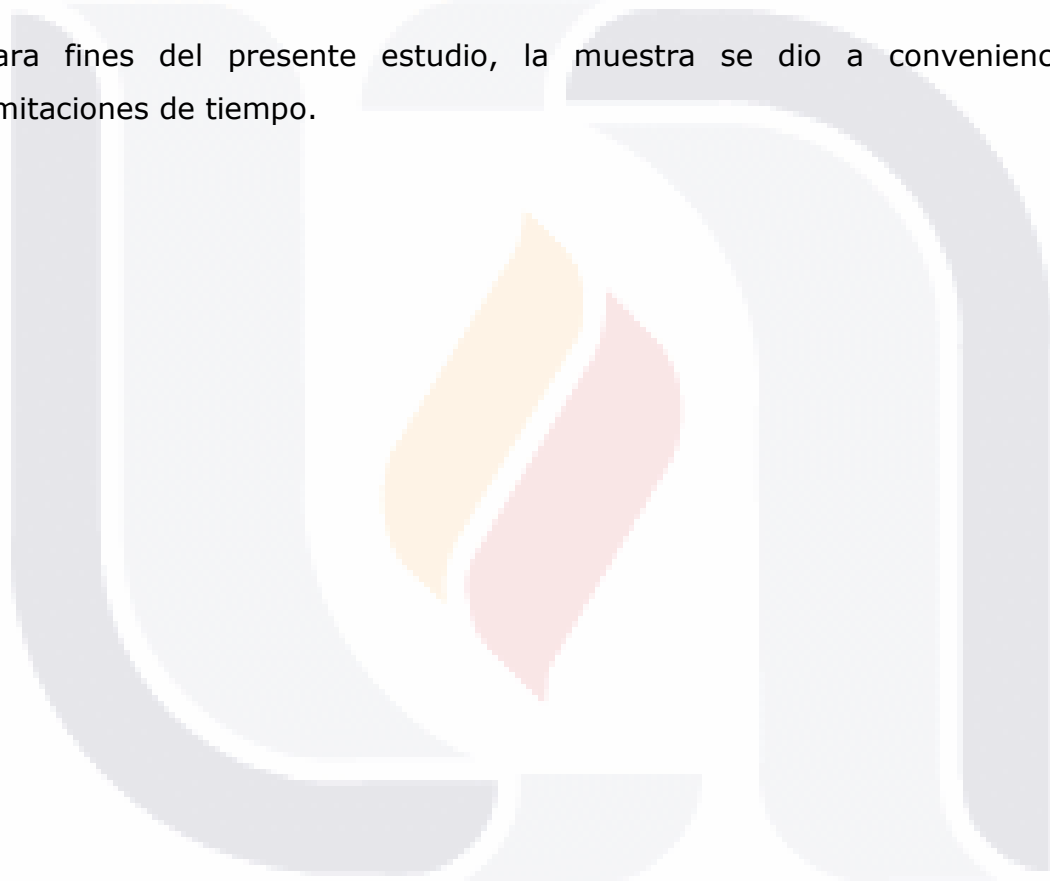
Todos aquellos pacientes con sospecha de IDP fueron seguidos con apoyo del Centro de Diagnóstico Jeffrey Modell del Instituto Nacional de Pediatría para diagnóstico y tratamiento.

Tamaño de la muestra: A partir de reportes previos donde las IDP se presentan en un 10% de pacientes ambulatorios que acuden a clínicas como la nuestra, se calculó una muestra de 450 individuos con la fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Seguridad = 95%; Precisión = 3%; Proporción esperada = 10%

Para fines del presente estudio, la muestra se dio a conveniencia por limitaciones de tiempo.



Capítulo VII. Resultados

Se lograron 41 pláticas educativas con 1126 asistentes en su mayoría personal sanitario incluyendo médicos especialistas, sub-especialistas, residentes, estudiantes de medicina, trabajadoras sociales, enfermeros, administrativos, etc.

Se lograron 12 presentaciones en medios de comunicación (radio, televisión y medios impresos) para impactar al público general.

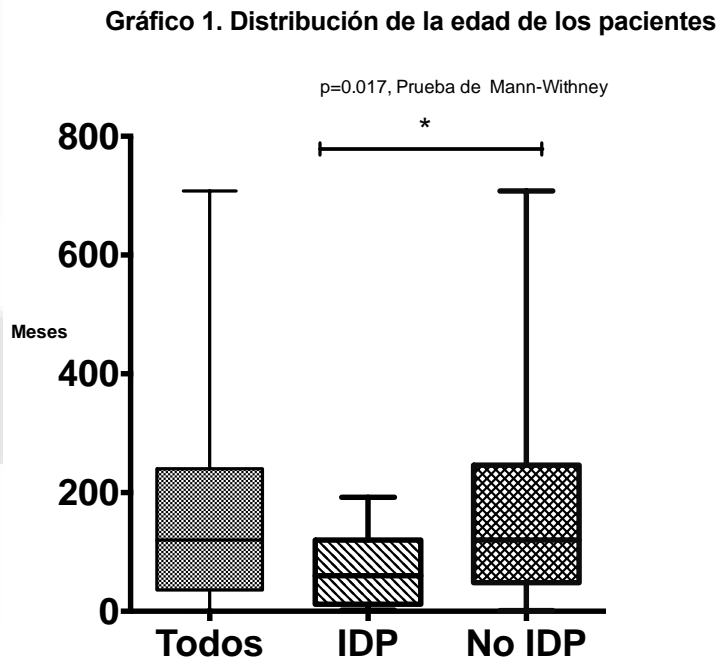
Se recibieron 151 pacientes durante el periodo mencionado 87 hombres (57%) y 64 mujeres (43%) con mediana de edad de 10 años (Q1: 14 años, Q3: 20.5 años) todos provenientes de la región.

De los pacientes recibidos 65 fueron enviados por médicos tratantes y el resto enviados por el público general. Las visitas de primera vez fueron 94 de 151 (62.22%) y los visitantes subsecuentes fueron 57 (37.74%).

Cuadro 4. Datos demográficos de los pacientes recibidos.

	IDP	No IDP	p
Hombres	8	79	0.724 Exacta de Fisher
Mujeres	7	57	0.724 Exacta de Fisher
Edad Mediana meses	69.9	179	0.017 Prueba de Mann-Whitney

Gráfico 1. Distribución por edad de los pacientes recibidos.



Los diagnósticos presuntivos de los pacientes recibidos en el periodo fueron: alergias 72/151 (47.68%), IDP 15/151 (9.93%), Otros diagnósticos 23/151 (15.23%) y en investigación 41/151 (27.15%). Otros diagnósticos incluyeron pacientes con reflujo gastroesofágico, lactantes con sibilancias, infecciones respiratorias leves, anomalías anatómicas sin inmunodeficiencia (paladar hendido, etc) Aquellos en investigación se encuentran en espera de pruebas de laboratorio o diagnóstico para catalogarlos.

Cuadro 5. Diagnósticos de los Pacientes Recibidos..

Diagnóstico	n/N (%)
Alergias	72/151 (47.68%)
IDP	15/151 (9.93%)
En Investigación	41/151 (27.15%)
Otros	23/151 (15.23%)

Los pacientes con diagnóstico de IDP fueron 7 hombres (46.66%) y 8 mujeres (53.33%) con mediana de edad de 5 años (Rango 1 – 8.5, Q1: 1 año, Q3: 8.5 años).

Encontramos un retraso en el diagnóstico de 3.7 años (Media DE±3.9) con una mediana de inicio de los síntomas de 2.3 años (Rango 0-12 años).

Los diagnósticos de IDP por grupos se muestran en el cuadro 6 y los diagnósticos específicos en el cuadro 7.

Cuadro 6. Diagnósticos de IDP por grupos.

Tipo de IDP.	N (%)
Síndromes bien definidos	7/15 (46.66%)
Deficiencias de Anticuerpos	5/15 (33.33%)
SCID	2/15 (13%)
Deficiencia de Inmunidad Innata	1/15 (7%)

Cuadro 7. Diagnósticos de IDP.

Diagnóstico	N (%)
Síndrome de delección 22q11.2	5/15 (33.33%)
SCID	2/15 (13.33%)
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	2/15 (13.33%)
Síndrome de Ataxia-Telangiectasia	2/15 (13.33%)
IDCV	1/15 (6.66%)
Deficiencia del eje IL-12 e IFN-gamma	1/15 (6.66%)
Deficiencia de subclase de IgG	1/15 (6.66%)
Agammaglobulinemia no identificada	1/15 (6.66%)

Los pacientes con IDP sufrieron de una mediana de 2 infecciones graves antes del diagnóstico (Rango 0 – 27, Q1=0, Q3=9). Como grupo todos los pacientes con IDP habían sufrido de un total de 56 infecciones graves al momento de la primera evaluación.

Los pacientes con deficiencias de anticuerpos tuvieron el mayor número de infecciones en comparación con otras formas de IDP (70 vs. 25).

Cuadro 8. Frecuencia de infecciones en los pacientes con IDP.

Tipo de Infección	N (%)
Neumonía	36/93 (38.7%)
Otitis	27/93 (29%)
Sepsis	12/93 (12.9%)
Sinusitis	12/93 (12.9%)
Infección urinaria	3/93 (3.22%)
Infección Gastrointestinal	3/93 (3.22%)
Meningitis	2/93 (2.1%)

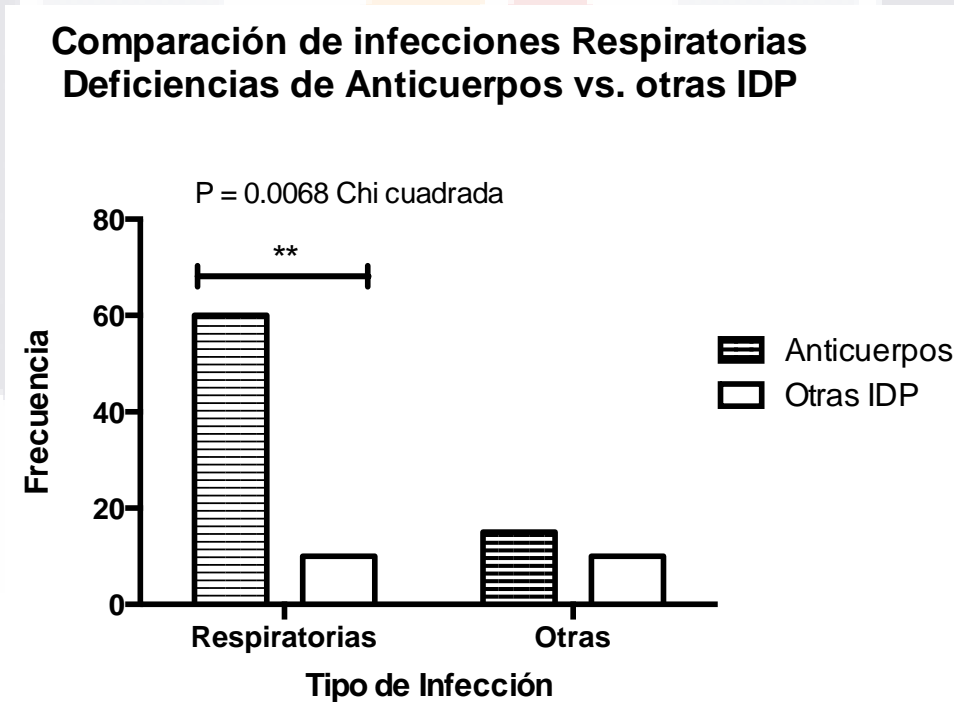
Cuadro 9. Tipos de infección por grupo de IDP.

Tipo de IDP	Sepsis	Neumonía	Sinusitis	GI	Urinaria	Meningitis	Otitis	Total
Anticuerpos	5	25	12	3	0	2	23	70
Síndromes	2	5	0	0	2	0	4	13
SCID	3	6	0	0	1	0	0	10
Innata	2	0	0	0	0	0	0	2
								95

Cuadro 10. Comparación de frecuencia de infecciones entre deficiencias de anticuerpos y otras IDP.

Grupo	Deficiencias de Anticuerpos	Otras Infecciones	p
Infecciones Respiratorias	60	15	0.007 Prueba de χ^2
Otras Infecciones	10	10	NS

Gráfico 2. Comparación de Infecciones entre deficiencias de anticuerpos y otras formas de IDP.



Los pacientes con agammaglobulinemia tuvieron los siguientes valores de inmunoglobulinas séricas al momento del diagnóstico (media): IgG 163.3mg/dl (± 31.52) IgA 36.35mg/dl (± 27.75) IgM 31mg/dl (± 12.83) e IgE 5.2U/ml (± 5.4).

De estos pacientes 2/5 tienen agammaglobulinemia ligada al X con linfocitos B circulantes no detectables (Linfocitos CD3⁺ CD19⁺ circulantes menores al 2% citometría de flujo INP) ambos en espera de diagnóstico molecular.

Un paciente cursó predominantemente con agammaglobulinemia y linfocitos B circulantes bajos pero con expresión de proteína BTK en plaquetas (citometría de flujo INP), inicio de infecciones tardío (>12 años de edad) y retraso psicomotriz, actualmente se encuentra en seguimiento en el INP.

El último paciente con agammaglobulinemia se presentó con IgG e IgM bajas e infecciones de inicio tardío por lo que se catalogó con el diagnóstico de IDCV sin embargo se perdió su seguimiento por cambio de residencia.

Los valores absolutos de los linfocitos de los pacientes con SCID se muestran en el cuadro 11. La paciente número 1 presentó un aparente fenotipo T - B - NK + por lo que se sospechó de un defecto de adenosin deaminasa (ADA) y se encuentra en estudio en el INP. La segunda paciente presentó dermatosis generalizada (eritrodermia) y cuentas normales de linfocitos con IgE elevada por lo que se sospechó de un cuadro de "leaky SCID" probablemente por mutaciones en RAG, ambas pacientes fallecieron durante el abordaje inicial con una media de retraso en el diagnóstico de 4.5 meses y no fue posible obtener pruebas para estudios funcionales.

Cuadro 11. Perfil Inmunológico de las pacientes con SCID.

Parámetro Células/mm ³ (%)	Paciente 1 Mujer 7 meses de edad	Paciente 2 Mujer 7 meses de edad
Leucocitos	9450	10940
Neutrófilos	8505 (90%)	8314 (76%)
Linfocitos	473 (5%)	2297 (21%)
Monocitos	95 (1%)	219 (2%)
CD3	118 (25%)	850 (37%)
CD4	15 (13%)	561 (66%)
CD8	82 (69%)	230 (27%)
CD19	47 (10%)	ND
CD16/56	66 (14%)	ND
IgG	148mg/dl	ND
IgA	20.6mg/dl	ND
IgM	42mg/dl	ND
IgE	ND	261 U/ml
Fenotipo	T-B-NK+	Leaky SCID?

El diagnóstico de síndrome de delección 22q11.2 se hizo con técnica FISH (TUPLE1, Abbot). Se recibieron 5 pacientes, 3 hombres con mediana de edad de 18 meses (rango 1 - 48 meses IQR = 33.5). Las manifestaciones clínicas de los pacientes fueron: Tetralogía de Fallot 1/5 Arco aórtico derecho 1/5, Comunicación Interauricular 1/5, Comunicación Intraventricular 1/5, Hipocalcemia 2/5, Linfopenia T 1/5, Atimia 1/5 Infecciones graves 3/5, Alteraciones de la deglución 2/5, Alergia a la proteína de la leche de vaca 1/5. Se presentó una muerte por neumonía complicada en un paciente con cardiopatía compleja. El tratamiento indicado a los pacientes fue IGIV 1/5 y antibióticos profilácticos en 3/5.

Se recibieron 2 hermanas con Ataxia Telangiectasia, de 12 y 9 años respectivamente, ambas presentaron ataxia marcada alrededor de los 18 meses de edad y posteriormente telangiectasias conjuntivales con elevación de Alfa feto proteína, ambas con niveles normales de anticuerpos, 1 de ellas (la mayor) presentaba linfopenia marcada y tos crónica persistente con buena respuesta a corticoesteroides inhalados y beta agonista inhalado, ambas libres de infecciones graves hasta el momento.

Una paciente, mujer de 6 años de edad al momento de la primera evaluación se presentó con historia de moniliasis oral persistente desde el primer año de vida y con 1 año de evolución con fiebre recurrente y pérdida de peso, demostrando posteriormente la presencia de histoplasmosis sistémica en 3 ocasiones además de niveles elevados de IgE (1200 U/ml) por lo que se inició abordaje diagnóstico de síndromes de Hiper IgE con respuesta anómala a hongos encontrando un proceso de fosforilación prolongada, con una probable mutación con ganancia de función en el gen *STAT1* (comunicación personal no publicada CINVESTAV laboratorio del Dr. Santos Argumedo). Actualmente, la paciente se encuentra en tratamiento continuo con antifúngico con buena respuesta y libre de procesos recurrentes o graves.

Al momento todos los pacientes se encuentran recibiendo tratamiento apropiado en centros de 2º y 3er nivel influyendo de manera positiva en su salud, el tratamiento de los pacientes con IDP se muestra en el cuadro 12.

Todos los pacientes con IDP se registraron en la base de datos de la Sociedad Latino Americana de Inmunodeficiencias.

Cuadro 12. Tratamiento de los pacientes con IDP en seguimiento.

Paciente	Diagnóstico	Tratamiento
1	ALX	IGIV en IMSS
2	ALX	IGIV en IMSS
3	Agammaglobulinemia no definida	IGIV en INP
4	Deficiencia de subclases de IgG	IGIV en IMSS
5	SD 22q11.2	Antibiótico profiláctico y multidisciplinario
6	SD 22q11.2	Antibiótico profiláctico y multidisciplinario.
7	SD 22q11.2	Tratamiento multidisciplinario
8	SD 22q11.2	Tratamiento multidisciplinario
9	Deficiencia de inmunidad innata	Fluconazol profiláctico
10	Ataxia Telangiectasia	Ninguno
11	Ataxia Telangiectasia	Esteroides y beta agonistas inhalados

Capítulo VIII Discusión

Encontramos una frecuencia de IDP alrededor del 10% entre los pacientes enviados que sufrieron de infecciones recurrentes o que presentaban al menos 1 datos de alarma para IDP, la frecuencia encontrada por nosotros es comparable con otras reportadas especialmente por centros de atención ambulatoria^{9, 10}.

Encontramos un retraso en el diagnóstico de 3.7 años (media) que es similar a otras descripciones^{11, 12}, durante ese periodo de tiempo, nuestros pacientes sufrieron entre 1 hasta 27 infecciones graves, resaltando la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento apropiado para disminuir complicaciones y daño orgánico permanente, muertes prematuras así como altos costos de atención.

Nuestra muestra no es significativa para generalizar los hallazgos (poder < 80%) pero los programas como el nuestro, enfocados en hacer promoción y educación en IDP han demostrado ser de utilidad para incrementar el número de pacientes diagnosticados¹³ y deben ser impulsados en toda la región para mejorar la perspectiva de los pacientes con IDP.

Nuestros resultados indican que debemos de alcanzar al menos a 75 individuos (profesionales de la salud) en el programa educativo para recibir 1 paciente con IDP.

Encontramos una mayor frecuencia de síndromes bien definidos en comparación con otras series donde las deficiencias de anticuerpos son predominantes^{1,2,13} este hallazgo se puede explicar por el pequeño tamaño de muestra y el periodo de tiempo del estudio.

Todos los pacientes con IDP sin excepción fueron referidos por médicos tratantes en comparación con las referencias por público en general ($p < 0.0001$, χ^2 con corrección de Yates), este hallazgo es similar a otro reporte¹⁴ donde es resaltada la importancia de educar al personal de salud y a los

médicos tratantes más que al público en general para diagnosticar pacientes con IDP.

Al comparar la edad de los pacientes con IDP y la edad de los pacientes sin IDP encontramos una diferencia significativa; los pacientes con IDP son más jóvenes que los pacientes sin IDP ($p=0.017$, Prueba de Mann-Whitney), esto se puede explicar porque la mayoría de las IDP incluyendo las formas más graves se manifiestan en los primeros años de vida^{1,2} y también por el pequeño tamaño de la muestra.

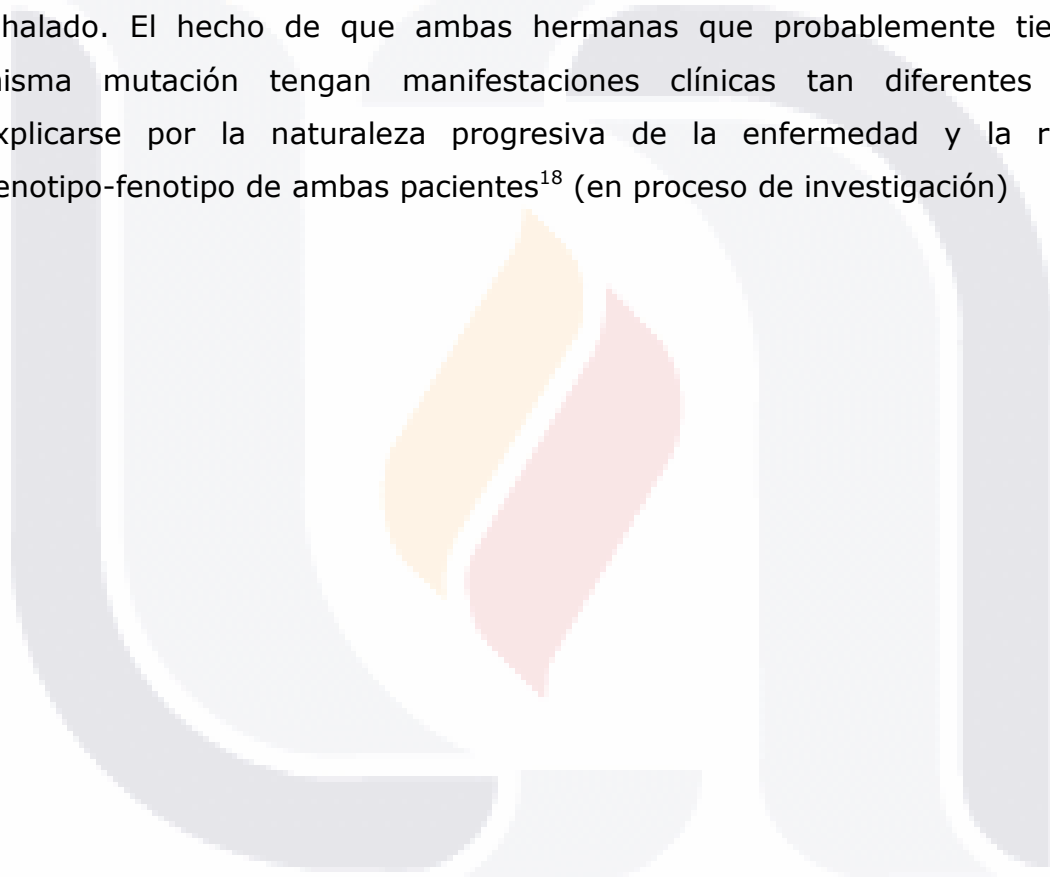
Las infecciones recurrentes y graves fueron la principal manifestación de los pacientes con IDP, la mayor frecuencia de infecciones se observaron en el grupo de deficiencias de anticuerpos en comparación con otras IDP ($p=0.006$, prueba de χ^2) y las formas más graves y fatales se presentaron en el grupo de SCID ($p=0.0367$, prueba de χ^2). Estos hallazgos se explican por la naturaleza de los padecimientos y sus manifestaciones clínicas más frecuentes^{1,2}.

Ambos pacientes con SCID fueron diagnosticados tardíamente (mediana de 36 meses) y fallecieron por infecciones graves y falla orgánica, este hallazgo junto con muchos otros reportes resaltan la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno para mejorar la supervivencia de los pacientes, se ha demostrado que los pacientes con SCID no diagnosticados tempranamente morían en el primer año de vida antes de la generalización del trasplante de médula ósea como tratamiento curativo^{2,5}.

Los pacientes con 22q11DS en general, los nuestros incluidos presentan manifestaciones clínicas muy diversas como se ha reportado^{15, 16}. Uno de nuestros pacientes falleció a pesar de un tratamiento multidisciplinario, la causa aparente fue una neumonía complicada asociada a cardiopatía congénita compleja (Tetralogía de Fallot), si bien, el paciente no tenía criterios completos para Síndrome de DiGeorge (pacientes con 22q11DS con marcada inmunodeficiencia), sí se puede clasificar como de alto riesgo¹⁷ con linfopenia, ausencia aparente de timo, cardiopatía compleja e hipocalcemia, en estos pacientes el seguimiento es relevante porque la mortalidad se ha asociado a

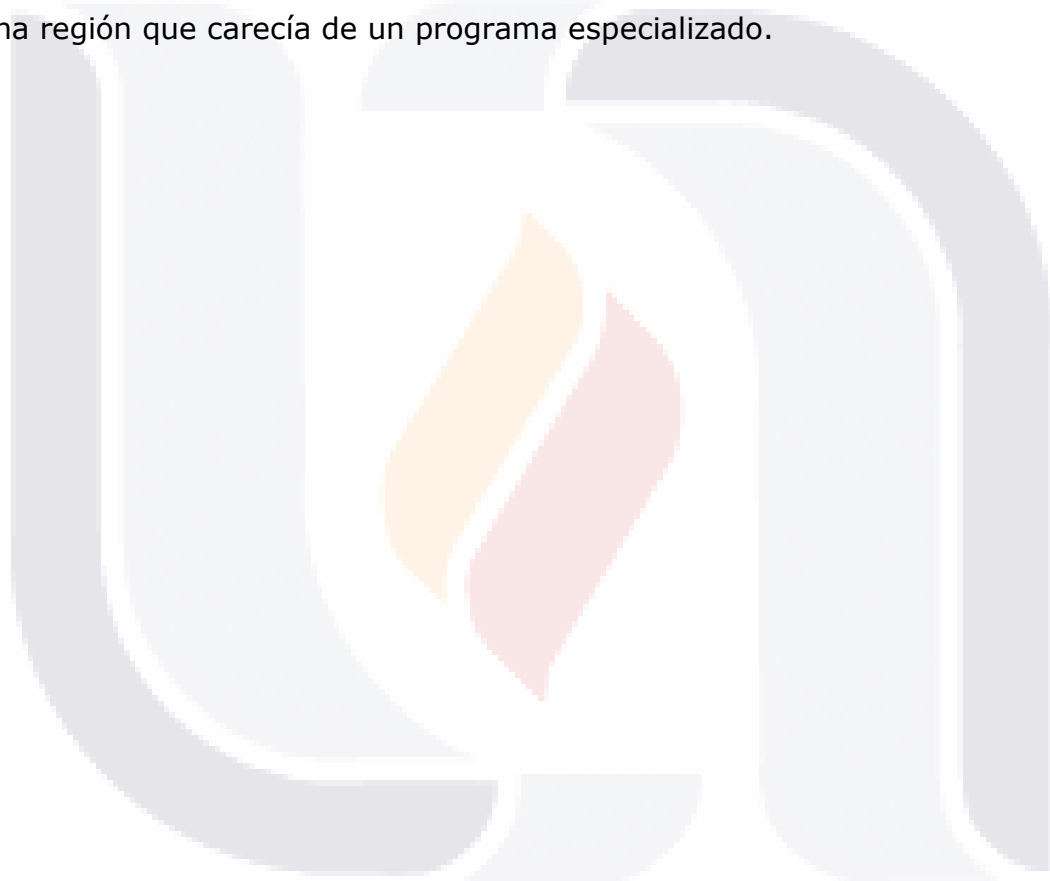
linfopenia progresiva y cuentas bajas de TREC por lo que consideramos que todos los pacientes con 22q11DS con linfopenia aunque no sea grave (< 50 linfocitos/mm³) deben recibir cuidados especiales para evitar muertes tempranas.

Las hermanas con Ataxia Telangiectasia mostraron manifestaciones clínicas diferentes, la mayor presentó linfopenia marcada y datos clínicos de neumopatía crónica que mejoraron con el uso de beta agonista y esteroide inhalado. El hecho de que ambas hermanas que probablemente tienen la misma mutación tengan manifestaciones clínicas tan diferentes pueda explicarse por la naturaleza progresiva de la enfermedad y la relación genotipo-fenotipo de ambas pacientes¹⁸ (en proceso de investigación)



Conclusión

Como demostramos con el presente trabajo, los programas educativos son una parte fundamental de los esfuerzos globales para incrementar el diagnóstico de IDP. Al incrementar el conocimiento médico sobre las IDP permite que más pacientes sean diagnosticados. Nuestra estrategia simple pero laboriosa nos permitió diagnosticar y tratar apropiadamente a nuevos pacientes con IDP en una región que carecía de un programa especializado.



Bibliografía

1. Bonilla FA, Geha RS. Primary Immunodeficiency Diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S 571-S 581

2. Rezai N, Bonilla FA, Sullivan KE, de Vries E, Orange JS. An Introduction to Primary Immunodeficiency Diseases. In: Rezai N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, editors. *Primary Immunodeficiency Diseases. Definition Diagnosis and Management*. 2008 Springer-Verlag Berlin Heidelberg pp. 1 - 38.

3. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013 Jan; 33(1):1-7

4. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54.

5. Routes J, Abinum M, Al-Herz Waleed, Bustamante J, Condino-Neto A, et al. ICON: The Early Diagnosis of Congenital Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* DOI 10.1007/s10875-014-0003-x

6. Leiva LE, Bezrodnik L, Oleastro M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Espinosa-Rosales FJ, Franco JL, King A, Inostroza J, Quezada A, Porrás O, Sorensen RU. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Mar-Apr; 39(2): 106-10.

7. Condino-Neto, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A. et al. Advancing the management of primary immunodeficiency diseases in Latin America: Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Initiatives. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 May-Jun; 40 (3):187-93.

8. de Vries; 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 Jan; 167(1):108-19.

9. Stiehm E R. Approach to the child with recurrent infections. Up to date. <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections>. Accessed on February 2014.

10. Cunningham-Rundles C, Sidi P, Estrella L, Doucette J. Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Apr; 113 (4):747-55.

11. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz KJ, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb 27. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077

12. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, et al Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol*. 2007 Jan;27(1):101-8

13. Maródi L, Casanova JL. Primary immunodeficiency diseases: the J Project. *Lancet*. 2009 Jun 27; 373 (9682): 2179-81

14. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011 May; 127(5):810-6.

15. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2008; 28 (2): 353- 66.

16. Maggadottir SM. Sullivan KE. The diverse Clinical Features of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome) *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 589-94

17. P. Eberle P, Berger C, Junge S, Dougoud S, Valsangiacomo Büchel E, et al. Persistent low thymic activity and non-cardiac mortality in children with chromosome 22q11.2 microdeletion and partial DiGeorge syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, 2008; 155: 189–198

18. Gilad S., Chessa L., Khosravi R., Russell P., Galanty Y., Piane M., et al. Genotype-phenotype relationships in ataxia-telangiectasia and variants. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 551– 61.

Glosario

<p>Sistema Inmunológico</p>	<p>Todos los componentes del sistema de defensas del organismo, células y proteínas encargados de eliminar virus y bacterias patógenos, reconocimiento de lo propio de lo extraño, vigilancia contra desarrollo de cáncer. Se divide en 2 fracciones para su estudio; inmunidad innata e inmunidad adaptativa.</p>
<p>Enfermedades Autoinmunes</p>	<p>Procesos patológicos donde el propio sistema inmune ataca órganos y/o componentes del organismo como parte de una respuesta anómala por pérdida de tolerancia a lo propio.</p>
<p>Enfermedades malignas</p>	<p>Procesos patológicos donde componentes celulares propios pierden el control sobre el desarrollo, proliferación y supervivencia produciendo daño. Sinónimo de Cáncer.</p>
<p>Síndrome de delección 22q11</p>	<p>Cromosopatía producida por la delección mencionada y que se caracteriza por facies típica, cardiopatía congénita, hipoplasia de timo, hipoplasia de paratíroides e inmunodeficiencia, también conocida como síndrome de DiGeorge.</p>
<p>Agammaglobulinemia ligada al X</p>	<p>Inmunodeficiencia de anticuerpos con herencia ligada al X con mutación en el gen <i>BTK</i> y que se caracteriza por la falta de producción de anticuerpos por ausencia de maduración de los linfocitos B.</p>
<p>Síndrome de Ataxia Telangiectasia</p>	<p>Trastorno producido por la mutación del gen <i>ATM</i> involucrado en los mecanismos de reparación del</p>

	ADN y que se caracteriza por ataxia progresiva, telangeictasias cutáneas y atrofia cerebelosa progresiva e inmunodeficiencia.
Inmunodeficiencia común variable	Es la deficiencia de anticuerpos más común y que es producida por múltiples defectos genéticos que alteran la maduración y supervivencia de los linfocitos B y en consecuencia la producción de anticuerpos, se caracteriza por infecciones sinupulmonares de repetición, procesos autoinmunes y malignidad.
Deficiencia del eje IL-12 IFN-gamma	Deficiencia de la inmunidad innata producido por alteraciones en diferentes componentes de la vía de señalización entre la interleucina 12 y el interferón gamma y que se caracteriza por susceptibilidad a infecciones por micobacterias, hongos y salmonella.
Deficiencia de subclases de IgG	Deficiencia de anticuerpos con ausencia o niveles bajos de una de las 4 subclases de Inmunoglobulina G en suero.
Agammaglobulinemia no identificada	Deficiencia de anticuerpos sin diagnóstico o defecto identificado.

Anexos

Anexo A. Historia Clínica

Anexo B. Artículo Publicado



Perinatales					Ginecobstétricos			
G	P	A	C	APGAR	M	R	IVSA	DOC
Complicación					PF			
Peso			Talla		G P A C			

Antecedentes Personales No Patológicos
Alimentación
Inmunizaciones
Casa Habitación
Higiene

Antecedentes Personales Patológicos	
Cirugías S/N	Hospitalización S/N
Exantemas S/N	Transfusiones S/N
Alergias S/N	Traumatológicos S/N
Tabaquismo S/N	

Exploración Física					
Peso	Talla	FC	FR	TA	Temp
Comentario					
Diagnóstico					
Plan					

ANEXO B. Artículo publicado

Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update

E. de Vries in collaboration with European Society for Immunodeficiencies (ESID) members¹
Department of Paediatrics, Jeroen Bosch Hospital,
¹s-Hertogenbosch, the Netherlands

Accepted for publication 20 July 2011
Correspondence: Dr E. de Vries, Department of Paediatrics, Jeroen Bosch Hospital, PO Box 90153, 5200ME s-Hertogenbosch, the Netherlands.
E-mail: esid@eathervries.nl

¹A full list of all contributors can be found at the end of the paper.

Summary

Members of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) and other colleagues have updated the multi-stage expert-opinion-based diagnostic protocol for non-immunologists incorporating newly defined primary immunodeficiency diseases (PIDs). The protocol presented here aims to increase the awareness of PIDs among doctors working in different fields. Prompt identification of PID is important for prognosis, but this may not be an easy task. The protocol therefore starts from the clinical presentation of the patient. Because PIDs may present at all ages, this protocol is aimed at both adult and paediatric physicians. The multi-stage design allows cost-effective screening for PID of the large number of potential cases in the early phases, with more expensive tests reserved for definitive classification in collaboration with a specialist in the field of immunodeficiency at a later stage.

Key words: diagnostic protocol, immunological evaluation, primary immunodeficiency, update

Introduction

In 2006, the Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) published a multi-stage diagnostic protocol suitable for all doctors [1]. The protocol started from the clinical presentation of both paediatric and adult patients. Many primary immunodeficiency diseases (PIDs) present in childhood, but the most common clinically significant PID, 'common variable immunodeficiency disorders' (CVID), has a peak onset in the second and third decades of life. The multi-stage design allowed timely identification of potential PID by all doctors, while more costly elaborate tests were reserved for definitive classification at a later stage, in collaboration with an immunologist specialized in the field of immunodeficiency and a specialized laboratory.

Since 2006, many new PIDs have been identified; the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiencies published updates of their classification of PIDs, the latest in 2009 [2]. We have therefore updated the 2006 diagnostic protocol, using the IUIS 2009 paper and its references as the basis for clinical disease entities of PIDs. Additionally, a PubMed search was performed from 2007 onwards; several papers discussing the recognition of potential PID in everyday practice were found [3–13], and all were based mainly on

expert opinion. All ESID members received an invitation to participate in this effort. [Searchstrategy, papers selected for algorithms designed for identification of potential PID patients in everyday clinical practice published in English in international papers: 1. 'Related citations' for the original paper [1] (three relevant hits, references [3–5]); 'Immunologic Deficiency Syndromes/classification[MeSH] NOT HIV NOT AIDS NOT HTLV NOT Simian' (no additional relevant hits); 'Immunologic Deficiency Syndromes/diagnosis[MeSH] NOT HIV NOT AIDS NOT HTLV NOT Simian' (eight additional relevant hits, including the original ESID paper, references [1,4,6–11]); two additional papers suggested by contributors (references [12,13]).]

While the general outline of the diagnostic protocol has remained the same, novel PIDs have been incorporated. The body of knowledge concerning PIDs has expanded considerably; therefore, possible diagnoses are now presented separately from the clinical protocols. Because evidence supporting diagnostic decisions is still limited, the protocols are based largely on consensus of expert opinions.

Do not forget PID and pick up the signs; it is life-saving

Considering the possibility of a PID is the key to the diagnosis. Unfortunately, the awareness of PIDs among

professionals is low, as PIDs are considered rare and complex diseases. However, the incidence of PIDs ranges – depending on the disease – from 1:500 for often asymptomatic immunoglobulin (Ig)A deficiency to 1:500 000 [14,15]; all PIDs taken together may be as frequent as 1:2000 [16]. Like any other diagnostic process, symptoms from the history (Table 1a), signs on physical examination (Table 1b) and baseline blood tests (Table 1c) should alert any physician to the possibility of PID in children and adults, even though they are unfamiliar with the precise possible diagnosis.

This is important, as successful treatment of a child with severe PID such as severe combined immunodeficiency (SCID) is dependent upon rapid recognition [17]. Non-immunologists such as general paediatricians play a vital role. Leucocyte differential and immunoglobulin isotype levels enable detection in most cases; these can be performed in many hospitals. Less urgent, but still important if future organ damage and decreased quality of life and lifespan are to be prevented, is the timely recognition of late-onset as well as less pronounced forms of PID in older children and adults [18]. Non-immunologists such as primary care physicians, general paediatricians, pulmonologists and ear, nose and throat (ENT) specialists play an important role here. Common examples are antibody deficiencies such as CVID and specific anti-polysaccharide antibody deficiency (SPAD) [19,20]. These generally present with recurrent respiratory infections, by far the most common clinical presentation of PID. Confusingly, this clinical presentation is often encountered in everyday practice, especially in young children, but also in older children and adults in any pulmonology or ENT service. Most of these patients do not have PID. However, when more than one pneumonia occurs, bronchiectasis is present, the infections fail to clear with conventional treatment or continue to occur when a young child grows older, immunological investigations are needed, and consultation of an immunologist is highly recommended.

Family history is a vital clue to the diagnosis of PID, as although patients with recurrent infections do not often have PID, this becomes much more likely when it 'runs in the family'. This also holds true for adult patients who can present with late-onset forms of disease.

Pattern recognition is the key to identification

PIDs tend to present in one of eight different clinical presentations (Table 2, column 1), determined by the underlying pathology of the disease (Table 3). Either initially or during follow-up some patients may show features of more than one clinical presentation, which can be confusing. Encountered pathogens (Table 2, column 2) can help to clarify the pattern, because specific immunological defects will lead to particular patterns of infection [21]. Associated features (Table 2, column 3) and age of presentation can also help.

Most PIDs present in childhood but due to, for example, hypomorphic mutation, typical paediatric disease may present later [22]. CVID is the most common PID presenting in adulthood [5].

In column 5 of Table 2, directions towards the appropriate multi-stage diagnostic protocol for suspected immunodeficiency (Figs 1–3; Tables 4 and 5) are given, using the clinical presentation as the starting-point. In the protocols, severe defects are ruled out first with widely available screening tests (step 1; Figs 1–3). Less severe forms of PID can be diagnosed later (steps 2–4; Figs 1–3), after more frequent non-immunological diseases have been ruled out (Table 2, column 4). It is essential to use age-matched reference values [23–25] to avoid misinterpreting test results, especially in young infants who normally have a relative lymphocytosis and a high level of maternal immunoglobulins in their blood. Beyond the first step of each protocol, and in all cases where a severe PID such as SCID is suspected, timely collaboration with an immunologist to decide on further diagnostic steps and to aid with the interpretation of the results is highly recommended.

Secondary immunodeficiencies present in a similar fashion to PIDs. Human immunodeficiency virus (HIV) infection occurs much more frequently in some parts of the world. Also, drugs, malignancies and diseases which cause protein and/or lymphocyte loss may cause secondary immunodeficiency; this is more common than unrecognized PID in adults [5]. It is important to eliminate these possibilities before making a definitive diagnosis of PID.

Many new PIDs have been identified in the past decades, and more are likely in the near future, so this multi-stage diagnostic protocol will need to be revised from time to time.

Take-home messages

- The key to detect a PID is to consider the possibility.
- PIDs almost always present with one or more of eight clinical presentations; these can be used as the starting-point to enter the appropriate diagnostic protocol.
- SCID is an emergency.
- Timely recognition of antibody deficiency prevents future organ damage.
- If PID is suspected or runs in the family, delay live-attenuated vaccinations and do not postpone immunological investigations.
- Use age-matched reference values to avoid misinterpretation of immunological test results.

Acknowledgements

This work was supported in part by the NIHR Biomedical Research Centres funding scheme (K. Gilmour) and BMBF PIDNET (C. Klein), which enabled them to spend time on the multi-stage diagnostic protocol for suspected

Table 1. Symptoms and signs that could point to potential PID.

(a) History	
<i>The hallmark of PID: infection history</i>	
Recurrent (probably) bacterial infections (more frequent than expected at the patient's age)	
More than one severe infection (e.g. meningitis, osteomyelitis, pneumonia, sepsis)	
Infections that present atypically, are unusually severe or chronic or fail regular treatment (especially if i.v. antibiotics are needed)	
Abscess of internal organ	
Recurrent subcutaneous abscesses (especially in children)	
Prolonged or recurrent diarrhoea	
Any infection caused by an unexpected or opportunistic pathogen (e.g. pneumocystis)	
Severe or long-lasting warts, generalized mollusca contagiosa	
Extensive candidiasis, recurrent oral thrush in children >1 year	
Complications of vaccination (disseminated BCG or varicella infection, paralytic polio, rotavirus infection)	
<i>Remember the family history!</i>	
PID in the family, familial occurrence of similar symptoms (affected males related by the female line, or another clear pattern of inheritance)	
Unexplained early infant death, death due to infection	
Consanguinity to the (grand) parents (known or suspected)	
Auto-immune disease or haematological malignancy in several family members	
<i>Other* (could point to PID, but may not)</i>	
Aplasia or hypoplasia of thymus (X-ray)	
Angiodema	
Auto-immune disease (especially auto-immune cytopenias, SLE)	
Bleeding tendency	
Congenital cardiac anomalies (mainly conotruncal defects)	
Chronic diarrhoea, malabsorption, pancreatic insufficiency	
Delayed separation of umbilical cord (>4 weeks)	
Delayed shedding of primary teeth	
Developmental delay (progressive)	
Difficult-to-treat obstructive lung disease	
Eczema, dermatitis (severe, atypical)	
Failure to thrive (child) or wasting (adult)	
Graft-versus-host reaction after blood transfusion, or mother-to-child (infant) engraftment	
Granulomas	
Haemolysis	
Hypersensitivity to sunlight	
Hypocalcaemic seizures	
Inflammatory bowel disease (atypical)	
Malignancy (mainly lymphoma)	
Non-allergic oedema	
Poor wound healing, scarring	
Recurrent fever	
Rib or other skeletal anomalies (X-ray)	
Thymoma	
Unexplained bronchiectasis, pneumatoceles, interstitial lung disease	
Vasculitis	
(b) Physical examination	
Skin and appendages	Absceral hair or teeth, Eczema, Neonatal erythroderma, (Partial) alopecia, Pale skin, Incontinentia pigmenti, Nail dystrophy, Extensive warts or mollusca, Congenital alopecia, Vitiligo, Pityriasis (early onset, chronic), Cold abscesses, Telangiectasia, Absence of sweating
Oral cavity	Gingivostomatitis (severe), Periodontitis, Aphthae (recurrent), Giant oral ulcers, Thrush, Dental crowding, Central incisors, Enamel hypoplasia, Persistent deciduous teeth
Eyes	Icteral icterus, Telangiectasia
Lymphoid tissue	Absence of lymph nodes and tonsils, Lymphadenopathy (excessive), Aplasia, Organomegaly (liver, spleen)
Neurological	Ataxia, Microcephaly, Macrocephaly
Other	Angioedema (without urticaria), Digital clubbing, Dysmorphisms, Stunted growth or disproportional growth
(c) Baseline blood tests	
Haematology	Granulocytopenia, lymphocytopenia, or neutrophilia, Eosinophilia, Giant or absent granules in phagocytes, Howell-Jolly bodies, Thrombocytopenia, Small platelets
	Anaemia (aplastic, haemolytic)
Chemistry	Hypocalcaemia, Hypofibrinogenemia, Hypertriglyceridaemia, Hyperfibrinemia, Low CRP and other inflammatory parameters during infections

*In alphabetical order. BCG: bacille Calmette-Guérin; CRP: C-reactive protein; i.v.: intravenous; PID: primary immunodeficiency; SLE: systemic lupus erythematosus.

Table 2. Pattern recognition gives direction to the diagnostic process.

Clinical presentation	Excreted pathogens	Special features	Non-immunological differential diagnosis	Diagnostic protocol
<p>1 Recurrent ENT and airway infections (including bronchiectasis)</p> <p>Most patients do not have PID. Even if they do, it is often life threatening in the short term (but may cause organ damage in the long term). Exclude those frequent non-immunological problems first, except in case of a positive family history. Perform immunological tests in case of bronchiectasis, if >1 pneumonias occur, or when ENT infections persist abnormally long.</p>	<p>Mainly intracellular bacteria such as <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>.</p> <p>Sometimes: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, group A <i>Streptococcus</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Helicobacter pylori</i>.</p> <p>Narrowband due to <i>Gardia lamblia</i>.</p>	<p>Bronchiectasis. Recurrent bronchitis in a non-smoker. Dysplasioid chronic cough. Chronic sinusitis (histoviral).</p> <p>metastopocapillitis in a severe complication to histologically substituted apertostomatocapillitis.</p>	<p>Frequent, children: normal frequency of infection in infants (day-care, passive smoking), bronchial hyperactivity, allergy, asthma, ataxial hypertrophy, iron deficiency anaemia, gastro-oesophageal reflux.</p> <p>Frequent, adults: COPD.</p> <p>Infrequent, children: cystic fibrosis, isolated lingual body, congenital anomaly, IPD, intestinal or renal protein loss.</p> <p>Infrequent, adults: cystic fibrosis, intestinal or renal protein loss.</p> <p>Rare, children and adults: ciliary dyskinesia, α1-antitrypsin deficiency.</p>	Go to protocol 1
<p>2 Failure to thrive from early infancy (including intractable diarrhoea, severe ascaria)</p> <p>Only a few of these children have PID, but delay in diagnosis and treatment by SCT greatly impairs survival. Perform immunological tests in parallel with tests for other causes of failure to thrive.</p>	<p>Mainly viruses (CMV, EBV, VZV, HIV, adenovirus, HHV8, HPV), molluscum contagiosum, KSV,fungi (aspergillus, Candida, Aspergillus, Cryptosporidium, Pneumocystis jirovecii/carinii), protozoa (Toxoplasma, Microsporidium, Cryptosporidium) and intracellular bacteria such as <i>Mycobacterium</i> spp. and <i>Salmoneila</i>.</p>	<p>Intractable diarrhoea with or without identified pathogen. Unusual infections or unusually severe course of infections, opportunistic infections. Grub versus host reaction from maternal T lymphocytes or non-infectious blood transfusion.</p> <p>Severe ascaria. Photosensitivity.</p>	<p>A variety of gastrointestinal, renal, cardiopulmonary, anaemia, neurological, metabolic and congenital causes. Malignancy. Chronic lead poisoning. Perinatal infection. Severe malnutrition (see appropriate textbooks).</p>	Go to protocol 2
<p>3 Recurrent pyogenic infections (including granulomatous inflammation, poor wound healing)</p> <p>Defect in phagocyte function are rare and seldom immediately life threatening. Neutropenia is more common and easily detected.</p>	<p>Mainly <i>Staphylococcus aureus</i>, sometimes <i>Klebsiella</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Serratia</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Salmoneila</i>, <i>Chromobacterium violaceum</i>, <i>Burkholderia</i> species, <i>Immitis fungii</i> infections (disseminated <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Neocardia</i>).</p>	<p>Infections of body surface areas (skin, mouth, conjunctivae), abscesses of internal organs (lung, liver, lymph nodes, gut) and bones. Unexplained granulomatous inflammation. Poor wound healing. Aphthae. Granulomatous colitis with severe rectal involvement. Delayed separation of umbilical cord (>4 weeks).</p>	<p>Neutropenia due to drugs: alkylating, antineoplastic immunological malignancy, splenic anaemia. Treated neutropenia following viral infections, Vitamin B12/folate deficiency. Therapied skin (across, burns).</p>	Go to protocol 3
<p>4 Unusual infections or unusually severe course of infections (unexplained - periodic fever, see 6)</p> <p>An uncommon presentation of a common disease is more common than an uncommon disease (such as immunodeficiency). Perform immunological screening tests at an early stage, however, because underlying immunodeficiency may be life threatening.</p>	<p>Mainly intracellular bacteria such as <i>Mycobacterium</i> spp. and <i>Salmoneila</i>, viruses (CMV, EBV, VZV, HIV, JC, HPV), fungi (Candida, Aspergillus, Cryptosporidium, Histoplasma, Pneumocystis jirovecii/carinii) and protozoa (Toxoplasma, Microsporidium, Cryptosporidium).</p>	<p>May present later in life. Early onset: association of multiple features: atypical resistance to treatment; opportunistic infections.</p>	<p>Vertical strain of pathogen, reduced general condition of patient leading to secondary immunodeficiency (malignancy, malnutrition, chronic disease), immunosuppressive therapy. HIV.</p>	Go to protocol 2
<p>5 Recurrent infections with the same type of pathogen</p> <p>May have an PID, but the recurrent infections may be life threatening. Screening is therefore warranted.</p>	<p>Intracellular bacteria such as <i>Salmoneila</i>, <i>Mycobacterium</i>. Nervous such as meningococci. Yeast, fungi such as <i>Aspergillus</i>. Encapsulated bacteria such as pneumococci. Virus.</p>	<p>Normally no other recurrent infections problems. No/delayed fever/rise in CRP. deficiency in NF-κB signalling (TRAF6, NEMO/IKK, IκBα deficiency). Encapsulated bacterial septicaemia. Excessive warts: epidermohyphomata verruciformis, WHIM, DOCK8. Herpesvirus NE-cell deficiency, X-linked lymphoproliferative syndrome.</p>	<p>Increased apoptosis, coincidental, inadequate treatment of first infection. Anatomical defect (e.g. fistula). Coincidence. Occult infection acting as reservoir (e.g. endocarditis, abscess). Asplenia.</p>	<p>Intracellular bacteria: go to protocol 2 step 2b (T lymphocyte-macrophage interaction for cytokine production, immunofluorescence to IFN-γ). Nervous: go to protocol 1 (complement deficiency, antineutrophilic deficiency). Yeast, fungi: go to protocol 2 (T lymphocyte deficiency, CMC, MPO). Encapsulated bacteria: go to protocol 1 (antibody deficiency, TRAF6 deficiency, complement deficiency). Virus: go to protocol 2.</p>

Table 2. *Continued*

Clinical presentation	Discussed pathogens	Special features	Non-immunological differential diagnosis	Diagnostic protocol
<p>6 Autoimmune or chronic inflammatory disease, lymphoproliferation. Most cases of autoimmune disease, chronic inflammatory disease, and lymphoproliferation are not associated with recurrent infections. If the combination occurs, or if the case presents atypically or at an unexpected age, immunodeficiency is more likely.</p>	When combinations of clinical presentations are present, look there. Generally antitumoural disorders do not present serious infectious problems.	Distinct combinations of clinical conditions including autoimmune diseases, acute phase reactants, lymphoproliferation. Identify by clinical features. Atypical HUS. Unexplained haemolysis.	(See appropriate textbooks.)	Start with protocol 1, 2 or 3 guided by predominant clinical presentation (1–5, see above). When in doubt perform a combination of the tests in step 1 from all three protocols.
<p>7 Characteristic combinations of clinical features (episyndromic syndromes). Many primarily non-immunological syndromes show features of immunodeficiency. See suggestive symptoms and signs in Table 1.</p>	Different syndromes are associated with particular forms of immunodeficiency and concomitant infectious problems.	Identify syndrome by clinical features.	(See appropriate textbooks for non-immunological syndrome characteristics. See ref [26].)	Follow appropriate protocol guided by predominant clinical presentation (1–6, see above). Perform appropriate tests for the particular syndrome. When in doubt perform a combination of the tests in step 1 from all three protocols.
<p>8 Angioedema.</p>	—	Related to triggering factor (e.g. stress, trauma, nerves). Symptoms typically last >24 h. Not reacting to epinephrine/antihistamine/corticosteroid treatment. May mimic acute abdomen.	Allergy, malignancy, auto-immunity ACE-inhibitor therapy, talipexin.	Go to protocol 1 step 2b.

Columns 1 and 5 are the core of the table, and can be used to go directly to the appropriate diagnostic protocol, guided solely by the clinical presentation of the patient. Column 2 and 3 contains extra information that can be useful, but does not necessarily have to be used. Column 4 contains information on the non-immunological differential diagnosis. ACE, angiotensin-converting enzyme; BPD, bronchopulmonary dysplasia; CMC, chronic mucocutaneous candidiasis; CMV, cytomegalovirus; COPD, chronic obstructive pulmonary disorder; CRP, C-reactive protein; EDV, Epstein-Barr virus; ENT, ear-nose-throat; HHV8, human herpes virus 8; HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papilloma virus; HSV, herpes simplex virus; HUS, haemolytic uremic syndrome; IRAK4, interleukin-1 receptor-associated kinase 4; JC, JC virus; MNC, myeloperoxidase; NEMO-10, X-linked mutations in nuclear factor (NF)- κ B essential modulator with immune deficiency and other ectodermal dysplasia with anhidrosis (EDA); NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated T cells; NK, natural killer; PID, primary immunodeficiency disease; RSV, respiratory syncytial virus; SCT, stem cell transplantation; VZV, varicella zoster virus; WDHM, warts, hypogammaglobulinemia, infections and reye-like syndrome.

immunodeficiency. P. Soler Palactn gratefully acknowledges Fabiola Caracseghi for her useful help in reviewing the manuscript.

Contributors to the study

E. de Vries, Department of Paediatrics, Jeroen Bosch Hospital 's-Hertogenbosch, the Netherlands; A. Alvarez Cardona, Primary Immunodeficiency Investigation Unit, Instituto Nacional de Pediatría, Universidad Autónoma de México, Ciudad de Mexico, Mexico; A. H. Abdul Latiff, Division of Clinical Immunology and Paediatrics School of Medicine and Health Sciences, Monash University, Sunway Campus, Malaysia; R. Badolato, Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia c/o Spedali Civili, Brescia, Italy; N. Brodzski, Department of Paediatric Immunology, Lund University Hospital, Lund, Sweden; A. J. Cant, Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne, UK; J. Carbone, Department of Immunology, Gregorio Marañon Hospital, Madrid, Spain; J. T. Casper, Medical College of Wisconsin, Department of Paediatrics, Immunology/BMT, MACC Fund Research Center, Milwaukee, USA; P. Čiznár, 1st Paediatric Department, Comenius University Medical School, Children' University Hospital, Bratislava, Slovakia; A. V. Cochino, Department of Paediatrics, University of Medi-

cine and Pharmacy 'Carol Davila', Bucharest, Romania; B. Derfalvi, 2nd Department of Paediatrics, Immunology–Rheumatology–Nephrology Unit, Semmelweis University Budapest, Budapest, Hungary; G. J. Driessen, Department of Paediatric Infectious Disease and Immunology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands; R. Elfeke, Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt; D. El-Ghoneimy, Department of Paediatric Allergy & Immunology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; T. Espanol, Immunology Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; A. Etzioni, Meyer's Children Hospital, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel; E. Gambineri, Department of Sciences for Woman and Child's Health, University of Florence, 'Anna Meyer' Children's Hospital, Florence, Italy; K. Gilmour, Camelia Botnar Laboratories, Great Ormond Street for Children NHS Trust, London, UK; L. I. Gonzalez-Granado, Immunodeficiencies Unit, Department of Paediatrics, Hospital 12 octubre, Madrid, Spain; M. N. Guseva, Consulting Center of Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia; M. H. Haverkamp, Department of Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; M. Helminen, Department of Paediatric Infectious Diseases, University Hospital of Tampere, Tampere,

Table 3. In-depth differential diagnosis of the clinical presentations.

Clinical presentation	Suspected category of immunodeficiency (S) (same order as IUIS table bold; most frequent)	Variable immunological diagnosis (S) (same order and designation as IUIS table bold; most frequent)
1. Recurrent ENT and/or other infections (unexplained by antibiotics)	<p>Combined T and B cell immunodeficiency</p> <p>B-advitamin antibody deficiencies</p> <p>Other well-defined immune deficiency syndromes</p> <p>Congenital defects of phagocyte number, function or both</p> <p>Defects in tissue immunity</p> <p>Complement deficiencies</p>	<p>SCIDs</p> <p>Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent A cells (BA, Ig heavy chain, AS, IgG, IgM, IgA), hypogammaglobulinemia with immunodeficiency</p> <p>Severe reduction in at least two serum immunoglobulin isotypes with normal or low numbers of B cells (CY19A, X100, CD19, DCC1, BA11-8)</p> <p>Severe reduction in serum IgG and IgA with normal/raised IgM and normal numbers of B cells (CD80L, CD80, A1D, IJNG)</p> <p>IgA-type or light chain deficiency with normal number of B cells; Ig heavy chain, ε chain, isolated IgG subclasses, IgA with IgG subclass - selective IgA)</p> <p>Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells</p> <p>Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells</p> <p>FMSS; A6-HIES</p> <p>P14; primary atypical progeria</p>
2. Failure to thrive from early infancy (unexplained diarrhoea, severe eczema)	<p>Combined T and B cell immunodeficiencies</p> <p>Other well-defined immune deficiency syndromes</p> <p>Congenital defects of phagocyte number, function or both</p> <p>Defects in tissue immunity</p> <p>Complement deficiencies</p>	<p>NEMO-IDs; HADA6; MyD88; warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelodysplasia syndrome (WHIM)</p> <p>Complement deficiency (C1q, C1r, C1, C2, factor L, MBL, MASP2); immunodeficiency associated with factor D deficiency</p> <p>T-β + SCID (γ_H-JAK3, IL2-β, CD45, CD8, CD25, Coombs-Ia); T-β - SCID (BAG12, DCIEBIC, Arsenic 1, DNA PKα, A DNA, reticular dysplasia); Omenn syndrome; DNA-Hlgan IV; Coronavirus IPV; CD79, CD8, ZAP-70, Cα₂⁺ chain; MHC class II, winged helix (male); FOXP3; CD25; ST202b</p> <p>Thrombocytopenia (DiGeorge, 22q11.2 deletion); immune-causous dysplasia (cardiophage hair hyperplasia, Schimke); CARD-3/IRF8</p>
3. Recurrent progressive infections (granuloma as inflammation, poor wound healing)	<p>Congenital defects of phagocyte number, function or both</p> <p>Defects in tissue immunity</p> <p>Other well-defined immune deficiency syndromes</p> <p>Congenital defects of phagocyte number, function, or both</p>	<p>IFN-γ receptor-1 (mainly in adults complex disorders)</p> <p>IPDX</p> <p>NEMO-Id</p> <p>AD-HIES (job syndrome) (STAT3)</p> <p>Severe congenital neutropenia (ELN2, GFI1); Kostmann; neutropenia with cardiac and myeloid malignancies (G6PC2); phagocyte storage disease type 1b; cyclic neutropenia; Schimke neutropenic dysplasia; P14; LAD1; LAD2; LAD3; γ_H-JAK3; β₂-microglobulin; localized juvenile periodontitis; Papillon-Lévy syndrome; specific granule deficiency; Swachman - Diamond syndrome; CGD (X-linked, CEBH; autosomal, CFI3A, NCF1/2)</p> <p>G6PD, MPO</p>
4. Unusual infections or unusually severe course of infection (unexplained - periodic fever etc.)	<p>Defects in tissue immunity</p> <p>Complement deficiencies</p> <p>Combined T and B cell immunodeficiencies</p> <p>Other well-defined immune deficiency syndromes</p> <p>Defects in tissue immunity</p> <p>Complement deficiencies</p>	<p>NEMO-Id; warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelodysplasia syndrome (WHIM)</p> <p>Complement deficiency (C2, factor D); immunodeficiency associated with factor D deficiency</p> <p>T-β + SCID (γ_H-JAK3, IL2-β, CD45, CD8, CD25, Coombs-Ia); T-β - SCID (BAG12, DCIEBIC, Arsenic 1, DNA PKα, A DNA, reticular dysplasia); Omenn syndrome; DNA-Hlgan IV; Coronavirus CD80/90/CD40; PNH; CD8γ/CD8; ZAP-70; Cα₂⁺ chain; MHC class II; winged helix (male); FOXP3; CD25; ST202b; IJNG</p> <p>Wiskott-Aldrich syndrome; immunodeficiency with neutropenia, instability and facial anomalies (ICP); genetic defects (DiGeorge, 22q11.2 deletion, 17p deletion); immune-causous dysplasia (cardiophage hair hyperplasia, Schimke); Gmel-Schreiner; HIES; hepatic vesiculo-occlusive disease with immunodeficiency (VODS); X-linked adrenoleukodystrophy (Hoyraad-Hirshman syndrome)</p> <p>PH; XLB</p> <p>NEMO-Id; warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelodysplasia syndrome (WHIM)</p>

Table 3. *Continued*

Clinical presentation	Suggested category of immunodeficiency [3] (name, order as IUIS table, bold: most frequent)	Relevant immunological diagnosis [3] (name, order and designation as IUIS table, bold: most frequent)
5 Recurrent infections with the same type of pathogen	Other well-defined immunodeficiency syndromes Congenital defects of phagocyte number, function or both Defects in innate immunity Complement deficiencies Combined T and B cell immunodeficiency Inherently antibody deficiency Other well-defined immunodeficiency syndromes Diseases of immune dysregulation	AD-HIES (a-b syndrome); AR-HIES; chronic mucocutaneous candidiasis IL-12 and IL-23 receptor β chain (IL-12R β 2); DN α receptor/2; AD hyper-IgE; STAT1; STAT3; MJO Epidermolysis bullosa; hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH); trypanosomiasis (ADPK-1) Complement deficiency (C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, properdin) Omenn syndrome; CCR6; SMD3b; ITP CVID Wiskott-Aldrich syndrome; Nijmegen breakage syndrome; FMS2 Immunodeficiency with hypogammaglobulinemia (Chediak-Higashi syndrome; Griscelli syndrome type 2; Hemo-anti-lysozyme syndrome type 2; GM134 immunoglobulin synthesis defect (FHL) syndrome; Perforin; UNC119; Syntrophin 11; SYNT11); hypogammaglobulinemia (XLF1; SH2D1A); XIAP (XIAP1, ITP); syndrome with autoantibodies against immunoglobulin heavy chain constant (ALHS); CD28; CD28L; caspase 8; caspase 10; activating N-ras defect; APECED; IPEX X-linked neuroglycopenic osteopenia; pulmonary alveolar proteinosis
6 Autoimmune or chronic inflammatory disease; lymphoproliferation	Congenital defects of phagocyte number, function or both Autoinflammatory disorders Complement deficiencies Combined T and B cell immunodeficiency Other well-defined immunodeficiency syndromes	FMP; TRAPS; hyper-IgD syndrome; Muckle-Wells syndrome; familial cold autoinflammatory syndrome; neonatal onset neonatal systemic inflammatory disease (NOMID)/chronic infantile neurologic cutaneous and asticular syndrome (CINCA); pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA); pyoderma gangrenosum, acne; skin syndrome; chronic recurrent multifocal osteomyelitis and subperiosteal abscesses (MOPSA); deficiency of the IL-1 receptor antagonist (DIRA) Complement component deficiency (C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9; PNH) (CD55/CD59 deficiency) Omenn syndrome; DNA ligase IV; Germaine's PNP; winged helix (rank) 1; FOXP1 Mucopolysaccharidosis; acantholytic epidermal blister disease (ATLD); Nijmegen breakage syndrome; Hemo-lysozyme; immunodeficiency with autoimmune transferability and focal amyloid (X2); De George syndrome; immunosensory dysplasia (cutaneous histiopathia; Scheube, Canal-Netherlands); X-linked recessive angitis (X-linked-trisiderin syndrome) Immunodeficiency with hypogammaglobulinemia (Chediak-Higashi syndrome; Griscelli syndrome type 2; Hemo-anti-lysozyme syndrome type 2) F18; LAIR2; β -actin; Shwachman-Diamond NEMO-1/2 SCMD1/2; CINCA; WAS; Majeed syndrome C1 inhibitor deficiency
7 Characteristic combination of clinical features (systemic syndrome)	Complement deficiencies Combined T and B cell immunodeficiency Other well-defined immunodeficiency syndromes	
8 Anguloma	Diseases of immune dysregulation Congenital defects of phagocyte number, function or both Defects in innate immunity Autoinflammatory disorders Complement deficiencies	

This table contains additional information for those immunodeficiency syndromes that are not covered for the initial diagnostic evaluation process. For explanations concerning the various immunological markers the reader is referred to the original IUIS 2009 publication [3] and its addendum. The word 'deficiency' has to read 'cases have resulted in colon 1'. AD: autoimmune dermatitis; AR: auto-antibodies; CD: cluster of differentiation; DN: deficiency; HMO: hemophagocytic lymphohistiocytosis; I: infection; IPEX: Interferon γ receptor 1 deficiency; MJO: mucopolysaccharidosis; NEMO-1/2: primary immunodeficiency disease; NPH: paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; R: receptor; SMD: stem cell transplantation.

Protocol 1

Step 1 Rule out severe antibody deficiency and neutropenia	
<i>Perform</i>	Blood count and differential (check platelet volume, absolute lymphocyte, neutrophil and eosinophil counts), IgG, IgA, and IgM, IgE.
<i>Next step</i>	<i>Neutropenia</i> : go to protocol 3, step 2. <i>Agammaglobulinaemia</i> : go to step 4. <i>Hypogammaglobulinaemia</i> : go to step 2a. <i>Other</i> : go to step 2b
Step 2a Predominantly antibody deficiencies	
<i>Hypogamma globulinaemia</i>	<i>If not secondary to drugs, lymphoid malignancy, thymoma, immunoglobulin loss (urine, faeces), perform</i> : booster responses (tetanus; unconjugated pneumococcal vaccine if >2–3 years of age; a rise in titre 3–4 weeks after vaccination appropriate for age to above a defined level should be considered a positive response), <i>consider</i> : IgG-subclasses (when IgG>4g/l) and M-proteins
<i>Next step</i>	Go to step 4.
Step 2b Predominantly antibody deficiencies or complement deficiencies	
<i>Normal results step 1</i>	<i>When positive family history or problems persist, perform</i> : booster responses, CH ₅₀ and AP ₅₀ , <i>consider</i> : IgG-subclasses and M-proteins; MBL, asplenia <i>In case of angioedema</i> : C1-inhibitor level, C4 during attack
<i>Next step</i>	<i>Normal results</i> : Wait and see. Repeat total IgG, IgA, IgM, and IgG-subclasses after 1–2 years (6 months if <1 year of age), and booster responses after 3–5 years. Consider step 3. Consider lymphocyte subpopulations (Table 4), consider protocol 3 <i>Abnormal results</i> : go to step 4
Step 3 Other potential PIDs	
<i>Normal results steps 1 & 2</i>	<i>When symptoms or signs from Table 1 are present</i> : consult an immunologist to determine a specific work-up. Other potential explanations for recurrent infections do not always automatically exclude PID
Step 4 Final diagnosis	
<i>Abnormal results step 1</i>	<i>Agammaglobulinaemia</i> : lymphocyte subpopulations (Table 4), consider lymphocyte proliferation tests (Table 4), B cell maturation analysis in bone marrow. Genetic determination of defect if possible
<i>Abnormal results step 2</i>	<i>IgG-subclass deficiency, IgA deficiency, abnormal booster responses, and/or hypogammaglobulinaemia</i> : lymphocyte subpopulations (Table 4), consider lymphocyte proliferation tests (Table 4), chromosomal analysis, α-fetoprotein. Genetic determination of defect if possible. <i>If still undefined</i> : consider step 3; consider protocol 3; repeat total IgG, IgA, IgM and IgG-subclasses after 1–2 years, and booster responses after 3–5 years <i>Abnormal CH₅₀ and/or AP₅₀</i> : determination of individual complement components (e.g. C1q, C2, C4, C5–C9, properdin, factor B/H). ANA <i>In case of angioedema</i> : C1-inhibitor function (if level is normal). Genetic determination of defect if possible
<i>Abnormal results step 3</i>	Follow appropriate work-up guided by clinical presentation and laboratory results. Genetic determination of defect if possible

Fig. 1. Protocol 1. ANA: anti-nuclear antibody; C: complement; CD: cluster of differentiation; Ig: immunoglobulin; MBL: mannose binding lectin; PID: primary immunodeficiency. Grey shading: consultation with an immunologist is highly recommended.

Protocol 2

Step 1	
Don't hesitate to rule out SCID and AIDS	
<i>Perform</i>	Blood count and differential (check platelet volume, absolute lymphocyte, neutrophil and eosinophil counts); IgG, IgA, and IgM; IgE; lymphocyte subpopulations (Table 4); tests for HIV
<i>Next step</i>	<i>HIV-positive</i> : treat accordingly. <i>Agammaglobulinaemia, lymphocytopenia</i> : go to step 2a. <i>Normal results, but no improvement, no other diagnosis</i> : go to step 2a. The possibility of SCID is an emergency! Early SCT can save lives
Step 2a	
Combined T and B cell immunodeficiencies	
<i>Perform</i>	Lymphocyte subpopulations and proliferation tests (Table 4). Consider lymphocyte subpopulations using a more extended protocol than the one mentioned in Table 4. <i>Hypogammaglobulinaemia</i> : consider secondary causes; add IgG-subclasses, booster responses, M-proteins
<i>Next step</i>	<i>Abnormal results</i> : go to step 4. <i>Normal results</i> : consider step 3, consider protocol 3.
Step 2b	
Identify T lymphocyte - macrophage communication defects	
<i>Perform</i>	T lymphocyte/macrophage communication (IL-12, IL-12-receptor, IFN- γ -receptor, STAT1) by referral to specialist centre
<i>Next step</i>	<i>Normal results</i> : go to step 1, if not yet performed. Consider step 3. Consider protocol 3. <i>Abnormal results</i> : Genetic determination of defect if possible
Step 3	
Other potential PIDs	
<i>Normal/results steps 1 & 2</i>	<i>When symptoms or signs from Table 1 are present</i> : consult an immunologist to determine a specific work-up. Other potential explanations for recurrent infections do not always automatically exclude PID
Step 4	
Final diagnosis	
<i>Clinical status</i>	Test for chimerism (maternal T lymphocytes). Analyse and treat possible infections (consider viral PCR/culture/serology, BAL, organ biopsy for histology and culture; look for opportunistic pathogens with appropriate techniques); serology is unreliable!
<i>Immune system</i>	Consider <i>in vitro</i> cytokine production, <i>in vivo</i> functional tests (e.g. stimulation with neoantigen; PPD or candida skin tests), analysis of bone marrow, lymph node biopsy. NK cell cytotoxicity
<i>Underlying defect</i>	Consider uric acid, ADA, PNP, α -fetoprotein, X-ray of long bones if short stature or disproportional growth, thymus size (chest X-ray, ultrasound), chromosomal analysis, radiosensitivity tests, 22q11 analysis, clonality studies (V β -gene usage). Determination of genetic defect if possible

Fig. 2. Protocol 2. ADA: adenosine deaminase; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; BAL: bronchoalveolar lavage; CD: cluster of differentiation; HIV: human immunodeficiency virus; Ig: immunoglobulin; IFN: interferon; IL: interleukin; NK: natural killer; PID: primary immunodeficiency; PNP: purine nucleoside phosphorylase; PPD: purified protein derivative; SCID: severe combined immunodeficiency; SCT: stem cell transplantation; STAT: signal transducers and activators of transcription. Grey shading: consultation with an immunologist is highly recommended.

Finland; M. Höhnig, Department of Paediatrics, University Hospital Ulm, Ulm, Germany; M. G. Kanariou, Specific Center & Referral Center for Primary Immunodeficiencies – Paediatric Immunology, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, Greece; M. Kirschfink, Institute of Immunology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; C. Klein, University Children's Hospital, Dr von Hauner-

ches Kinderspital, Munich, Germany; T.W. Kuijpers, Division of Paediatric Hematology, Immunology and Infectious diseases, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; N. Kutukculer, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Immunology, Ege University, Izmir, Turkey; B. Martire, Dipartimento di Biomedicina dell'Eta' Evolutiva,

Protocol 3

Step 1 Identify neutropenia	
<i>Perform</i>	Blood count and differential (absolute neutrophil count, microscopic evaluation; giant granules, bilobed nuclei, Howell-Jolly bodies); perform repeatedly in case of cyclic pattern of fever and infections (no evidence-based guidelines exist; 3 × /week for 3-6 weeks is advocated in several reviews)
<i>Next step</i>	<i>Neutropenia:</i> go to step 2. <i>Neutrophilia:</i> go to step 3. <i>Normal results:</i> determine IgG, IgA, IgM, CH ₅₀ ; if normal, go to step 3; if abnormal go to protocol 1
Step 2 Identify the cause of the neutropenia	
<i>Isolated neutropenia</i>	<i>Consider secondary causes:</i> drug use, autoimmunity, alloimmunity (neonate), viral infection, agammaglobulinaemia. <i>Perform:</i> autoantibodies, alloantibodies (neonate), IgG, IgA, IgM; consider ANA, C3/C4, RF, ANCA, Coombs. <i>If normal:</i> analysis of bone marrow (morphology, cytogenetic studies). Consider associated immune/metabolic disorder and appropriate tests (exocrine pancreatic function, echocardiography, brain imaging, hearing test, skin and hair analysis) Go to step 4
<i>Pancytopenia</i>	Analysis of bone marrow (morphology, cytogenetic studies, immunophenotyping). Collaborate with a haematologist
Step 3 Identify defects in phagocyte function	
<i>Perform</i>	<i>Normal neutrophil count:</i> phagocyte function tests (Table 5). Serum IgE. Consider electron microscopy, hair evaluation. <i>Neutrophilia:</i> consider CD11b/CD18, sLeX, kindlin3 expression (flowcytometry)
<i>Next step</i>	<i>Abnormal results:</i> go to step 4. <i>Normal results:</i> go to protocol 1. Consider periodic fever syndromes; IgD, CRP, ESR, cytokines and urine mevalonic acid during attack; when abnormal go to step 4
Step 4 Final diagnosis	
<i>Perform</i>	Determine genetic defect if possible.

Fig. 3. Protocol 3. ANA: anti-nuclear antibody; ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; C: complement component; CD: cluster of differentiation; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; G-CSF: granulocyte-colony-stimulating factor; Ig: immunoglobulin; RF: rheumatoid factor; sLeX: sialyl-Lewis X. Grey shading: consultation with an immunologist is highly recommended.

Policlinico Università di Bari, Bari, Italy; I. Meyts, Department of Paediatrics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; T. Niehues, Helios Klinikum Krefeld; Krefeld Immunodeficiency Centre KIDZ, Krefeld, Germany; C. Pignata, Department of Paediatrics, 'Federico II' University, Naples, Italy; S. M. Reda, Department of Paediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; E. D. Renner, University Children's Hospital, Ludwig Maximilians Universität, München, Germany; N. Rezaei, Molecular Immunology Research Centre and Research Group for Immunodeficiencies, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; M. Rizzi, Center for Chronic Immunodeficiency, University Medical Center Freiburg, Frei-

burg, Germany; M. A. Sampalo Lainz, Department of Immunology, Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain; R. B. Sargur, Department of Immunology, Northern General Hospital, Sheffield, UK; A. Sediva, Institute of Immunology, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic; M. G. Seidel, Paediatric Immunology Outpatient Clinic, St Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; S. L. Seneviratne, Department of Clinical Immunology, St Mary's Hospital and Imperial College, London, UK; P. Soler-Palacin, Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; A. Tommasini, Laboratory of Immunopathology, Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy; K. Warnatz, Centre of

Patient-centred screening for PIDs: 2011 update

- 21 Stehlm ER, Chin TW, Haas A, Peerless AG. Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; **40**:69–86.
- 22 Nelson KS, Lewis DB. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Curr Opin Infect Dis* 2010; **23**:359–64.
- 23 Kanariou M, Petridou E, Liatsis M, Revintzi K, Mandalaki-Lambrou K, Tzichopoulos D. Age patterns of immunoglobulins G, A & M in healthy children and the influence of breast feeding and vaccination status. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; **6**:24–9.
- 24 Comans-Bitter WM, de Groot B, van den Beemd R *et al*. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1997; **30**:388–93.
- 25 Huck K, Feyen O, Ghosh S, Beltz K, Bellert S, Niehues T. Memory B-cells in healthy and antibody-deficient children. *Clin Immunol* 2009; **131**:50–9.
- 26 Ming JE, Stehlm ER, Graham JM Jr. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; **40**:587–642.