



XXII

CONGRESO Venezolano de
Alergia, Asma e Inmunología

CARACAS del 22 al 23 mayo 2014 / Hotel CARACAS PALACE

Homenaje al Dr. Nelson Ramírez Villalobos

ABORDAJE DEL PACIENTE CON INFECCIONES RECURRENTES



Red Venezolana de Inmunodeficiencias Primarias

Morella Bouchard
MSc Inmunología Clínica
Especialista en Medicina Interna
IDIC-ULA
SVAAI



INFECCIONES RECURRENTE

Paciente con
infecciones
recurrentes

Patrón Anormal

Patrón Normal

No
inmunológico

Inmunológico

Buscar factores
predisponentes

- ✓ Anormalidades Anatómicas
- ✓ Cuerpo extraño
- ✓ EBPOC
- ✓ Cardiopatías
- ✓ Patologías neurológicas
- ✓ Desnutrición
- ✓ Prematuridad
- ✓ Talasemia

INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS

INMUNODEFICIENCIAS
SECUNDARIAS:

- ✓ Alergia
- ✓ VIH
- ✓ Tuberculosis
- ✓ Infecciones virales
- ✓ Enfermedades genéticas
- ✓ Enf MO
- ✓ Enf autoinmunes

Guardería
Familiar en edad escolar
Exposición al cigarrillo
RGE
Desnutrición

Paciente con ¿Infecciones recurrentes?

Pat

Patrón Normal

No
inmunológico

Buscar factores
predisponentes

PRIMARIAS

- ✓ Anormalidades Anatómicas
- ✓ Cuerpo extraño
- ✓ EBPOC
- ✓ Cardiopatías
- ✓ Patologías neurológicas
- ✓ Desnutrición
- ✓ Prematuridad
- ✓ Talasemia

INMUNODEFICIENCIAS
SECUNDARIAS:

- ✓ Alergia
- ✓ VIH
- ✓ Tuberculosis
- ✓ Infecciones virales
- ✓ Enfermedades genéticas
- ✓ Enf MO
- ✓ Enf autoinmunes

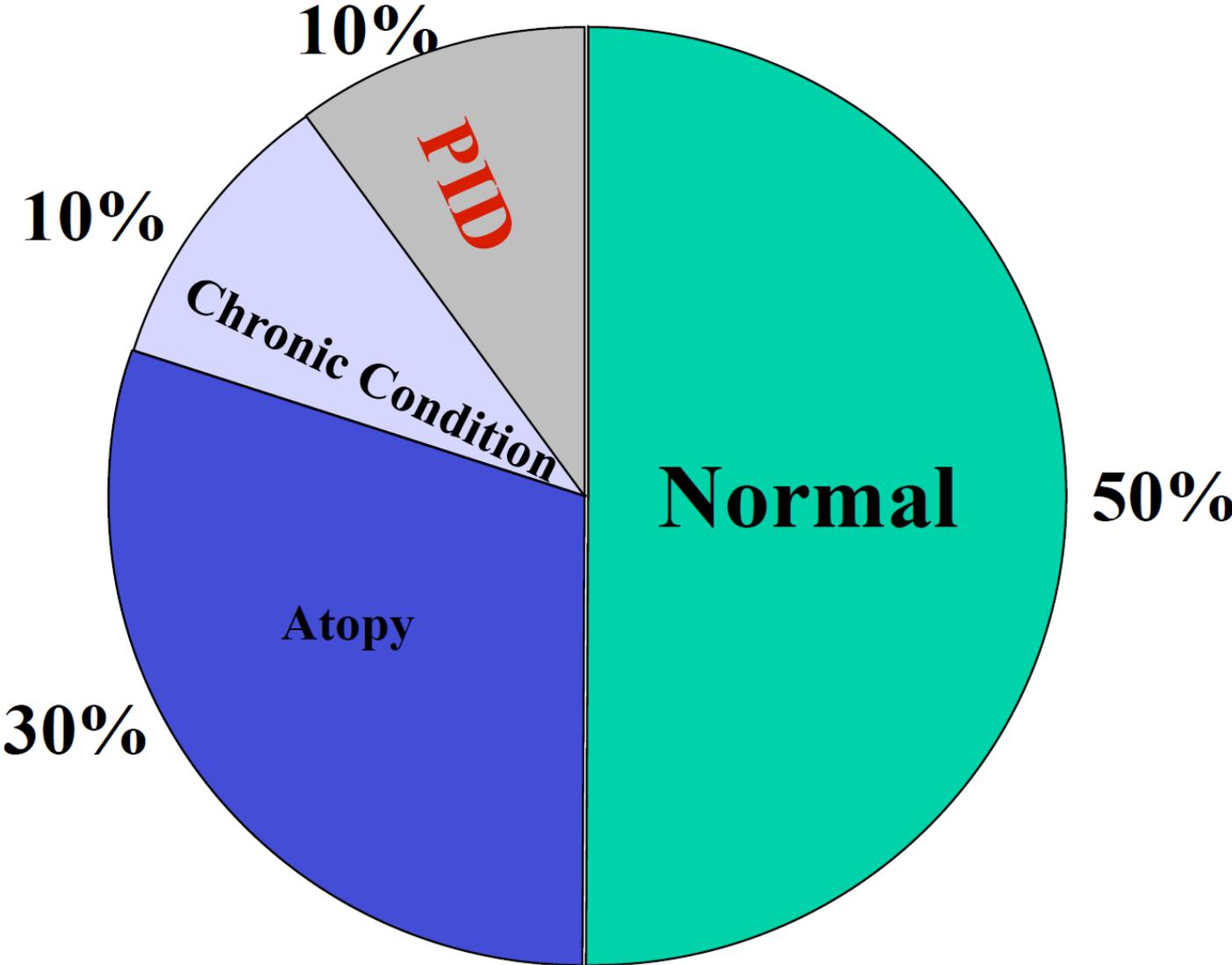
Guardería
Familiar en edad escolar
Exposición al cigarrillo
RGE
Desnutrición

INFECCIÓN RECURRENTE “NORMAL”

- Factores de riesgo comunes
- Infecciones repetitivas y autolimitadas
- Respuesta rápida al manejo sintomático específico
- Sin evidencia de secuelas

- Sin evidencia de secuelas
sintomático específico

INFECCIONES RECURRENTE



Incidencia de infecciones respiratorias en un niño normal

Edad (años)	Infecciones respiratorias/año
0-2	6-8
3-4	5
5-9	4
10-14	3

El niño probablemente sano (50%)

- Historia corta de Infección recurrente o una única enfermedad cuya curación se retarda
- Crecimiento y desarrollo normal antes de su enfermedad
- Examen físico normal
- Su historia de infección coincide con el ingreso a la guardería
- Suele presentar hipertrofia adenoidea o de cornetes
- Puede estar asociado a Reflujo gastroesofágico
- Investigar cuerpo extraño
- Investigar resistencia al ATB
- Estos niños necesitan mínimos exámenes de laboratorio y amplia información tranquilizadora a los padres.

INFECCIONES RECURRENTE

Paciente con
infecciones
recurrentes

Patrón Anormal

Patrón Normal

No
inmunológico

Inmunológico

Buscar factores
predisponentes

- ✓ Anormalidades Anatómicas
- ✓ Cuerpo extraño
- ✓ EBPOC
- ✓ Cardiopatías
- ✓ Patologías neurológicas
- ✓ Desnutrición
- ✓ Prematuridad
- ✓ Talasemia

INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS

INMUNODEFICIENCIAS
SECUNDARIAS:

- ✓ Alergia
- ✓ VIH
- ✓ Tuberculosis
- ✓ Infecciones virales
- ✓ Enfermedades genéticas
- ✓ Enf MO
- ✓ Enf autoinmunes

Guardería
Familiar en edad escolar
Exposición al cigarrillo
RGE
Desnutrición

INFECCIONES RECURRENTE



INFECCIÓN RECURRENTE “ANORMAL”

- Infecciones más severas y prolongadas
- Respuesta tórpida
- No autolimitadas
- Requieren uso de antibióticos endovenosos

endovenosos

• Requieren uso de antibióticos

INFECCIONES RECURRENTE

Paciente con
infecciones
recurrentes

Patrón Anormal

Patrón Normal

No
inmunológico

Inmunológico

Buscar factores
predisponentes

- ✓ Anormalidades Anatómicas
- ✓ Cuerpo extraño
- ✓ EBPOC
- ✓ Cardiopatías
- ✓ Patologías neurológicas
- ✓ Desnutrición
- ✓ Prematuridad
- ✓ Talasemia

INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS

INMUNODEFICIENCIAS
SECUNDARIAS:

- ✓ Alergia
- ✓ VIH
- ✓ Tuberculosis
- ✓ Infecciones virales
- ✓ Enfermedades genéticas
- ✓ Enf MO
- ✓ Enf autoinmunes

Guardería
Familiar en edad escolar
Exposición al cigarrillo
RGE
Desnutrición

- ✓ Anormalidades Anatómicas
- ✓ Cuerpo extraño
- ✓ EBPOC
- ✓ Cardiopatías
- ✓ Patologías neurológicas
- ✓ Desnutrición
- ✓ Prematuridad
- ✓ Talasemia



INFECCIONES RECURRENTE

Paciente con
infecciones
recurrentes

Patrón Anormal

Patrón Normal

No
inmunológico

Inmunológico

Buscar factores
predisponentes

- ✓ Anormalidades Anatómicas
- ✓ Cuerpo extraño
- ✓ EBPOC
- ✓ Cardiopatías
- ✓ Patologías neurológicas
- ✓ Desnutrición
- ✓ Prematuridad
- ✓ Talasemia

INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS

INMUNODEFICIENCIAS
SECUNDARIAS:

- ✓ Alergia
- ✓ VIH
- ✓ Tuberculosis
- ✓ Infecciones virales
- ✓ Enfermedades genéticas
- ✓ Enf MO
- ✓ Enf autoinmunes

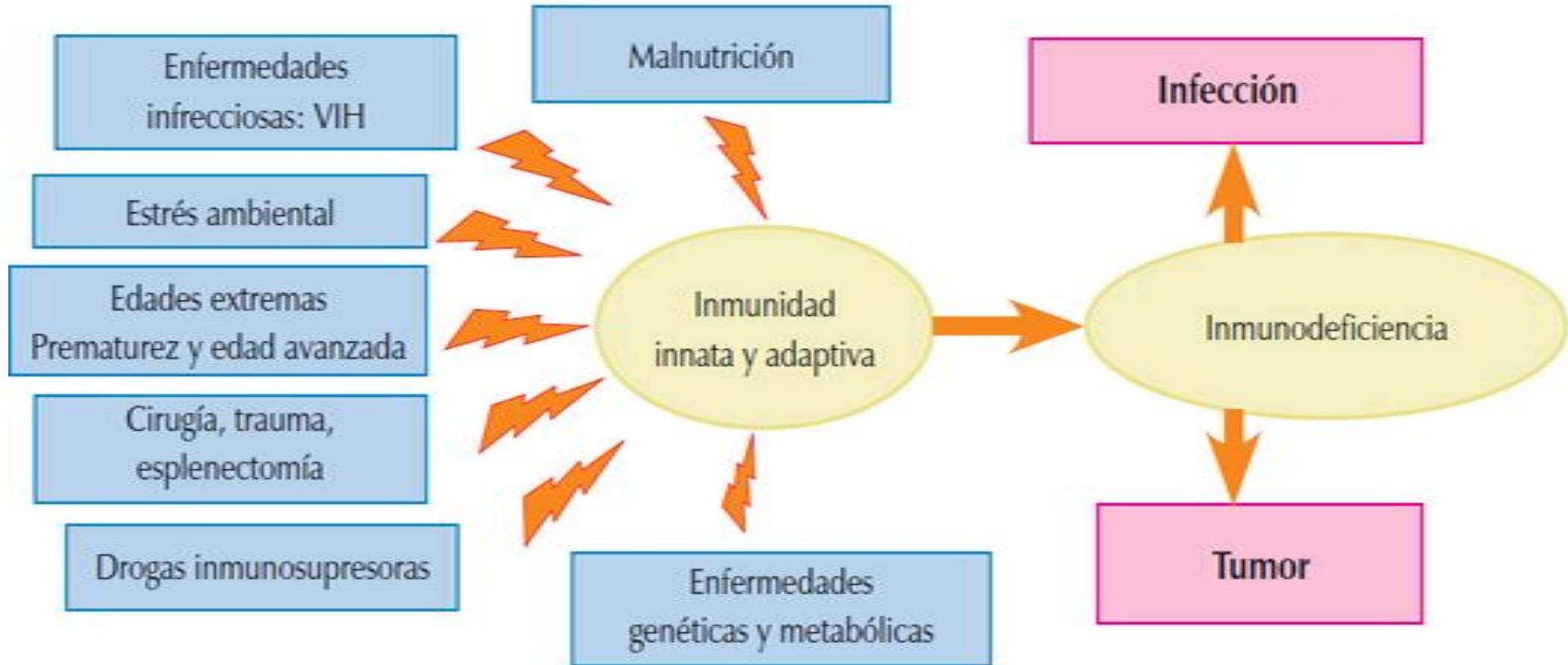
Guardería
Familiar en edad escolar
Exposición al cigarrillo
RGE
Desnutrición



El niño alérgico (30%)

- Tos persistente y la disnea tras una infección respiratoria
- Cólicos intestinales, intolerancia alimentaria, presencia de dermatitis
- Facies alérgica
- Crecimiento y desarrollo normal
- No responde a los ATB , pero sí a la medicación antialérgica adecuada y a la eliminación de alérgenos

Inmunodeficiencias Secundarias



Inmunodeficiencias Secundarias

Condición	Efecto en el sistema inmune
Período neonatal	Órganos linfoides inmaduros, no memoria inmunológica, niveles bajos IgG maternos en prematuros, bajo almacenamiento de neutrófilos, función de neutrófilos disminuida, actividad disminuida natural killers.
Edad avanzada	Disminución inmunidad células antígeno específico, oligoclonalidad de células T, repertorio de células B restringidas.
Malnutrición	Respuesta celular disminuida, debilidad de las barreras en las mucosas.
Diabetes mellitus	Fagocitosis defectuosa, quimiotaxis disminuida y respuesta linfoproliferativa alterada.
Uremia crónica	Respuesta celular inmune disminuida, menor producción de anticuerpos de memoria y quimiotaxis disminuida.
Síndrome genético: trisomía 21	Defecto de fagocitosis y quimiotaxis, defectos múltiples de respuestas inmunes antígeno específicas.
Drogas inmunosupresoras	Disminución de respuesta inmune celular y citoquinas proinflamatorias, linfopenia, reducción de fagocitosis y quimiotaxis, neutropenia, debilidad en barreras de las mucosas.
Trauma y cirugía	Alteración en la barrera de las mucosas y epitelio, activación inmune inespecífica.
Condiciones ambientales (luz ultravioleta, radiación, hipoxia crónica, viaje al espacio)	Aumento de apoptosis de linfocitos, citopenias, disminución de la respuesta celular inmune, activación inmune inespecífica inducida por estrés.
Infecciones (VIH)	Linfopenia de células T, disminución de inmunidad celular, defectos en respuesta de anticuerpos antígeno específicos.

INFECCIONES RECURRENTE

Paciente con
infecciones
recurrentes

Patrón Anormal

Patrón Normal

No
inmunológico

Inmunológico

Buscar factores
predisponentes

- ✓ Anormalidades Anatómicas
- ✓ Cuerpo extraño
- ✓ EBPOC
- ✓ Cardiopatías
- ✓ Patologías neurológicas
- ✓ Desnutrición
- ✓ Prematuridad
- ✓ Talasemia

**INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS**

**INMUNODEFICIENCIAS
SECUNDARIAS:**

- ✓ Alergia
- ✓ VIH
- ✓ Tuberculosis
- ✓ Infecciones virales
- ✓ Enfermedades genéticas
- ✓ Enf MO
- ✓ Enf autoinmunes

Guardería
Familiar en edad escolar
Exposición al cigarrillo
RGE
Desnutrición

En el niño Inmunodeficiente (10%)

- Historia familiar de IDP, consanguinidad, muertes previas en hermanos
- Retraso del crecimiento
- Microbiología de organismos raros
- Ganglios linfáticos o amígdalas ausentes
- Múltiples lugares y tipos de infección
- Infecciones graves y a menudo presentan complicaciones

HISTORIA CLÍNICA

- Edad
- Sexo
- Tiempo de evolución
- Sitios Anatómicos
- Tipos de microorganismos
- Respuesta al tratamiento
- Antecedentes de reacciones anormales a las vacunas
- Antecedentes familiares
- Examen Físico



HISTORIA CLÍNICA

INMUNODEFICIENCIA	EDAD DE INICIO
Humoral	Después de los 6 m
Cel T y desórdenes combinados	Antes de los 6 m
Células fagocíticas	Infancia
Complemento	Cualquier edad

INFECCIONES RECURRENTE

Deficiency	Pathogens
B-cell/immunoglobulin deficiency	Encapsulated bacteria, e.g., <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> type b; Parasites, e.g., <i>Giardia lamblia</i> Enteroviruses Echovirus or coxsackie virus—XLA Polio—IgA deficiency, CVID
Complement defects	
C3 complement	Encapsulated bacteria, neisserial infections
Late complement components (C5–C9)	Neisserial infections
T-cell immune deficiency	Bacterial organisms—encapsulated bacteria; Gram-negative bacteria Fungal— <i>Candida</i> DNA viruses—cytomegalovirus Mycobacterial organisms— <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> Opportunistic infections, e.g., <i>Pneumocystis jiroveci (carinii)</i> , <i>Cryptosporidium</i>
Phagocytic abnormalities	Bacterial organisms Gram negative bacteria— <i>E. coli</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Serratia</i> Staphylococcus Fungal infections, e.g., <i>Aspergillus</i> sp.
Interferon/ IL-12 cytokine pathway	Mycobacterial organisms— <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> Nontyphi salmonella

Patógeno más común según la Inmunodeficiencia

EXAMEN FÍSICO

- Retardo de Crecimiento y Desarrollo
- Dismorfismos
- Evaluación de:
 - Piel y Mucosas
 - Vías aérea
 - Aparato Respiratorio
 - Cardiovascular
 - Sistema Linfático
 - Neurológico
 - Musculoesquelético



INFECCIONES RECURRENTE

1

Historia clínica, examen físico, peso y talla.

Hemograma con diferencial

Niveles de inmunoglobulinas cuantitativas: IgG, IgM, IgA (relacionar con la edad)

2

Respuesta específica a anticuerpos (tétanos, difteria)

Respuesta a la vacuna del neumococo (pre/postest) (para > 3 años)

Análisis de subclases de IgG

3

Test en piel para *cándida* y tétanos

Marcadores de superficie de linfocitos CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56

Estudios de proliferación mononuclear de linfocitos

Estallido respiratorio de los neutrófilos (si está indicado)

4

Medición enzimática (adenosin deaminasa, fosforilasa de nucleosido de purina)

Estudios de fagocitos (glicoproteínas de superficie, movilidad, fagocitosis)

Estudios de citotoxicidad de los NK

Mayores estudios del complemento AH50

Neoantígeno para evaluar producción de anticuerpos

otras moléculas de superficie / citoplasmáticas

Estudio de receptores de citoquinas

SIGNOS ALARMA EN IDP

Sensibilidad 56%
Especificidad 16%

J Clin Immunol (2014) 34:10–22

1	Ocho o más infecciones de oído en un solo año.	Abscesos cutáneos profundos u orgánicos recurrentes.	6
2	Dos o más infecciones de sinusitis graves en un solo año.	Aftas persistentes en la boca o en cualquier parte de la piel, después de la edad de 1 año.	7
3	Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados.	Necesidad de antibióticos intravenosos para aliviar infecciones.	8
4	Dos o más neumonías en un solo año.	Dos o más infecciones profundamente arraigadas.	9
5	El niño no aumenta de peso ni crece normalmente.	Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria.	10

A partir de dos (2) o más de estos síntomas se podría sospechar de una Inmunodeficiencia Primaria

 1	 2	 3	 4	 5	 6
Ocho o más infecciones de oído (otitis) en un solo año.	Dos o más sinusitis graves en un año.	Antecedentes familiares de IDP	Dos o más neumonías en un año.	Dificultades para crecer o aumentar de peso normalmente.	Abscesos recurrentes por debajo de la piel o en órganos.
 7	 8	 9	 10	 11	 12
Infección por hongos (Candidiasis / Muguet) persistentes en la boca y en la piel después del año de vida.	Dos o más meses tomando antibióticos o necesidad de antibióticos endovenosos para curar una infección.	Dos o más infecciones profundas o severas. / Antecedentes familiares de IDP.	Diarrea persistente o crónica con pérdida de peso de causa no conocida.	Episodio o enfermedad autoinmune (ataque inmune a algo propio del cuerpo)	Ciertas infecciones virales a repetición (Herpes, Condilomas).

J Clin Immunol (2014) 34:10–22

Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice



Clinical occurrences	PIDD	Laboratory tests
Pneumonias due to extracellular bacteria + otitis and sinusitis	Antibody deficiencies Complement deficiencies	AMI C, ANA
Pulmonary abscess Pneumatocele	Hyper IgE syndrome (HIES) Features: pneumonia by <i>S aureus</i> , eczema, fungal infection, joint hypermobility, coarse facial features	Serum IgE, eosinophilia Specific Score ^a
Pneumonias due to <i>Staphylococcus</i> or fungi	Chronic granulomatous disease (CGD): susceptibility to infections by catalase positive microorganisms. Other infections: adenitis, liver abscess, osteomyelitis Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency Myeloperoxidase deficiency (common in diabetes) HIES	P G6PD activity Peroxidase level Serum IgE, eosinophilia Specific Score ^a
Pneumonia due to <i>P jiroveci</i>	T cell deficiencies/CD4 ⁺ lymphopenia CD40 ligand (L) deficiency Wiskott-Aldrich syndrome (WAS), eczema + thrombocytopenia	CMI, AMI Lymphoproliferation assay AMI, CMI CBC including platelet number and size (small sized platelets); CMI, AMI
Pneumonia due to <i>Mycobacteria tuberculosis</i> or atypical mycobacteria	T cell deficiencies/CD40L deficiency Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases	CMI, AMI II

Clinical occurrences

Pneumonias due to extracellular bacteria + otitis and sinusitis

Pulmonary abscess
Pneumatocele

Pneumonias due to *Staphylococcus* or fungi

Pneumonia due to *P jiroveci*

Pneumonia due to *Mycobacteria tuberculosis* or atypical mycobacteria

Laboratory tests

AMI
C, ANA

Serum IgE, eosinophilia
Specific Score^a

reus, eczema,
mobility, coarse

P

se (CGD): susceptibility
positive microorganisms. Other
abscess, osteomyelitis
ogenase (G6PD) deficiency
(common in diabetes)

G6PD activity
Peroxidase level
Serum IgE, eosinophilia
Specific Score^a

phopenia

CMI, AMI
Lymphoproliferation assay
AMI, CMI

VAS), eczema +

CBC including platelet number and size
(small sized platelets); CMI, AMI

ficiency

CMI, AMI

ycobacterial diseases

II

Clinical occurrences	PIDD	Lab screening tests
Infections from extracellular bacteria	Antibody deficiencies Complement deficiencies Neutropenias IRAK-4, MyD88	AMI C, ANA P II, RCP
Infections due to <i>Neisseria meningitidis</i>	Complement deficiency of terminal components (Membrane attack complex)	C + AP50
Infection from <i>S aureus</i> , and gram-negative bacterias: <i>Serratia marcescens</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> and <i>gladioli</i> , <i>Nocardia spp</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> , <i>Granulobacter bethesdensis</i> .	Chronic granulomatous disease (CGD) Hyper IgE syndrome (HIES) Features: pneumonia from <i>S aureus</i> , eczema, fungal infection, joint hypermobility, coarse facial features	P Serum IgE, eosinophilia Specific Score ^a
Infection from fungi: <i>Pneumocystis jiroveci</i> ; <i>Aspergillus</i> and <i>Candida albicans</i> .	T cell defects CD40 ligand (L) deficiency HIES CGD	CMI AMI Serum IgE, eosinophilia Specific Score ^a P
Infection from <i>Candida albicans</i>	Chronic mucocutaneous candidiasis	CMI + T lymphocyte proliferation induced by <i>Candida</i>
Infection by atypical <i>Mycobacteria</i> / <i>Salmonella</i> and/or Bacillus Calmette-Guérin side effects; <i>Paracoccidioides sp</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Cryptococcus</i>	T cell deficiencies Severe combined immunodeficiency (SCID) Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases	CMI AMI + CMI P and/or II
Infections from <i>Herpes</i>	T and NK cell deficiencies	CMI
Fulminant or chronic infection by Epstein-Barr virus	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) syndrome X-linked lymphoproliferative (XLP) syndromes, types 1 or 2	CBC, triglycerides, ferritin, serology EBNA

Clinical occurrences

Clinical occurrence	Lab screening tests
Infections from extracellular bacteria	AMI C, ANA P II, RCP
Infections due to <i>Neisseria meningitidis</i>	Final (antigen complex) C + AP50
Infection from <i>S. aureus</i> , and gram-negative bacteria: <i>Serratia marcescens</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> and <i>gladioli</i> , <i>Nocardia spp</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> , <i>Granulobacter bethesdensis</i> .	(CGD) P Serum IgE, eosinophilia Specific Score ^a ant hypermobility,
Infection from fungi: <i>Pneumocystis jiroveci</i> ; <i>Aspergillus</i> and <i>Candida albicans</i> .	CMI AMI Serum IgE, eosinophilia Specific Score ^a P
Infection from <i>Candida albicans</i>	iasis CMI + T lymphocyte proliferation induced by <i>Candida</i>
Infection by atypical <i>Mycobacteria</i> and/or <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> side effects; <i>Paracoccidioides sp</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Cryptococcus</i>	ency (SCID) bacterial diseases CMI AMI + CMI P and/or II
Fulminant or chronic infections from <i>Leishmania</i>	CMI
Fulminant or chronic infections from <i>Mycobacteria</i> and/or <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> side effects; <i>Paracoccidioides sp</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Cryptococcus</i>	ohistiocytosis (LP) syndromes, CBC, triglycerides, ferritin, serology EBNA

Clinical occurrences	PIDD	Laboratory tests
Chronic diarrhea	Antibody deficiencies	AMI
Inflammatory bowel disease	Combined immunodeficiencies (infants)	CMI, AMI
Chronic giardiasis		
Autoimmune enteropathy + severe intractable diarrhea. Other diagnoses associated: hypothyroidism, eczema, thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia, neonatal diabetes	Immunodysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked (IPEX)	CMI, Coombs, glycemia, and TSH ANA
Persistent candidiasis	Combined immunodeficiencies	CMI
	Chronic mucocutaneous candidiasis	T cell Lymphoproliferative assay
	Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)	Lymphoproliferation to <i>Candida</i> Candidin test ANA and endocrine evaluation
Severe abdominal pain emulating an acute abdomen	Hereditary angioedema	Dosage and/or functional activity assay of C1INH, C4, C1q
Liver abscess mainly due to <i>S aureus</i>	Chronic granulomatous disease (CGD)	P
	Hyper IgE syndrome (HIES)	Serum IgE, eosinophilia Specific Score ^a
Hepatobiliary infection due to <i>C parvum</i>	CD40 ligand (L) deficiency	AMI
Inflammatory bowel disease in infants	CGD	P
	Interleukin-10 (IL-10) or interleukin 10 receptor (IL-10R) deficiencies	II

Clinical occurrences

Chronic diarrhea

Inflammatory bowel disease

Chronic giardiasis

Autoimmune enteropathy + severe intractable diarrhea. Other diagnoses associated: hypothyroidism, eczema, thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia, neonatal diabetes

Persistent candidiasis

Severe abdominal pain emulating an acute abdomen

Liver abscess mainly due to *S aureus*

Hepatobiliary infection due to *C parvum*

Inflammatory bowel disease in infants

Laboratory tests

AMI

CMI, AMI

CMI, Coombs, glycemia, and TSH
ANA

CMI

T cell Lymphoproliferative assay

Lymphoproliferation to *Candida*

Candidin test

ANA and endocrine evaluation

Dosage and/or functional activity assay of C1INH, C4, C1q

P

Serum IgE, eosinophilia

Specific Score[®]

AMI

P

II

Clinical occurrences	PIDD	Laboratory test
Eczema	Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	CBC including platelet number and size (small sized platelets); CMI, AMI
	Hyper IgE syndrome (HIES)	Serum IgE, eosinophilia Specific Score ^a
	Immunodysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked (IPEX)	CMI, ANA, RCP Coombs, glycemia, and TSH
	Severe combined immunodeficiency (SCID), erythroderma	CMI
Cutaneous lesions by <i>Mycobacteria</i>	Combined immunodeficiencies	CMI
	Hyper-IgM syndromes	AMI
	Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases	II
	Chronic granulomatous diseases (CGD)	P
Partial albinism, gray hair	Chediak-Higashi syndrome	Enlarged cytoplasm granules in blood smear
	Griscelli syndrome	
Telangiectasias	Ataxia-telangiectasia	AMI; serum alfa-feto protein
Disseminated warts and molluscum Cutaneous herpes infections	Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis (WHIM) syndrome	AMI, CMI lymphoproliferation assay
	Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency	
	Idiopathic CD4 lymphopenia	
Fragile hair, conic teeth	Ectodermal dysplasia	II

Clinical occurrences

Eczema

Cutaneous lesions by *Mycobacteria*

Partial albinism, gray hair

Telangiectasias

Disseminated warts and molluscum Cutaneous herpes infections

Laboratory test

S) CBC including platelet number and size (small sized platelets); CMI, AMI

Serum IgE, eosinophilia

Specific Score^a

ocrinopathy

EX) CMI, ANA, RCP
Coombs, glycemia, and TSH

ency (SCID), CMI

CMI

AMI

obacterial diseases

II

(CGD)

P

Enlarged cytoplasm granules in blood smear

AMI; serum alfa-feto protein

, infections, and
rome

AMI, CMI lymphoproliferation assay

CK8) deficiency

II

Clinical occurrences	PIDD	Laboratory tests
Thrombocytopenia with small-sized platelets	Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) Other symptoms: eczema and recurrent infections X-linked thrombocytopenia	CBC including platelet number and size (small sized platelets); CMI, AMI
Autoimmune cytopenias (autoimmune anemia, thrombocytopenia and neutropenia)	Common variable immunodeficiency Other features: recurrent infections	AMI, ANA
Fever, splenomegaly without evidence of malignancy, cytopenias	Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	CBC, triglycerides, ferritin, EBNA
Lymphadenopathy + Splenomegaly Excluding neoplasias and infections	Autoimmune lymphoproliferative disease Apoptosis defects	Increased number of alpha beta double-negative T cells (CD3 + CD4-CD8-), ANA, RCP
Quantitative and qualitative defects of neutrophils (neutropenia and neutrophilia)	Neutropenias Chronic granulomatous disease (CGD) Leukocyte adhesion deficiency Partial albinism, Chediak-Higashi or Griscelli syndrome	P Leukocytosis, CD18 ⁺ cells Enlarged cytoplasm granules

Clinical occurrences

Thrombocytopenia with small-sized platelets

Clinical occurrence

Thrombocytopenia

Autoimmune cyto-
thrombocytopenia

Fever, splenomegaly,
malignancy, cyto-

Lymphadenopathy
Excluding neoplasias

Quantitative and qualitative
neutrophils (neutropenia and neutrophilia)

Autoimmune cytopenias (autoimmune anemia, thrombocytopenia and neutropenia)

Fever, splenomegaly without evidence of malignancy, cytopenias

Lymphadenopathy + Splenomegaly
Excluding neoplasias and infections

Quantitative and qualitative defects of neutrophils (neutropenia and neutrophilia)

Laboratory tests

CBC including platelet number and size (small sized platelets); CMI, AMI

AMI, ANA

CBC, triglycerides, ferritin, EBNA

Increased number of alpha beta double-negative T cells (CD3 + CD4-CD8-), ANA, RCP

P

Leukocytosis, CD18⁺ cells

Enlarged cytoplasm granules

IDP en Adultos

Clasificación de Riminton et al. Primary immunodeficiency diseases in adulthood.
Int Med J. 2004

- 1. Deficiencia en la diferenciación del linfocito B y en la producción de anticuerpos*
- 2. Deficiencias del complemento*
- 3. Presentación en el adulto de IDPs que se presenta típicamente en niños*
- 4. Susceptibilidad Mendeliana a las infecciones*
- 5. Polimorfismos genéticos emergentes en la inmunidad innata*

IDP en Adultos

Table. The 6 ESID Warning Signs for Adult Primary Immunodeficiency Diseases [47]

1. Four or more infections requiring antibiotics within 1 year (otitis, bronchitis, sinusitis, pneumonia).
 2. Recurring infections or infection requiring prolonged antibiotic therapy.
 3. Two or more severe bacterial infections (osteomyelitis, meningitis, septicemia, cellulitis).
 4. Two or more radiologically proven pneumonia within 3 years.
 5. Infection with unusual localization or unusual pathogen.
 6. PID in the family.
-

Clasificación IDPs

Deficiencias Combinadas

Otros síndromes bien definidos con Inmunodeficiencia

Deficiencias predominantemente de anticuerpos

Enfermedades con disregulación inmunológica

Deficiencias en Fagocitos (número y/o función)

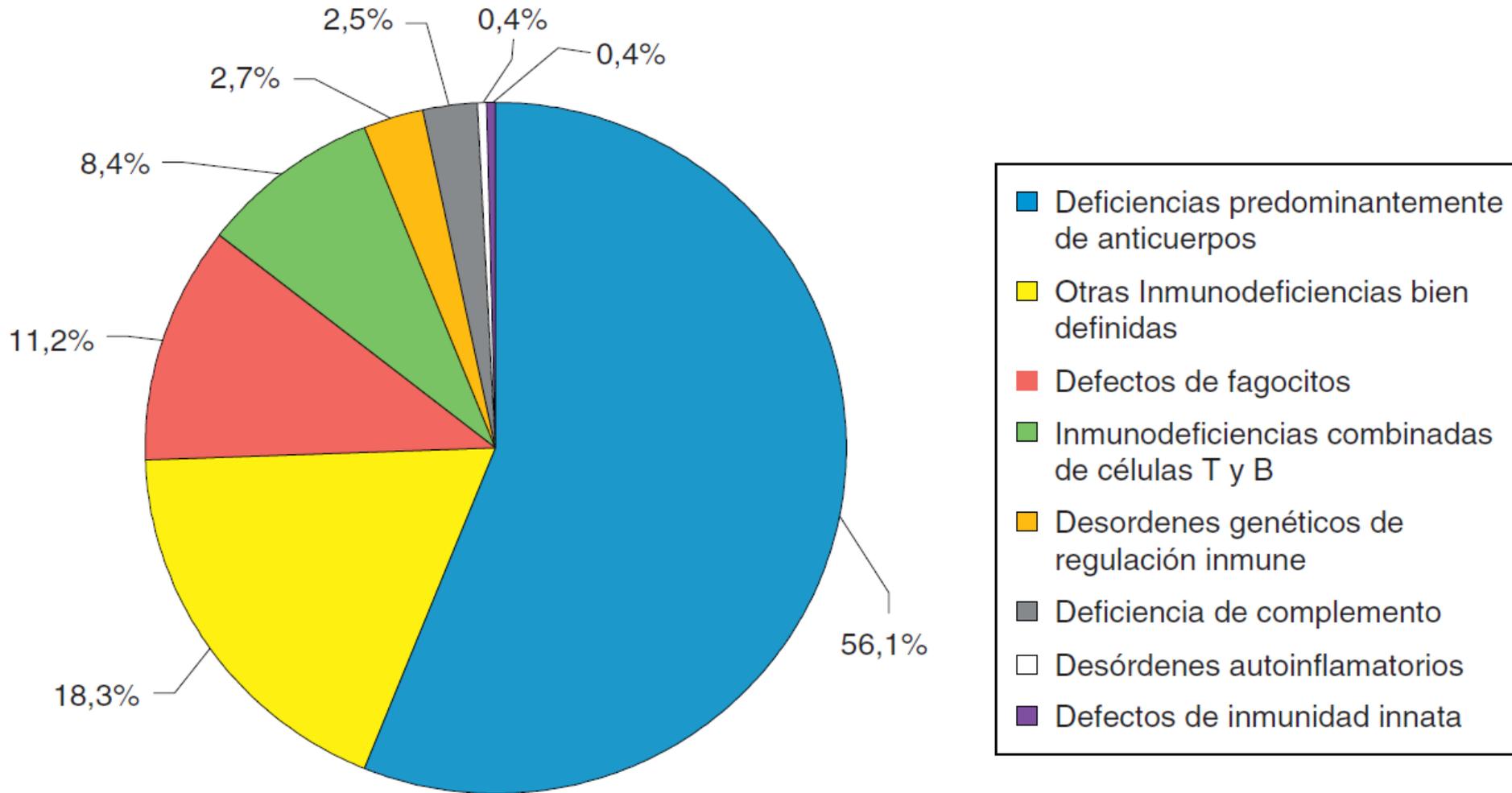
Deficiencias Inmunidad innata

Enfermedades Autoinflamatorias

Deficiencias de Complemento

INFECCIONES RECURRENTE

Frecuencia relativa de los diferentes grupos de IDP (datos extraídos de los registros de ESID, LASID, Australia, Nueva Zelanda e Irán)



A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside

**Ahmed Aziz Bousfiha • Leïla Jeddane • Fatima Ailal • Waleed Al Herz •
Mary Ellen Conley • Charlotte Cunningham-Rundles • Amos Etzioni • Alain Fischer •
Jose Luis Franco • Raif S. Geha • Lennart Hammarström • Shigeaki Nonoyama •
Hans D. Ochs • Chaim M. Roifman • Reinhard Seger • Mimi L. K. Tang •
Jennifer M. Puck • Helen Chapel • Luigi D. Notarangelo • Jean-Laurent Casanova**

I. Combined T-cell and B-cell immunodeficiencies

Lymphopenia (by **CBC**) or T cell lymphopenia (by **Lymphocyte immunophenotyping**)

Yes = SCID

No = CID

CD19 ↓ : SCID T-B-

CD19 N : SCID T- B+

SCID T-B-NK-

SCID T-B-NK+

SCID T-B+NK-

SCID T-B+NK+

Granulocytopenia,
Thrombocytopenia,
deafness

**Reticular
dysgenesis (AK2)**

Chondrosteral
dysplasia,
deafness
ADA def (ADA)

Distinctive
clinical
features?

Yes

No

Microcephaly +
facial
dysmorphism
**DNA ligase IV
def (LIG4)**

Microcephaly +
in utero growth
retardation
**Cernunnos*
(NHEJ1)**

**RAG 1/2 def (RAG1 or
RAG2)
Artemis def (DCLRE1C)
DNA PKcs def* (PRKDC)**

**XL, CD 132-
γc deficiency
(IL2RG)**

**AR, CD 132+
JAK-3 def
(JAK3)**

Alopecia
Winged helix def* (FOXN1)

Detectable thymus
Coronin-1A def* (CORO1A)

Lymphoproliferation (lymphadenopathy, hepatosplenomegaly), autoimmunity (IPEX-like), Impaired T-cell proliferation, dysmorphism. FISH showing microdeletion.
Complete DiGeorge (22q11.2 deletion or 10p deletion)

**IL7Rα (IL7R), CD45* (PTPRC),
CD3δ* (CD3D)/ CD3ε* (CD3E)/
CD3ζ* (CD247)**

Distinctive
clinical
feature?

Yes

No

Distinctive clinical features?

Yes

No

Autoimmunity, EDA, Myopathy
Ca++ channel def (ORAI-1*, STIM-1*)

NN, Erythroderma, Alopecia, Adp,
HSM, Eo ↑, IgE ↑ B cells < 2 %
**Omenn sd (hypomorphic mutations in
several SCID genes)**

Neuropathy, autoimmunity, viral
infections, hypouricemia **PNP def
(NP)**

IgM ↓, IgE ↑ ↑ EO ↑, cancer, Low NK,
severe atopy, extensive cutaneous viral,
and bacterial (staph.) infections
DOCK8 def (DOCK8)

HIGM, NP, thrombocytopenia **CD40 ligand
def (XL, CD40LG) CD40 def* (AR, CD40)**

EBV-Lymphoproliferation **ITK def* (ITK)**

Lack of naive T cells, HPV infection **RHOH def* (RHOH)**

Lack of naive T cells, EBV infection, HPV infection,
autoimmunity **STK4 def* (STK4)**

Anemia, NP, thrombocytopenia, B and NK cells absent, T
cells non functional **IKAROS def* (IKZF1)**

TCRαβ1 T-cell deficiency, viral infections, autoimmunity **TRAC def* (TRAC)**

Growth Hormone insensitive dwarfism, dysmorphic features, eczema,
lymphocytic interstitial pneumonitis **STAT5b def* (STAT5B)**

Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis, sparse hair, bone marrow failure,
autoimmunity, neuronal dysplasia of the intestine **Cartilage Hair Hypoplasia (RMRP)**

TCR low
**CD3γ def*
(CD3G)**

CD4 low

HLA-DR
very low:
**MHC-II
def
(CIITA,
RFX 5,
RFXAP,
RFXANK)**

HLA-DR N XL
**MAGT1 def*
(MAGT1)
AR
LCK def
(LCK)
AD
UNC119 def
(UNC119)**

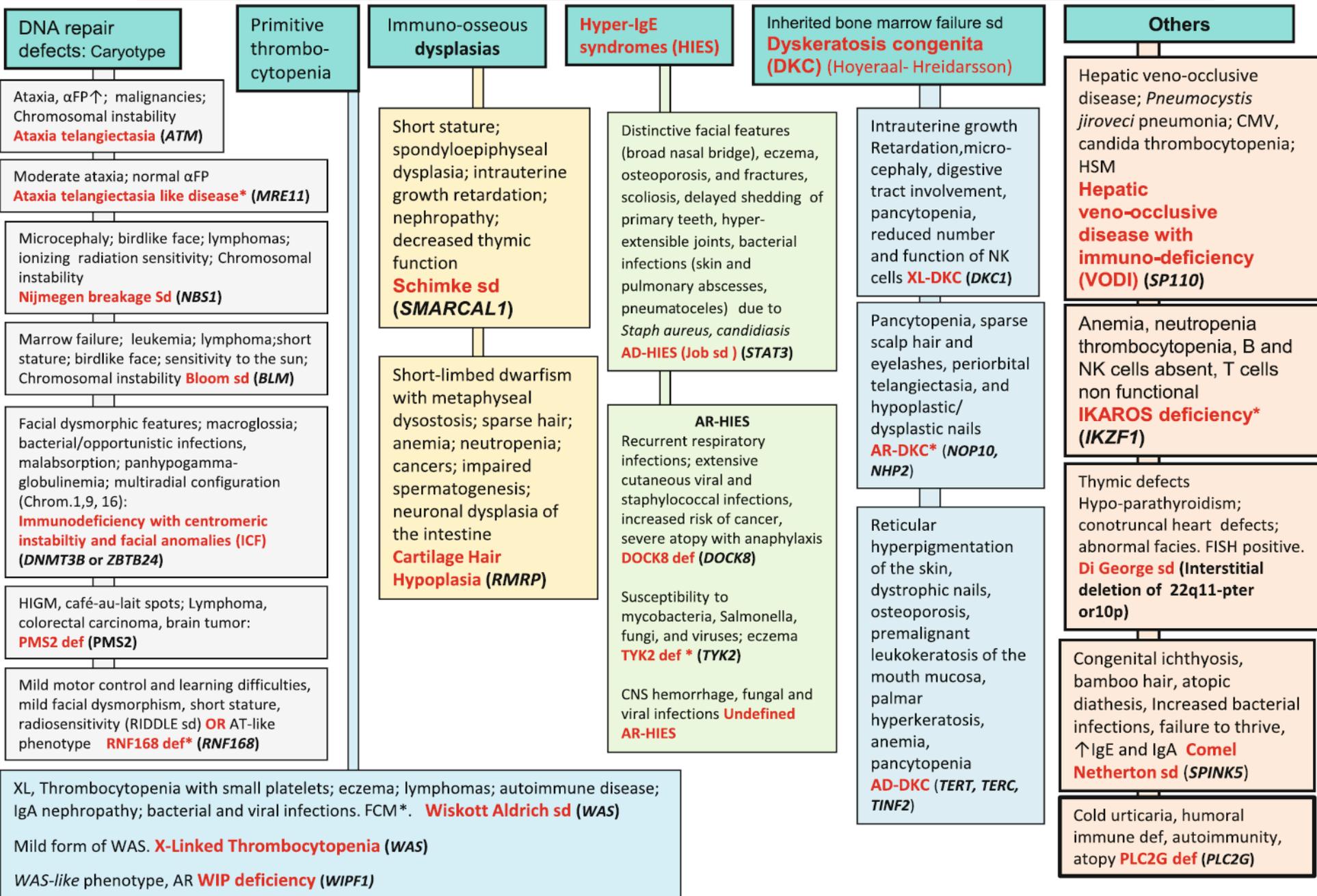
HLA AB + **ZAP-70
def (ZAP70)**

HLA AB –
TAP1-2 neg
Vasculitis
**MHC-I def (TAP1,
TAP2 or TAPBP)**

CD8 very
low
**CD8 def*
(CD8A)**

CD8 low

II. Well-defined syndromes with immunodeficiency



III. Predominantly antibody deficiencies

Recurrent bacterial infections eg : Otitis, pneumonia, sinusitis, diarrhea, sepsis

Serum Immunoglobulin Assays : IgG, IgA, IgM

IgG, IgA and/or IgM ↓ ↓

Exclude 2^o causes: drugs [Hx],
myeloma [bone marrow],
lymphoma / thymoma [CT]. Ig loss
(not hypo-IgM) in urine, GI , or skin

B Lymphocyte (CD19+) enumeration FCM*

CD19+ absent

CD19+ >1 %

X-Linked Agammaglobulinaemia (BTK)

Rare AR Agammaglobulinemias: deficiencies of μ heavy chain (IGHM), Igα* (CD79A), Igβ* (CD79B), λ5* (IGLL1), BLNK* (BLNK), P85 subunit of PI3K (PIK3R1)

Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID)

Very rare AR disorders: ICOS*, CD19*, CD81*, CD20*, CD21, LRBA

IgG and IgA ↓ and normal or increased IgM

Healthy infant, no increased bacterial infections. Normalisation at 36-60 months

Transient hypogammaglobulinemia of infancy

Interstitial pneumonia, +/- opportunistic infections

no

yes

Less common AR hyper-IgM disorders, with lymphoid hyperplasia:

AID def (AICDA), UNG def (UNG), Others (unknown genes)

XL, **CD40L (CD40LG)**

Or

AR, **CD40* (CD40)**

IgA ↓

Specific antibody responses

(anti-PPS antibodies and Tet/Dip/Hib +/- reimmunisation)

Normal

Selective IgA

IgA with Specific Ab deficiency

Check specific antibody responses
Doubtful clinical significance

Check IgG again !

Low

Doubtful clinically significance

Only IgG1 is Low

Specific Ab deficiency

IgG1 & IgG 2 Normal

Only IgG2 is Low

IgG1 & IgG2 are Low

1 IgG subclasses 1,2,3 levels (measure at least two)

2 Specific antibody responses (anti-PPS antibodies and Tet/dip/hib)

Normal IgA, IgG, IgM

IV. Diseases of immune dysregulation

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)

Hypopigmentation

Giant lysosomes in Leukocytes on blood smears
Specific hair shaft anomaly
Low CD107 degranulation (T, NK)
Primary neurological disease
Chediak Higashi sd (LYST)

Specific hair shaft anomaly
Low CD107 degranulation (T, NK).
Griselli sd type 2 (RAB27a)

Specific hair shaft anomaly
Neutropenia
Increased bleeding
Low CD107 degranulation (T, NK).
Hermansky Pudlak sd type 2 (AP3B)

Specific hair shaft anomaly
Hermansky Pudlak sd type 9 (PLDN)

Severe inflammation, persistent fever

Normal CD107 Degranulation

Perforin deficiency (FCM*)
FHL2 (PRF1)

Munc 13-4 deficiency

FHL3 (UNC13-D)

Syntaxin 11 deficiency.

FHL4 (STX11)

Munc 18-2/STXBP2 deficiency
Primary Bowel disease
Increased bleedings.

FHL5 (STXBP2)

Low CD107 Degranulation (T, NK)

EBV-associated lymphoproliferation

XL, Hypogammaglobulinemia, Lymphoma, Hepatitis, Frequent EBV induction of HLH. NKT cell deficiency. Reduced CTL activity to EBV. SAP deficiency (FCM*). **XLP1 (SH2DIA)**

XL, Splenomegaly, Colitis, XIAP deficiency (FCM*) **XLP2 (XIAP)**

AR, Hypogammaglobulinemia
CD27 def (CD27)

Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy: Autoimmunity affecting parathyroid, adrenal, other endocrine organs; candidiasis; dental enamel hypoplasia **APECED (AIRE)**

Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy XL : Autoimmune enteritis, early onset diabetes, thyroiditis, hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema. Lack of CD4+ CD25+ FOXP3+ Regulatory T cells. IgA, IgE↑. **IPEX (FOXP3)**

Lymphoproliferation, autoimmunity, impaired T-cell function.
CD25 deficiency (IL2RA)

Multi-organ autoimmunity, chronic lung disease, failure to thrive, developmental delay, macrocephaly **ITCH def (ITCH)**

Other CIDs (Table I) or B cell deficiencies (Table III) causes autoimmunity

Syndromes with Autoimmunity

Splenomegaly, adenopathy, defective lymphocyte apoptosis **ALPS**

AD, AR, autoimmune blood cytopenias **ALPS-FAS (FAS)**

AD or AR, lupus, autoimmune blood cytopenias
ALPS-FASLG (FASLG)

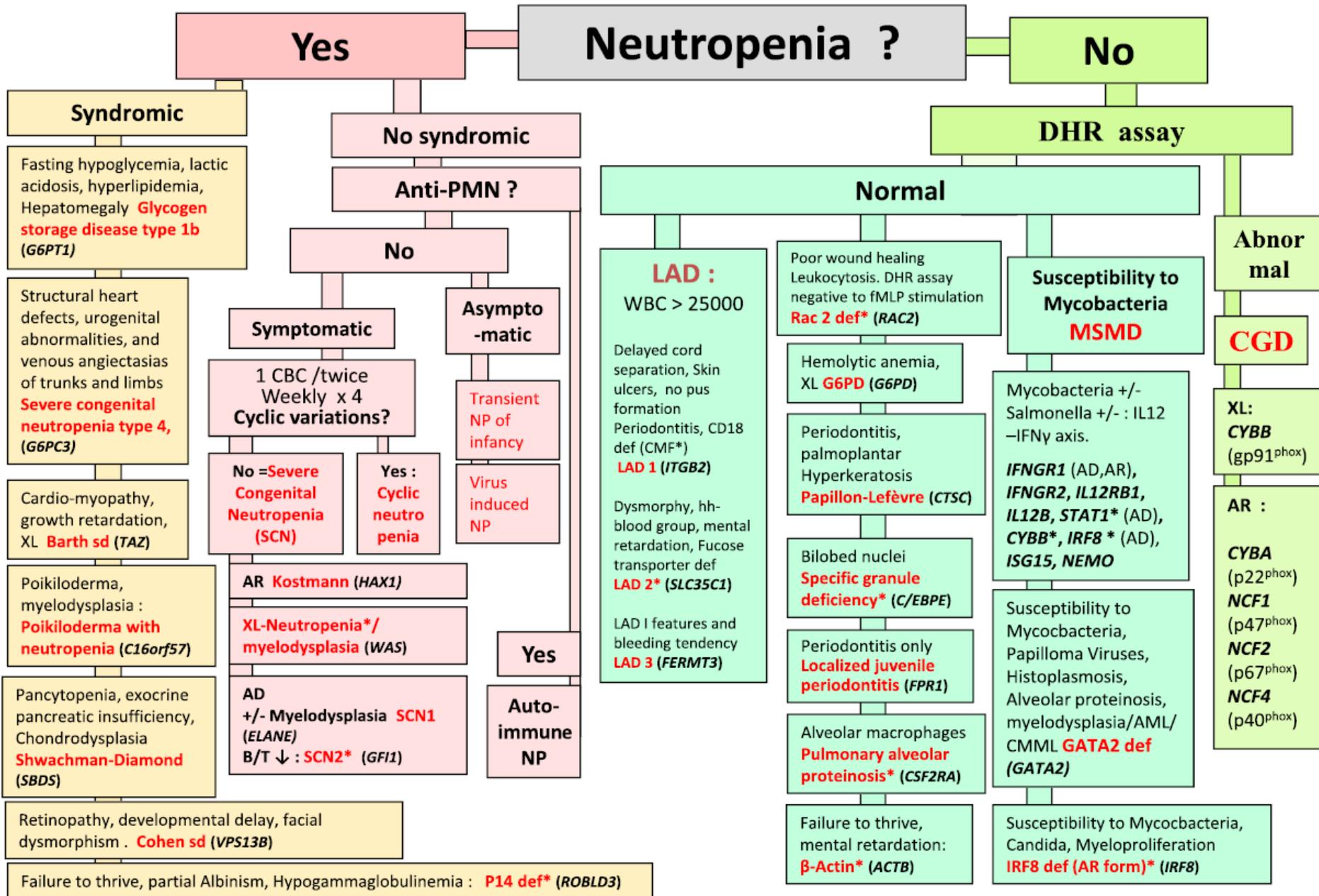
AD autoimmune disease
ALPS-CASP10* (CASP10)

AD, Recurrent bacterial and viral infections, defective lymphocyte activation
CASPASE 8 defect* (CASP8)

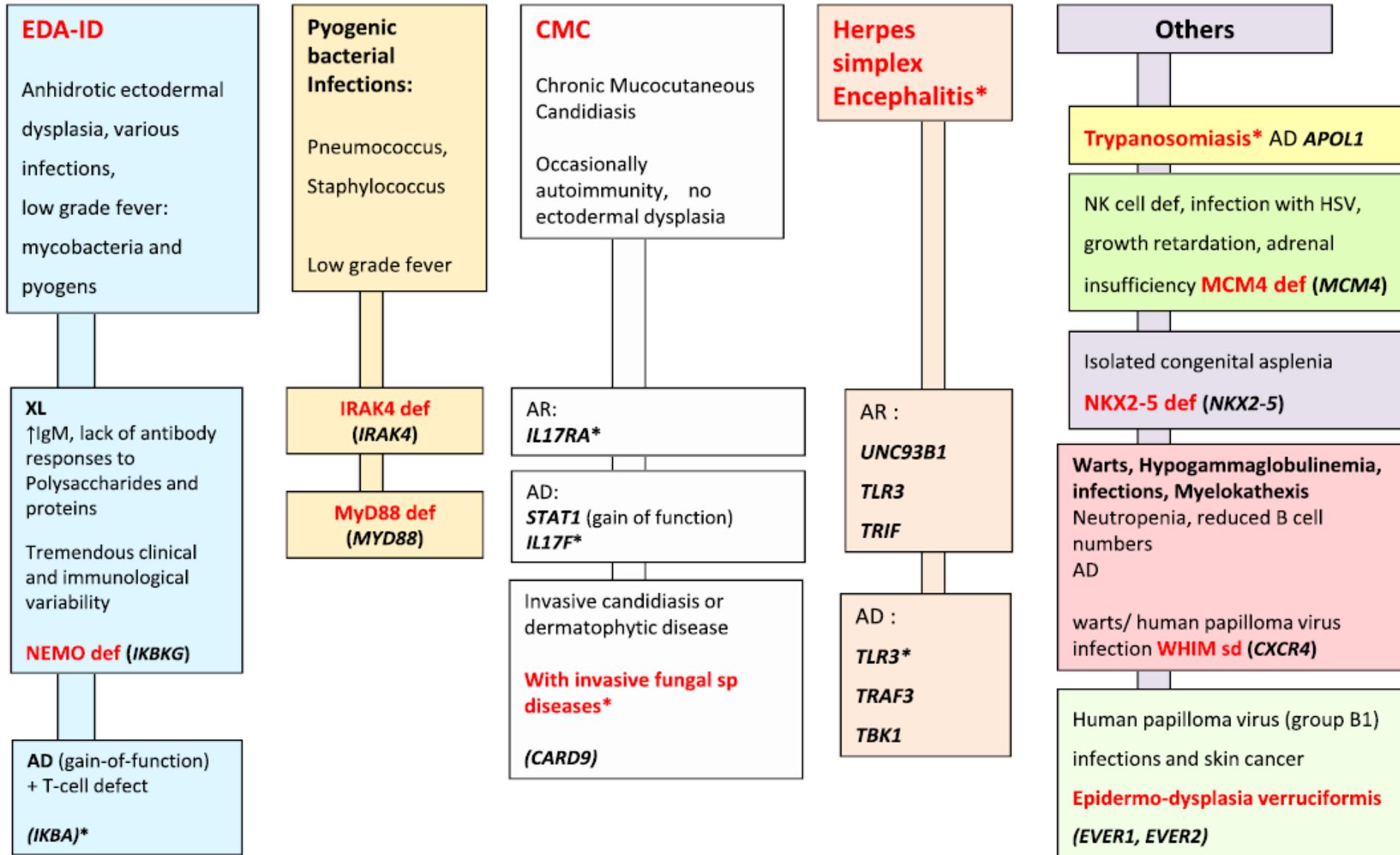
Sporadic; Defective lymphocyte apoptosis after IL-2 withdrawal
Activating N-RAS defect, Activating K-RAS defect* (somatic mutations of *NRAS* or *KRAS*)

AR, Recurrent bacterial and viral infections, Functional hyposplenism, liver dysfunction, defective IFN γ biology
FADD deficiency (FADD)

V. Congenital defects of phagocyte number, function, or both



VI. Defects in innate immunity



VII. Auto-inflammatory disorders.

Usual age at onset

Neonatal

AR
DA : Continuous
FA : Continuous
 Sterile multifocal osteomyelitis, Folliculitis.
 IL1: Unopposed effect

Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist (DIRA)* (IL1RN)

AD
DA : Continuous, often worse in the evenings
FA: Often daily
Ethnic group : North European
 Urticaria , Deafness, Conjunctivitis
 Amyloidosis.
Muckle Wells syndrome (CAPS) (NLRP3)

AR
DA : Few days
FA : 1-3 / month
 Chronic recurrent Multifocal osteomyelitis, severe pain, tender soft tissue swelling, Transfusion-dependent anemia,

MAJEED* (LPIN2)

AR
 Early onset enterocolitis, Enteric fistulas, Perianal abscesses, Chronic folliculitis.
 ↑ TNFα
EOIBD: Early onset inflammatory bowel disease (IL10 / IL10R)

Infancy

AR
DA: > 3–7 days
FA: 1–2 monthly
 Cervical adenopathy
 Oral aphthosis. Diarrhea
 Elevated IgD and IgA, acute phase response and mevalonate aciduria during attacks

MKD (HIDS) (MVK)

AD, Sporadic
DA: Continuous
FA : Continuous
 Urticarial rash. Aseptic and chronic meningitis
 Deforming arthropathy
 Sensorineural deafness
 Mental retardation
 Visual loss. Acute-phase response most of the time
CINCA (NOMID, CAPS) (NLRP3)

Childhood / Early Adult

AR
DA: 1–4 days.
FA : Variable.
 Polyserositis, Abdominal pain, Arthritis, Amyloidosis
 Colchicine-responsive +++
 Erysipelas-like erythema
 Marked acute-phase response during attacks
Familial Mediterranean Fever (FMF) (MEFV)

AD
DA: 24–48 H
 Cold exposure. Non pruritic urticaria, arthritis, chills
 Conjunctivitis. **Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (CAPS) (NLRP3)**

AD. **DA** : Continuous. **FA** : Continuous. Uveitis, Granulomatous synovitis, Camptodactyly, Rash, Cranial neuropathies, Crohn disease. Sustained modest acute-phase response
BLAU syndrome (NOD2)

AD
DA: 1–4 weeks
FA : Variable, continuous
 Serositis, rash, Periorbital edema and conjunctivitis; Amyloidosis. Acute-phase response during attacks. Low levels of soluble TNF-R1 when well
TRAPS (TNFRSF1A)

AD
DA: 5 days
FA: Fixed interval :4-6 weeks
 Sterile pyogenic oligo-arthritis, Pyoderma gangrenosum, Myositis. Acute-phase response during attacks
PAPA (PSTPIP1)

VIII. Complement deficiencies

Susceptibility to infections

Yes

No

Recurrent pyogenic infections

Neisserial infections

SLE-like syndrome

Atypical Hemolytic uremic syndrome

Others

C3

MASP2*

Recurrent severe pyogenic infections mainly in the lungs; necrotizing enterocolitis in infancy; selective antibody defect to pneumococcal polysaccharides

Ficilin 3 deficiency* (FCN3)

Glomerulonephritis, hemolytic-uremic Syndrome **Factor I (CFI)**

Mostly asymptomatic **MBP (MBL2)**

Neisserial infections only

C9

Factor D (CFD)

Properdin (PFC)

+ SLE

C5

C6

C8A

C8B

+ Vasculitis **C7 def (C7)**

Rheumatoid disease, infections

C1q def (C1QA, C1QB, C1QC)

C1R

C4

Multiple autoimmune diseases

C1s def (C1S)

Vasculitis, Polymyositis **C2**

Membrano-proliferative Glomerulonephritis. **Factor H (CFH)**

AD, Glomerulonephritis. **Membrane cofactor protein (CD46) def (CD46)**

A developmental syndrome of facial dysmorphism, cleft lip and/or palate, craniosynostosis, learning disability and genital, limb and vesicorenal anomalies **MASP1**
3MC syndrome (COLEC11)

AD, Hereditary angioedema. **C1inhibitor (SERPING1)**

Acquired XL. Recurrent hemolysis **Paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria (PIGA)**

Hemolytic anemia, thrombosis **CD59 (MIRL)**

Conclusiones

- En el paciente con infecciones recurrentes debe realizarse un diagnóstico diferencial de:

Alergias

Enfermedades crónicas

Inmunodeficiencias

- El diagnóstico temprano de las IDPs salva vidas, previene la morbilidad, mejora calidad de vida

- La prevención de nuevos episodios infecciosos dependerá de: antibioticoterapia profiláctica, inmunizaciones y tratamiento

Conclusiones

- En el paciente con infecciones recurrentes debe realizarse un diagnóstico diferencial de:

Alergias

Enfermedades crónicas

Inmunodeficiencias

- El diagnóstico temprano de las IDPs salva vidas, previene la morbilidad, mejora calidad de vida

- La prevención de nuevos episodios infecciosos dependerá de: antibioticoterapia profiláctica, inmunizaciones y tratamiento

Conclusiones

- En el paciente con infecciones recurrentes debe realizarse un diagnóstico diferencial de:

Alergias

Enfermedades crónicas

Inmunodeficiencias

- El diagnóstico temprano de las IDPs salva vidas, previene la morbilidad, mejora calidad de vida

- La prevención de nuevos episodios infecciosos dependerá de: antibioticoterapia profiláctica, inmunizaciones y tratamiento

Gracias

