

## Inmunodeficiencias primarias en niños gravemente enfermos: a propósito de 3 casos clínicos

### Primary immunodeficiencies in seriously ill children: Report of 3 clinical cases

Leticia Yañez<sup>a</sup>, Pamela Lama<sup>a</sup>, Carolina Rivacoba<sup>a</sup>, Juanita Zamorano<sup>a,b</sup> y María Angélica Marinovic<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Clínica Santa María, Santiago, Chile

<sup>b</sup>Escuela de Postgrado, Universidad de Los Andes, Santiago, Chile

Recibido el 17 de julio de 2015; aceptado el 25 de julio de 2016

#### Resumen

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades congénitas causadas por alteraciones cuantitativas o funcionales de la respuesta inmunitaria. Se caracterizan por predisposición a infecciones, autoinmunidad, alergia y enfermedades linfoproliferativas. **Objetivo:** Reportar 3 casos de lactantes menores con IDP que se manifestaron como infecciones graves de curso inhabitual. **Casos clínicos:** Se presentan 3 pacientes diagnosticados como IDP en su estadía en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico. El primero corresponde a un lactante de 4 meses con neumonía multifocal extensa a quien se diagnosticó un síndrome de inmunodeficiencia combinada severa ligada a X; el segundo es un lactante de 8 meses que se manifestó como una adenitis mesentérica por *Candida lusitanae* y que correspondió a enfermedad granulomatosa crónica, y el tercero se trata de un lactante de 6 meses que se presentó con un ectima por *Pseudomona* y se diagnosticó una agammaglobulinemia ligada a X. **Conclusión:** El diagnóstico de IDP debe sospecharse en presencia de una infección de evolución arrastrada que no responde a tratamiento habitual. Se discuten los casos y se presenta una puesta al día de las patologías diagnosticadas.

#### Abstract

Primary immunodeficiency diseases (PID) are congenital disorders secondary to an impaired immune response. Infections, autoimmune disorders, atopy, and lymphoproliferative syndromes are commonly associated with this disorder. **Objective:** To present and discuss 3 infants diagnosed with PID. **Clinical cases:** The cases are presented of three patients with PID diagnosed during their first admission to a Paediatric Intensive Critical Care Unit. The first patient, a 4-month-old infant affected by a severe pneumonia, and was diagnosed as a Severe Combined Immunodeficiency Disease. The second patient was an 8-month-old infant with *Candida lusitanae* mesenteric adenitis, and diagnosed with a Chronic Granulomatous Disease. The last patient, a 6-month-old infant presented with ecthyma gangrenosum and X-linked agammaglobulinaemia. **Conclusion:** PID should be suspected when an infectious disease does not respond to the appropriate therapy within the expected period. An update of each disease is presented.

#### Palabras clave:

Inmunodeficiencias primarias; Niños; Cuidados intensivos; Respuesta inmune.

#### Keywords:

Primary immunodeficiencies; Children; Critical care; Immune response.

Correspondencia:

Leticia Yañez

lyanez@clinicasantamaria.cl

## Introducción

La inmunidad celular se altera de forma importante en pacientes críticamente enfermos. En pacientes fallecidos con falla orgánica múltiple se ha encontrado mayor depleción linfocitaria y apoptosis, una marcada supresión de la inmunidad innata en niños con influenza grave y bajos niveles de inmunoglobulina G<sup>1-3</sup>. A la vez existe un grupo de pacientes sin antecedentes de inmunosupresión que en el curso de una enfermedad grave se sospecha una inmunodeficiencia; las 3 formas de presentación más frecuentes son infecciones severas, infecciones por gérmenes atípicos u oportunistas, y mala respuesta a las terapias habituales. La interpretación de estos fenómenos es compleja y a ella se agrega el desafío para el clínico de sospechar una inmunodeficiencia primaria (IDP), que podría influir en la evolución a corto plazo, con mayor riesgo de morbimortalidad y tiempo de estadía en UCI, así como mayores costos de atención. A largo plazo, la falta de diagnóstico de una IDP influirá en el deterioro progresivo de cada sistema comprometido.

Las IDP son enfermedades congénitas causadas por alteraciones cuantitativas y/o funcionales de distintos procesos de la respuesta inmunitaria. Se caracterizan por predisposición a infecciones, tendencia a autoinmunidad, alergia y enfermedades linfoproliferativas. Desde el descubrimiento de la agammaglobulinemia por Odgeon Bruton, hace 50 años, se han descrito más de 200 IDP, y se han definido las bases moleculares de la mitad de ellas<sup>4</sup>, diagnosticándose un 60% en la edad pediátrica. Su prevalencia varía según grupos étnicos, técnicas de diagnóstico y clasificaciones utilizadas. En Noruega la tasa llega a 6,8/100.000 habitantes<sup>5</sup>, mientras que en Australia, que no incluye déficit de IgA ni de complemento, la tasa disminuye a 2,8/100.000 habitantes<sup>6</sup>.

Las IDP varían en proporciones según las distintas series, coincidiendo en que las más frecuentes son las de tipo humoral (50-60%), deficiencias combinadas (15%), deficiencias de fagocitos (10%) y deficiencias celulares y de complemento (5%)<sup>7,8</sup>. La Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID) reportó 4.765 pacientes con IDP a octubre de 2013, siendo las más frecuentes las deficiencias de anticuerpos (53,2%) (www.lasid.org). La clasificación actual fue realizada por un comité internacional de expertos, el *International Union of Immunology Societies*, que agrupó las IDP en 9 grupos<sup>9</sup> (tabla 1).

En nuestra unidad, a la mayoría de los pacientes que ingresan con infecciones graves o poco habituales les solicitamos niveles de inmunoglobulinas G, A y M, las cuales si se encuentran disminuidas o existe linfopenia persistente, se complementan con subpoblaciones linfocitarias, CD4, CD8, CD19 y *natural ki-*

*ller* (NK). Nuestro objetivo fue reportar casos de IDP celulares identificadas entre enero de 2011 y febrero de 2015. En este periodo ingresaron en nuestra unidad 2.371 pacientes.

## Caso clínico 1

Paciente de 4 meses, de sexo masculino, con antecedentes de alergia a proteína de leche de vaca (APLV) y de dermatitis micótica de cuero cabelludo. Consulta por tos y fiebre. Se diagnostica neumonía multifocal extensa y se hospitaliza en sala. Evoluciona con falla respiratoria aguda por lo que se conecta a ventilación mecánica (VM) a las 72 h. Los estudios de IgM para citomegalovirus (CMV), *Mycoplasma* y *Pneumocystis jirovecii* resultan negativos. Se decide el traslado a la UCI. En sus exámenes destaca leucocitosis de 49.000/mm<sup>3</sup>, linfopenia de 1.000/mm<sup>3</sup> y complementos C3, C4 e IgG bajos. En subpoblaciones linfocitarias destaca la ausencia de linfocitos T (LT) y linfopenia absoluta. La PCR para *P. jirovecii* en lavado broncoalveolar fue positiva. Evoluciona con SDRA grave, requiriendo 10 días de VM. La tomografía axial computarizada de tórax mostró múltiples focos de relleno alveolar, algunos en vidrio esmerilado. Se confirma inmunodeficiencia combinada severa con la ausencia del receptor gamma de interleucina 2 (IL 2 RG), correspondiente a forma grave ligada a cromosoma X (X-SCID). Se inicia gammaglobulina endovenosa (GGEV) en dosis de sustitución cada 3 semanas, profilaxis antifúngica y de *P. jirovecii*, y vigilancia periódica de virus de Epstein Barr (VEB), CMV y adenovirus. Al mes de evolución se inicia tratamiento por diseminación de vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG). El estudio para trasplante de médula ósea alogénico no reportó compatibilidad. Se ingresa a protocolo de terapia génica en el Children's Hospital Boston, la cual se realiza luego del

**Tabla 1. Clasificación de las inmunodeficiencias primarias según la *International Union of Immunology Societies* (IUIS) en 2014**

Inmunodeficiencias combinadas de células T y B
Déficit predominante de anticuerpos
Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidas
Enfermedades de disregulación inmune
Defectos del número y/o función fagocítica
Defectos en la inmunidad innata
Deficiencias del complemento
Desórdenes autoinflamatorios
Fenocopias de IDP

Fuente: Al-Herz et al<sup>9</sup>.

tratamiento de diseminación BCG. La evolución posterior es favorable. Los controles periódicos de linfocitos resultan en rangos normales bajos. Requiere GGEV mensual. Sin complicaciones infecciosas, actualmente tiene 4 años.

### Caso clínico 2

Paciente de 8 meses, de sexo masculino, con antecedentes de hipermelanosis pustulosa en periodo neonatal, comunicación interventricular pequeña y APLV. Consulta por 5 días de fiebre alta y distensión abdominal. Hemograma con  $5.800/\text{mm}^3$  de leucocitos, VHS 9 mm/h, proteína C reactiva 20 mg/l, y orina completa normal. Al examen destaca cicatriz BCG eritematosa con adenopatía axilar izquierda de 1 cm de diámetro. La PCR para virus herpes 6 resultó positiva, con el resto de los estudios bacteriológico y virológico negativos. La ecografía abdominal mostró leve hepatomegalia. Las pruebas hepáticas y el cintigrama óseo fueron normales. Los recuentos de inmunoglobulinas G, A y M resultaron bajos. Evoluciona febril, demostrándose infección urinaria por *Proteus* y *Enterococcus*, la cual es tratada con cefotaxima. Se traslada a UCI para administración de GGEV. Evoluciona con distensión abdominal y en control ecográfico se evidencia aparición de líquido ascítico y aumento de tamaño de linfonodos. Ante la sospecha de inmunodeficiencia y diseminación BCG, se decide realizar estudio anatomopatológico de adenopatía mesentérica, identificándose *Candida lusitanae*, tratada con antifúngicos por 3 semanas. Ante la imposibilidad de descartar BCG diseminada se inicia tratamiento antituberculoso. Evoluciona con sepsis severa y síndrome compartimental abdominal, necesidad de VM y fármacos vasoactivos. Con subpoblaciones linfocitarias disminuidas en número, se complementa mediante estudio de linfoproliferación y activación linfocitaria que resulta alterado. Presenta estallido respiratorio disminuido, estudio anatomopatológico ganglionar característico, concluyéndose enfermedad granulomatosa crónica (EGC). El estudio de estallido respiratorio realizado a la madre, clínicamente sana, resulta alterado. Es tratado con GGEV en forma seriada e interferón gamma. Posteriormente se lleva a cabo trasplante de cordón umbilical, complicado con anemia hemolítica autoinmune que responde a rituximab. Se mantiene en control periódico hasta la edad actual de 3 años.

### Caso clínico 3

Paciente de 6 meses, de sexo masculino, vacunado hasta los 4 meses, con cuadro de fiebre y lesiones la-

biales de 24 h de evolución. Presenta hemograma con  $5.200$  leucocitos por  $\text{mm}^3$  (1% segmentados), neutropenia severa, PCR 227 mg/l, procalcitonina 77 ug/ml, y cultivo de lesiones labiales (+) a *Pseudomonas aeruginosa*. Inicia tratamiento con ceftazidima, amikacina y cloxacilina. Los niveles de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM resultan disminuidas, recibiendo GGEV 400 mg/kg. Normalización de neutrófilos a las 48 h. Subpoblaciones linfocitarias con ausencia de linfocitos B, sugerente de agammaglobulinemia. Aparece antecedente de tío materno con agammaglobulinemia y se configura cuadro ligado a cromosoma X. La evolución es favorable, revirtiendo la sepsis. Requiere administración mensual de GGEV. No ha vuelto a presentar infecciones.

### Discusión

Nuestros casos presentaron clínica y laboratorio que hicieron sospechar una IDP. Destaca en todos la presencia de una infección de evolución arrastrada que no responde al tratamiento habitual y que obliga a buscar gérmenes oportunistas. Fue importante la medición inicial de inmunoglobulinas como método de tamizaje. En el caso 1, destacar que los síntomas relacionados con su IDP pudieron llevar, equívocamente, al diagnóstico de APLV. En el caso 2, los niveles de inmunoglobulinas debieron ser normales o altos, pero probablemente, por tratarse de lactante con infección grave en vías de prolongación su nivel estaba disminuido. El caso 3 es un ejemplo de la importancia de la anamnesis dirigida que pesquísó un familiar de sexo masculino mayor, recientemente diagnosticado de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. La evolución a mediano y largo plazo fue satisfactoria. A continuación revisaremos las características de las IDP diagnosticadas en esta serie.

#### Síndrome de inmunodeficiencia combinada severa

Es un grupo de desórdenes causados por mutaciones de diferentes genes, cruciales para el desarrollo y función de los linfocitos T y B. En algunos casos los defectos moleculares afectan solo al linfocito T, pero como el linfocito B requiere señales de la primera para producir anticuerpos, una disfunción severa de la inmunidad celular afectará la humoral. Las NK están presentes en el 50% de los síndromes de inmunodeficiencia combinada severa (SCID) brindando defensas contra infecciones virales y bacterianas. Se han definido algunos tipos de SCID basados en criterios inmunológicos y genéticos, y mutaciones en 39 genes distintos. Los defectos más comunes son mutaciones del gen codificador del receptor gamma de interleucina 2 (IL2RG), gen Janus quinasa 3 (JAK3), entre otras.

Es la forma más frecuente de IDP celular y es mortal a menos que se sustituya el sistema inmune a través de un trasplante alogénico de células hemato-poyéticas<sup>10</sup>. Según datos de cribado neonatal, su incidencia es mayor de la esperada y se estima en 1/58.000 nacidos vivos. La mayoría serían de tipo autosómico recesivo, excepto el gen IL2RG que se asocia al cromosoma X, y habría una mayor incidencia en zonas de mayor consanguinidad<sup>10-12</sup>. Generalmente se presentan precozmente con neumonitis, diarrea crónica, retraso pondoestatural, y dificultad para erradicar las infecciones. Algunos neonatos pueden presentar manifestaciones de injerto versus huésped por linfocitos T maternos, como eritrodermia o hepatitis crónica. Se describe compromiso por BCG diseminada o localizada o candidiasis persistente. Una característica clásica es el compromiso respiratorio insidioso, progresivo, con evidencia radiológica de neumonitis intersticial o hiperinsuflación. Es frecuente el aislamiento de virus respiratorios y *P. jirovecii*. Se describen características atípicas como autoinmunidad cutánea o pulmonar, linfadenopatías, hepatomegalia, citopenias sanguíneas autoinmunes y enfermedad linfoproliferativa<sup>13,14</sup>.

La detección de linfopenia es crucial, aunque un recuento normal no excluye una SCID. La medición de Ig G, A, M y E debe ser interpretada de acuerdo a la edad del niño; en caso de niveles normales, debe evaluarse la respuesta de anticuerpos contra las vacunas administradas. Frente a la sospecha de SCID debe realizarse medición de subpoblaciones linfocitarias y evaluación por inmunólogo. La ausencia o disminución severa de linfocitos T es consistente con el diagnóstico. La presencia o ausencia de linfocitos B y NK es útil en disminuir las posibles causas genéticas de SCID.

Desde 2008, en Estados Unidos se realiza cribado neonatal, a través de técnicas de reacción de polimerasa en cadena, los círculos de escisión de receptores de linfocitos T (TREC), que son trozos de ADN liberados durante el proceso de maduración. Esta técnica ha demostrado alta sensibilidad en su detección<sup>10</sup>.

La SCID es una urgencia médica cuyo diagnóstico precoz es crucial para implementar medidas para reducir el riesgo de mortalidad precoz y mejorar la calidad de vida a largo plazo. Estas precauciones incluyen profilaxis de infección por *P. jirovecii*, administración regular de inmunoglobulina G y evitar la vacunación con organismos vivos. Las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas CMV negativas e irradiadas evitan el riesgo de enfermedad injerto versus huésped. La supervivencia final depende de la reconstitución de la función inmune, que se logra con TMO y/o terapia génica en el caso de SCID ligada a cromosoma X, debido a la deficiencia de la cadena gamma común y al déficit de adenosin deaminasa<sup>15,16</sup>. Los resultados con TMO son mejores si se realizan en forma precoz<sup>17</sup>.

### Enfermedad granulomatosa crónica

Trastorno caracterizado por la instalación precoz de infecciones severas intercurrentes que inicialmente afectan barreras naturales como pulmones, ganglios y piel y, eventualmente, hígado, bazo, huesos y cerebro. El absceso hepático es el sello de la EGC. La incidencia estimada es de 1/250.000 nacidos vivos por año<sup>18</sup>. El mecanismo inmunopatológico es un defecto de actividad bactericida de los fagocitos debido a la falla en la cantidad o función de los componentes de su enzima NADPH oxidasa; por ende no genera radicales superóxido, no logrando producir el estallido respiratorio que termina con la muerte del germen fagocitado. Existen las formas ligada a X y autosómica recesiva, siendo más frecuente la primera (60%). Los patógenos encontrados en EGC son generalmente bacterias catalasa negativas como *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, y hongos como *Candida* y *Aspergillus*. El BCG de la vacuna genera efectos adversos en el 20% de los pacientes con EGC. El estudio microscópico de lesiones evidencia granulomas. Las complicaciones inflamatorias de intestino y zona perianal son frecuentes (30%) y los granulomas pulmonares pueden generar insuficiencia respiratoria en pacientes mayores.

Diversas mutaciones y genes afectados explican la heterogeneidad clínica y genética de la EGC. Su severidad se relaciona con la función residual de la NADPH oxidasa. Se evalúa con recuento de neutrófilos y prueba de estallido respiratorio que utiliza dihidrorodamina (DHR) como detector fluorescente de peróxido de hidrógeno. La DHR es altamente sensible para detectar portadores de EGC ligada al cromosoma X o la forma autosómica recesiva<sup>19</sup>. La cuantificación de inmunoglobulinas puede ser elevada debido a infecciones crónicas.

El manejo incluye profilaxis de infecciones bacterianas y fúngicas con cotrimoxazol e itraconazol y el reconocimiento precoz y manejo agresivo de infecciones graves. Estas podrían prevenirse a través de inmunomodulación con interferón gamma, con eficacia de hasta un 70%, aunque otros estudios no demuestran su utilidad a largo plazo<sup>20-23</sup>.

TMO es la única terapia demostrada que da cura definitiva a la EGC. Se ha utilizado terapia génica con resultados variables. La reconstitución liposomal de productos intermediarios del oxígeno solo ha demostrado utilidad in vitro. El promedio de supervivencia de los pacientes es de 40 años, aunque un diagnóstico temprano evita complicaciones a largo plazo<sup>24-27</sup>.

### Agammaglobulinemia ligada a X

Es una inmunodeficiencia humoral caracterizada por hipogammaglobulinemia severa y elevada susceptibilidad a las infecciones. Los registros de Estados Unidos calculan una incidencia de 1/379.000 nacidos

vivos y 1/190.000 recién nacidos hombres<sup>28</sup>. Se debe a una mutación en la tirosina kinasa (TK), cuyo gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, y que actúa como molécula promotora de la expansión de células preB y su maduración, generando déficit de linfocitos B e inmunoglobulinas. La mayoría de los pacientes se presentan con infecciones recurrentes respiratorias, entre 6 meses y 5 años, aunque algunos se detectan precozmente por antecedentes familiares. Los recién nacidos son protegidos por traspaso de IgG materna, lo que explica la aparición de infecciones después de los 3 meses.

Los gérmenes involucrados son bacterias capsuladas y ciertos virus de transmisión sanguínea, reflejando la importancia del rol de los anticuerpos en opsonización bacteriana y neutralización de virus. Se ve una alteración en la respuesta de la célula T de memoria a bacterias colonizadoras de mucosas (*Neisseria meningitidis*). Los gérmenes más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas* sp. Se describen infecciones por *P. jirovecii*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Pueden presentar infecciones crónicas por Coxsackievirus y ECHOvirus y desarrollar poliomielitis relacionada a vacuna de virus atenuado, presentándose como encefalomielitis crónica.

El sello de la agammaglobulinemia ligada a X (ALX) es la hipo o agammaglobulinemia; el 25-50% de los casos presentan neutropenia en relación con infecciones graves, que se resolverá con el manejo de la infección y administración de gammaglobulina. Es importante un diagnóstico acucioso no solo para el paciente sino para las mujeres de la familia eventualmente portadoras, cuyos hijos tendrán 50% de probabilidades de estar afectados.

Cribado neonatal: una gota de sangre que se analiza con reacción de polimerasa en cadena puede detectar una disminución de círculos de escisión de recombinación de desechos kappa de IgG (KREC), formados durante la maduración de la célula B y que no se formarían en los pacientes con mutación de TK<sup>29</sup>. La detección de mutación relevante de TK, análisis de linkage y detección de inactivación en el linfocito B del

cromosoma X alterado son técnicas disponibles para determinar la portación de ALX.

El pilar del manejo de ALX es administrar inmunoglobulina, lo cual disminuye su morbimortalidad. Niveles de IgG < 400 mg/dl se relacionarían con mayor frecuencia de neumonías<sup>30</sup>. Está contraindicado el uso de vacunas con gérmenes atenuados. A pesar de la falta de producción de anticuerpos, estarían indicadas las vacunas de organismos muertos porque la respuesta mediada por linfocitos B puede generar algún grado de protección.

Es importante la educación a los padres en evitar el contacto con infecciones contagiosas, en lavarse las manos y en solo consumir agua potable. Es necesario monitorizar la función pulmonar, debido a una probable evolución hacia daño pulmonar crónico.

En resumen, la frecuencia de IDP en unidades críticas creemos que podría ser mayor y es necesario tenerlas presentes porque podríamos influir en su sobrevivencia y calidad de vida a largo plazo, al impedir el deterioro de los órganos comprometidos, lo que incidirá en su morbimortalidad.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Referencias

- Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis induced apoptosis causes progressive profound depletion of LB and CD4 in humans. *J Immunol.* 2001;166:6952-3.
- Hall MW, Geyer SM, Guo CY, et al., Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network PICFlu Study Investigators. Innate immune function and mortality in critically ill children with influenza: A multicenter study. *Crit Care Med.* 2013;41:224-36.
- Rehman S, Bytnar DJW. Hypogammaglobulinemia in pediatric ICU patients. *J Intensive Care Med.* 2003;18:261-4.
- Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, et al. Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Med.* 2008;264:115-27.
- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol.* 2000;20:477-85.
- Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, et al. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:415-23.
- Martín-Nalda A, Soler-Palacín P, Español Borén T, et al. Espectro de las



- inmunodeficiencias primarias en un hospital de tercer nivel en un periodo de 10 años. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:74-83.
8. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID1 Registry. *J Clin Immunol*. 2007;27:101-8.
  9. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:2-33.
  10. Kwan A, Roshini A, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312:729-38.
  11. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: Results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:140-50.
  12. Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:597-604.
  13. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2011;141: 73-82.
  14. Roifman CM, Somech R, Kavadas F, et al. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130: 177-83.
  15. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, et al. How I treat ADA deficiency. *Blood*. 2009;114:3524-32.
  16. Angulo I, Vadas O, Garcon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013;342:866-71.
  17. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:602-10.
  18. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:155-69.
  19. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:3-10.
  20. Ezekowitz RA, Dinauer MC, Jaffe HS, et al. Partial correction of the phagocyte defect in patients with X-linked chronic granulomatous disease by subcutaneous interferon gamma. *N Engl J Med*. 1988;319:146-51.
  21. Condino-Neto A, Newburger PE. Interferon-gamma improves splicing efficiency of CYBB gene transcripts in an interferon- responsive variant of chronic granulomatous disease due to a splice site consensus region mutation. *Blood*. 2000;95:3548-54.
  22. Marciano BE, Wesley R, de Carlo ES, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2004;39:692-9.
  23. Martire B, Rondelli R, Soresina A, et al. Clinical features, long term follow up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: An Italian multicenter study. *Clin Immunol*. 2008;126:155-64.
  24. Ahlin A, Fugelang J, de Boer M, et al. Chronic granulomatous disease-haematopoietic stem cell transplantation versus conventional treatment. *Acta Paediatr*. 2013;102:1087-94.
  25. Colle T, Pearce MS, Cant AJ, et al. Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1150-5.
  26. Ott MG, Seger R, Stein S, et al. Advances in the treatment of chronic granulomatous disease by gene therapy. *Curr Gene Ther*. 2007;7:155-61.
  27. Nienhuis AW. Development of gene therapy for blood disorders: An update. *Blood*. 2013;122:1556-64.
  28. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. Xlinked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:193-202.
  29. Borte S, von Döbeln U, Fasth A, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency using high-throughput real time PCR. *Blood*. 2012;119:2552-5.
  30. Quinti I, Soresina A, Guerra A, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: Results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol*. 2011;31:315-22.