

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Caso para la educación médica: Paciente de 3 años con  
infecciones recurrentes**

**Presentación de caso clínico para Educación Médica**

**María Alejandra Mendoza Domínguez**

**Medicina**

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 16 de noviembre de 2015

Universidad San Francisco de Quito USFQ

**COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Caso para la educación médica: Paciente de 3 años con  
infecciones recurrentes**

**María Alejandra Mendoza Domínguez**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Alberto Pedroza, Ph.D.

Firma del profesor

---

Quito, 16 de noviembre de 2015

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: María Alejandra Mendoza Domínguez

Código: 104740

Cédula de Identidad: 1717578759

Lugar y fecha: Quito, 16 de noviembre de 2015

## RESUMEN

La presencia de infecciones a repetición en la población pediátrica es un aspecto que debe ser estudiado detalladamente a nivel de atención primaria y de especialización. El 10% de los niños que presenten infecciones a repetición va a presentar algún tipo de Inmunodeficiencia Primaria (Stiehm, 2014). Por lo tanto es importante poder preparar al personal médico sobre la importancia de conocer sobre estas enfermedades. A nivel de Latinoamérica, y mucho más en Ecuador, el estudio de las Inmunodeficiencias Primarias es muy limitado tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. En Ecuador no existe una base de datos de las Inmunodeficiencias Primarias, por lo tanto es difícil valorar la prevalencia de estas en el país y mucho más hacer un seguimiento adecuado en estos pacientes. El presente trabajo muestra un caso de un paciente de 3 años que acude a un hospital con infecciones a repetición y trombocitopenia y que llevó dos años sin un diagnóstico adecuado hasta obtener el diagnóstico final de Wiskott Aldrich. En base a este caso se hará una revisión de la literatura médica disponible sobre las Inmunodeficiencias Primarias y el Síndrome de Wiskott Aldrich. Se resumirá toda la información en una presentación interactiva con el fin de capturar el interés del lector y facilitar su aprendizaje.

*Palabras Clave:* Inmunodeficiencia Primaria, Wiskott Aldrich, Infecciones recurrentes, trombocitopenia, LAGID

## ABSTRACT

A history of recurrent infections in the pediatric population is something that should be carefully studied in primary care and in higher medical levels. 10% of the children who have recurrent infections is going to have any kind of Primary Immunodeficiency (Stiehm, 2014). Therefore, it is vital to train the health care professionals about the importance of studying these diseases. In Latin America, especially in Ecuador, there are limited studies about Primary Immunodeficiencies diagnosis and treatment. In Ecuador there is no database about Primary Immunodeficiencies, so it is difficult to know the prevalence of these diseases in the country and it is even harder to make a correct follow up in these patients. This is a case report of a 3 years old patient who is admitted to the hospital with a history of recurrent infections and thrombocytopenia and who did not have a diagnosis for two years until he was diagnosed with Wiskott Aldrich Syndrome. Using this case as an example we present a review about the available literature of Primary Immunodeficiencies and Wiskott Aldrich. The information will be summarized in an interactive presentation to capture the reader's interest and make his or her learning easier.

*Key Words:* Primary Immunodeficiency, Wiskott Aldrich, recurrent infections, thrombocytopenia, LAGID

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA</b> .....	9
<b>Objetivos de aprendizaje</b> .....	9
<b>Presentación del caso clínico</b> .....	9
<b>ANÁLISIS CLÍNICO</b> .....	18
<b>Infecciones recurrentes en niños</b> .....	18
<b>Inmunodeficiencias primarias</b> .....	22
<b>Wiskott – Aldrich</b> .....	31
<b>Discusión</b> .....	38
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	40
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	42
<b>ANEXOS</b> .....	44

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Organismos asociados a diferentes inmunodeficiencias primarias.....	27
Tabla 2. Asociación entre diferentes tipos de mutación WASP y fenotipo.....	32
Tabla 3. Criterios Diagnósticos Wiskott-Aldrich.....	36

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tomografía de Cráneo.....	15
Figura 2. Resonancia Magnética pre-tratamiento.....	16
Figura 3. Resonancia Magnética de control.....	16
Figura 4. Clasificación de inmunodeficiencias Primarias.....	23

## CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA

### Objetivos de aprendizaje

1. Identificar datos clínicos cardinales de una inmunodeficiencia primaria
2. Recalcar la importancia de identificar una inmunodeficiencia primaria a tiempo
3. Educar sobre las diferentes inmunodeficiencias primarias y su diagnóstico
4. Conocer la epidemiología, fisiopatología y cuadro clínico de la enfermedad de Wiskott Aldrich
5. Abordar el manejo inicial de la enfermedad de Wiskott Aldrich
6. Establecer las bases del diagnóstico de la enfermedad de Wiskott Aldrich
7. Resaltar la importancia del trasplante de médula ósea como terapia curativa de esta enfermedad
8. Informar sobre el subdiagnóstico de las Inmunodeficiencias Primarias en Ecuador

### Presentación del caso clínico

Se trata de un paciente de 3 años 4 meses de edad, de sexo masculino, que acude a la emergencia por presentar sangrado nasal de fosa nasal izquierda acompañado de alza térmica y tos nocturna productiva de dos días de evolución. El sangrado es de difícil manejo a pesar de que madre coloca tapón nasal con Ácido Tranexámico. Acuden a Emergencias de un Hospital pediátrico de tercer nivel y es ingresado.

### HISTORIA CLÍNICA PEDIÁTRICA

Antecedentes familiares:

Madre 36 años, tipo de sangre O RH positivo, sin antecedentes personales y familiares de importancia. Gestas 3, partos 3. Hermanos sin patología aparente.

Padre de 38 años de edad, A RH positivo, sin antecedentes personales y familiares de importancia.

Antecedentes prenatales: se realiza todos los controles prenatales recomendados por Ministerio de Salud los cuales están normales, embarazo cursa sin complicaciones, toma vitaminas prenatales. Recibe vacuna antitetánica.

Antecedentes natales: producto de segunda gesta, nace a las 40 semanas de edad gestacional por parto cefalovaginal sin complicaciones. Madre refiere llanto inmediato al nacimiento; no recuerda datos antropométricos pero menciona que fueron dentro de rango normal.

Antecedentes postnatales: desarrollo psicomotriz adecuado para la edad. Seno materno exclusivo hasta los 6 meses, posteriormente ablactación con frutas, coladas y papillas; a los 10 meses se integra a dieta familiar.

Vacunas: madre refiere que el paciente refiere tener todas las vacunas de acuerdo al calendario del Ministerio de Salud Pública, no refiere alguna complicación con las vacunas.

Entre los antecedentes personales patológicos del niño están:

8 meses: hospitalización por neumonía (germen no determinado)

1 año 3 meses: dermatitis tratada con corticoesteroide tópico

1 año 8 meses: celulitis pierna derecha

1 año 9 meses: absceso región glútea derecha + celulitis de la misma zona

2 años 5 meses: ingreso por epistaxis de difícil control

2 años 6 meses: síndrome febril en estudio + enfermedad diarreica aguda

2 años 7 meses: ingreso por epistaxis de difícil control

2 años 11 meses: dermatitis mano derecha y pie izquierdo

3 años: sinusitis

3 años 1 mes: neumonía (germen no determinado)

3 años 3 meses: neumonía (germen no determinado)

3 años 4 meses: neumonía (germen no determinado)

3 años 9 meses: diagnóstico de aplasia medular

Medicamentos: debido al diagnóstico de aplasia medular el paciente toma ciclosporina y prednisona diariamente.

En el examen físico:

Paciente despierto, activo, hidratado, afebril. En examen cardiopulmonar se encuentra leves retracciones subcostales, sibilancias y crepitantes bilaterales. En auscultación cardíaca, taquicardia no se auscultan soplos. Abdomen, suave, depresible, no visceromegalias, no doloroso a la palpación, ruidos hidroaéreos conservados. Examen neurológico normal, Glasgow 15/15.

Peso: 11,9 Kg (percentil 3th, Z -2)

Talla: 86 cm (percentil <3th, Z -3)

Frecuencia cardíaca: 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 30 respiraciones por minuto. Presión arterial 90/60, Saturación a FiO2 21%: 92%.

Dentro de los laboratorios de ingreso se encuentra:

Leucocitos: 3.730

Monocitos: 770 – 20.64%

Neutrófilos: 1300 – 34.94%

Eosinófilos: 70 – 1.9%

Linfocitos: 1560 – 41.84%

Basófilos 30 – 0.8%

Hemoglobina: 6.02 g/dL

Volumen corpuscular medio: 78.82 fl

Hematocrito: 21.22%

Plaquetas: 9000

TP: 11.0 segundos INR 0.95

TTP: 26

Glucosa: 18 mg/dL

TGO: 29 U/L

TGP: 13 U/L

Proteínas totales: 7.0 g/dL

En la rx de tórax se encuentra discreto infiltrado bronconeumónico paracardíaco

Se le hospitaliza al paciente con diagnóstico neumonía para manejo antibiótico y estudios complementarios.

Inmunoglobulinas:

IgA: 1912 g/L

IgG: 19970 g/L

IgE: 705 IU/mL

IgM: 0.797

Linfocitos T CD4+: 220 C/UL – 23.73%

Linfocitos T CD8+: 526 cel

Relación CD4+/CD8+: 0.42

Complemento C4: 20.1

Anticuerpos anti-Histoplasma: negativo

HBsAg: 0.70    HBsAb IgG: 13.6

Toxoplasma: IgG 9.13    IgM 0.64

CMV: IgG 1.26 IgM 0.21

Rubeola: IgG 1.44    IgM 0.39

Herpes: IgG 4.48    IgM 0.40

VIH: no reactivo

Mielocultivo: negativo

Inmunofenotipo médula ósea: no compatible con LLA

Se realiza una interconsulta al equipo de inmunología los cuales sospechan una inmunodeficiencia primaria. Se realiza citometría de flujo donde se reporta déficit de células B y células Natural Killer por lo que se sugiere estudio de HLA.

En dicho estudio se obtiene un resultado positivo descartando la hipótesis de linfocito desnudo. Al tener dificultad diagnóstica se envía DNA de paciente para realización de exoma, en el cual se encuentra una mutación en la proteína WASP.

Se diagnostica al paciente con enfermedad de Wiskott Aldrich a través de un análisis de Secuenciación exómica y confirmación por metodología de Sanger. Se determinó que la variante más probablemente asociada es NM\_000377:exon2:c.G208A:p.G70R; esta mutación es un cambio de la Glicina en la posición 70 por una Arginina en el gen WAS. Se confirmó con el método de Sanger que es el gold standard para análisis genético, esta mutación es asociada a síndrome de Wiskott Aldrich en pacientes asiáticos (1, 2). De acuerdo al estudio la madre no presenta la mutación por lo que es muy probable que se trate de una mutación *de novo*; al ser una enfermedad ligada al cromosoma X no se ve la necesidad de realizar un análisis genético en la familia materna, sin embargo, no se descarta una recurrencia de la mutación en hijos varones de la misma madre.

Se maneja al paciente con antibióticos y se lo envía a la casa para continuar con antibioticoterapia, prednisona y control por consulta externa.

Luego de 1 mes reingresa al hospital por trauma craneoencefálico, en imagen de ingreso se observa hemorragia subaracnoidea en cisternas, se ingresa al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos por 4 días, en TC de cráneo de control se evidencia resolución de hemorragia subaracnoidea por lo que no es beneficiario de neurocirugía.

En los exámenes se encuentra

**Biometría Hemática:**

Leucocitos: 9200, Neutrófilos 3000, Cayados 4%,

Hemoglobina 8.4, Hematocrito 27.7

Plaquetas 12000 – Volumen Corpuscular plaquetario 7 fl

TP 13.9; TTP: 36.4; INR: 1.22

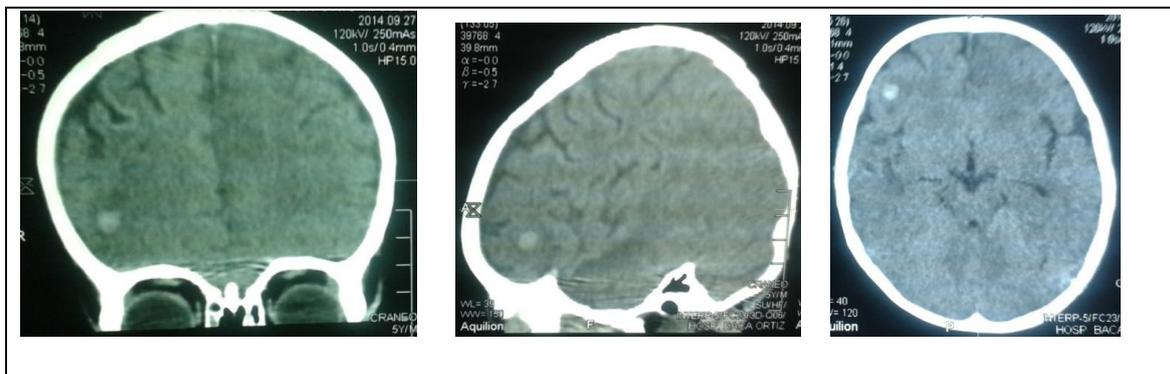
Glucosa 136; Urea 32; Creatinina 0.4

Sodio: 130, Potasio 4, Cloro 100, Calcio 8.9

Procalcitonina 1.28

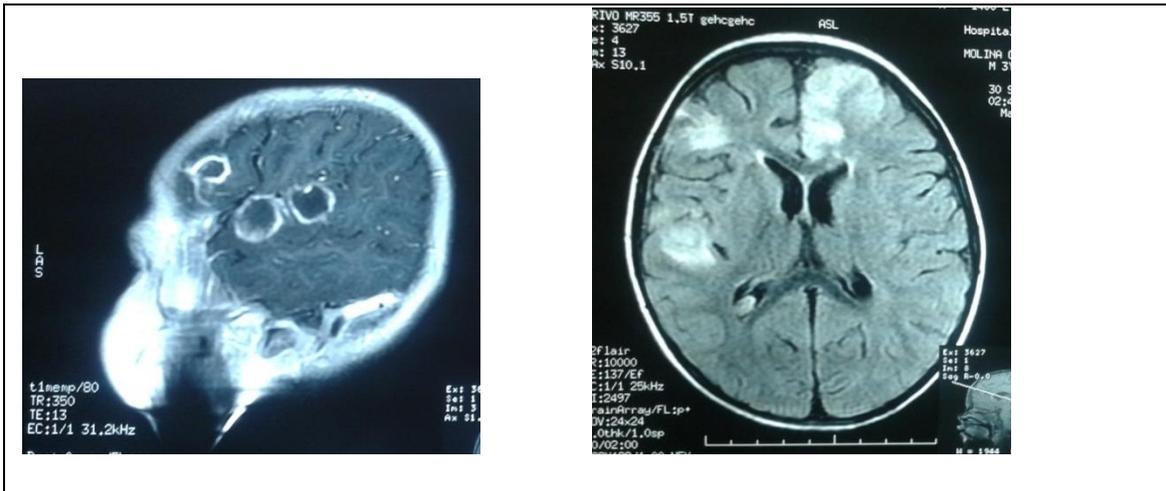
Hemocultivo: Staphylococcus Coagulasa negativo

Días después paciente presenta afasia y monoparesia crural derecha, en TC de cráneo de control se observa dos imágenes hiperdensas fronto parietal derecha (figura 1)



**Figura 1:** Imagen de Tomografía cráneo

Se realiza resonancia magnética donde reportan lesiones rodeadas de edema realzan en forma anular con contraste de gadolinio, de apariencia quística con bordes engrosados de contenido mucinoso (figura 2).



**Figura 2:** Resonancia Magnética de cráneo

Se realiza nuevamente resonancia de control (figura 3) donde se demuestra varias lesiones supratentoriales parenquimatosas, una frontal izquierda cortical, giriforme, parasagital que capta medio de contraste. Otras lesiones redondeadas de señales heterogéneas en T1 y T2, discreto halo de edema que se proyectan a nivel de la circunvolución superior de aspecto anterior, sin restricción en la difusión captan el medio de contraste en forma anular, siendo estas últimas con comportamiento inflamatorio.



**Figura 3:** Resonancia Magnética de Cráneo

Con este estudio Neurología discute el caso donde señalan que el diagnóstico diferencia es procesos ocupativos tumorales, abscesos cerebrales y hemorragia intraparenquimatosa en resolución.

Se inicia protocolo antibiótico para absceso cerebral por 7 semanas que consiste en Penicilina Cristalina de un millón IV, Metronidazol 150mg IV y Vancomicina 200mg IV.

Se realiza espectroscopía donde se evidencia en la región temporal derecha signos de desdoblamiento neuronal por depresión importante del pico del marcador neuronal NAA correspondiente, presencia de lactato y lípidos en relación a necrosis, prominencia de pico de Colina. En las lesiones frontales se evidencia similares hallazgos en el estudio multivoxel. Dichos hallazgos sugieren posibilidad de procesos inflamatorios como siembras a distancias de sitio primario.

Luego de manejo antibiótico intravenoso y estabilización del paciente se decide el alta con medicación que incluye prednisona, ácido tranexámico y posterior control por consulta externa.

Luego de ese ingreso se reporta 3 ingresos más por epistaxis de difícil manejo, en un ingreso posterior se reporta caída de propia altura con impacto en la región frontal sin pérdida de la conciencia. Ingresó con diagnóstico de hematoma subgaleal, además madre refiere que luego de agresión física con correa por parte del padre presenta equimosis y hematoma en hemiabdomen derecho. Dentro de los laboratorios se evidencia microtrombocitopenia además de anemia, resto de fórmula dentro de parámetros normales.

En el servicio donde está internado se está tratando de iniciar el proceso de trasplante de células hematopoiéticas.

## **ANÁLISIS CLÍNICO**

### **Infecciones recurrentes en niños**

La presencia de infecciones recurrentes es una situación a la que se debe poner especial atención desde los primeros niveles de atención médica. Aunque la mayoría de ocasiones cuando los niños tienen infecciones a repetición son pacientes con inmunidad normal es importante rescatar a los niños que pueden presentar alguna inmunodeficiencia primaria de base ya que el diagnóstico temprano, y por lo tanto, el pronto tratamiento serán cruciales para la sobrevivencia del paciente.

Para reconocer infecciones recurrentes es importante conocer los límites normales dentro de niños saludables. El niño promedio presenta de cuatro a ocho infecciones respiratorias por año (Gruber, 2008) sin embargo, el número presentado depende de varios factores, especialmente ambientales y socioeconómicos. Esto es muy aplicable a nuestro país donde existen zonas, como las rurales, donde los niños son expuestos a gran número de patógenos desde el nacimiento y por lo tanto es más probable que puedan desarrollar más número de infecciones durante la infancia a diferencia de niños criados en la ciudad; el acceso a un tratamiento a tiempo también puede influir dentro de esta estadística y mucho más cuando se trata de familias de escasos recursos. A pesar de esta situación se debe considerar dentro de una cautelosa historia clínica pediátrica los diferentes aspectos a valorar tales como el crecimiento y el desarrollo psicomotriz que generalmente no están afectados en niños con inmunidad adecuada. Es por ello que la historia clínica debe ser realizada de manera exhaustiva desde los antecedentes familiares, prenatales y postnatales para poder identificar factores de riesgo así como información extra que aporte a un diagnóstico claro.

Además del número de infecciones es importante también valorar la severidad de las infecciones, si presentan complicaciones e incluso si responden adecuadamente a antibióticos.

La definición de infecciones recurrentes consiste en:

- Dos o más infecciones severas en un año, donde severas se refiere a la necesidad de antibióticos intravenosos, hospitalización, patógenos inusuales, complicaciones inusuales tales como abscesos y alteraciones de laboratorio persistentes.
- Tres o más infecciones respiratorias en un año
- Necesidad de antibióticos por al menos dos meses por año

Bush et al planteó el siguiente acrónimo como nemotecnia: SPUR (Severe, Persistent, Unusual, Recurrent) es decir infecciones severas, persistentes, recurrentes y que presenten organismos inusuales (Bush, 2009). A todo esto siempre es importante la valoración de la historia familiar, se debe consultar a los padres sobre muertes tempranas o inexplicadas en niños de la familia, niños que tengan igualmente infecciones recurrentes e incluso enfermedades multisistémicas.

Las causas para infecciones recurrentes pueden ser varias tales como enfermedad atópica, enfermedades crónicas y las inmunodeficiencias primarias.

Generalmente los niños sanos que presentan infecciones a repetición van a tener un desarrollo y crecimiento dentro de los parámetros adecuados, además ellos van a

responder a los tratamientos y no van a tener complicaciones graves luego de las infecciones.

En el caso de los niños con enfermedad atópica, aproximadamente el 30% de los niños con infecciones recurrentes van a presentar esta patología (Stiehm, 2014). Las enfermedades asociadas con esta condición son la rinitis alérgica así como el asma, por lo tanto los niños generalmente van a responder bien a medicamentos que traten esta condición. Además estos niños van a desarrollar infecciones más del tracto respiratorio alto tales como otitis media, rinitis y sinusitis, además generalmente un tipo de infección recurre en el niño con Atopia. En este grupo de pacientes es importante reconocer en el examen físico signos relacionados con Atopia así como datos de laboratorio. Sin embargo, es importante recordar que el hecho de que el niño presente esta condición atopia no necesariamente descarta que tenga alguna inmunodeficiencia. Por ejemplo, en el caso de Wiskott Aldrich, los niños presentan eccema que muchas veces puede ser confundido como un signo de Atopia (MacGinnitie, 2011)

Otra opción diagnóstica en el grupo de pacientes en estudio es alguna patología crónica; el 10% de niños con infecciones recurrentes va a presentar alguna enfermedad crónica (Stiehm, 2014). Generalmente estos niños van a presentar problemas para el desarrollo así como signos guías para alguna enfermedad. Las enfermedades crónicas más diagnosticadas son la fibrosis quística, patologías cardíacas y reflujo gastroesofágico (Stiehm, 2014).

Otra opción diagnóstica es las Inmunodeficiencias Primarias, aproximadamente el 10% de los niños con infecciones a repetición van a presentar una inmunodeficiencia (Stiehm, 2014). Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades generalmente hereditarias

y que se presentan durante los primeros años de vida (Bush, 2009) mientras que las secundarias se pueden presentar luego de la infancia, sin embargo, ambas aumentan el riesgo de enfermedades autoinmunes y neoplasias (Stiehm, 2014) por lo tanto es importante su diagnóstico temprano. En el caso de las inmunodeficiencias secundarias las causas más comunes son HIV e infección (Woroniecka, 2000).

Algunos autores han colaborado para realizar una serie de criterios de tamizaje para poder identificar los pacientes en riesgo de alguna inmunodeficiencia ya sea primaria o secundaria

Características para sospechar una inmunodeficiencia primaria o secundaria (Bonilla, 2005; Slatter, 2008)

- Seis o más infecciones en 12 meses
- Dos o más infección de senos paranasales o neumonías en un año
- Dos o más episodios de sepsis o meningitis
- Necesidad de antibióticos intravenosos o de hospitalización para el manejo
- Disminución del crecimiento o ganancia de peso
- Candidiasis oral o superficial
- Abscesos en tejidos u órganos
- Infecciones con organismos oportunistas
- Complicaciones con vacunas vivas: polio oral, sarampión, varicela, BCG
- Historia familiar de inmunodeficiencias o muerte temprano sin explicación
- Autoinmunidad inexplicada
- Linfopenia en infancia

La fundación Jeffrey Modell ha creado una lista de signos de alarma para evaluar a pacientes con posibles inmunodeficiencias y ampliar su estudio (anexo A).

## **Inmunodeficiencias primarias**

### ***Definición***

Las inmunodeficiencias primarias tienen una prevalencia aproximada de 1 en 1200 a 2000 nacidos vivos (Bonilla, 2005; Boyle, 2007).

De acuerdo a McCusker et al, se realizó un estudio para evaluar la edad más común de diagnóstico de inmunodeficiencias primarias así como la frecuencia de hospitalización antes del diagnóstico. Según sus hallazgos más del 25% de pacientes fue diagnosticado dentro del primer año y 5 años de vida, siendo esta población etaria la más susceptible al diagnóstico de estas enfermedades. La mayoría de los pacientes, más del 30%, tuvo de 2 a 5 hospitalizaciones previo al diagnóstico; es interesante recalcar que luego del diagnóstico casi el 50% de estos pacientes no tuvo ninguna hospitalización durante un período de un año, mostrando así la importancia de una diagnóstico temprano y certero (McCusker, 2011).

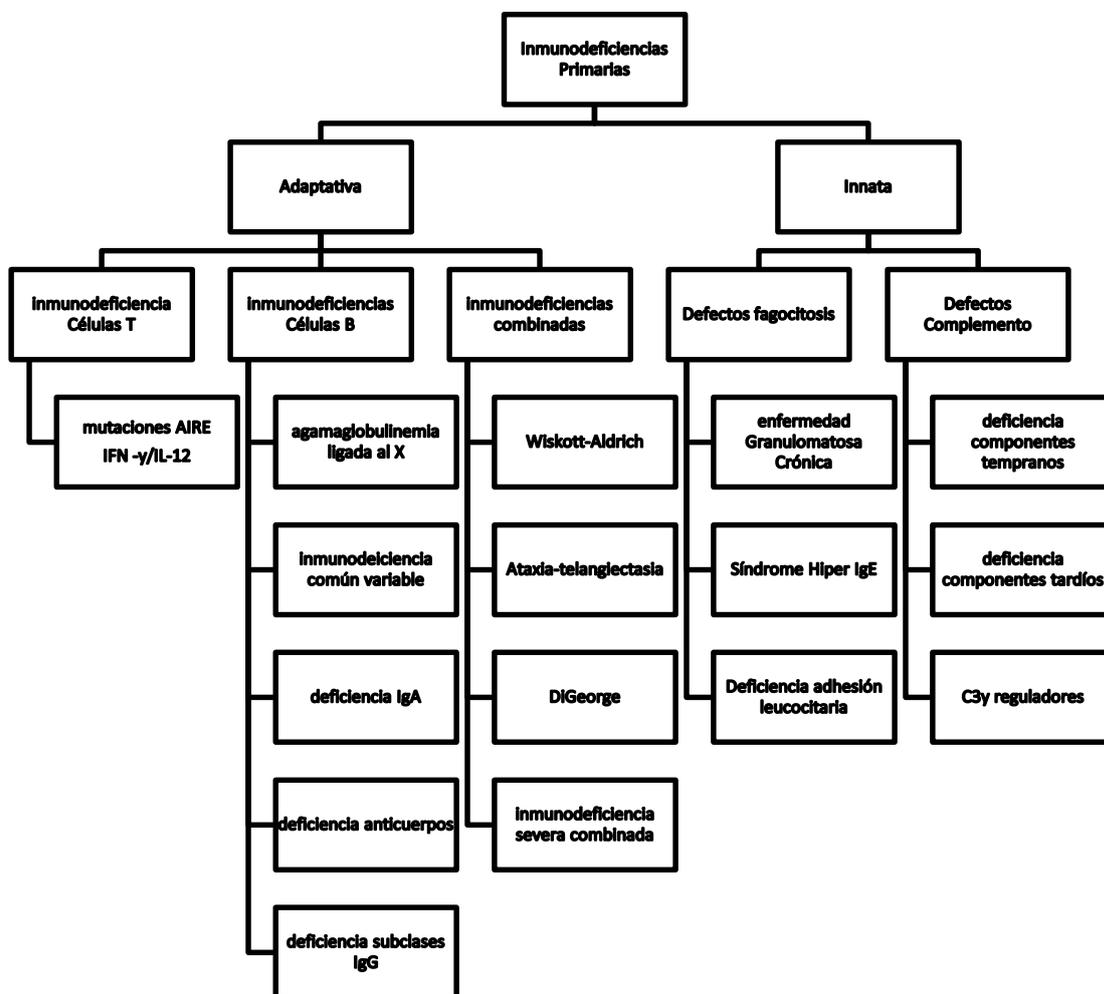
Han sido identificados más de 130 enfermedades dentro de las Inmunodeficiencias Primarias (McCusker, 2011) y se siguen descubriendo más con el tiempo. Generalmente se clasifican en defectos de:

1. Inmunidad adaptativa
  - a. Sistema humoral o células B (las más comunes) son el 50% de los casos
  - b. Sistema celular o células T
  - c. Inmunodeficiencias combinadas

## 2. Inmunidad innata

### a. Sistema complemento

### b. Sistema fagocítico (Woroniciecka, 2000)



**Figura 4:** Clasificación de inmunodeficiencias Primarias (adaptado de McCusker et. al y de la Guía de Diagnóstico y Cuidado Clínico de inmunodeficiencias Primarias)

Las alteraciones en la inmunidad adaptativa comprenden cualquier problema relacionado con células B o T. En el caso de defectos en las células T se espera también alteraciones en la producción de anticuerpos por la necesidad de que ambos sistemas estén coordinados y funcionales por lo tanto la mayoría de defectos en células T van a

llevar a problemas en células B por lo tanto a una inmunodeficiencia combinada, donde la más conocida es la inmunodeficiencia severa combinada (SCID por sus siglas en inglés) (McCusker, 2011; Notarangelo, 2010). Generalmente los pacientes con defectos en las células T van a tener linfopenia y neutropenia, sin embargo, no siempre va a haber disminución del número de estas células y es ahí donde se debe valorar su funcionalidad (McCusker, 2011).

Los defectos en las células B son los más comunes dentro de las inmunodeficiencias, el 50% de estas. Los problemas incluyen disminución de los niveles de inmunoglobulinas así como alteración de su función. Generalmente estos pacientes van a tener más riesgo de infecciones respiratorias por organismos más comunes tales como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* (McCusker, 2011), y se van a acompañar por diarrea e incluso problemas auditivos (Oliveira, 2010). Las enfermedades más representativas en este grupo son la Agamaglobulinemia ligada al X (Bruton), inmunodeficiencia común variable y deficiencia de IgA, aunque es bueno tomar en cuenta que existen más de 20 enfermedades que caben en esta categoría (McCusker, 2011).

En el caso de las inmunodeficiencias combinadas puede haber ausencia de las células T pero puede tener ausencia o presencia de células B, así como alteraciones de las células Natural Killer (NK). En estos casos los pacientes van a demostrar infecciones por organismos oportunistas, eccema, diarrea crónica y retraso en el desarrollo (Stiehm, 2014). Es importante tener en cuenta que las inmunodeficiencias combinadas también van a tener relación con autoinmunidad por los problemas en la regulación (Notarangelo, 2010).

En el caso de la inmunidad innata, como ya se conoce, es la primera línea de defensa del cuerpo a los organismos patógenos. Generalmente incluyen fagocitos, células dendríticas y los componentes del complemento. En estos pacientes se puede observar problemas para tratar las infecciones y generalmente necesitan tratamiento intravenoso u hospitalización para enfermedades que podrían ser tratadas ambulatoriamente. Es importante rescatar que en estas inmunodeficiencias van a existir infecciones piogénicas en cualquier parte del cuerpo (Notarangelo, 2010). Una de las enfermedades más representativas es la enfermedad Granulomatosa Crónica que implica una alteración en la fagocitosis celular. Dentro del complemento, menos del 1% de todas las inmunodeficiencias primarias van a presentar esta fisiopatología y generalmente van a ser similares a enfermedades autoinmunes sistémicas con infecciones por organismos encapsulados (Notarangelo, 2010).

Ya conociendo los diferentes tipos de inmunodeficiencias es importante estudiar el abordaje necesario para estos pacientes, el cual debe iniciar con una adecuada historia clínica y examen físico.

### ***Historia Clínica***

- Historia prenatal: enfermedades maternas, exposición riesgosa, medicaciones, uso de sustancias ilícitas
- Historia natal: edad gestacional, peso al nacer, presencia de ictericia, problemas respiratorios o necesidad de cuidados intensivos
- Historia postnatal: lactancia, es importante preguntar el tiempo en que se demoró en caer el cordón umbilical más de 30 días, ya que eso puede ser un signo de alteraciones en la adhesión leucocitaria (Johnston, 1989)

- Desarrollo y crecimiento: siempre se debe valorar peso, altura y perímetro cefálico en una línea de tiempo para evaluar el crecimiento.

Como en cualquier historia clínica pediátrica se debe observar el desarrollo motor, lenguaje, cognitivo, social y emocional.

- Vacunas: se debe evaluar que haya cumplido las inmunizaciones recomendadas para la edad y en especial la presencia de efectos adversos de estas especialmente de las vacunas vivas tales como polio, rotavirus, BCG; además de falla de inmunidad por ejemplo en desarrollar varicela a pesar de ser vacunado.
- Medicación: ya sean anteriores o actuales, en especial si es inmunosupresores.
- Historia de hospitalizaciones, cirugías, ausencia escolar por enfermedad
- Historia social: es muy importante conocer sobre el ambiente donde está el niño ya sea en casa o en escuela para descubrir presencia de alérgenos, exposición a animales o tóxicos.

Dentro de la anamnesis de las infecciones siempre es importante preguntar cinco cosas básicas:

1. Frecuencia
2. Duración
3. Severidad
4. Complicaciones
5. Respuesta a tratamiento

En cuanto al organismo, es muy útil averiguarlo ya que nos puede guiar a una posible impresión diagnóstica, (tabla 1) (Slatter, 2008; AlKhater, 2009)).

Inmunodeficiencias	Posibles organismos asociados
Inmunidad Celular	bacterias gram negativas, virus, protozoarios y micobacterias
Defectos células T	organismos oportunistas
Inmunidad humoral	<i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i> y gram positivos en general
Alteraciones fagocíticas	Infecciones estafilococos, Gram negativos en especial <i>Klebsiella</i> y <i>Serratia</i>
Complemento – Complejo de ataque de membrana	<i>Neisseria</i> , encapsulados

**Tabla 1:** Organismos asociados a diferentes inmunodeficiencias primarias (Slatter, 2008; AlKhater, 2009)

Además es muy importante averiguar la historia familiar de los pacientes en especial información tal como parientes con infecciones a repetición, muertes inexplicadas, malignidad especialmente a temprana edad o enfermedad autoinmune. Presencia de consanguinidad también es muy importante recabar dentro de la anamnesis (AlKhater, 2009).

Dentro del examen físico enfocado al problema se debe valorar varios signos físicos (AlKhater, 2009):

- Crecimiento adecuado para la edad de acuerdo a las curvas
- Buscar cualquier dismorfismo que pueda relacionarse a algún síndrome
- Tejido linfoide especialmente en cabeza y cuello

- Ausencia de amígdalas sugiere inmunodeficiencia severa como enfermedad de Bruton o SCID.
- Adenopatía cervical que puede estar acompañada con hepatoesplenomegalia puede estar presente en deficiencias de células T, deficiencias de IgA e incluso HIV.

Existen también diversos signos que pueden estar relacionados patologías en específico tales como presencia de eccema como en la enfermedad de Wiskott Aldrich, Hiper IgE, IPEX entre otros (Stiehm, 2014; Alkather, 2009).

En general, como en cualquier valoración médica, se debe poner especial atención buscando en el examen físico signos que nos guíen dentro de nuestra hipótesis diagnóstica.

### ***Investigación de Laboratorio***

Dentro del diagnóstico de inmunodeficiencias es muy importante la valoración con exámenes complementarios de laboratorio siempre basados en las hipótesis diagnósticas luego de una adecuada historia clínica y examen físico. Puede ser estudios generales de tamizaje y estudios más específicos.

Estudios básicos que pueden ser realizados a primer nivel incluyen (Stiehm, 2014; Alkather, 2009):

- Biometría hemática: observar conteo linfocitario, anemia, trombocitopenia

Se debe observar la presencia de linfopenia que se define como menos de 3000 células/mm<sup>3</sup> en infantes y menos de 1500 células/mm<sup>3</sup> en niños y adultos (Woroniccka, 2000).

- Electrolitos, glucosa, BUN, Creatinina y albúmina
- Elemental y microscópico de orina
- Rayos X de tórax para descartar problemas anatómicos y valorar el tamaño del timo
- Prueba de VIH

Se debe realizar también una evaluación de inmunoglobulinas (Stiehm, 2014).

En el caso de que el paciente se encuentre dentro de un proceso infeccioso se debe proceder a pruebas tales como proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, cultivos, estudios de imagen.

Si ya se sospecha de una inmunodeficiencia se puede proceder a realizar pruebas más directas, AlKhater et al (AlKhater, 2009) propone una guía de pruebas de acuerdo a la sospecha de inmunidad afectada.

- Inmunidad Humoral:
  - Niveles de inmunoglobulinas se considera el test de tamizaje para un estudio de inmunidad humoral se lo realiza junto a un estudio de albúmina urinaria para descartar pérdidas renales como causa de base (AlKhater, 2009).
  - Citometría de Flujo: se identifican las células B con anticuerpos monoclonales para marcadores de superficie CD19 y CD20

- Se recomienda evaluar anticuerpos específicos para vacunas del tétanos, H. influenzae B y neumococo cuatro semanas luego de la vacunación para valorar si hay respuesta de anticuerpos a antígenos.
- Inmunidad celular:
  - Citometría de Flujo: el marcador CD3 evalúa células T en general, CD4 en células T helper, CD8 en células T citotóxicas  
Expresión de CD11, CD18, CD15a en leucocitos para evaluar adhesión leucocitaria
  - La funcionalidad de este sistema se puede realizar por pruebas de hipersensibilidad demorada en respuesta a antígenos como a *C. albicans* y por ensayos de proliferación linfocitos a mitógenos, antígenos y células alogénicas.
- Sistema complemento
  - Ensayo complemento hemolítico total (CH50) evalúa la funcionalidad total de la vía clásica del complemento, sirve como prueba de tamizaje (Johnston, 1989)
- Sistema de fagocitosis:
  - Evalúa principalmente al número y función de neutrófilos y monocitos con citometría de flujo para evaluar el estrés oxidativo.
- Diagnostico genético

Luego de la evaluación diagnóstica se debe tener en cuenta varios puntos para el manejo del niño con infecciones recurrentes por ejemplo:

- Tratamiento pronto y agresivo de nuevas infecciones
- Antibióticos profilácticos
- Evitar vacunas con virus vivos
- Trasfusión de componentes irradiados, leucoreducidos, libre de virus (Stiehm, 2014; Alkather, 2009)

Luego del diagnóstico se procederá al tratamiento específico de cada enfermedad.

## **Wiskott – Aldrich**

### ***Definición***

En 1937, Alfred Wiskott estudió a tres hermanos que presentaron diarrea recurrente, eczema, infecciones a repetición y microtrombocitopenia; por otro lado, Robert Aldrich describió a pacientes con similares características. En ambos casos encontraron que los únicos que presentaban este fenotipo eran los hombres de la familia mostrando una herencia ligada al cromosoma X (Wiskott, 1937; Aldrich, 1954).

Con el tiempo se descubrió que todos estos hallazgos son resultados de alteraciones en la proteína WASP (Wiskott-AldrichProtein) que funciona como un regulador de la actina en el citoesqueleto de varias células hematopoiéticas y del sistema inmune (Gruber, 2008).

Las mutaciones en WAS tiene una amplia gama de fenotipos clínicos dependiendo de la mutación en el gen WAS y su efecto en la proteína, existen tres tipos: el WAS clásico, la neutropenia ligada al X y la trombocitopenia ligada al X; siendo estas últimas variantes de del WAS clásico (Bush, 2009). Cada enfermedad tiene diferente tipo de mutación lo que va alterar la expresión de la proteína WAS y por lo tanto diferente fenotipo (tabla 2).

<b>Enfermedad</b>	<b>Tipo de Mutación</b>	<b>Mutación</b>	<b>Expresión WASP</b>
<b><i>WAS clásico</i></b>	Sin sentido, deleciones más común fuera de los exones 1-3	Pérdida de la función	Ausente
<b><i>Trombocitopenia ligada al X</i></b>	Sin sentido, especialmente en exones 1-3	Pérdida de la función	Niveles bajos
<b><i>Neutropenia ligada al X</i></b>	Sin sentido en dominio VCA	Autoinhibición	Presente

**Tabla 2:** Asociación entre diferentes tipos de mutación WASP y fenotipo (Bush, 2009)

El WAS clásico, descrito en 1937, se presenta con trombocitopenia, infecciones Bacterianas, virales y micóticas recurrentes y eczema extenso. Todo esto en niños, por la herencia ligada al X (Bush, 2009).

La trombocitopenia es resultado de la falta de fosforilación en la proteínas WASP ausente durante la activación plaquetaria. Se ha mostrado que las plaquetas en pacientes WAS tienen forma y estructura irregular ya que no tienen pseudópodos y no pueden viajar fácilmente, además de tener menos gránulos y ser menos metabólicamente activos. Se presenta como sangrado en al menos el 90% de los pacientes afectados al nacimiento con situaciones tales como petequias, sangrado prolongado por el cordón umbilical; otras manifestaciones incluyen púrpura, hematemesis, epistaxis e incluso sangrado gastrointestinal e intracranea (Grottum, 1969; Baldini, 1972; Ochs, 2015).

La proteína WAS también está alterada en células del sistema inmune tales como las Natural Killer, células dendríticas, monocitos, macrófagos y neutrófilos. Los monocitos presentan menos filopodios y tienen problemas en la formación del podosoma y la polarización por lo tanto no pueden migrar adecuadamente ante el estímulo de citocinas (Bonilla, 2005). En los neutrófilos las células con mutación WASP no pueden adherirse a las superficies y no pueden organizar las integrinas en la superficie, no pueden migrar normalmente ni tampoco degranular ante los estímulos e incluso tienen disminución de la conocida explosión respiratoria (Slatter, 2008). Resultado de todas estas alteraciones los pacientes van a tener un marcado riesgo a infecciones recurrentes, que va a ir aumentando con la edad; los niños son más susceptibles a organismos como *S. pneumoniae*, *N.meningitidis* y *H. influenzae* con infecciones como otitis medias, sinusitis, colitis, neumonías, meningitis, entre otras. Las infecciones micóticas no son tan comunes en estos pacientes contando con menos del 10% de los casos donde el organismo principal es *C. albicans* (Woroniecka, 2000).

En cuanto al eczema que forma parte de la triada del WAS clásico, ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes durante los primeros meses de vida. Se plantea que es resultado de un imbalance entre la producción de citocinas de las células Th1 y Th2 (Bush, 2009).

Finalmente los pacientes también pueden desarrollar enfermedades autoinmunes en el 40 al 70% de los casos tales como vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad renal. Además de diversos procesos malignos en la niñez, de los cuales, los más comunes son linfoma células B y leucemias (Woroniecka, 2000). Este aumento del riesgo de malignidad puede estar relacionado con disminución de las células citotóxicas para eliminar a las células cancerígenas además de la disminución de la actividad de las células NK (Bush, 2009).

En cuanto a la neutropenia ligada al X, los pacientes muestran una neutropenia severa y con infecciones características de esta condición, además es importante recalcar que este grupo de pacientes tiene un riesgo especial de mielodisplasia (Bush, 2009).

La trombocitopenia ligada al X, por otro lado, es una variante leve. También presentan eccema pero de leve intensidad. Igualmente, presentan un mejor pronóstico y su riesgo de malignidad es bajo (Bush, 2009).

### **Diagnóstico**

En pacientes que presenten trombocitopenia, y mucho más si esta se acompaña con microplaquetas, es necesario una ampliación del estudio para descartar WAS.

Los hallazgos reportados en las células inmunes que pueden encontrarse son los siguientes (Bonilla, 2005):

- Alteración del conteo linfocitario
- Disminución de la respuesta quimotáctica de los neutrófilos
- Conteo plaquetario entre 20000 a 50000/mm<sup>3</sup> con volúmenes plaquetarios de 3.8 a 5.0 fL en promedio de estos pacientes.

En 1999 se estableció criterios diagnósticos para WAS, clasificándolo en definitivo, probable y posible:

<p><b>Diagnóstico Definitivo:</b> niño con menos de 70000 plaquetas/mm<sup>3</sup> (congénita), plaquetas pequeñas y al menos una de las siguientes</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutación en el gen WAS</li> <li>• Ausencia de mRNA en Northern Blot de linfocitos</li> <li>• Ausencia de proteína WAS en linfocitos</li> <li>• Primos, tíos, sobrinos maternos con microtrombocitopenia</li> </ul>
<p><b>Diagnóstico Probable:</b> niño con menos de 70000 plaquetas/mm<sup>3</sup> (congénita), plaquetas pequeñas y al menos una de las siguientes</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eccema</li> <li>• Respuesta anormal a antígenos polisacáridos</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones virales o bacterianas recurrentes</li> <li>• Enfermedad autoinmune</li> <li>• Linfoma, leucemia u otra neoplasia</li> </ul>
<p><b>Diagnóstico Posible:</b> niño con menos de 70000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, plaquetas pequeñas, o paciente esplenectomizado por trombocitopenia y al menos una de las siguientes</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eccema</li> <li>• Respuesta anormal a antígenos polisacáridos</li> <li>• Infecciones virales o bacterianas recurrentes</li> <li>• Enfermedad autoinmune</li> <li>• Linfoma, leucemia u otra neoplasia</li> </ul>

**Tabla 3:** adaptada de “Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. (Slatter, 2008)”

Para el diagnóstico confirmatorio se debe realizar una secuenciación del gen WAS, se puede combinar con citometría de flujo con anticuerpos anti-WASp.

### ***Tratamiento***

Existen varias opciones para el manejo de los pacientes con WAS.

Entre el manejo de soporte podemos usar antibióticos profilácticos, transfusión de plaquetas en episodios de sangrado, y medidas generales mencionadas anteriormente para pacientes con inmunodeficiencias primarias, sin embargo, estas medidas están recomendadas en las patologías leves como en la trombocitopenia ligada al X (Bush, 2009).

Respecto a la terapia con inmunoglobulina se debe usar cuando hay disminución de anticuerpos.

La esplenectomía se ha considerado una opción válida para manejar la trombocitopenia en específico, la desventaja es que aumenta el riesgo de infecciones por lo tanto queda a criterio del médico aceptar o no esta posibilidad (Boyle, 2007). En este caso se podría recomendar el uso de inmunoglobulinas intravenosas así como antibióticos profilácticos para disminuir el riesgo de infecciones. La esplenectomía, sin embargo, no se recomienda en pacientes que podrían ser candidatos al trasplante (Bush, 2009).

El trasplante de células hematopoiéticas es la única opción curativa para estos pacientes. Para el éxito de este procedimiento depende del donador y de la edad del paciente. Se ha obtenido mejores resultados en pacientes con donadores hermanos con HLA idéntico, aunque si se puede usar células de donadores no relacionados en pacientes menores de 5 años (Bush, 2009). La edad del paciente es muy importante, se ha encontrado que los pacientes menores a dos años tienen una significativa reducción de riesgo complicaciones post trasplante así como gran disminución del riesgo de autoinmunidad y malignidad (McCusker, 2011).

### ***Complicaciones***

Se ha relacionado a la enfermedad de Wiskott Aldrich con un aumento en la frecuencia de neoplasias así como autoinmunidad en los pacientes (Ochs, 2015).

Entre las enfermedades más comunes se ha encontrado (Thrasher, 2010):

- Citopenias relacionadas a anticuerpos, en más de un tercio de pacientes
- Vasculitis, presente incluso en un tercio de pacientes
- Artritis, hasta en un tercio de pacientes
- Colitis, en menos del 10% de pacientes
- Nefritis en menos del 5% de pacientes
- Anticuerpos anti-DNA

## **Discusión**

Para poder identificar a los pacientes con inmunodeficiencias primarias se necesita una alta sospecha diagnóstica ya que muchas veces estos casos son subdiagnosticados. En Ecuador son muy pocos los reportes sobre estos pacientes y no existe una base de datos en los que se pueda observar la prevalencia de las inmunodeficiencias primarias en el país, lo que hace urgente un llamado a los médicos, desde la atención primaria, a estar atentos a los signos básicos para poder realizar tamizaje a los niños en los que haya sospecha de inmunodeficiencia. El problema con la falta de socialización de estas enfermedades es que la mayoría de los pacientes mueren muchas veces sin un diagnóstico certero o permanecen sin tratamiento por años empeorando su pronóstico; todo esto se ve acompañado de que muchas veces no hay recursos para completar un proceso diagnóstico en estos pacientes ensombreciendo la situación.

En Latinoamérica existe el LAGID (Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases) para el reconocimiento y registro de las inmunodeficiencias primarias, está presente en 12 países, sin embargo, Ecuador no está presente. Esta asociación ha logrado crear un registro así como establecer redes de contacto con países desarrollo

para tener apoyo de laboratorios moleculares así como otros recursos para el diagnóstico de las IP.

Es importante crear un registro de estas enfermedades ya que esto permitirá tener una idea de la prevalencia de las IP, y de cada tipo de estas, así también con datos en mano se podrá estimular a los organismos encargados de agilizar los procesos en el caso de que los pacientes necesiten trasplante de células hematopoiéticas. Dentro de Latinoamérica, se ha encontrado una distribución de las IP similar a la establecida en el resto del mundo, la forma más común es la deficiencia de anticuerpos, en especial de IgA (Leiva, 2007). Sin embargo, es importante recalcar que todavía existen dificultades diagnósticas en la mayoría de estos países así como en el nuestro.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

1. Es importante poder realizar una evaluación a los pacientes pediátricos con infecciones a repetición desde los primeros niveles de atención médica ya que esto nos guiará a encontrar y diagnosticar las diversas causas de infecciones a repetición en los niños como enfermedades crónicas, Atopia o inmunodeficiencias primarias.
2. Se recomienda que los médicos de atención primaria y los pediatras incluyan en su formación el estudio de las inmunodeficiencias primarias así como su diagnóstico para disminuir la cantidad de casos subdiagnosticados en el país así como para detectar estas patologías a tiempo; es importante que conozcan al menos que pruebas básicas se deben realizar para poder hacer interconsultas adecuadas a los especialistas en esta área y con ello ahorrar tiempo en el proceso diagnóstico.
3. Se debe socializar los signos de alarma de las inmunodeficiencias primarias en todos los niveles hospitalarios para que los pacientes que cumplan esos parámetros puedan acceder a un estudio más amplio de la manera más pronta y oportuna posible.
4. Se debería crear una red a nivel hospitalario de todo el país donde se pueda recolectar los diferentes datos de los pacientes diagnosticados con IP para poder tener una prevalencia de estas enfermedades en nuestro medio, de esta manera sabremos que patologías son más comunes y por lo tanto más común encontrar y diagnosticar.
5. Estimular la especialización de profesionales de la salud en el área de inmunodeficiencias primarias así como la creación de centros de diagnóstico al

menos en la capital del País para que se convierta en un centro de referencia, y que así vengan los pacientes en los que se sospeche estas patologías.

6. Recomendar que las inmunodeficiencias sean catalogadas como enfermedades catastróficas para que los pacientes puedan acceder gratuitamente a los tratamientos propuestos por el equipo médico a cargo, ya que manejar estas patologías conlleva un alto presupuesto familiar.
7. Dar a conocer a las autoridades encargadas sobre la necesidad de protocolos de tratamiento de estos pacientes para que luego de tener un diagnóstico certero puedan acceder a los mismos, en especial para los pacientes que necesitan de trasplante de células hematopoiéticas y médula ósea. Es importante volver a recalcar la importancia de que estos tratamientos sean provistos oportunamente porque eso mejora significativamente el pronóstico.

## Referencias bibliográficas

- Aldrich, R. (1954). Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoiddermatits and bloody diarrhea. *Pediatrics*, 13, 133-139.
- AlKhater, S. (2009). Approach to the child with recurrent infections. *Journal of Family & Community Medicine*, 16(3), 77-82.
- Baldini, M.G. 1972. Nature of the platelet defect in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 201: 437– 444.
- Bonilla, G. (2005). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 94, S1-S63.
- Boyle, J. (2007). Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*, 27, 497-502.
- Bush, A. (2009). Recurrent respiratory infections. *Pediatr Clin North Am*,56(1), 67-67.
- Conley, M. (1999). Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*, 93(3), 190-7.
- Conley, M. (2009). Primary B cel immunodeficiencies: Comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol*, 27, 199-227.
- Cunningham-Rundles, C. (1989). Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 19, 22-33.
- Grottum, K.A.et al. 1969.Wiskott-Aldrich syndrome: qualitative platelet defects and short platelet survival. *Br. J. Haematol.* 17: 373–388.
- Gruber, C. (2008). History of Respiratory infections in the first 12 year among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*, 19, 505-12.
- Johnston, R. (1989). *Disorders of the complement system* (3rd ed ed., pp. 384-399). Philadelphia: WB Sanders.
- Leiva, L. (2007). Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report o the LAGID Registry. *J of Clinical Immunology*, 27(1), 101-8.
- MacGinnitie, A. (2011). Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol*, 22(7), 671-5.
- Massaad, M. (2013). Wiskott-Aldrich syndrome: A comprehensive review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1-18.

- McCusker, C. (2011). Primary Immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 7(Suppl 1), S11-S11.
- Mullen, C. (1993). Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of the Wiskott-Aldrich syndrome: Long-term follow-up of 62 cases. *Blood*, 82(10), 2961-6.
- Notarangelo, L. (2010). Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2 Suppl 2), S182-194.
- Ochs, H. (2015). Wiskott-Aldrich Syndrome. *UpToDate*.
- Oliveira, J. (2010). Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*, 125(125), S297-305.
- Park, S. (2007). A Familial Case of Wiskott-Aldrich Syndrome with a Hotspot Mutation in Exon 2 of the WAS Gene. *J Korean Med Sci*, 22, 998-1001.
- Safaei, S. (2012). Detection of Six Novel Mutations in WASP Gene in Fifteen Iranian Wiskott-Aldrich Patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 11(4), 345-348.
- Shin, C. (2012). Outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, 47, 1428-1435.
- Slatter, M. (2008). Clinical immunology review series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*, 152, 389-96.
- Stiehm, R. (2014). Approach to the child with recurrent infections. *UpToDate*.
- Sullivan, K. (1994). A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 125(6), 875-885.
- Thrasher, A. (2010). WASP: A key immunological multitasker. *Nature Reviews*, 10, 182-192.
- Wiskott, A. (1937). Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? *Monatsschr. Kinderheilkd*, 68, 212-216.
- Woroniecka, M. (2000). Office Evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am*, 47, 1211-24.

## ANEXOS

### ANEXO A: 10 SEÑALES DE PELIGRO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

# 10 Señales de Peligro de la Inmunodeficiencia Primaria

La inmunodeficiencia primaria (Primary Immunodeficiency, PI) hace que los niños y los adultos tengan infecciones que reaparecen con frecuencia y que son inusualmente difíciles de curar. 1:500 personas están afectadas por una de las inmunodeficiencias primarias conocidas. **Si usted o alguien a quien usted conoce está afectado por dos o más de las siguientes señales de peligro, hable con un médico acerca de la posible presencia de la inmunodeficiencia primaria subyacente.**

<p><b>1</b></p>  <p>Cuatro o más infecciones de oídos nuevas en un año.</p>	<p><b>2</b></p>  <p>Das o más infecciones de senos paranasales graves en un año.</p>	<p><b>3</b></p>  <p>Das meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto.</p>
<p><b>4</b></p>  <p>Das neumonías o más en un año.</p>	<p><b>5</b></p>  <p>Dificultad de un bebé o niño pequeño para aumentar de peso y crecer normalmente.</p>	<p><b>6</b></p>  <p>Atascos en órganos o abscesos cutáneos profundos recurrentes.</p>
<p><b>7</b></p>  <p>Algas persistentes en la boca o infecciones micóticas en la piel.</p>	<p><b>8</b></p>  <p>Necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones.</p>	<p><b>9</b></p>  <p>Das infecciones profundas o más, incluida la septicemia.</p>
<p><b>10</b></p>  <p>Antecedentes familiares de PI.</p>	<p>Presentado como servicio público por:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="710 1680 981 1836">  <p>Jeffrey Modell Foundation Curing PI Worldwide.</p> </div> <div data-bbox="1037 1668 1364 1825">  <p>AMAPIP Asociación Mexicana de Inmunodeficiencias Primarias Una Asociación sin fines de lucro, A.C.</p> </div> </div> <p><small>Esta señal de peligro fueron presentadas por el Comité de Asesoramiento Médico de la Fundación Jeffrey Modell. Se recomienda enfáticamente la consulta a especialistas de inmunodeficiencia primaria. Para obtener más información consulte con la Asociación Mexicana de Inmunodeficiencias Primarias (AMAPIP) en <a href="http://www.amapi.org.mx">www.amapi.org.mx</a> o <a href="mailto:amapi@amapi.org.mx">amapi@amapi.org.mx</a></small></p>	