



Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



Revisión de la literatura

Errores innatos de la inmunidad: ¿Qué debe saber y cuándo debe sospechar el otorrinolaringólogo?

Inborn errors of immunity: What should the otolaryngologist know, and when to suspect them?

Johanna Ximena Valderrama-Penagos*, Natalia Vélez-Tirado**

* Residente de Otorrinolaringología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia. ORCID: 0000-0001-8695-0522

** Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Fundación Hospital de La Misericordia, Bogotá, Colombia. ORCID: 0000-0002-2936-3679

Forma de citar: Valderrama-Penagos JX, Vélez-Tirado N Errores innatos de la inmunidad: ¿Qué debe saber y cuándo debe sospechar el otorrinolaringólogo? Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2022;50(3): 220-231. DOI.10.37076/acorl.v50i3.662

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 01 de Marzo de 2022

Evaluado: 25 de Agosto de 2022

Aceptado: 02 de Septiembre de 2022

Palabras clave (DeCS):

Enfermedades de Inmunodeficiencia
Primaria, otorrinolaringología.

RESUMEN

Introducción: Los errores innatos de la inmunidad, previamente conocidos como inmunodeficiencias primarias, son un grupo heterogéneo de patologías cuya presentación clínica incluye infecciones recurrentes, persistentes o refractarias al tratamiento en el campo de la otorrinolaringología. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura a partir de la búsqueda de documentos en PUB-MED y EMBASE. **Discusión y conclusiones:** Los pacientes con sospecha de error innato de la inmunidad requieren un diagnóstico temprano con el fin de disminuir las complicaciones a largo plazo, por lo que la valoración y el abordaje inicial desempeñan un papel fundamental en el reconocimiento de estas enfermedades.

Correspondencia:

Johanna Ximena Valderrama Penagos

Email: jxvalderrama@gmail.com

Dirección: Transversal 3 #49-00, Hospital Militar Central, servicio de Otorrinolaringología, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 3486868

ABSTRACT

Key words (MeSH):

Primary Immunodeficiency Diseases, otolaryngology, ENT.

Introduction: Inborn errors of immunity, previously known as primary immunodeficiencies, are a heterogeneous group of pathologies whose clinical presentation includes recurrent, persistent and/or refractory infections to treatment in otorhinolaryngology. *Materials and methods:* Narrative review of the literature was carried out from the search for articles in PUBMED and EMBASE. *Discussion and conclusions:* Patients with suspected inborn error of immunity require an early diagnosis to reduce long-term complications; the initial assessment and approach play a fundamental role in the recognition of these diseases.

Introducción

Los errores innatos de la inmunidad, previamente conocidos como inmunodeficiencias primarias, agrupan aproximadamente 420 patologías que, las cuales generan alteraciones en la regulación del sistema inmune, produciendo y producen un aumento de las infecciones, las enfermedades alérgicas, la autoinmunidad y la susceptibilidad al cáncer (1). Su prevalencia se calcula en 1:10.000 individuos, siendo lo más común las deficiencias de anticuerpos que tienen, con una frecuencia relativa del 55% (1). Se considera que la incidencia de los errores innatos de la inmunidad será cada vez más alta debido a una mayor comprensión de la inmunología básica, por el aumento de la sospecha por diferentes especialidades médicas, así como por la disponibilidad de las pruebas diagnósticas (1). Se estima que el 70%-98% de los pacientes con deficiencia de anticuerpos presentan presenta infecciones sinopulmonares recurrentes (2). Por lo tanto, el otorrinolaringólogo tiene un papel fundamental en la identificación temprana de pacientes con inmunodeficiencias (3).

El sistema inmunológico se divide en innato y adaptativo. La inmunidad innata hace referencia a las barreras físicas y químicas (piel, pH gastrointestinal), el complemento y las células (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, entre otros); por su parte, la inmunidad adaptativa está compuesta por la inmunidad celular (linfocitos T) y la inmunidad humoral (linfocitos B y producción de anticuerpos) (3, 5).

La inmunidad innata permite una respuesta inmediata frente a un microbio, reconoce las moléculas comunes en los diferentes gérmenes (por ejemplo, el lipopolisacárido de las bacterias gram negativas), pero también es capaz de reconocer las moléculas producidas por las células del hospedero al ser lesionadas.

En el sistema inmune adaptativo, la inmunidad celular está dada por la función de los linfocitos T, los cuales orquestan la respuesta inmunológica en varios niveles; la inmunidad celular ayuda en la defensa contra protozoos, virus, micobacterias y patógenos intracelulares (3, 4).

La inmunidad humoral, por su parte, está compuesta por las inmunoglobulinas (Ig), las cuales son proteínas que circulan en el torrente sanguíneo, ayudan en la neutralización

y opsonización favoreciendo, esto favorece la activación del complemento y de las células natural killer (NK por sus siglas en inglés). Existen varios tipos de anticuerpos, la inmunoglobulina M (IgM) es la que primero se produce tras tener contacto con un microorganismo. El proceso de cambio de isotipo permite la síntesis de otros tipos de Ig; la inmunoglobulina G (IgG) es más afín por el antígeno, genera mayor opsonización, neutralización y permite establecer memoria a largo plazo. La inmunoglobulina A (IgA) es predominante en mucosas. La inmunoglobulina E (IgE) juega desempeña un papel importante en la defensa contra las infecciones parasitarias, aunque sus niveles también se incrementan en las condiciones alérgicas (5).

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre los errores innatos de la literatura y su presentación clínica en el área de competencia de la otorrinolaringología. Para esto, se llevó a cabo una búsqueda en PUBMED y EMBASE a conveniencia con los términos MeSH: *Primary Immunodeficiency Diseases*, otolaryngology, ENT, Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria y otorrinolaringología. Además, se incluyeron guías de práctica clínica y consensos de las dos especialidades.

Discusión

¿Por qué se necesita diagnosticar los errores innatos de la inmunidad?

El diagnóstico de los errores innatos de la inmunidad es un desafío, teniendo en cuenta que son patologías raras y que generalmente se requiere un alto índice de sospecha.

El espectro de las características clínicas de una enfermedad puede tener diferentes manifestaciones y severidades, de la misma manera, que la afección de un gen puede tener diversas presentaciones clínicas. Adicionalmente, las pruebas de tamizaje no son específicas y los resultados normales no descartan la enfermedad. Las pruebas diagnósticas son altamente especializadas, de difícil acceso y requieren la interpretación por parte de un experto (6).

Las pruebas diagnósticas son altamente especializadas, de difícil acceso y requieren interpretación por parte de un experto (6).

¿Cuándo sospechar de un error innato de la inmunidad?

Todos los pacientes con infecciones de ORL (otorrinolaringología) recurrentes, persistentes y/o refractarios al tratamiento se deben estudiar para un error innato de la inmunidad (2); el diagnóstico temprano disminuye las complicaciones a largo plazo, como lo son la hipoacusia o las bronquiectasias (7,-9).

- Se definen como infecciones recurrentes en otorrinolaringología las siguientes (5, 10):
- Otitis media aguda recurrente: más de tres episodios en seis meses o cuatro en 12 meses.
- Sinusitis aguda recurrente: cuatro o más episodios de sinusitis aguda bacteriana por año, con resolución de los síntomas entre episodios.
- Rinitis infecciosa: más de cinco episodios en 12 meses.
- Faringitis / Amigdalitis: más de tres episodios en 12 meses.
- Seis o más infecciones respiratorias en 12 meses
- Una o más infecciones del tracto respiratorio superior por mes.

Es importante tener en cuenta algunos factores de riesgo para los errores innatos de la inmunidad, entre los que se incluyen: la historia familiar de inmunodeficiencia primaria, las infecciones que son anormales en un huésped inmunocompetente (*Pneumocystis jirovecii*, candidiasis oral, criptosporidiosis, etc.), las infecciones de rutina, como la otitis media aguda o la sinusitis que son, más severas de lo esperado y que requieren antibiótico intravenoso para su resolución (3, 6).

Otras banderas rojas que obligan a descartar la inmunodeficiencia son la historia personal de enfermedad autoinmune, las reacciones adversas a las vacunas (convulsiones o diarrea posvacunal luego de la vacuna), la sepsis sin identificación del foco, la presencia de infecciones severas (sepsis, meningitis, encefalitis), las infecciones cutáneas recurrentes (abscesos fríos o verrugas virales) o la dermatitis atópica refractaria al tratamiento, la diarrea crónica, la hipocalcemia, la linfopenia, las muertes en menores de cinco años, la enfermedad cardíaca congénita sobretodo, especialmente de los grandes vasos, el retraso en la caída del ónfalo (mayor de 30 días) y la presencia de anomalías en las radiografías de tórax, entre las que destacan la ausencia de timo (10).

Se han planteado diez signos de alarma para sospechar un error innato de la inmunidad, en donde la presencia de dos o más de los mismos debe aumentar la sospecha diagnóstica obligando, esto obliga al clínico a realizar pruebas complementarias y a la derivación del paciente al inmunólogo (ver **Tabla 1 y 2**) (10,13).

En el campo de otorrinolaringología se debe evaluar (1, 4, 13):

Tabla 1. Signos de alarma para sospechar de errores innatos de la inmunidad en niños

Signos de alarma de los errores innatos de la inmunidad	
1	Cuatro o más infecciones de oído en un año
2	Dos o más episodios de sinusitis en un año
3	Dos o más neumonías en un año
4	Abscesos recurrentes en órganos o abscesos cutáneos profundos
5	Aftas persistentes en la boca, estomatitis o candidiasis después del año de vida por más de dos meses.
6	Dos o más infecciones profundas, incluyendo la septicemia.
7	Dos o más meses tomando antibióticos con escasos resultados
8	Necesidad de antibióticos endovenosos para la resolución de las infecciones
9	Dificultad para ganar peso o crecer normalmente
10	Historia familiar de inmunodeficiencia primaria (errores innatos de la inmunidad)

Adaptado y modificado de: Arkwright PD, 2011 (10); Reula ES, 2019 (11); Amaya-Uribe L, 2019 (12); Garcia JM, 2010 (13).

Tabla 2. Signos de alarma para sospechar de los errores innatos de la inmunidad en adulto

Signos de alarma de los errores innatos de la inmunidad para adultos	
1	Dos o más nuevas infecciones de oído en un año.
2	Dos o más infecciones de los senos paranasales en un año, en ausencia de alergia.
3	Una neumonía por año por más de un año.
4	Diarrea crónica con pérdida de peso.
5	Infecciones virales recurrentes (resfriados, herpes, verrugas, condilomas.)
6	Necesidad recurrente de antibióticos endovenosos para el manejo de las infecciones.
7	Abscesos profundos o recurrentes de la piel u órganos internos.
8	Aftas persistentes o infecciones fúngicas en la piel o cualquier otro sitio.
9	Infección con bacterias similares a la tuberculosis, normalmente inofensivas.
10	Historia familiar de inmunodeficiencia primaria (errores innatos de la inmunidad)

Adaptado y modificado de: Arkwright PD, 2011 (10); Reula ES, 2019 (11); Amaya-Uribe L, 2019 (12); Garcia JM, 2010 (13).

Otitis media:

- Comienzo temprano < 3-4 meses de vida
- Recurrencia después del tratamiento con antibióticos
- Presencia de complicaciones, como la mastoiditis
- Asociación con infecciones invasivas
- Recurrencia después de la inserción de tubos de ventilación

- Cambio de otitis a sinusitis después de la inserción de tubos de ventilación
- Necesidad de colocación repetitiva de los tubos de ventilación
- Número de episodios de otitis que varían con la edad sugiriendo, lo que sugiere inmunodeficiencia primaria: ≥ 3 episodios/año en niños menores de 5 años; ≥ 2 episodios/año en niños ≥ 5 años.
- La presencia de tres o más episodios de sinusitis bacteriana o la aparición de sinusitis crónica.

Rinosinusitis recurrente crónica:

- Asociación con asma persistente
- Requerimiento de cirugía endoscópica funcional por infecciones fúngicas

Infecciones o presentaciones inusuales en pacientes con serología VIH (Virus de inmunodeficiencia humana) negativa:

- Micobacterias atípicas
- Tuberculosis resistente
- Histoplasmosis
- Criptococosis
- Aspergillosis
- Aspergilosis
- Blastomicosis.

Examen físico y abordaje paraclínico inicial:

Es primordial la historia clínica, el examen físico y la evaluación completa del sistema inmune. Un dato de vital importancia en el examen físico es la presencia de adenoides y amígdalas palatinas, la ausencia o hipoplasia de tejido linfoide periférico, que puede ser un signo de alteraciones de la inmunidad humoral, como la agammaglobulinemia ligada al X o la inmunodeficiencia común variable (3, 6, 13). En los pacientes con errores innatos de la inmunidad que progresan con infecciones rinosinuales, se sugiere una evaluación imagenológica y/o endoscópica de los senos paranasales, ya que muchos de ellos pueden tener manifestaciones clínicas leves que no corresponden con la severidad del compromiso infeccioso y estructural (14, 15).

La primera fase del abordaje paraclínico incluye una prueba de VIH, hemograma y medición de las IgG, IgA, IgM e IgE. Luego, si la clínica sugiere una inmunodeficiencia humoral, se deben tomar subclases de IgG y una respuesta vacunal a antígenos proteicos y polisacáridos. (9). La **tabla 3** resume las pruebas de tamizaje en laboratorio para detectar a los pacientes con un posible error innato de la inmunidad (8).

En el hemograma es importante analizar cada línea celular en valores absolutos. La neutropenia se define con un recuento total de neutrófilos menor de 1500 células por microlitro. Los valores normales de linfocitos varían con la edad del paciente, en los pacientes menores de tres meses, los recuentos menores de 3000 linfocitos sugieren una inmu-

Tabla 3. Pruebas de tamizaje para la detección de los errores innatos de la inmunidad

Possible error innato de la inmunidad	Prueba de tamizaje
Inmunidad mediada por anticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> • Cuadro hemático • Inmunoglobulinas séricas • Títulos de anticuerpos a vacunas proteicas y polisacáridas
Inmunidad mediada por células	<ul style="list-style-type: none"> • Cuadro hemático • Linfocitos T (CD3, CD4, CD8), linfocitos B (CD19, CD20), natural killer (CD16/56) • Radiografía de tórax para valorar la presencia de timo
Complemento	<ul style="list-style-type: none"> • C4 (si hay angioedema sin urticaria) • CH50
Defectos de los fagocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Cuadro hemático con diferencial • Estallido oxidativo por dihidrorodamina (DHR)
Autoinmunidad	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos antinucleares • Proteína C reactiva
Inmunidad innata	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas especializadas (consultar con un inmunólogo)

Adaptado y modificado de: Aghamohammadi A, 2008 (2).

nodeficiencia celular (16). Finalmente, es importante tener en cuenta que la eosinofilia (>150 cel/microlitro) puede sugerir atopía o vasculitis, siendo las enfermedades alérgicas mal controladas una de las principales causas de eosinofilia e infecciones rinosinuales recurrentes en pediatría (7).

La evaluación de la respuesta vacunal consiste en medir la IgG específica frente a los antígenos con los cuales el paciente ha sido inmunizado. La evaluación de la respuesta a los antígenos proteicos se realiza midiendo la presencia de IgG frente a toxoide tetánico y diftérico, sin embargo, también se puede medir el sarampión y la rubeola por la alta tasa de inmunización en la población general (16). La respuesta a los antígenos polisacáridos se puede realizar en pacientes mayores de dos años, con IgG frente a neumococo de 23 serotipos, luego se vacuna al paciente y cuatro semanas después de la vacunación se mide la producción de IgG frente a los serotipos aplicados, el valor normal depende de la edad del paciente de la persona (16).

El abordaje inicial de la inmunidad celular se realiza con una medición cuantitativa de los linfocitos, incluidos los linfocitos B (CD19, CD20), los NK (CD16/56), los linfocitos T totales (CD3), los linfocitos T helper (CD4) y los linfocitos T citotóxicos (CD8) (13, 16). El estudio funcional de los linfocitos T se realiza mediante pruebas de linfoproliferación a diferentes mitógenos.

Hay algunas patologías que son de importancia para el otorrinolaringólogo, como:

Angioedema hereditario:

Es una condición rara, autosómica y dominante, caracterizada por ataques de edema cutáneo y submucoso producto

del incremento de la permeabilidad vascular. La bradiginina es el mediador de la inflamación con deficiencia del inhibidor de C1 debido a la mutación en SERPING1, la cual regula múltiples proteasas involucradas en el complemento, la coagulación y las vías fibrinolíticas.

Se presenta como crisis de angioedema recurrente (asimétrico, no pruriginoso, desfigurante y sin fovea), sin urticaria y acompañado de síntomas abdominales que empeoran durante la pubertad. Hasta un tercio de los pacientes puede tener síntomas prodrómicos, como lo es el eritema marginatummarginado. Los episodios laríngeos corresponden a aproximadamente el 0,9% de los ataques; se sabe que más del 50% de los pacientes presentaránpresentará un episodio laríngeo a lo largo de su vida. (17).

Es clave para el diagnóstico tener niveles bajos de C4, posterior aluego de lo cual es posible medir el inhibidor de C1 cuantitativo y funcional. Se recomienda siempre tener una confirmación molecular y estudiar a la familia.

Inmunodeficiencia común variable:

Es la más común de las inmunodeficiencias primarias sintomáticas, caracterizada por hipogammaglobulinemia y deterioro de la producción de inmunoglobulinasIg específicas. Se presenta como un amplio rango de manifestaciones clínicas, cuyos criterios diagnósticos incluyen: el incremento de la susceptibilidad a la infección, las manifestaciones autoinmunes, la enfermedad granulomatosa, la linfoproliferación policlonal no explicada y la afectación de un miembro familiar con deficiencia de anticuerpos (18).

Entre los paraclínicos se incluye un marcado descenso de la IgG e IgA, con o sin disminución de la IgM, este puede presentarse con pobre respuesta vacunal y descenso de las células B de memoria. Siempre se debe tomar un estudio genético, ya que el tipo de mutación y el gen afectado permitepermiten tomar decisiones terapéuticas, sin embargo, un estudio molecular normal no descarta la presencia de la enfermedad (5, 18). Todos los pacientes deben recibir la terapia de reemplazo con inmunoglobulina Ig, ya que esta disminuye las infecciones severas y recurrentes, así como las hospitalizaciones (18).

Deficiencia específica de anticuerpos:

Es un error innato de la inmunidad relacionado con infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio y caracterizada por niveles normales de Ig, pero con disminución de la respuesta de anticuerpos a antígenos polisacáridos después de la vacunación (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b). (2, 19).

El diagnóstico puede realizarse después de cumplidos los dos años. Tiene una prevalencia estimada del 11,6 %-24% en adultos con rinosinusitis crónica; debe sospecharse en pacientes con otitis media y sinusitis recurrente.

El fenotipo clínico está determinado por la edad del paciente y la respuesta vacunal medida en estado basal y cuatro semanas después de la vacunación, dependiendo de la seve-

ridad del defecto, se puede iniciar antibiótico profiláctico o Ig en dosis sustitutiva (19).

Discinesia ciliar primaria:

Es un grupo de desórdenes heterogéneos de la motilidad ciliar, siendo en la mayoría de los casos de herencia autosómica recesiva por mutaciones en el gen RPGR. Sus manifestaciones clínicas incluyen las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior, la rinosinusitis crónica, la obstrucción nasal persistente, la hipoplasia de los senos frontal y esfenoidal, la rinorrea crónica complicada con anosmia y la otitis media. Otras características incluyen el *situs inversus*, la infertilidad y complicaciones, como las bronquiectasias (20).

El diagnóstico incluye las pruebas basadas en biopsia de la mucosa nasal o pulmonar y el análisis genético. El objetivo del tratamiento se basa en la prevención de las exacerbaciones y en detener la progresión de las complicaciones pulmonares con nebulizaciones con solución salina hipertónica y el uso de antibiótico, tanto terapéutico como profiláctico (20).

La **figura 1** resume el abordaje inicial en la sospecha de los errores innatos de la inmunidad.

Los principales errores innatos de la inmunidad que debe sospechar el otorrinolaringólogo se resumen en las **tablas 4-7**.

Conclusiones:

Los errores innatos de la inmunidad representan un grupo de patologías con incidencia ascendente, cuyas infecciones otorrinolaringológicas pueden ocurrir como manifestación inicial. La historia clínica, la identificación de los signos de alarma, el examen físico completo y la sospecha diagnóstica por parte del otorrinolaringólogo, con el abordaje paraclínico inicial correcto, logran un diagnóstico temprano, evitan las complicaciones e impactan en el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos:

Agradezco a todas las personas que apoyaron la realización con éxito de esta revisión. En particular, a la Dra. Natalia Vélez por la generosidad presentada para la consecución de esta idea y la ejecución de la misma.

Financiamiento

La presente revisión no requirió financiación.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe conflicto de interés en la realización de este artículo.

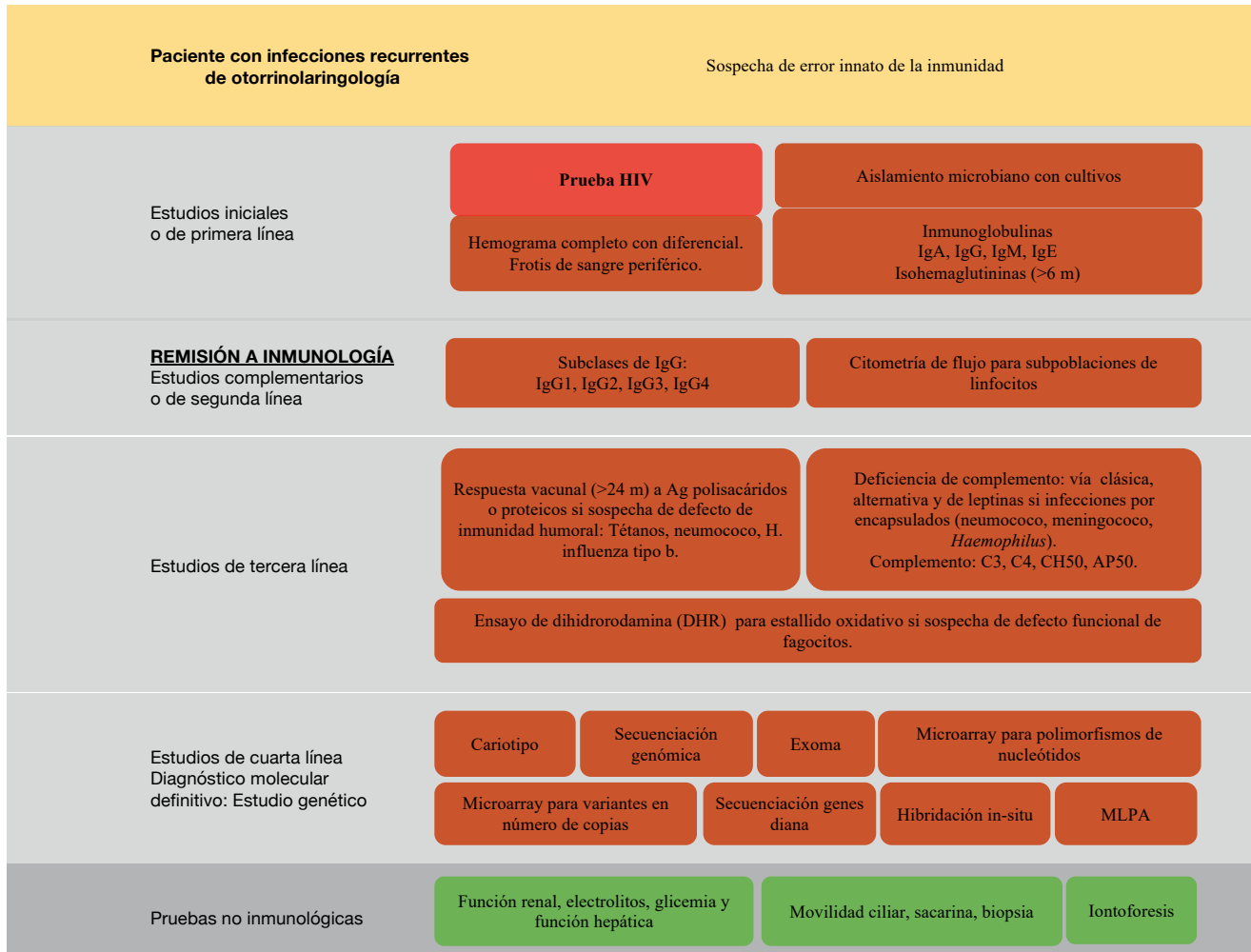


Figura 1. Abordaje inicial en la sospecha de errores innatos de la inmunidad

MLPA: Amplificación dependiente de las sondas dependiente de los ligandos múltiples.

Adaptado y modificado de Aghamohammadi A, 2008 (2); Raje N, 2015 (6); Pinto-Mariz, 2021 (9); Nayan S, 2015 (15); Costa-Carvalho BT, 2014 (16).

Tabla 4. Defectos de la inmunidad innata

Defectos de la inmunidad innata					
Mecanismo	Patología	Manifestaciones de ORL	Características generales de la enfermedad	Diagnóstico	Tratamiento
Alteración de las barreras anatómicas	Fibrosis quística	<ul style="list-style-type: none"> Bronquiectasia severa, rinosinusitis crónica y pólipos nasales Aumento de la efusión del oído medio en adultos 	<ul style="list-style-type: none"> Mutación de CFTR3 Infecciones por <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i> Fertilidad reducida, malnutrición severa, íleo y manifestaciones gastrointestinales 	<ul style="list-style-type: none"> Electrolitos en el sudor, estudio genético 	<ul style="list-style-type: none"> Rinosinusitis: solución salina, esteroides tópicos, antibióticos CEF puede ser importante
	Disquinesia ciliar primaria	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones respiratorias recurrentes, bronquiectasias, sinusitis, poliposis nasal Otitis media aguda recurrente o crónica serosa 	<ul style="list-style-type: none"> Múltiples defectos en genes aislados <i>Situs inversus</i>, dextrocardia en el síndrome de Kartagener Infertilidad en hombres y fertilidad reducida en mujeres 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografía de tórax Biopsia de la mucosa nasal o tráquea 	<ul style="list-style-type: none"> Inmunización profiláctica contra el virus de influenza, neumococo y <i>H. influenzae</i> Antibioticoterapia dirigida Puede requerir tubos de ventilación con persistencia de otorrea POP Considerar CEF (poca evidencia de eficacia)

Defectos de la función fagocítica	Deficiencia de mieloperoxidasa	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis recurrente en diabéticos • Osteomielitis de la base del cráneo por hongos 	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto de los neutrófilos, más comúnmente hereditario 	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de peroxidasa por tinción, inmunohistoquímica o citometría de flujo • <i>Immunoblotting</i> de leucocitos aislados 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis antibiótica, si se requiere
	Enfermedad granulomatosa crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatía cervical • Infecciones del oído externo y mastoides de rápida progresión • Gingivitis y úlceras aftosas • Infecciones faciales con acné severo, celulitis, ulceración y vestibulitis • Formación de granulomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples defectos genéticos en genes <i>phox</i> • La presentación depende de la expresión de NADPH funcional • Infecciones por catalasa positivos: <i>S. aureus</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Nocardia</i> y <i>Serratia marcescens</i> • Neumonía recurrente, infecciones de la piel y los tejidos blandos 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de NBT o DHR 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis con trimetoprima/ sulfametoxazol e itraconazol • Manejo de las infecciones con antibióticos de amplio espectro • Trasplante de células hematopoyéticas • Considerar la cirugía otológica • Drenaje de abscesos
	Enfermedad de Chédiak-Higashi	<ul style="list-style-type: none"> • Periodontitis severa • Infecciones recurrentes por <i>S. aureus</i>, <i>Pseudomonas</i> y estreptococo beta hemolítico 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones en gen <i>LYST</i> • Deficiencia severa de la función de los neutrófilos, alteración de la quimiotaxis, degranulación y apoptosis • Neuropatía periférica, defectos de las plaquetas y retardo mental • Albinismo ocular/ cutáneo parcial • Infiltración de los macrófagos y los linfocitos T a órganos linfoides con pancitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia • Panel genético 	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de la médula ósea
	Síndrome de hiper IgE o síndrome de Job	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones sinopulmonares recurrentes • Puente nasal ancho • Perforación del septum nasal por abscesos septales a repetición • Inclusión dental, apariencia facial característica 	<ul style="list-style-type: none"> • 50% de las mutaciones de STAT3 • Alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos y los monocitos • Eritrodermia extensa, linfoproliferación, citopenia autoinmune, eosinofilia • <i>S. aureus</i> (más común), <i>aspergillus</i> pulmonar y <i>P. jirovecii</i> • Mayor riesgo de fracturas óseas, escoliosis, hiperlaxitud y anomalías vasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • IgE elevada (> 2000 IU/mL) con eosinofilia • Producción de Acs específicos disminuidos • Panel genético 	<ul style="list-style-type: none"> • Suplencia de Ig
Defectos del complemento	Defectos de componentes del complemento: C2, C3, H, I, P	<ul style="list-style-type: none"> • Otitis media y sinusitis recurrente 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones piógenas recurrentes por encapsulados • Susceptibilidad a <i>N. meningitidis</i> y gonococo 	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de complemento CH50: vía clásica AH50: vía alternativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Usualmente timpanostomía más tubos de ventilación para el manejo de la otitis media crónica. • Antibióticos, si se requieren • Vacunación a meningococo

Acs: Anticuerpos; CEF: Cirugía endoscópica funcional; DHR: prueba de dihidrorodamina; Ig: inmunoglobulina; NBT: azul de nitrotetrazolio; POP: Postoperatorio.

Adaptado de Sikora AG, 2003 (3); De Vincentiis GC, 2009 (4); Huwyler C, 2020 (5); Pinto-Mariz F, 2021 (9); Amaya-Urbe L, 2019 (12); Nayan S, 2015 (14); Knight V, 2019 (21); Magliulo G, 2016 (22); Walkovich K, 2016 (23); Notarangelo LD, 2010 (24); Ram G, 2011 (25); Pahwa R, 2022 (26); Tangye SG, 2020 (27); Szczawinska-Poplonyk A, 2021 (28).

Tabla 5. Defectos de la inmunidad humoral

DEFECTOS DE LA INMUNIDAD HUMORAL				
Defectos de la inmunidad humoral	Manifestaciones de ORL	Características generales de la enfermedad	Diagnóstico	Tratamiento
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones recurrentes del tracto respiratorio • Otitis media recurrente 	<ul style="list-style-type: none"> • Entre los 3-6 meses posnatales; alcanza los valores normales a los 2 o 3 años • Pueden progresar asintomáticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ig disminuidas, respuesta vacunal normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Suplencia con Ig
Agammaglobulinemia ligada al X (Bruton)	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones piógenas recurrentes del tracto respiratorio superior por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>H. influenzae</i>, neumococos y otros estreptococos • Rinosinusitis y otitis media • Ausencia o hipoplasia del tejido tonsilar y adenoides 	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto en BTK • Ausencia de linfocitos B y células plasmáticas secretoras de Ig • Asintomáticos hasta los 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de las células B, disminución de Ig y neutropenia. Citometría de flujo para BTK y secuenciación genética. 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia con Ig humana, tamizaje de rutina de función pulmonar y tratamiento de las infecciones • Evitar vacunas vivas • Antibiótico profiláctico
Inmunodeficiencia común variable	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones recurrentes del tracto respiratorio • Sinusitis, susceptibilidad a la otitis media • Disfunción de la trompa de Eustaquio • Riesgo incrementado de linfoma en cuello • Adenoides y amígdalas normales 	<ul style="list-style-type: none"> • Presentación equitativa por género y formas más leves de la enfermedad • Predisposición a enfermedades autoinmunes y malignidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de CD27+, alteraciones en las células B de transición, células B normales. • Disminución de la IgG. • Disminución, de la IgA o de la IgM. • Defecto en la respuesta vacunal. 	<ul style="list-style-type: none"> • La suplencia de la Ig puede disminuir las infecciones • Considerar el drenaje transtimpánico en la otitis media
Deficiencia selectiva de IgA	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposición a las infecciones respiratorias, alergias y enfermedades autoinmunes • Rinosinusitis, otitis media, mastoiditis, amigdalitis y parotiditis 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia de anticuerpos más común con espectro clínico variable • Predisposición a las infecciones gastrointestinales, alergias y autoinmunidad • Neumonía recurrente y bronquitis 	<ul style="list-style-type: none"> • IgA baja (< 5 mg/dL) con IgM/IgG normal 	<ul style="list-style-type: none"> • El manejo con IgA heteróloga puede causar anafilaxia • Antibióticos, si se requieren
Deficiencia de las subclases de IgG	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones sinopulmonares y del tracto respiratorio superior • Otitis media, sinusitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Presentación variable • IgG total normal con defecto en alguna de las subclases (IgG2 tiene un papel importante en la respuesta a los organismos con cápsulas de polisacáridos) 	<ul style="list-style-type: none"> • IgG total normal con subclases bajas 	<ul style="list-style-type: none"> • Tubos de ventilación en pacientes con otorrea persistente • Suplencia con Ig
Síndrome de hiper IgM	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones sinopulmonares recurrentes de inicio después de los 6 meses • Infecciones periamigdalinas y de otros tejidos blandos del cuello • Hipertrofia de adenoides y amígdalas por estimulación antigénica periódica • Estomatitis crónica y úlceras orales 	<ul style="list-style-type: none"> • IgM elevada o a veces normal • Infecciones oportunistas • Pueden presentar neutropenia • Desarrollo de las enfermedades autoinmunes y malignidad 	<ul style="list-style-type: none"> • No producción de IgA, IgE e IgG, con IgM elevada. • Déficit de las células B de memoria. • Disminución en expresión o función de CD40L en las células T activas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reemplazo con inmunoglobulina Ig, antibioticoterapia profiláctica con trimetoprim - trimetoprima/ sulfametoxazol y considerar un trasplante de células hematopoyéticas.

DesordenTrastorno linfoproliferativo ligado al X	<ul style="list-style-type: none"> • Mononucleosis infecciosa diseminada 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación del gen SAP en Xq26 y BIRC4, que codifica XIAP • Triada: disgammaglobulinemia, mononucleosis fulminante y linfoma • Déficit de las células T y B 	<ul style="list-style-type: none"> • Citometría de flujo para SAP y XIAP 	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de la médula ósea
--	---	---	---	--

BTK: tirosina cinasa de Bruton; Ig: inmunoglobulina.
 Adaptado de Sikora AG, 2003 (3); De Vincentiis GC, 2009 (4); Huwyler C, 2020 (5); Pinto-Mariz F, 2021 (9); Amaya-Urbe L, 2019 (12); Nayan S, 2015 (14); Knight V, 2019 (21); Magliulo G, 2016 (22); Walkovich K, 2016 (23); Notarangelo LD, 2010 (24); Ram G, 2011 (25); Pahwa R, 2022 (26); Tangye SG, 2020 (27); Szczawinska-Poplonyk A, 2021 (28).

Defectos de la inmunidad celular				
Patología	Manifestaciones de ORL	Características generales de la enfermedad	Diagnóstico	Tratamiento
Síndrome de DiGeorge	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto en la formación de las estructuras del 3ª de la tercera y 4ª cuarta hendidura faríngea. • Orejas de implantación baja, desarrollo anormal del hélix, micrognatia, <i>filtrum</i> corto y úvula bifida. Paladar hendido, laringomalacia o atresia laríngea. • Insuficiencia velopalatina. • Aftas e infecciones fúngicas, sinusitis. • Menos común la hipoacusia neurosensorial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Delección en el cromosoma 22q11.2 Defecto • El defecto completo genera alteraciones en la inmunidad celular. • Malformaciones cardiovasculares, estenosis de la arteria pulmonar o tetralogía de Fallot, ductusconducto arterial persistente o defecto del tabique ventricular. • Infecciones frecuentes y recurrentes, atopia. Forma • La forma parcial es más común y menos severa. • Agenesia de timo y paratiroides, hipoparatiroidismo e hipotiroidismo. • Hipertelorismo, malformación renal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de las células T (< 1500 cel/µL en el período neonatal); células B normales • Disminución de la respuesta vacunal (75% de casos) • Neutropenia y disfunción de las NK • <i>Microarray</i> cromosómico 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiótico profiláctico • Suplencia de Ig • Trasplante de la médula ósea, si se requiere • En algunos casos, trasplante de timo
Candidiasis mucocutánea crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Placas blancas, aftas o queilitis angular en la cavidad oral • Disfagia por compromiso esofágico o hipofaríngeo • Otitis externa micótica, infecciones del vestíbulo nasal • Menos común la otitis media aguda y la laringitis por cándida 	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis recurrente y refractaria al tratamiento • Infecciones recurrentes de la piel, uñas, mucosas y tracto gastrointestinal • Pueden progresar con ferropenia • Las mutaciones en el gen AIRE se relacionan con enfermedad asociada con endocrinopatía 	<ul style="list-style-type: none"> • KOH y cultivos • Panel genético 	<ul style="list-style-type: none"> • Suplencia de hierro, si hay ferropenia • Antifúngicos
Defectos en la señalización de las citocinas T <i>Helper</i> -1	<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatías cervicales o abscesos por micobacterias 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones en genes para citoquinas. las citocinas • Sensibilidad a las micobacterias y pobre formación de granulomas. • Infecciones por <i>Salmonella</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Panel genético. 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia con citocinas • Administración de IFN gamma

Síndrome CHARGE	<ul style="list-style-type: none"> • Atresia de coanas y anomalías del oído • Algunas veces, hipoacusia neurosensorial y defectos del paladar • Infecciones recurrentes (otitis media, sinusitis), rinitis alérgica • La afectación de los pares craneanos puede generar trastornos de la deglución 	<ul style="list-style-type: none"> • Coloboma, defecto cardíaco, retraso del crecimiento y desarrollo, hipoplasia genital • Mutación LOF en el gen CHD7 • Atopia • Espectro clínico variable, incluye microftalmia, autismo, retraso del neurodesarrollo, atresia esofágica, anomalías de las paratiroides y endocrinopatía pituitaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia de las células T, descenso de TREC • NK y células B normales • Rara vez descenso de Ig y de la respuesta vacunal • Panel genético 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiótico profiláctico • Suplencia de Ig, si se requiere
-----------------	---	--	---	---

Ig: inmunoglobulina; NK: *natural killer*; TREC: T-cell receptor excision circles.

Adaptado de Sikora AG, 2003 (3); De Vincentiis GC, 2009 (4); Huwyler C, 2020 (5); Pinto-Mariz F, 2021 (9); Amaya-Urbe L, 2019 (12); Nayan S, 2015 (14); Knight V, 2019 (21); Magliulo G, 2016 (22); Walkovich K, 2016 (23); Notarangelo LD, 2010 (24); Ram G, 2011 (25); Pahwa R, 2022 (26); Tangye SG, 2020 (27); Szczawinska-Poplonyk A, 2021 (28).

Tabla 7. Defectos de la inmunidad combinada

Defectos de la inmunidad combinada				
Patología	Manifestaciones de ORL	Características generales de la enfermedad	Diagnóstico	Tratamiento
Inmunodeficiencia combinada severa	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones recurrentes de VAS: faringitis, otitis media aguda o crónica, mastoiditis, amigdalitis, sinusitis, rinitis, úlceras/úlceras orales y aftas. • Hipoplasia de los ganglios linfáticos y ausencia de las amígdalas palatinas y adenoides. 	<ul style="list-style-type: none"> • 42% de la herencia recesiva ligada al X -y 20% de la autosómica recesiva. • Múltiples mutaciones • Linfopenia, hipersensibilidad tardía pobre o ausente, disminución de inmunoglobulinas, pobre formación de los anticuerpos específicos. • Infecciones pulmonares y digestivas recurrentes, infecciones en la piel, retardo del crecimiento. • Timo hipoplásico con falla en su descenso. • Susceptibilidad para infecciones por <i>Cándida</i>, <i>P. carinii</i>, varicela, sarampión, virus de parainfluenza, CMV, EBV y BCG. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de las células T y/ B, o Bamas, y NK, ; disminución o ausencia de CD31, alteraciones en los linfocitos T vírgenes y de memoria. • TREC bajos. • Deficiencia de ADA. • Ensayos de estimulación mitogénica de Linfocitos T. • Panel genético. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de la médula ósea y suplencia con Ig • Si hay autoinmunidad, iniciar inmunosupresión
Síndrome de Wiscott - Aldrich	<ul style="list-style-type: none"> • Otitis media • Sangrado recurrente en mucosa oral o nasal 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones en proteína WASp con herencia recesiva ligada al X • Defectos en la inmunidad humoral y celular • Triada: trombocitopenia, eczema con asma, infecciones severas recurrentes bacterianas y virales • Predisposición para atopia, autoinmunidad y malignidad • Infecciones por microorganismos encapsulados, herpes y <i>P. carinii</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Citometría de flujo, disminución de la proteína WASp, panel genético • Disminución de la IgM y en ocasiones de IgG4; reducción en respuesta a los anticuerpos polisacáridos • A menudo, IgA e IgE alta 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiótico profiláctico • Suplencia con Ig • Transfusión de plaquetas o esplenectomía • Trasplante de la médula ósea

Ataxia - telangiectasia	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones recurrentes sinusales • Hipertrofia de adenoides • Linfomas de cabeza y cuello, riesgo de tumores de parótida y tiroides. • Trastorno de la deglución 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación en proteína ATM del cromosoma 11q22-23; defectos variables en la inmunidad celular y humoral • Hipoplasia de timo, defectos en la actividad de T <i>helper</i> • Manifestaciones neurológicas, endocrinas y hepáticas • Ataxia cerebelosa con telangiectasias oculocutáneas • Alta incidencia de malignidad • Infecciones pulmonares 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de IgA, IgE, subclases de IgG; linfocitos T CD3 y CD4 • Incremento de monómeros de IgM • Neutropenia • Panel genético 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de soporte • Antibióticos, si se requieren • Se contraindican las vacunas de microorganismos vivos
Defectos en la presentación antigénica	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones por <i>Staphylococcus</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Cryptosporidium</i>, enterovirus, coxsackievirus y herpes virus en cabeza y cuello 	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos en las moléculas que regulan la expresión de MHC II. • Hipoplasia del timo y los ganglios linfáticos. • Fallas en la producción de IgG. • Diarrea persistente, neumonías bacterianas, bronquitis, bronquiectasias y sepsis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Panel genético • Linfopenia moderada • Recuento CD4+ bajo, CD8+ normal o elevado 	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de la médula ósea
Trisomía 21	<ul style="list-style-type: none"> • Otitis media recurrente o crónica • Deformidad del oído medio, macroglosia, traqueomalacia, anomalías de la trompa de Eustaquio 	<ul style="list-style-type: none"> • Función deprimida de los fagocitos y linfocitos T, desarrollo anormal del timo • Susceptibilidad a neumonía e infecciones respiratorias y por hepatitis B, e incidencia mayor de malignidad • Autoinmunidad y disminución del tamaño del timo • Anomalías gastrointestinales y ortopédicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia, expresión incrementada de citocinas, TNF-α e IFN-γ • IgG e IgA elevadas; bajos niveles de IgG2 e IgG4, elevación de IgG1 e IgG3 • Cariotipo 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiótico profiláctico • Suplencia de Ig, si se requiere
Síndrome Nijmegen breakage	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones sinopulmonares • Sinusitis, otitis media, rinitis crónica. • Infecciones por CMV y EBV. • Frente inclinada, tercio medio facial prominente, nariz y <i>filtrum</i> largos, retrognatia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación NBN en el cromosoma 8q21 autosómico recesivo • Infecciones virales recurrentes • Riesgo de malignidad, especialmente de origen linfóide • Microcefalia, talla baja, sindactilia y clinodactilia, anomalías esqueléticas, hipoplasia renal, retraso mental, enfermedad granulomatosa pulmonar, hipogonadismo, atresia anal • Infecciones del tracto urinario, bronquitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia, linfopenia B y T • Producción inadecuada de Ig, fallo de la médula ósea • Panel genético 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiótico profiláctico antiviral, si se requiere • Suplencia de Ig • Vacunas de microorganismos vivos contraindicadas • Trasplante de células hematopoyéticas, si hay malignidad
Síndrome de Noonan	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones sinopulmonares • Otitis media • Implantación baja de las orejas 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación en genes de RAS GTPasa MAPK, cromosoma 12q24 • Autoinmunidad y malignidad • Hipertelorismo, coloboma, <i>pectus excavatum/carinatum</i>, craneosinostosis, talla baja, malformaciones esqueléticas, anomalías renales, criptorquidia • Estenosis de la válvula pulmonar, defecto del tabique AV, cardiomiopatía hipertrófica • Retraso del desarrollo leve, machas café con leche, lentigo solar, queratosis pilar 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia de células T, bajos TREC • Displasia de los vasos linfáticos • Sobreactivación de los monocitos y las citocinas proinflamatorias • Panel genético 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiótico profiláctico • Ig, si se requiere • Se contraindican las vacunas con virus vivos, si el recuento de CD4 es < 400 cel

ADA: Adenosin deaminasa; AV: auriculoventricular; BCG: Bacilo de Calmette-Guérin; CMV: Citomegalovirus; EBV: Epstein Bar Virus; Ig: inmunoglobulina; NK: natural killer; TREC: T-cell receptor excision circles; VAS: Vía aérea superior.

Adaptado de Sikora AG, 2003 (3); De Vincentiis GC, 2009 (4); Huwyler C, 2020 (5); Pinto-Mariz F, 2021 (9); Amaya-Urbe L, 2019 (12); Nayan S, 2015 (14); Knight V, 2019 (21); Magliulo G, 2016 (22); Walkovich K, 2016 (23); Notarangelo LD, 2010 (24); Ram G, 2011 (25); Pahwa R, 2022 (26); Tangye SG, 2020 (27); Szczawinska-Poplonyk A, 2021 (28).

REFERENCIAS

1. Barreto ICDP, Barreto BAP, Cavalcante EGDN, Condino Neto A. Immunological deficiencies: more frequent than they seem to be. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):S49-S58. doi: 10.1016/j.jped.2020.10.009
2. Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Karimi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. ENT manifestations in Iranian patients with primary antibody deficiencies. *J Laryngol Otol*. 2008;122(4):409-13. doi: 10.1017/S0022215107008626
3. Sikora AG, Lee KC. Otolaryngologic manifestations of immunodeficiency. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003;36(4):647-72. doi: 10.1016/s0030-6665(03)00034-3
4. De Vincentiis GC, Sitzia E, Bottero S, Giuzio L, Simonetti A, Rossi P. Otolaryngologic manifestations of pediatric immunodeficiency. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(1):S42-8. doi: 10.1016/S0165-5876(09)70009-6
5. Huwyler C, Lin SY, Liang J. Primary immunodeficiency and rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(2):233-49. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.003
6. Rajeev N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):599-623. doi: 10.1016/j.iac.2015.07.001
7. Cooney TR, Huissoon AP, Powell RJ, Jones NS. Investigation for immunodeficiency in patients with recurrent ENT infections. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001;26(3):184-8. doi: 10.1046/j.1365-2273.2001.00456.x
8. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaiean A, et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(6):385-92. doi: 10.1016/j.amjoto.2007.11.007
9. Pinto-Mariz F. Failure of immunological competence: when to suspect? *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):S34-8. doi: 10.1016/j.jped.2020.10.007
10. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238:7-14. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06206.x
11. Reula ES, de Arriba Méndez S, Gregorio U, Madrid M. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:415-35.
12. Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019;99:52-72. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.011
13. García JM, Gamboa P, de la Calle A, Hernández MD, Caballero MT, García BE, et al. Diagnosis and management of immunodeficiencies in adults by allergologists. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(3):185-94.
14. Nayan S, Alizadehfar R, Desrosiers M. Humoral primary immunodeficiencies in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(8):46. doi: 10.1007/s11882-015-0547-8
15. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):10-22. doi: 10.1007/s10875-013-9954-6
16. Grumach AS, Goudouris ES. Inborn Errors of Immunity: how to diagnose them? *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):S84-S90. doi: 10.1016/j.jped.2020.11.007
17. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-48. doi: 10.1056/NEJMra1808012
18. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34. doi: 10.18176/jiaci.0388
19. Perez EE, Ballow M. Diagnosis and management of specific antibody deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(3):499-510. doi: 10.1016/j.iac.2020.03.005
20. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr*. 2017;5:135. doi: 10.3389/fped.2017.00135
21. Knight V. The utility of flow cytometry for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(1):63-72. doi: 10.1111/ijlh.13010
22. Magliulo G, Iannella G, Granata G, Ciofalo A, Pasquariello B, Angeletti D, et al. Otologic evaluation of patients with primary antibody deficiency. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(11):3537-46. doi: 10.1007/s00405-016-3956-y
23. Walkovich K, Connelly JA. Primary immunodeficiency in the neonate: early diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(1):35-43. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.005
24. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S182-94. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.053
25. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):9-16. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x
26. Pahwa R MPJI. Myeloperoxidase deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
27. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
28. Szczawinska-Poplonyk A, Begier K, Dorota A, Dabrowska M, Galecka D, Wawrzoniak K, et al. Syndromic immunodeficiencies: a pediatrician's perspective on selected diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(4):117-36. doi: 10.15586/aei.v49i4.200