

VII. Imunodeficiências Primárias: Diagnóstico

Autoria: Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia
Sociedade Brasileira de Pediatria

Participantes: Silva AR, Sarinho E, Borges W, Burns D, Vieira SE

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados primárias MEDLINE e Scielo, utilizando os seguintes termos descritivos (MESH TERMS): Immunologic deficiency syndrom, severe combined immunologic deficiency, immunoglobulins, signs and symptoms, bronchiectasis, pneumonia, leukocytes count, autoimmunity, giardiasis, IgA deficiency, chronic mucocutaneous candidiasis, BCG vaccine, complement system proteins, nitroblue tetrazolium e ainda como “subheading”: diagnosis, prognosis, genetics, diagnostic use e complications. Além dos Mesh terms citados, foi utilizado o termo “Primary immunodeficiency”.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Abordar as principais manifestações clínicas e os exames laboratoriais que podem contribuir para o diagnóstico das IDP.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado – parcial.

INTRODUÇÃO

As imunodeficiências primárias (IDP) são patologias genéticas que têm como principal característica alterações das funções do sistema imune, levando a maior suscetibilidade às infecções de repetição, doenças auto-imunes e neoplasias. Na maioria dos casos os sintomas clínicos das IDP iniciam-se na infância, sendo importante a atuação dos pediatras na suspeita de tais patologias. Embora sua real prevalência ainda seja desconhecida, estima-se uma incidência de um caso em 2.000 a 10.000 nascidos vivos, o que as torna tão frequentes quanto doenças cujo diagnóstico é realizado por triagem neonatal, como fenilcetonúria (1/14000) e hipotireoidismo (1/5.000). Conhecer as principais manifestações clínicas e exames laboratoriais contribui para o diagnóstico precoce e melhor prognóstico das IDP.

1. O DIAGNÓSTICO PRECOCE PODE ALTERAR O PROGNÓSTICO DA IDP?

A apresentação clínica destas doenças é muito variável, desde pacientes quase assintomáticos até aqueles com patologias graves. Profissionais médicos das diversas especialidades são frequentemente pouco informados sobre a apresentação clínica das IDP e, como consequência, muitos pacientes morrem ou permanecem sem tratamento por vários anos. Em estudo de série de casos, a idade média de aparecimento de sintomas na IDP foi de 2,5 anos e a idade média do diagnóstico de sete anos¹(C). A análise de crianças com imunodeficiência primária humoral mostra atraso médio de quatro anos no diagnóstico em 62% dos casos (55 em 89 pacientes), sendo que o tempo de retardo de diagnóstico varia muito entre as regiões estudadas²(B).

O diagnóstico precoce das IDP é essencial para redução da morbidade e mortalidade relacionadas com estas patologias. Pacientes com imunodeficiência humoral que apresentam pneumonias de repetição evoluem com bronquiectasias ou doenças pulmonares crônicas. Na análise de crianças com idade média de cinco anos e nove meses ao diagnóstico de bronquiectasias, cerca de 10% apresentaram imunodeficiências³(C). Pacientes portadores de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) não diagnosticados evoluem para óbito no primeiro ano de vida. A identificação precoce e o tratamento eficiente das IDP são pontos-chaves para sobrevivência e melhor qualidade de vida dos pacientes imunodeficientes, modificando de maneira decisiva o prognóstico destas doenças⁴(C).

Recomendação:

O diagnóstico precoce das IDP é recomendado para redução da morbidade e mortalidade associadas a estas doenças. Atualmente, observa-se que ocorre atraso de anos no diagnóstico da IDP²(B)⁴(C).

2. AS INFECÇÕES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES (IVAS) DE REPETIÇÃO SUGEREM O DIAGNÓSTICO DE IDP?

Devido à grande frequência de IVAS (infecções das vias aéreas superiores) em crianças e devido à baixa gravidade na maioria dos casos, as IVAS de repetição como sintomas isolados não sugerem o diagnóstico de IDP. Pacientes com imunodeficiências apresentam uma maior frequência de pneumonias e otite média aguda (OMA), enquanto que as IVAS se apresentam de forma equivalente entre os pacientes com comprometimento do sistema imune e os imunocompetentes. Entre 67 crianças encaminhadas para uma unidade de imunologia com história de infecções de vias aéreas de repetição, a ocorrência de infecções de vias aéreas foi semelhante nos grupos com e sem imunodeficiência humoral (aproximadamente 70% em ambos os grupos)⁵(B).

Recomendação:

As IVAS de repetição como sintomas isolados e sem complicações (OMA, sinusite e pneumonia) não sugerem o diagnóstico de IDP⁵(B)

3. PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO SUGEREM O DIAGNÓSTICO DE IDP?

As manifestações respiratórias de repetição são as mais frequentes entre os imunodeficientes, sendo a pneumonia e a otite média aguda as infecções mais comuns⁵(B). Considera-se pneumonia de repetição quando ocorre mais que dois episódios em um mesmo ano ou mais que três episódios em qualquer época, com melhora radiológica entre os episódios. No entanto, mesmo a pneumonia sendo uma infecção comum nos imunodeficientes, apenas cerca de 10% de crianças com pneumonia de repetição têm imunodeficiências, indicando que a infecção é um indicador não específico destas patologias⁶(B).

Recomendação:

É recomendada a investigação diagnóstica de imunodeficiências em pacientes com diagnóstico de pneumonias de repetição^{5,6}(B).

4. A MONILÍASE ORAL PERSISTENTE OU RECORRENTE NO LACTENTE DEVE SER SEMPRE INVESTIGADA LABORATORIALMENTE PARA AFASTAR DIAGNÓSTICO DE IDP (OU SCID – IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE)?

A monilíase oral é de ocorrência comum nos lactentes, principalmente no período neonatal até os três meses de vida, muitas vezes associada à candidíase perineal, com curta duração e com boa resposta aos tratamentos convencionais. São poucos os estudos avaliando a ocorrência de monilíase crônica na IDP. Relatos de casos salientam a importância da monilíase mucocutânea crônica em pacientes com deficiência seletiva de anticorpos⁷(C).

Recomendação:

Recomenda-se a investigação de IDP em lactentes com monilíase apenas quando se tratar de monilíase mucocutânea crônica⁷(C).

5. EM CASOS DE BCG-ITE, A INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL AUMENTA AS CHANCES DE DIAGNÓSTICO DE IDP?

Complicações graves, como a disseminação do bacilo vacinal (BCG-ite) com manifestações pulmonares e extrapulmonares pode ocorrer em pacientes imunocomprometidos, podendo levar às doenças graves ou até ao óbito⁸(C). Em coorte histórica de pacientes menores de 10 anos hospitalizados, de 1995 a 2004, com BCG-ite disseminada e confirmação histopatológica de doença por micobateria, cinquenta e nove por cento dos pacientes foram associados à imunodeficiência, especialmente SCID, doença granulomatosa crônica e deficiência de imunidade celular pura. A mortalidade foi alta (59%) caracterizando a falta de resposta a terapêutica⁹(B). Em relato de quatro casos de crianças brasileiras com IDP que desenvolveram BCG-ite grave, os diagnósticos foram de SCID, doença granulomatosa crônica, defeitos de quimiotaxia e imunodeficiência celular¹⁰(C).

Recomendação:

É recomendada a investigação laboratorial de IDP em pacientes que desenvolvam complicações graves da vacina BCG, como a disseminação do bacilo vacinal⁹(B).

6. A HISTÓRIA FAMILIAR DE IDP CONTRAINDICA A VACINA BCG-ID NA CRIANÇA?

Doenças disseminadas após aplicação de vacinas com microrganismos atenuados em pacientes imunocomprometidos são descritos na literatura⁹(B)¹⁰(C). As imunodeficiências primárias são doenças genéticas com diferentes tipos de herança, portanto a história familiar pode ser positiva ou suspeita de IDP¹¹(C).

Recomendação:

Para minimizar o risco de BCG-ite grave é recomendável que nos casos de história familiar positiva para IDP ou suspeita, a vacina BCG - id seja adiada até que seja afastada a possibilidade de IDP⁹(B).

7. AS GIARDÍASES PERSISTENTES E DE DIFÍCIL CONTROLE SÃO FREQUENTES EM PORTADORES DE DEFICIÊNCIA DE IGA?

A IgA faz parte da imunidade das mucosas e por esta razão sua deficiência está associada a infecções principalmente nos tratos digestivo e respiratório. Define-se como deficiência seletiva de IgA (DIgA) a concentração de IgA sérica inferior a 7mg/dL em crianças com idade acima de quatro anos que apresentam concentrações normais de IgG e IgM, produção normal de anticorpos e ausência de alterações na imunidade celular. A deficiência de IgA é a mais comum das IDP com uma frequência variável, desde 1:223 até 1:1000, podendo ser detectada tanto em pessoas sintomáticas como em assintomáticas. Estudo de soroprevalência na população brasileira encontrou prevalência de 1/965¹²(C). A giardíase persistente e de difícil controle é frequente em portadores de deficiência seletiva de IgA, devido a baixas concentrações da fração secretora desta imunoglobulina o que favorece a proliferação e aderência deste patógeno ao epitélio intestinal. A giardíase também é encontrada em quadros de imunodeficiência comum variável^{13,14}(C).

Recomendação:

É recomendada a investigação de deficiência de IgA nos quadros de giardíase persistente sintomática¹³(C).

8. DOENÇAS AUTOIMUNES PODEM ESTAR ASSOCIADAS ÀS IDP?

A autoimunidade representa a segunda característica clínica mais encontrada em pacientes com IDP, ficando atrás apenas das infecções de repetição. Em série de casos que incluiu 71 pacientes com imunodeficiência comum variável acompanhados em serviço de Imunologia no Brasil entre 1980 e 2003, as infecções recorrentes foram o achado mais frequente (86%), seguidas por autoimunidade (15%) e doenças malignas (8%)¹⁵(C).

Algumas IDP estão sistematicamente relacionadas com autoimunidade. Em muitas ocasiões, a ocorrência das doenças autoimunes é resultado do mesmo defeito ou desregulação imunológica que predispõe os pacientes às infecções recorrentes. Dados epidemiológicos mostram que a Síndrome IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, síndrome ligada ao X), a APECED (poliendocrinopatia, candidíase e displasia ectodérmica autoimune), a Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), Síndrome de Omenn e deficiência de C1q estariam fortemente relacionadas às IDP. Nestas síndromes, doenças autoimunes órgãoespecíficas, como diabetes mellitus tipo 1 e tireoidite de Hashimoto, são frequentemente encontradas^{16,17}(C).

Muitas outras IDP estão relacionadas com uma variedade ampla de manifestações autoimunes, principalmente citopenias autoimunes. Estima-se uma prevalência de aproximadamente 23% de doenças autoimunes em pacientes com deficiência primária de anticorpos, variando de 12,5% nos pacientes deficientes de subclasses de IgG, a 37,1% nos pacientes com ICV, passando por 25,5% nos pacientes com deficiência seletiva de IGA¹⁷⁻¹⁹(C). Deficiências do complemento envolvendo principalmente componentes da via clássica (C2 – mais frequente-, C1q e C4) estão frequentemente associadas à ocorrência de Lúpus Eritematoso Sistêmico¹⁷(C).

Recomendação:

As doenças autoimunes podem apresentar associação com as imunodeficiências¹⁵⁻¹⁹(C).

9. O HEMOGRAMA COMPLETO DEVE FAZER PARTE DA INVESTIGAÇÃO INICIAL DA IDP?

O hemograma completo permite a determinação do número e do aspecto morfológico dos linfócitos, neutrófilos, monócitos e plaquetas no sangue periférico. Através deste exame simples, rápido e de baixo custo, muitas das IDP podem ser suspeitadas ou até mesmo confirmadas²⁰(C).

Leucopenias associadas à linfopenia importante são sugestivas de SCID. Pacientes com SCID apresentaram contagem média de leucócitos periféricos de 1.7×10^9 /l em comparação com controles ($7,9 \times 10^9$ /l). Nesta coorte histórica, 88% dos pacientes teriam seu diagnóstico antes dos seis meses de vida, caso tivessem sido investigados para SCID por ocasião do primeiro hemograma com leucopenia²¹(B).

Em contrapartida, leucocitose com neutrofilia está quase sempre presente em pacientes portadores de Deficiência de Adesão Leucocitária (LAD), mesmo na ausência de infecções. Quando na vigência de infecções bacterianas, a contagem de neutrófilos nestes pacientes, pode atingir níveis tão altos quanto 100.000 células/mm³, confundindo com portadores de leucemias mielóides²²(C).

A Síndrome de Wiskott-Aldrich é caracterizada por presença de eczema e infecções recorrentes e plaquetopenia. Níveis das plaquetas abaixo de 70.000 plaq./mm³ são necessários para o diagnóstico, embora possa haver aumentos transitórios durante infecções²³(D). Há redução do tamanho das plaquetas²⁴(C).

Recomendação:

O hemograma é recomendado como exame essencial para triagem das IDP²¹(B).

10. A DOSAGEM DE IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS AUMENTA A PROBABILIDADE DIAGNÓSTICA DE IDP NOS CASOS PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO?

A avaliação da resposta imune específica deve ser realizada de forma racional levando em consideração o tipo de infecção apresentada pelo paciente: órgão acometido e microorganismos envolvidos. As infecções respiratórias são geralmente causadas por bactérias extracelulares (pneumococos, haemophilus) que necessitam atuação dos mecanismos efetores mediados pelas imunoglobulinas, a possibilidade de imunodeficiência humoral nos pacientes que apresentam uma frequência elevada destas infecções é maior. Na suspeita de imunodeficiências humorais, a dosagem dos níveis séricos das imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE) constitui a principal etapa na investigação^{1,20}(C).

Recomendação:

A dosagem sérica de imunoglobulinas é recomendada nos casos de pneumonias de repetição para investigação de IDP¹(C).

11. A DOSAGEM DE ANTICORPOS CONTRA ANTÍGENOS VACINAIS É EFICAZ PARA O DIAGNÓSTICO DE IDP HUMORAIS?

Alguns pacientes imunodeficientes humorais podem apresentar níveis normais destas proteínas em sangue periférico, apesar da dosagem das imunoglobulinas séricas representarem um bom indicador do desenvolvimento global dos linfócitos B²⁵(B). Nestes casos, uma investigação mais ampla da imunidade humoral poderá ser realizada, através da investigação da produção de anticorpos específicos contra antígenos protéicos (toxóide tetânico ou diftérico, rubéola e hepatite B) e antígenos polissacarídicos (pneumococos e hemofilus). As dosagens destes anticorpos específicos deverão ser realizadas de preferência quatro a seis semanas após a vacinação²⁶(C). O estudo da resposta a antígenos polissacárides da vacina contra pneumococo, realizado em coorte de pacientes com ataxia-tealeangectasia mostrou que 48% não tiveram resposta à vacina²⁷(A).

Em estudo que comparou a resposta a antígenos vacinais (hemofilus e pneumococo) em indivíduos saudáveis e indivíduos com imunodeficiência humoral primária, nenhum dos imuno-

deprimidos apresentou resposta aos antígenos vacinais, enquanto 100% dos indivíduos saudáveis apresentaram resposta satisfatória a pelo menos um dos antígenos testados, 85% tiveram elevação de anticorpos específicos IgG anti HiB e 75% de anticorpos IgG anti-pneumococo²⁸(A).

Recomendação:

Quando as concentrações das imunoglobulinas e das sub-classes estiverem normais em crianças com infecções de repetição, a dosagem de anticorpos específicos deverá ser realizada^{27,28}(A).

12. A DOSAGEM DE COMPLEMENTO É SENSÍVEL PARA O DIAGNOSTICO DE IDP?

As deficiências do complemento são as menos comuns entre as IDP, com uma ocorrência variável. Em série de casos de pacientes acima de 16 anos referidos a serviço de imunologia entre 1998 e 2004, a ocorrência de deficiência do sistema complemento foi de 2%²⁹(C). Nos registros espanhóis de IDP, de 1993 a 2001, foram registrados 2050 casos, sendo 207 (10%) de deficiências do complemento³⁰(C). A ausência de componentes da via clássica, em particular, a deficiência dos componentes terminais do sistema complemento (C5 a C9), denominados de Complexo de Ataque a Membrana (MAC), predispõe a maior susceptibilidade a infecções causadas por *Neisseria meningitidis*. As infecções meningocócicas também estão associadas à deficiência de properdina, componente da via alternativa³¹(C).

A análise retrospectiva de casos de IDP mostra que a dosagem de C3 e C4 contribui para o diagnóstico. A dosagem de C3 e C4 está disponível, mais frequentemente, em nosso meio³²(C).

Recomendação:

Na ocorrência de infecções meningocócicas de repetição é recomendada a investigação do sistema complemento com a dosagem de CH50 (avalia via clássica) e AP50 (avalia via alternativa). A dosagem de C3 e C4 contribui para a investigação diagnóstica da IDP^{31,32}(C).

13. OS TESTES DE REDUÇÃO DO NITROBLUE TETRAZOLIUM (NBT) E DIHIDRODAMINA (DHR) SÃO EFICAZES PARA A TRIAGEM DA IDP EM CASOS SUSPEITOS?

Os testes NBT e DHR são utilizados para avaliação da função oxidativa dos fagócitos demonstrando sua ausência ou expressiva redução. Estas alterações são encontradas na Doença Granulomatosa Crônica (DGC), onde as células fagocíticas dos portadores desta patologia são incapazes de produzir reativos intermediários do oxigênio necessários para atividade microbicida. Como consequência, os fagócitos destes pacientes não conseguem matar determinadas bactérias e fungos, especialmente *S. aureus*, *B. cepacia*, *Pseudomonas*, *Serratia* spp, *Aspergillus*, *Candida* e *Nocardia*. O teste do nitroblue tetrazolium (NBT), embora seja um método simples e econômico, poucos laboratórios o realizam. Dependendo do operador, a ocorrência de falso-negativos pode acontecer. Por este motivo o ensaio de redução do DHR, teste mais sensível, tem substituído o NBT em muitos centros diagnósticos, embora apresente um custo mais elevado. Em nosso meio, o NBT é indicado como teste de triagem para DGC por apresentar um menor custo, no entanto existem relatos na literatura de pacientes com a doença e que apresentaram resultado do teste normal. Nestes casos, pacientes com clínica bem sugestiva e NBT normal, é imperativo realizar o DHR³³(C).

Recomendação:

Para afastar DGC é indicada a realização do DHR ou do Teste do NBT. O teste do NBT apesar de mais baixo custo, apresenta a possibilidade de gerar resultados falso-negativo³³(C).

14. OS TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE TARDIA SÃO EFICAZES PARA A TRIAGEM DAS IDP?

Não há evidências provenientes de estudos de sensibilidade e especificidade dos testes cutâneos que justifiquem seu emprego isoladamente para o diagnóstico de IDP. Estudo retrospectivo que envolveu a análise de 98 pacientes com IDP no Brasil, mostrou sensibilidade diagnóstica de 95% para história clínica associada aos seguintes exames: hemograma, dosagem sérica de IgG, IgM e IgA, teste de Shick, títulos de isohemaglutininas, testes de hipersensibilidade cutânea, NBT e dosagem de complemento²⁰(C).

Recomendação:

A realização de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada associada a exames de triagem contribui com boa sensibilidade para o diagnóstico de IDP em pacientes com história clínica suspeita²⁰(C).

15.A IDENTIFICAÇÃO MOLECULAR É IMPORTANTE NO DIAGNÓSTICO DAS IDP?

Atualmente são conhecidos os defeitos genéticos de uma grande quantidade de IDP, o que torna o sequenciamento de DNA uma ferramenta importante no diagnóstico dessas doenças¹¹(C).

O estabelecimento do defeito genético responsável pelo fenótipo da IDP pode contribuir em determinadas situações como: na confirmação diagnóstica, no aconselhamento genético e no planejamento de gestações futuras e na identificação de portadores³⁴(C). Mais recentemente, os estudos genéticos também têm contribuído para a seleção de possíveis candidatos para terapia genética específica³⁵(B).

Recomendação:

O diagnóstico molecular das IDP pode contribuir em situações em que há necessidade de confirmação diagnóstica, de aconselhamento genético e de terapia gênica.

REFERÊNCIAS

1. Trakultivakorn M, Ochs HD. X-linked agammaglobulinemia in northern Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24:57-63.
2. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005;58:546-7.
3. Bouyahia O, Essadem L, Matoussi N, Gharsallah L, Fitouri Z, Mrad Mazigh S, et al. Etiology and outcome of bronchiectasis in children: a study of 41 patients. *Tunis Med* 2008;86:996-9.
4. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
5. Finocchi A, Angelini F, Chini L, Di Cesare S, Cancrini C, Rossi P, et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:443-7.
6. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:190-4.
7. Kalfa VC, Roberts RL, Stiehm ER. The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:259-64.
8. Rezai MS, Khotaei G, Mamishi S, Kheirkhah M, Parvaneh N. Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection after BCG vaccination. *J Trop Pediatr* 2008;54:413-6.
9. Paimani AS, Siadati A, Mamishi S, Tabatabaie P, Khotae G. Disseminated Mycobacterium bovis infection after BCG vaccination. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006;5:133-7.
10. Jacob CM, Pastorino AC, Azevedo AM, Marques HH, Sato HK, Ferrazole L, et al. Mycobacterium bovis dissemination (BCG strain) among immunodeficient Brazilian infants. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;62:202-6.
11. Raif S, Geha MD, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases (PID) Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776-94.
12. Carneiro Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, Araujo MN, Ribeiro MA, Porto RH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1989;17:213-6.
13. Patisroglu T, Kursad A, Kurtoglu S, Poyrazoglu H. Growth retardation in children with IgA deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1035-8.
14. Bloch Michel C, Viallard JF et al. Common variable immunodeficiency: 17 observations in the adult. *Rev Med Interne* 2003;24:640-50.
15. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc* 2004;76:707-26.

16. Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Primary immunodeficiencies unravel critical aspects of the pathophysiology of autoimmunity and of the genetics of autoimmune disease. *J Clin Immunol* 2008;28 Suppl 1:S4-10.
17. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev* 2009;8:332-6.
18. Lopes-da-Silva S, Rizzo LV. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008;28 Suppl 1:S46-55.
19. Carbone J, Sarmiento E, Rodríguez-Molina JJ, Fernández-Cruz E. Atypical presentation of common variable immunodeficiency without infections. *Alergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:218-22.
20. Carneiro-Sampaio MM, Grumach AS, Manissadjian A. Laboratory screening for the diagnosis of children with primary immunodeficiencies. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1991;1:195-200.
21. Hague RA, Rassam S, Morgan AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70:260-3.
22. Etzioni A, Tonetti M. Leukocyte adhesion deficiency II-from A to almost Z. *Immunol Rev* 2000;178:138-47.
23. Orange JS, Stone KD, Turvey SE, Krzewski K. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2361-85.
24. Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgwood RJ. The Wiskott-Aldrich Syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes and platelets. *Blood* 1980;55:243-52.
25. Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, Weiler CR. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:306-11.
26. Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr* 1992;121:516-22.
27. Guerra-Maranhão MC, Costa-Carvalho BT, Nudelman V, Barros-Nunes P, Carneiro-Sampaio MM, Arslanian C, et al. Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:132-6.
28. Rodrigo MJ, Vendrell M, Cruz MJ, Miravittles M, Pascual C, Morell F, et al. Utility of the antibody response to a conjugated haemophilus influenza type B vaccine for diagnosis of primary humoral immunodeficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1462-5.
29. Mansouri D, Adimi P, Mirsaedi M, Mansouri N, Tabarsi P, Amiri M, et al. Primary immune deficiencies presenting in adults: seven years of experience from Iran. *J Clin Immunol* 2005;25:385-91.
30. Llambí JM, Galdos AE, Flori NM. Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP). *Allergol et Immunopathol* 2001;29:122-5.

31. Kallel-Sellami M, Abdelmalek R, Zerzeri Y, Laadhar L, Blouin J, Zitouni M, et al. Complement protein hereditary deficits during purulent meningitis: study of 61 adult Tunisian patients. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2006;83:25-34.
32. Galicia G, Betancourt MA, Canales LE, Cristerna L. Ear, nose, and throat manifestations in patients with primary immunodeficiencies. *Rev Alerg Mex* 1999;46:108-19.
33. Vowells SJ, Sekhsaria S, Malesh HL, Shalit M, Fleisher TA. Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *J. Immunol Methods* 1995;178:89-97.
34. Luttges PD, Retamal DE, Spencer MY, Carrión FA, Valenzuela VM, Navarro SV, et al. Hyper-IgM syndrome in members of two unrelated Chilean families: molecular and mutation analysis. *Rev Med Chil* 2004;132:1179-88.
35. Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Siler U, Koehl U, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med* 2006;12:401-9.