

CRITERIOS DE SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIA

F. Lorente, A. Romo y V. Salazar *

En los últimos años se han multiplicado extraordinariamente los conocimientos sobre los mecanismos de defensa del organismo. Ello se ha logrado, en parte, gracias al descubrimiento de diversos trastornos clínicos de la respuesta inmune-inflamatoria, verdaderos "experimentos de la naturaleza", conocidos como inmunodeficiencias. (I.D.).

Por otra parte, el mayor avance técnico ha llevado a una mejor exploración del sistema inmune, permitiendo en muchos casos de I.D. conocer el nivel del bloqueo funcional, si bien son escasos aquellos en los que realmente se conoce el mecanismo patogénico íntimo, que provoca el fallo. El descubrimiento de inmunodeficiencias asociadas a enzimopatías del metabolismo de las purinas, aminoácidos o vitaminas, ha supuesto un acercamiento al campo de los errores innatos del metabolismo.

Las inmunodeficiencias primarias, son afecciones de particular interés en Pediatría por cuanto al ser en la mayoría de los casos de origen genético, las manifestaciones clínicas suelen presentarse en la infancia correspondiendo, por tanto, al pediatra su sospecha. Ello permitirá un diagnóstico precoz que evite el deterioro del paciente así como un tratamiento rápido y eficaz.

Diversos han sido los intentos de clasificación de los cuadros de inmunodeficiencias. La OMS recientemente ha presentado una nueva clasificación⁽¹⁾ que por primera vez contempla: Inmunodeficiencias humorales y celulares y patología de la respuesta inflamatoria, integrada por las deficiencias del complemento y de fagocitos.

En este trabajo revisaremos aquellos síntomas generales y tests de laboratorio que nos pueden servir de guía para la sospecha y screening de

(*) Sección de Inmunoalergia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

un cuadro de inmunodeficiencia, sin abordar los métodos de diagnóstico específico de las mismas, reservados a laboratorios especializados.



Genética

La mayoría de las I.D. primarias tienen un carácter genético, si bien en algunas es difícil establecer el patrón hereditario dada la diferente expresividad, mortalidad precoz de algunos pacientes, así como porque una determinada forma puede heredarse con patrones distintos. Es posible que algunas de las denominadas I.D. esporádicas, no estén traduciendo más que nuestro desconocimiento del modo de heredarse. Tabla I.

Es importante, para un diagnóstico precoz, la identificación de portadores heterocigotos, con el fin de instaurar consejo genético. En algunas entidades clínicas como IDCS, Deficiencia de ADA, TC2, Ataxia telangiectasia o CGD, puede realizarse un diagnóstico prenatal (²). La existencia de antecedentes familiares positivos en un niño, con clínica sugerente, es un criterio de sospecha de I.D. muy importante. Deben ser indagados, pues, datos sobre infecciones severas, parientes muertos en edad temprana, historia de consanguinidad, enfermedades reumáticas, enfermedades del colágeno, alérgicas o de hipersensibilidad en otros miembros de la familia.

Sintomatología clínica

Tanto las inmunodeficiencias primarias como las secundarias, suelen tener una sintomatología muy similar y el diagnóstico precoz debe asentar sobre unos síntomas cardinales: Infecciones de repetición, alteraciones digestivas (diarreas), alteraciones dermatológicas y deterioro de su crecimiento y desarrollo. Junto a ellos puede aparecer otra sintomatología variable, dependiente del defecto de que se trate.

Infecciones:

El síntoma primordial que caracteriza los cuadros de inmunodeficiencias es la mayor susceptibilidad a la infección que estos niños presentan. Las infecciones pueden ser producidas por bacterias, hongos o virus, dependiendo de la naturaleza del defecto. Los cuadros infecciosos son más frecuentes y graves, su duración es más prolongada y, generalmente están producidas por gérmenes de escasa patogenicidad o poco habituales. El agente infeccioso responsable varía según el defecto concreto de su sistema defensivo. Por otra parte la respuesta a antibióticos es menos efectiva, viéndose estos pacientes en pocas ocasiones libres de infección.

Es importante, no obstante, tener en cuenta que las inmunodeficiencias no son la única causa de infecciones de repetición o de infecciones graves. Los niños normales habitualmente, por motivos meramente epidemiológicos, sufren diversas infecciones respiratorias, gastrointestinales e

TABLA I

TRANSMISION GENETICA EN INMUNODEFICIENCIAS



I.D. LIGADA AL SEXO:

- * HIPOGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL SEXO (S. Bruton)
- * HIPOGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL SEXO CON DEFICIT H. CRECIMIENTO
- * INMUNODEFICIENCIA CON HIPO IgM (Unas formas)
- * I.D.C.S. (Algunas formas)
- * INMUNODEFICIENCIA CON INUSUAL RESPUESTA A VIRUS E.B.
- * SINDROME DE WISKOTT-ALDRICH
- * ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA (Algunas formas)

I.D. AUTOSOMICA RECESIVA:

- * DEFICIENCIA DE COMPONENTES DEL COMPLEMENTO
- * DEFICIENCIA DE INACTIVADOR DE C3b
- * DEFECTOS DE MOVILIDAD Y ADHERENCIA:
 - DIFUSION DE ACTINA
 - CHEDIAK-HIGASHI
 - ENFERMEDAD DE SHWACHMAN
 - DEFICIENCIA DE GP 110
- * DEFECTO DE ENDOCITOSIS Y KILLING:
 - DEFICIT DE GP 150
 - ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA (Algunas formas)
 - DEFICIT DE G6-PDH
 - DEFICIT DE MIELOPEROXIDASA
- * AGAMMAGLOBULINEMIA
- * I.D. CON HIPER IgM (Algunas formas)
- * DEFICIT DE IgA (Algunos casos)
- * I.D. VARIABLE COMUN (Algunos casos)
- * I.D.C. CON DEFECTO PREDOMINANTE DE T
- * DEFICIENCIA DE PNP
- * VARIAS FORMAS DE I.D. COMBINADA SEVERA
- * I.D. CON RESPUESTA ANORMAL A EBV
- * DEFICIENCIA DE TRANSCOBALAMINA II
- * ATAXIA TELANGIECTASIA

I.D. AUTOSOMICA DOMINANTE:

- * INMUNODEFICIENCIA CON HIPER IgM (Algunas formas)
- * DEFICIENCIA DE IgA (Algunas formas)
- * I.D.C. CON DEFECTO DE CELULAS B
- * DEFICIT DE INHIBIDORES DE C₁

I.D. ESPORADICA:

- * I.D. CON HIPER IgM (Algunas formas)
- * DEFICIENCIA SELECTIVA DE Igs
- * DEFICIT DE IgA (Algunas formas)
- * DEFICIENCIA DE CADENAS LIGERAS K
- * DEFICIENCIA DE Ac. CON INMUNOGLOBULINAS NORMALES
- * HIPOGAMMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA
- * I.D. VARIABLE COMUN (Varias formas)
- * I.D. COMBINADA CON PREDOMINIO DE DEFECTO T

incluso generales. Fácilmente pueden padecer seis u ocho infecciones al año y, algunos incluso más (^{3 4}), sin que ello traduzca una inmunodeficiencia. Por otra parte habrá que pensar, antes de iniciar un estudio inmunológico, en otros procesos estructurales o anatómicos (v. g. diabetes, nefrosis, malformaciones cardíacas, estenosis bronquiales o ureterales, etc.) responsables igualmente de infecciones recurrentes y cuyo diagnóstico es fácilmente realizable. Una vez descartadas estas posibilidades, habrá que pensar que estamos ante una inmunodeficiencia.

La localización de las infecciones en las inmunodeficiencias en cierto modo es caprichosa, pero las infecciones del tracto respiratorio son, sin duda, las más frecuentes, siendo estos pacientes muy propensos a padecer rinitis, faringoamigdalitis, sinusitis, otitis, bronquitis y neumonías. La repetitividad de tales infecciones fácilmente lleva a cuadros de bronquiectasias, mastoiditis, otoantritis, etc. El hallazgo persistente en estas infecciones de gérmenes patógenos respiratorios como streptococcus, pneumococcus, hemophilus influenzae, deben sin duda hacer pensar en un cuadro de inmunodeficiencia. Una neumonía producida por neumocistis carinii, indica, casi con toda seguridad, un estado de inmunodeficiencia.

En los casos de infecciones respiratorias como única manifestación infecciosa, debe destacarse un proceso alérgico, que en contraste con las debidas a inmunodeficiencia, son afebriles, con secreciones serosas y no purulentas, de presentación estacional y con buena respuesta a antihistamínicos o broncodilatadores.

En ocasiones las infecciones no quedan limitadas al árbol respiratorio y se acompañan de infecciones generales como sepsis, meningitis, osteomielitis, etc. La reincidencia de estos cuadros debe poner en guardia sobre la posibilidad de una inmunodeficiencia.

Otras veces la infección asienta a nivel digestivo. La diarrea es un síntoma muy frecuente de I.D. Unas veces se aíslan en coprocultivo gérmenes patógenos, otras, gérmenes supuestamente saprofitos. En otros casos este es estéril, sospechándose una etiología vírica. Aparece en cualquier tipo de inmunodeficiencia y se relaciona más con la intensidad del déficit que con un determinado cuadro. La parasitosis intestinal por Giardia Lamblia, asociada o no a un síndrome celíaco, es característica en la deficiencia de anticuerpos.

Infecciones cutáneas purulentas, generalmente por estafilococos, son habituales en alteraciones de los fagocitos. Igualmente son frecuentes en Inmunodeficiencias las infecciones por candidas, de expresión variable, desde la simple localización en pliegues cutáneos hasta situaciones de candidiasis intensas.

Aunque la infección es el síntoma común a casi todas las formas, se

pueden señalar algunas características diferenciales dependiendo de la naturaleza del defecto. De un modo exclusivamente didáctico dividiremos estos en cuatro grupos distintos:



1. *Deficiencia de Anticuerpos:*

Los trastornos por inmunodeficiencia de anticuerpos comprenden un espectro de enfermedades con inmunoglobulinas disminuidas que fluctúa desde ausencia completa de todas las clases, hasta la deficiencia selectiva de alguna de ellas, e incluso deficiencias de cadenas ligeras o tan sólo alteración en la producción de anticuerpos, con cifras de inmunoglobulinas normales. La intensidad de los síntomas hallados en estos enfermos depende del grado de deficiencia de anticuerpos.

Los anticuerpos, componentes principales de la inmunidad humoral, actúan de una parte en la neutralización y/o lisis de bacterias y, por otra parte facilitando la fagocitosis de éstas mediante la opsonización.

Es característico que los niños afectos de deficiencia de anticuerpos estén bien hasta los 4-6 meses de edad protegidos por la IgG materna transplacentaria. A partir de esta fecha comienzan a padecer infecciones bacterianas de tracto respiratorio alto; otitis, sinusitis, y neumonías, así como en ocasiones infecciones generalizadas. Los gérmenes responsables incluyen microorganismos piógenos encapsulados, tipo *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *N. meningitidis*, etc. (Tabla II).

La diarrea suele ser también muy común en casos de déficit de anticuerpos y la causa más frecuente es la infestación por *Giardia lamblia*.

El protozoo *Pneumocystis carinii* causa, a veces, neumonías recurrentes muy graves en algunos pacientes.

En contraste con la extraordinaria sensibilidad a las infecciones bacterianas, tipo neumonía, meningitis, conjuntivitis, otitis, dermatitis y procesos pulmonares, los pacientes con deficiencia de anticuerpos presentan escasas infecciones producidas por virus u hongos y suelen tener una reacción normal a la inmunización con virus vivos. Sí muestran, sin embargo, mayor susceptibilidad a virus de hepatitis y, en ocasiones presentan infecciones con enterovirus como virus ECHO, aislados en dermatomiositis y meningoencefalitis (^{5 6}).

2. *Deficiencia celular y combinada:*

Existen pocos trastornos por deficiencia de células T pura, acompañándose en la mayoría de los casos de alteraciones en la producción de

TABLA II

MICROORGANISMOS INFECTANTES EN DIFERENTES INMUNODEFICIENCIAS

DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS	I. DEFICIENCIA CELULAR	DEFICIENCIAS COMPLEMENTO	DEFECTOS FAGOCITOS
<i>S. pneumoniae</i>	Micobacterium sp.	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Staph. aureus</i>
<i>Haemophilus</i> , sp.	<i>Candida</i> , sp.	<i>Haemophilus</i> , sp.	<i>Klebsiella</i>
<i>Streptococcus</i> , sp.	Virus Rubeola	<i>N. Meningitidis</i>	Aerobacter
<i>Pseudomonas</i> , sp.	Virus varicela	<i>N. gonorrhoeae</i>	Serratia
<i>N. Meningitidis</i>	Vaccinia	<i>S. Piogenes</i>	<i>Candida</i> , sp.
Virus hepatitis	Cytomegalovirus	<i>S. Viridans</i>	Aspergillus
Virus ECHO	Histoplasma	Bacilos Gramnegativos	Nocardia
Pneumocystis carinii	Pneumocystis carinii		Otros Gramnegativos
Giardia Lamblia			

anticuerpos. No obstante en ocasiones son primariamente o predominantemente defectos celulares.



Los pacientes con inmunodeficiencia de células T son especialmente susceptibles a determinados agentes infecciosos, incluyendo virus, hongos y protozoos. (Tabla II).

Las infecciones pueden limitarse inicialmente a las mucosas o la piel, con manifestaciones de muguet o de candidiasis crónica, rinitis crónica, diarrea incoercible, o iniciarse con una con una neumonía o infección generalizada grave por neumocistis carinii.

En los casos de deficiencia combinada celular y de anticuerpos por lo general el cuadro se inicia muy tempranamente, en las primeras semanas, con infecciones bacterianas, víricas y por hongos, con candidiasis, diarrea crónica, rash cutáneos, eczema y deterioro del desarrollo.

En ocasiones el primer síntoma de sospecha de I.D. celular, es una generalización tras la vacunación con virus vivos. Dada esta circunstancia, la vacunación con virus vivos no debe realizarse nunca en caso de sospecha de I.D.

Junto a las infecciones de repetición, varios de los defectos incluidos en este grupo presentan otra serie de síntomas clínicos que analizaremos más adelante y que fácilmente lleva al diagnóstico de los mismos.

3. Deficiencias genéticas del complemento:

Diversas son las funciones biológicas del sistema de Complemento sérico en la respuesta inflamatoria y resistencia frente a la infección: posee capacidad lítica de bacterias y células, interviene en la fagocitosis mediante la opsonización de bacterias y partículas, tiene propiedades de inmunocitoaderencia, actúa en la neutralización de virus y durante su activación libera factores citotóxicos y anafilotoxinas.

En la actualidad se conocen defectos genéticos de los 9 componentes de la vía clásica y algunos de la vía alternativa, así como de dos de sus inhibidores, inhibidor de C_1 e inactivador de $C3b$. (^{7 8}).

Clínicamente tan sólo las deficiencias de $C3$ e inactivador de $C3b$ cursan con infecciones piógenas producidas por *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y bacterias entéricas. Las deficiencias de los componentes $C5$, $C6$, $C7$, $C8$ y $C9$, en ocasiones cursan con infecciones por neiserias, tipo gonococias o meningitis; el resto suelen presentar alteraciones del colágeno lupus-like. La deficiencia del inhibidor de C_1 , es responsable del Edema angioneurótico familiar (Tabla III).

Recientemente se ha observado que diversas alteraciones clínicas se relacionan con anomalías de la vía alterna del complemento. En general sus deficiencias conllevan infecciones graves y a menudo fulminantes, por

TABLA III

Manifestaciones clínicas de deficiencias primarias del complemento

C1r	Lupus-Like
C1s	Lupus-Like
C4	Lupus-Like
C2	Lupus-Like
C3	Infecciones piógenas
C5	Infecciones por Monilias
C6	Infecciones por Neiserias
C7	Infecciones por Neiserias-Lupus Like
C8	Infecciones por Neiserias
C9	Infecciones por Neiserias
C3bI	Infecciones piógenas
C1 INH	Edema angioneurótico

gérmenes como streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae y otras bacterias encapsuladas. Son frecuentes sepsis, neumonías y meningitis causadas por estos gérmenes (⁸).

3. *Disfunción de Fagocitos:*

Con independencia de los estados de neutropenia, existen una serie de deficiencias funcionales de estas células que conllevan una mayor predisposición a las infecciones. Los trastornos de la función de los polimorfonucleares neutrófilos pueden resultar de defectos en una o más etapas de la reacción inflamatoria. (Tabla IV).

Alteraciones en la función de adherencia se observa en diversas afecciones así como bajo el efecto de ciertas drogas (^{9 10}), lo que sin duda contribuye a la mayor predisposición a la infección en estos casos.

Las alteraciones de la motilidad celular pueden deberse a defectos celulares intrínsecos, defectos de factores quimiotácticos y defectos dependientes de la presencia de inhibidores de la locomoción, pudiendo ser los defectos congénitos o adquiridos. Los pacientes con defecto de quimiotaxis suelen presentar infecciones bacterianas o micóticas circunscritas a zonas expuestas de manera continua a estos microorganismos, esto es a piel y tejido subcutáneo y los ganglios linfáticos de drenaje. Estas incluyen, piodermitis, impétigo y absesos subcutáneos. También pueden presentar otras dermatopatías como dermatitis atópica, urticaria y micosis. Los pacientes con defecto de quimiotaxis a menudo presentan infecciones cró-

TABLA IV

Fases de alteración celular en la respuesta inflamatoria

-
1. MARGINACION Y ADHERENCIA
 2. MOVILIDAD: Espontánea
Quimiotáctica.
 3. RECONOCIMIENTO
 4. FAGOCITOSIS
 5. MECANISMOS BACTERICIDAS
-

nicas y recurrentes de vías respiratorias altas y otitis medias, además de neumonías y absesos pulmonares (^{11 12}).

Los gérmenes responsables en la mayoría de las ocasiones son *Staphylococcus aureus*, pero también se han aislado *Staphylococcus epidermidis*, bacterias entéricas gramnegativas, candidas y *Aspergillus*. Las infecciones por sí mismas pueden igualmente modificar la función de los PMN (¹³) (Tabla II).

Algunos de los cuadros que cursan con deficiencia de quimiotaxis, como el síndrome de Chediak-Higashi, es fácilmente identificable por presentar además de las infecciones piógenas frecuentes, un fenotipo típico con albinismo oculocutáneo parcial, con fotofobia y nistagmo rotatorio. Aparecen también unos gránulos citoplásmicos, anormalmente voluminosos, en leucocitos de sangre periférica y células que contienen lisosomas (^{14 15}). Estos pacientes presentan crisis febriles intermitentes.

La entidad más representativa de los defectos de los mecanismos bactericidas de los fagocitos es la Enfermedad Granulomatosa Crónica. Es una enfermedad genética, transmitida en la mayoría de los casos ligada al sexo, si bien algunos presentan un patrón autosómico recesivo. Los pacientes afectados presentan desde los primeros meses de vida infecciones piógenas recurrentes de piel, ganglios linfáticos, vías respiratorias altas y bajas, óseas y aparato gastrointestinal. En casi todos los pacientes existen linfadenopatías, que suelen encontrarse como manifestaciones iniciales. A veces hay linfadenopatías generalizadas y esplenomegalia, no siendo raros los abscesos hepáticos y perihepáticos.

Los microorganismos responsables en estas afecciones suelen ser *Staphylococcus*, bacterias entéricas, además de *Klebsiella* y *Serratia*. En definitiva se trata de gérmenes catalasa positivos, no presentando problemas con gérmenes como *Streptococcus*, *H. influenzae* o *Pneumococcus*, que al ser catalasa negativos, contribuyen a su propia muerte al producir peróxido de hidrógeno y no destruirlo. Microorganismos responsables de infección en estos pacientes son también *Aspergillus* y *Candida* al carecer igualmente las células de actividad fungicida. La mayoría de los pacientes en quienes falta la Mieloperoxidasa granular de sus polimorfonucleares neutrófilos, son asintomáticos aunque en algunos se han descrito candidiasis recurrentes (^{16 17}) (Tabla II).

Manifestaciones digestivas:

La diarrea es un síntoma muy frecuente y, a veces, de aparición temprana en las I.D. Unas veces se aíslan gérmenes patógenos o supuestamente saprófitos, otras los cultivos son negativos relacionándose el cuadro con una etiología vírica.

La diarrea se presenta en cualquier tipo de I.D., estando más en relación con la gravedad del defecto que con el tipo de I.D. Los pacientes con deficiencia celular o combinada son especialmente propensos a diarreas graves, incoercibles, de presentación muy precoz y que comprometen seriamente el estado del paciente.

La parasitosis intestinal por *Giardia lamblia*, asociada o no a un síndrome celíaco, es frecuente en los casos de deficiencia de anticuerpos global o déficit aislado de IgA.

En ocasiones la diarrea no obedece a una etiología infecciosa, sino que puede ser debida a un síndrome de malabsorción por déficit de disacaridasas, o a un síndrome celíaco con atrofia de vellosidades, lesión histológica típica. Ello se observa fundamentalmente en déficits globales de anticuerpos, déficit aislado de IgA, así como en I.D. por defecto de transcobalamina 2 (^{18 20}).

En algunas I.D., sobre todo por defecto de anticuerpos se observa una hiperplasia nodular linfoide con características similares a la enfermedad de Crohn (²¹). Igualmente se describen hepatitis crónicas asociadas a I.D. global de anticuerpos.

Manifestaciones cutáneas:

Con independencia de las manifestaciones infecciosas cutáneas (piodermis, en caso de inmunodeficiencias de anticuerpos y deficiencia de fagocitos; candidiasis crónica en I.D. celulares) anteriormente referidas, existen otras alteraciones dermatológicas en las I.D.

El eczema es un síntoma fundamental en el síndrome de Wiskott-Aldrich y, con frecuencia se encuentra en defectos de quimiotaxis y en síndrome de hiper IgE (^{22 23}).

Los exantemas cutáneos morbiliformes no son excepcionales en los déficits inmunitarios celulares y combinados, lo que se ha atribuido a una reacción crónica de injerto contra huésped. A veces semeja a una enfermedad de Letterer Siwe.

La presencia de telangiectasias en partes descubiertas es un signo cardinal en la I.D. Ataxia telangiectasia, apareciendo generalmente en conjuntiva bulbar y pabellones auriculares, cuello y nuca. Suelen hacer su aparición sobre los dos años de vida.

Cuadros de dermatomiositis con artralgias, mialgias, rashes cutáneos y edema, han sido referidos en casos de I.D. por déficit de anticuerpos (⁶).

Ciertas alteraciones a nivel del pelo son típicas de algunas I.D. En el síndrome de Chediak-Higashi, por ejemplo, el cabello es rubio, parcialmente albino y, por el contrario en el síndrome de Job, este es rojo (¹⁴). Alteraciones en el grosor del pelo, apareciendo este fino, sedoso y escasamente coloreado, forma parte del cuadro de I.D. hipoplasia cartilago-pelo", en la que a la I.D. se asocian diversas anomalías esqueléticas (²⁴).

En ciertas deficiencias del complemento sérico aparecen alteraciones dermatológicas, como dermatitis seborréica (enfermedad de Leiner) que ha sido asociada a déficit de C₃; vasculitis y colagenosis en déficit de C₄ y C₅; fenómeno de Raynaud en déficit de C₇ y, edema angioneurótico familiar en déficit de inhibidor de C₁ (⁷).

Alteraciones de Organos Linfoides:

En caso de I.D. severa, es habitual la ausencia de adenopatías, incluso satélites de las zonas de infección. En las I.D. humorales, tipo Enfermedad

de Bruton, los ganglios son pequeños y, puede observarse ausencia de tejido amigdalal y de vegetaciones.



Por el contrario en algunas otras I.D., como por ejemplo en la I.D. variable o en la Enfermedad granulomatosa crónica, es típico encontrar adenopatías y esplenomegalia.

En cuanto al timo hay que constatar su ausencia en ciertos tipos de I.D. celular o combinada, teniendo cierto valor la ausencia de sombra tímica solamente en los primeros días después del nacimiento (²⁴).

Manifestaciones Hematológicas:

Múltiples son las alteraciones hematológicas que pueden observarse en el curso de I.D. La linfopenia es un signo importante, aunque inconstante, de algunas formas de I.D. celular o combinada. Igualmente se describe la asociación de neutropenia a inmunodeficiencia humoral. La trombopenia corpuscular es un signo fundamental del síndrome de Wiskott-Aldrich. Anemias hemolíticas autoinmunes pueden aparecer en casi todo tipo de I.D. específicas y, en la mayoría de los casos, incluso en la hipogammaglobulinemia, el test de Coombs es positivo.

Existen observaciones donde coexisten déficit inmunitario, anemia megaloblástica, leucopenia y malabsorción intestinal. Tal cuadro es reversible con la administración de vitamina B₁₂ y, es debido a una deficiencia de transcobalamina II (²⁵).

Manifestaciones endocrinas:

La tetania por hipoparatiroidismo es un signo fundamental en el síndrome de Di George. El cuadro puede asociarse a anomalías de glándulas derivadas de bolsas faríngeas, como tiroides, o con anomalías cardiovasculares.

Con frecuencia se ha observado en el curso de Candidiasis mucocutánea crónica, insuficiencia de tiroides, paratiroides o suprarrenales. Igualmente a veces se observa en Ataxia telangiectasia, una disgenesia gonadal. Todo ello, junto al hallazgo de I.D. en nanismos, hace que deba ser explorada la función de la hipófisis, tiroides y suprarrenales en los diversos déficits inmunológicos (²⁶).

Manifestaciones neurológicas:

La ataxia cerebelosa es un signo fundamental en la I.D. con ataxia telangiectasia. Suele comenzar precozmente y ser progresiva, acompañándose de nistagmus, movimientos involuntarios, pérdida de reflejos tendinosos y disartria. Un cuadro de ataxia displéjica, distinta de esta entidad, se ha observado en algún paciente afecto de I.D. celular (²⁷).

Otras alteraciones neurológicas, no bien sistematizadas se observan en niños con diversas I.D. Es posible que ello sea la consecuencia de la acción de virus lentos", con tropismo cerebral como el virus del sarampión, implicado en la panencefalitis esclerosante subaguda.

En algunas I.D. humores se han evidenciado cuadros de meningoencefalitis en las que se ha aislado virus ECHO (⁶).

Alteraciones metabólicas:

Ciertas alteraciones metabólicas hereditarias se asocian a I.D. Las mejor conocidas son las enzimopatías del metabolismo de las purinas, déficit de ADA, que cursa con I.D. Combinada severa, y de PNP que da lugar a una deficiencia celular, y la deficiencia de 5'nucleotidasa que da lugar a deficiencia de linfocitos B (²).

También presentan deficiencia celular y descenso en el número de linfocitos T, los pacientes con orotico-aciduria hereditaria tipo I, así como niños con deficiencia de carboxilasa biotina dependiente, presentándose también en estos últimos, disfunción del sistema nervioso central, convulsiones, exantema, alopecia, queratoconjuntivitis, candidiasis mucocutánea y deficiencia celular y humoral (²⁸).

Alteraciones esqueléticas:

En diversas I.D. se encuentran alteraciones óseas. Una facies característica es la que presenta el S. de Di George con micrognatia, hipertelorismo, nariz hundida, implantación baja de pabellones auriculares, fusión del helix y antihelix, y hendidura palpebral antimongoloide. En el síndrome de Zellweger, que cursa con cierto grado de displasia tímica, se aprecia una frente ancha, occipucio plano, epicantus e inflamación supra-orbitaria.

En el nanismo de brazos cortos con inmunodeficiencia, las anomalías esqueléticas son similares a las de la acondroplasia, pero sin afectación de la columna vertebral. Quizá la hipoplasia cartilago-pelo, sea una representación más expresiva del mismo defecto (²⁴).

En algunos de los casos de IDCs por déficit de ADA hay una displasia pélvica y engrosamientos condrocostales.

Anomalías cromosómicas:

En ciertas I.D. como la Ataxia telangiectasia, existen con frecuencia alteraciones a nivel del cromosoma 14. De igual modo se encuentran en otras cromosomopatías deficiencias inmunológicas. Así, en el síndrome de Bloom, en la Anemia de Fanconi y en el síndrome de Down, se observan alteraciones más o menos severas de la Inmunidad. Todos ellos suelen padecer infecciones de repetición (^{30 31}).

Alteraciones autoinmunes se encuentran con frecuencia elevada en el caso de I.D. primitivas, tanto humorales como celulares. Ya se han hecho referencia anteriormente a anemias hemolíticas autoinmunes, púrpuras trombopénicas, anemias megaloblásticas, dermatomiositis, etc. Igualmente se han descrito manifestaciones de lupus sistémico en diversas deficiencias genéticas de algunos componentes del sistema de Complemento, con la particularidad de que la edad de comienzo de la enfermedad es más precoz de lo habitual y, que en algunos casos no se acompaña de fenómeno LE o anticuerpos antinúcleo o anti-DNA.

Tales asociaciones pudieran ser debidas a una anomalía genética fundamental que fuera responsable a la vez, del déficit inmunológico y de las manifestaciones autoinmunes.

Enfermedades neoplásicas:

La posibilidad de padecer una neoplasia en el curso de I.D. primarias es del orden de 1-200 veces superior a la de la población normal. La mayoría de los cuadros de neoplasia, se han descrito en caso de Ataxia telangiectasia y síndrome de Wiskott-Aldrich. En el primero de los casos la neoplasia puede ser atribuida al menos en parte, a la inestabilidad cromosómica. También se encuentra una mayor susceptibilidad a padecer neoplasias en pacientes con I.D. variable común e hipogammaglobulinemia.

Generalmente estos pacientes suelen verse afectados de linfomas, leucemias y sarcomas, aunque pueden presentar otro tipo de tumores (29).

Pruebas de laboratorio

Sospechada una ID el diagnóstico preciso debe ser establecido por el laboratorio. Existen una serie de pruebas iniciales que pueden orientar sobre el tipo de ID o en ocasiones llamar la atención sobre una ID posible. En primer lugar haremos referencia a las pruebas de laboratorio generales:

Un hemograma completo, incluyendo recuento de hematíes, leucocitos, plaquetas, hemoglobina y hematocrito puede establecer la presencia de anemia, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis. Del mismo modo es necesario realizar un recuento leucocitario diferencial.

Linfopenia persistente, inferior a 1.500 linfocitos/mm³, está presente en diversas ID sobre todo celulares y combinadas. Neutropenias severas pueden originar infecciones recurrentes que resultan especialmente graves cuando el número de granulocitos es inferior a 100 células/mm³.

El estudio morfológico de leucocitos puede evidenciar anomalías muy significativas como por ejemplo las vacuolas gigantes en el Síndrome de Chediak-Higashi, o en la anomalía de May-Hegglin, o la falta de segmentados en las células de pacientes afectados de Pelger-Huet, cuadros ambos que cursan con defectos de quimiotaxis (^{15 32 33}).

En la sospecha de deficiencia de anticuerpos deben valorarse inicialmente los niveles de inmunoglobulinas séricas. Desgraciadamente a veces se pretende discernir un defecto de anticuerpos mediante la electroforesis o inmunoelectroforesis. Estas técnicas además de ser más caras que los procedimientos de cuantificación de inmunoglobulinas aportan escasa información al respecto al ser ésta semicuantitativa. Lo habitual es cuantificar IgG, IgA e IgM en placas de inmunodifusión radial o por nefelometría.

Cuando se valoran los niveles globales de inmunoglobulinas en un niño, deben compararse con sujetos control de la misma edad, para lo que existen tablas al respecto (Tabla V).

Niveles de IgG inferiores 100 mg/dl indican una inmunodeficiencia humoral. No obstante la cuantificación de inmunoglobulinas, no debe utilizarse como único criterio de ID, pues el hallazgo de cifras normales no excluyen una ID, observándose situaciones de deficiente respuesta de anticuerpos a uno o varios antígenos en pacientes con cifras normales e incluso elevadas de inmunoglobulinas o en deficiencias selectivas de alguna inmunoglobulina o subclase de IgG (³⁴).

Debe explorarse pues la respuesta de anticuerpos frente a antígenos a los que el niño está habitualmente expuesto o tras inmunización. Para ello se utilizan procedimientos serológicos habituales. Como prueba inicial se utilizan determinación de Isohemaglutininas anti A y anti B (que valoran anticuerpos IgM), anticuerpos heterófilos, antiestreptolisinas, etc.

En pacientes inmunizados con DTP puede valorarse la respuesta de Ac mediante la prueba de Schick (en el caso de presencia de Ac neutralizará la toxina, no observándose reacción alguna tras la cutirreacción con el antígeno), y con la determinación de Ac antitetánicos. En niños no inmunizados se procederá a una dosis de DT y dos semanas después valorar la respuesta mediante prueba de Schick y determinación de anticuerpos antitetánicos. No debe emplearse vacunas con virus vivos (BCG, sarampión, poliomielitis, rubeola, parotiditis, etc.) en caso de niños con sospecha de ID.

El hallazgo de una deficiencia de inmunoglobulinas global o aislada, o de un defecto de formación de anticuerpos obligará a realizar estudios más sofisticados, cuantificación de linfocitos B (Igs de membrana, receptores para virus de E.B., anticuerpos monoclonales), producción de inmunoglobulinas in vitro, etc. (Tabla VI).

TABLA V

VALORES DE INMUNOGLOBULINAS EN SUERO DE INDIVIDUOS NORMALES SEGUN EDAD

EDAD	IgG mg/dl límites	IgM mg/dl límites	IgA mg/dl límites	Globulinas total límites
Recién Nacido	645-1244	5-3	0-12	660-1439
1 a 3 meses	272-762	16-67	6-56	324-699
4 a 6 meses	206-1125	10-83	8-93	228-1232
7 a 12 meses	279-1533	22-147	16-98	327-1687
13 a 24 meses	258-1393	14-114	19-119	398-1586
25 a 36 meses	419-1274	28-113	19-235	499-1418
3 a 5 años	569-1597	22-100	55-152	730-1771
6 a 8 años	559-1492	27-118	54-221	640-1725
9 a 11 años	779-1456	35-132	12-208	966-1639
12 a 16 años	726-1085	35-72	70-229	833-1284
Adultos	569-1919	47-147	61-330	730-2365

Según Stiehm, E. R. y Fudenberg, H. H.: "Serum immunoglobulin in health and disease: A survey". Pediatrics, 37: 715, 1966.



A) DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS:

TESTS INICIALES:

- * NIVELES DE IgG, IgA, IgM
- * PRUEBA DE SCHICK
- * ISOHEMAGLUTININAS (Anti-A-B)
- * TITULO DE ANTICUERPOS

TESTS ESPECIFICOS:

- * CUANTIFICACION DE LIFOCITOS B
- * NIVELES IgD, IgE
- * RESPUESTA A ANTICUERPOS
- * ANTICUERPOS SECRETORIOS
- * SUBCLASES Ig^s
- * SUBCLASES Ig^s «in vitro»
- * BIOPSIA NODULO LINFATICO O RECTAL

B) I.D. CELULARES:

TESTS INICIALES:

- * RECUENTO DE LINFOCITOS
- * MORFOLOGIA DE LINFOCITOS
- * PRUEBAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA:
 - PPD
 - CANDIDA
 - SK/SD
 - TETANOS, etc.

TESTS ESPECIFICOS:

- * CUANTIFICACION DE LINFOS T
- * RESPUESTA A MITOGENOS INESPECIFICOS, ESPECIFICOS Y CELULAS ALOGENICAS
- * DETERMINACION DE LINFOQUINAS
- * NIVELES DE TIMOSINA
- * DETERMINACION DE ENZIMAS
- * BIOPSIA NODULOS LINFATICOS

El estudio de una posible deficiencia celular debe iniciarse con el recuento absoluto de linfocitos. Ya indicábamos cómo algunas de las ID celulares y combinadas cursan con cifras anormalmente bajas de los mismos. Sin embargo la linfopenia no indica necesariamente una ID, pudiendo ésta ser secundaria a infecciones víricas, agentes inmunosupresores, etc. Por otra parte existen cuadros de ID con cifras normales e incluso elevadas de linfocitos.

Existen diversas pruebas para investigar la inmunidad celular T in vivo e "in vitro" (³⁵). Una de las más simples y útiles inicialmente es la exploración de la hipersensibilidad cutánea retardada frente a diversos antígenos. Para ello se utiliza una batería de antígenos como *Candida albicans* (Hollister Stier) a la dilución: 1:1.000; Streptokinasa (40 U/ml), Streptodornasa (5 U/ml), toxoide tetánico (1:100) PPD (1:10.000), tricophitin (1:1.000), inyectando 0.1 ml de cada uno en cara anterior de antebrazo. 24-48 horas después de la inoculación se valora la respuesta de manera semejante a la tuberculina. La respuesta positiva (>5 mm de induración) a cualquiera de los antígenos sugiere que el sistema timodependiente está al menos parcialmente intacto, y puede indicar también que el paciente no sufre alteración en la migración de células mononucleares puesto que la llegada de dichas células contribuye a la induración.

Aunque no es frecuente, se describen casos de falta de respuesta a un único antígeno, como en el caso de Candidiasis mucocutánea crónica, que en ocasiones presenta anergia a antígeno de candida con respuesta normal al resto. En el caso de respuesta negativa a todos los antígenos, puede procederse a explorar la hipersensibilidad retardada previa sensibilización con DNCD.

Otras pruebas de exploración de la inmunidad celular in vitro incluyen cuantificación de linfocitos T, mediante la utilización de técnicas de rosetas E o de anticuerpos monoclonales, determinación de subpoblaciones de linfocitos, estimulación in vitro en presencia de antígenos no específicos ((PHA, PWM o concanavalina-a), antígenos específicos (PPD, candida, etc.) o células allogénica, determinación de enzimas, niveles de timosina, etc. (Tabla VI).

La capacidad de valorar los niveles y actividad funcional del sistema de complemento sérico se ha visto restringida durante bastante tiempo a laboratorios especializados. En la actualidad es posible y ello debe utilizarse inicialmente en casos de déficit de complemento, valorar los componentes C3 y C4 de la vía clásica, así como el factor B de la vía alterna mediante placas de inmunodifusión radial. Otra prueba valiosa, puesto que explora la capacidad funcional de toda la cascada del complemento, es la determinación de CH50 o CH100.

La ausencia o disminución notable de cualquiera de los componentes del complemento da por resultado ausencia o disminución notable de la actividad hemolítica. Sin embargo es posible que la disminución leve o moderada de un componente individual no altere los resultados, puesto que puede disponer de la suficiente proteína para permitir que la activación de la cascada prosiga.

Técnicas más sofisticadas comprenden valoración de las distintas actividades biológicas del complemento: Capacidad de opsonización, genera-

ción de citotoxinas, activación de la vía alterna, estudios inmunoquímicos y funcionales de los distintos componentes (Tabla VII).



La investigación de la respuesta inflamatoria celular, en caso de sospecha de la misma debe iniciarse con un recuento total y diferencial de

TABLA VII

Diagnóstico biológico de defectos de complemento y fagocitos

A) DEFICIENCIA DE COMPLEMENTO:

TESTS INICIALES:

- * NIVELES DE C_3 y C_4
- * CH_{50}

TESTS ESPECIFICOS:

- * CAPACIDAD OPSONICA
- * GENERACION CITOTAXINAS
- * INMUNOCITOADHERENCIA
- * ESTUDIO INMUNOQUIMICO Y FUNCIONAL

B) DEFECTOS DE FAGOCITOS:

TESTS INICIALES:

- * RECUENTO DE LEUCOCITOS
- * MORFOLOGIA DE LEUCOCITOS
- * NBT

TESTS ESPECIFICOS:

- * ADHERENCIA
 - * VENTANA CUTANEA DE REBUCK
 - * MOVILIDAD
 - * QUIMIOTAXIS
 - * FAGOCITOSIS
 - * RECEPTORES DE MEMBRANA
 - * CAPACIDAD BACTERICIDA
 - * ESTUDIOS METABOLISMO OXIDATIVO
 - * PG 110 y 150
 - * MPO Y G6-PD
-

leucocitos y monocitos, así como con la valoración morfológica de estas células.



Estados de leucopenia persistente, presencia de vacuolizaciones anormales o de mielocitos en sangre periférica deben seguirse de estudios de médula ósea y estudios de quimiotaxis.

La valoración de la reducción de Nitroazul de tetrazolium (NBT), tras la fagocitosis de leucocitos, se acepta como una técnica útil para la valoración correcta del metabolismo oxidativo de los leucocitos (¹). La prueba se basa en la propiedad que tiene esta sustancia (incolora) de transformarse en Formazan (de color azul-violáceo) al ser reducida. El cambio de color puede ser estimado visualmente, al microscopio o mediante espectofotometría. Los leucocitos de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, son incapaces de reducir el NBT, al sufrir un fallo en su metabolismo oxidativo (³⁶).

Inicialmente debe realizarse igualmente en los pacientes con sospecha de defecto de fagocitos una determinación de IgE, ya que en algunas situaciones, sobre todo defectos de quimiotaxis, esta inmunoglobulina se encuentra anormalmente elevada.

Técnicas más sofisticadas, encaminadas al diagnóstico preciso del defecto celular, comprenden estudio de adherencia, determinación de proteínas PG 110, y PG 150, estudios de movilidad «in vivo» mediante ventana cutánea de Rebuck, quimiotaxis y quimioquinesis de PMN y monocitos, fagocitosis y capacidad bactericida frente a diferentes microorganismos, determinación de enzimas MPO y G6-PD, estudios de generación de aniones peróxido, iodinación quemiluminiscencia, etc. (Tabla VII).

En definitiva puede concluirse afirmando que las inmunodeficiencias son responsables de infecciones recurrentes y atípicas. La evaluación de un niño con sospecha de ID se basa en primer lugar en la historia clínica y exploración física, así como en ciertas pruebas simples de laboratorio. En la mayoría de los casos el pediatra puede y debe realizar un diagnóstico de aproximación y tras ello debe remitir al paciente a un centro especializado donde valorar el tipo exacto de ID y realizar un tratamiento correcto de la misma, a la vez que ofrecer un consejo genético adecuado.

Las posibilidades terapéuticas y el pronóstico global del paciente será más favorable en la medida en que la sospecha diagnóstica y referencia del paciente a un centro especializado sea precoz.



1. WHO: «Meeting Report on Primary Immunodeficiency Diseases in Man». *Clin. Immunol. Immunopathol.* 28: 450, 1983.
2. SOOTHIL, J. F.; HAYWARD, A. R.; WOOD, C. B. S.: *Paediatric Immunology*, Blackwell Scientific Publications, London, 1983.
3. O'LOUGHLIN, J. M.: «Infections in the immunosuppressed patient» *Med. Clin. North. Am.*, 59: 495, 1975.
4. HOSKING, C. S. and ROBERTON, D. M.: «The diagnostic approach to recurrent infections in childhood». *Clinics in Immunology and allergy*. 1: 631, 1981.
5. GOOD, R. A.; ZAK, S. J.; CONDIE, R. M. and BRIDGES, R. A.: Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia». *Pediat. Clin. N. Am.*, 7: 397, 1960.
6. WILFERT, C. M.; BUCKLEY, R. H.; MOHANAKUMAR, T., et al.: «Persistent and fatal central-nervous system ECHO-virus infections in patients with agammaglobulinemia». *N. Engl. J. Med.*, 296, 1485, 1977.
7. AGNELLO, V.: «Complement deficiency states». *Medicine*, 57: 1, 1978.
8. SJOHOLM, A. G.; BRACONIER, J. H. and SODERSTROM, C.: «Properdin deficiency in a family with fulminant meningococcal infections». *Clin. Exp. Immunol.*, 32: 12, 1982.
9. PTERSON, C. M.; JONES, R. L.; KOENING, R. J.: «Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus». *Ann. Inter. Med.*, 86: 425, 1977.
10. MCGREGOR, R. R.: «Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone, and aspirin measured with an assay system». *N. Engl. J. Med.*, 291: 642, 1974.
11. QUIE, P. G.: «Neutrophil dysfunction and recurrent infection» In: Gallin J. I. and Fauci, A. S.: *Advances in host defense mechanisms*, Vol 1. Phagocytic Cells., pag. 163, Raven Press. New York, 1982.
12. MILLER, M. E.: «Pathology of chemotaxis and random mobility». In: *Neutrophil physiology and Pathology*. Edited by: Humbert, J. R., Miescher, P. A. and Jaffe, E. R., pag. 69, Grune and Stratton, New York, 1975.
13. CATES, K. L.: «Defects in neutrophil chemotaxis». *Clinics in Immunology and Allergy*, 1: 603, 1981.
14. BLUME, P. S. and WOLFF, S. M.: «The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients and a review of the literature». *Medicine*, 51: 247, 1972.
15. KIMBALL, H. R.; FORED, G. H. and WOLFF, S. M.: «Lysosomal enzymes in normal and Chediak-Higashi blood leukocytes. *J. Lab. Clin. Med.*, 86: 616, 1975.
16. THOMPSON, E. N. and SOOTHIL, J. F.: «Chronic granulomatous disease, quantitative clinicopathological relationship». *Arch. Dis. Child*, 45: 24, 1970.
17. COHEN, M. S.; ISTURIZ, R. E.; MALECH, H. L. et al.: «Fungal infection in chronic granulomatous disease. The importance of the phagocyte in defense against fungi». *Am. J. Med.*, 71: 59, 1981.
18. DUBOIS, R. S.; ROY, C. C.; FULGINITY, V. et al.: «Dissacharidase deficiency in children with immunologic deficits». *J. Pediatr.* 76: 377, 1970.
19. GARCIA RODRIGUEZ, M. C.; FONTAN, G.; ESCOBAR, H. et al.: «Deficit de IgA y enfermedad celiaca». *Med. Clin.*, 69: 71, 1977.
20. HITZING, W. G.; DOEHMANN, U.; PLUESS, H. J. and VISCHER, D.: «Hereditary transcobalamin II deficiency. Clinical aspect a new family». *J. Pediatr.*, 85: 622, 1974.
21. TURSZ, T. et SELIGMANN, M.: «Deficit immunitaires primitifs». *Encycl. Med. Chir. Paris. Pediatrie* 4078 M10, 1979.

22. HOROWITZ, S. D. and MADISON, R. H.: *The pathogenesis and treatment of immunodeficiency*. Pag. 139. S. Kerger, London, 1977.

23. HILL, R. J. and QUIE, P. G.: «Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections». *Lancet*, 1: 183, 1974.

24. AMMANN, A. J. and HONG, R.: «Disorders of the T-cell system» In: *Immunologic disorders in infants and children*. Edited by: Stiehm, E. R. and Fulginiti, V., pag. 286. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1980.

25. DOUGLAS, S. D.; GOLDBERG, L. S.; FUDENBERG, H. H. et GOLDBERG, S. B.: «Agammaglobulinemia and coexistent pernicious anaemia». *Clin. Exp. Immunol.*, 6: 181, 1970.

26. ASHERSON, G. L. and WEBSTER, A. D. B.: *Diagnosis and treatment of immunodeficiency diseases*. pag.: 175, 232, 268. Blackwell Scientific publications. London, 1980.

27. HARBERG, B.; HANSSON, O.; LIDEN, S.: «Familial ataxi diplegia with deficient cellular immunity. A new clinical entity». *Acta Paediatr. Scand.*, 59: 545, 1970.

28. COWAN, M. J.; WARA, D.; PACKMAN, S. et al.: «Multiple Biotindependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity». *Lancet*, ii: 115, 1979.

29. KERSEY, H. H.; SPECTOR, B. D. y GOOD, R. A.: «Primary immuno-

deficiency diseases and cancer: The immune deficiency cancer registry». *Intern. J. Cancer*, 12: 333, 1973.

30. WEEMAES, C. M.; BAKKEREN, J. A.; TER HAAR, B. G. et al.: «Immune response in four patients with Bloom s'syndrome». *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 12: 12, 1979.

31. BURGIO, G.; LANZAVECCHA, A.; MACARIO, R. et al.: «Immunodeficiency in Down Syndrome: T Lymphocyte subset imbalance in trisomic children». *Clin. Exp. Immunol.* 33: 298, 1978.

32. CABRERA, J. R.; FONTAN, G.; LORENTE, F. et al.: «Defective neutrophil motility in the May-Heglin anomaly». *Br. J. Haematology*, 47: 337, 1981.

33. PARK, B. H.; DOLEN, J. and SNYDER, B.: «Defective chemotactic migration of polymorphonuclear leukocytes in Pelger-Huet anomaly». *Proc. Coc. Exp. Biol. Med. (N.Y.)* 155: 51, 1977.

34. OXELIUS, V. A.: «Quantitative and qualitative investigations of serum IgG subclasses in Immunodeficiency disease». *Clin. Exp. Immunol.*, 36: 112, 1979.

35. HILL, H. L.: «Laboratory aspects of immune deficiency in children». *Pediatr. Clin. North Am.* vol. 27: 805, 1980.

36. BAEHNER, R. L. and NATHAN, D. G.: «Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous disease». *N. Engl. J. Med.*, 278: 971, 1968.