

Exploración física: aspecto fundamental en el diagnóstico temprano de las inmunodeficiencias primarias

Dra. Rosa Arcelia Cano De La Vega,* Dra. María Edith González Serrano,**
Dr. Mauricio De la Concha Tiznado,*** Dra. Edna Venegas Montoya,****
Dra. Nancy Esmeralda Jiménez Polvo****

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades, ocasionadas por un defecto en la función o en el desarrollo del sistema inmune, hereditarias, suelen tener una presentación muy temprana, se caracterizan por infecciones de repetición, así como autoinmunidad, alergia, inflamación o cáncer. El tratamiento definitivo en la mayoría es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, para tener una mayor probabilidad de éxito es indispensable el diagnóstico temprano y tratamiento profiláctico que le asegure mayor calidad de vida. Consideramos de vital importancia que cualquier médico de primer contacto tenga el conocimiento para lograr identificar precozmente a los pacientes y referirlos de forma oportuna. Por ello, elaboramos una guía de signos y hallazgos en la exploración física que al médico de primer contacto alertará sobre una probable IDP. **Conclusión:** Las IDP son subdiagnosticadas y un diagnóstico temprano es clave en el tratamiento, juega un papel muy importante el conocimiento por parte de médicos de primer contacto, poniendo especial atención a cómo lucen estos pacientes y qué banderas rojas podemos encontrar desde el inicio de sus manifestaciones, para que, con una buena historia clínica y exploración clínica completa puedan ser dirigidos directamente hacia el especialista.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias, exploración física, diagnóstico temprano.

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of diseases, caused by a defect in the function or development of the immune system, hereditary, usually have a very early presentation, are characterized by repeated infections, as well as autoimmunity, allergy, inflammation or cancer. The definitive treatment in the majority is the transplantation of hematopoietic progenitor cells, to have a greater probability of success, it is indispensable the early diagnosis and prophylactic treatment that assures a higher quality of life. We consider it of vital importance that any first contact physician has the knowledge to be able to identify patients early and refer them in a timely manner. For that reason, we elaborated a guide of signs and findings in the physical examination that the first

* Residente del Instituto Nacional de Pediatría.

** Alergóloga e Inmunóloga Pediatra. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias. Instituto Nacional de Pediatría

*** Residente del Hospital Ángeles Pedregal.

**** Alergóloga e Inmunóloga Pediatra. Egresada del Instituto Nacional de Pediatría

contact doctor will alert about a probable PID. **Conclusion:** IDPs are under diagnosed and an early diagnosis is key in the treatment, a very important role is played by first contact physicians, paying special attention to how these patients look and what red flags we can find from the beginning of its manifestations, so that, with a good clinical history and complete clinical exploration can be directed directly to the specialist.

Keywords: Primary immunodeficiencies, physical examination, early diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades, ocasionadas por un defecto en la función o en el desarrollo del sistema inmune, son trastornos hereditarios que suelen tener una presentación muy temprana (55% en la infancia), se caracterizan por infecciones de repetición, así como autoinmunidad, alergia, inflamación o cáncer.¹ El tratamiento definitivo en la mayoría de los casos es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); para que éste tenga una mayor probabilidad de éxito y menos complicaciones es indispensable que el paciente sea diagnosticado de manera temprana, así como para brindarle los cuidados necesarios y tratamiento profiláctico que le asegure mayor calidad de vida, al disminuir la morbilidad secundaria a procesos infecciosos.²

Para el diagnóstico de certeza se requieren laboratorios especializados, que en primera instancia nos llevan a reconocer el déficit cuantitativo de neutrófilos, monocitos, linfocitos y sus subpoblaciones, por medio de la biometría hemática y la citometría de flujo, o bien determinar el déficit cualitativo con estudios funcionales, tales como linfoproliferación, prueba de oxidación de 1,2,3 dihidrorodamina, etc., para posteriormente identificar la mutación responsable. Esto se realiza, en la mayoría de los casos, únicamente en tercer nivel, al menos en nuestro medio.³

El manejo de este tipo de pacientes debe ser idealmente por un equipo multidisciplinario que incluya

médicos inmunólogos, pediatras, neumólogos, otorrinolaringólogos, gastroenterólogos, alergólogos, especialistas en trasplante, intensivistas etc., tomando en cuenta que el espectro de presentación es amplio, así como las complicaciones que pueden presentarse. Sin embargo, consideramos de vital importancia que cualquier médico de primer contacto tenga conocimiento de este tipo de enfermedades para que logre identificar precozmente a los pacientes y referirlos de forma oportuna al hospital que les permita acceder al tratamiento definitivo y, por ende, una mayor esperanza de vida.⁴ Teniendo en cuenta esta última consideración, elaboramos una guía de signos y hallazgos en la exploración física que al médico de primer contacto alertará sobre una probable IDP.

HISTORIA CLÍNICA

INTERROGATORIO

La historia clínica completa es indispensable para establecer la sospecha y finalmente el diagnóstico de las IDP.

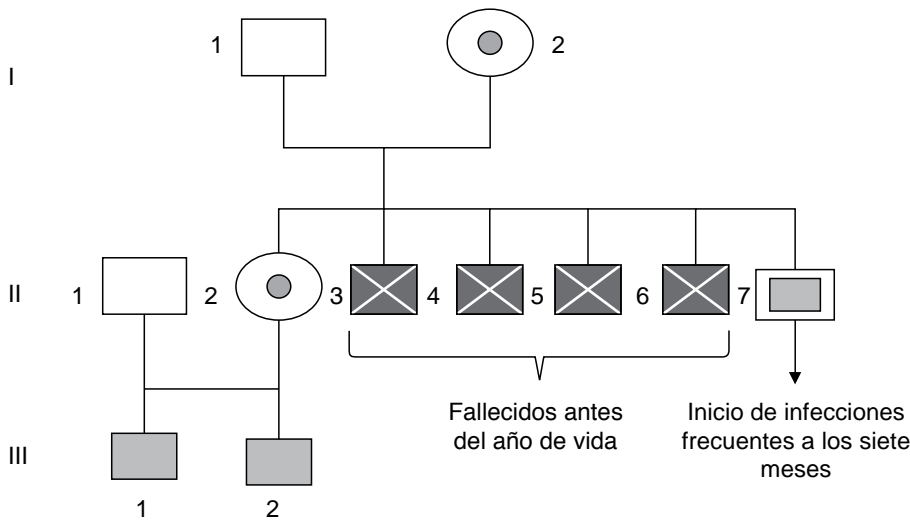
El interrogatorio deberá orientarse hacia los antecedentes heredofamiliares, presencia de infecciones recurrentes o atípicas, muertes tempranas (niños, lactantes, recién nacidos), abortos de repetición, autoinmunidad, cáncer, y especialmente endogamia o consanguinidad, en este último aspecto cabe destacar el averiguar el número de habitantes en la localidad de origen de los padres, así como identificar si cuentan con el mismo apellido a pesar de que la endogamia sea negada como tal durante el interrogatorio; es de utilidad realizar un familiograma con al menos tres generaciones para orientar a los familiares en la investigación de los antecedentes (*Figura 1*).⁵

En el padecimiento actual es importante realizar una semiología completa y detallada de cada signo y síntoma que el paciente ha presentado, estableciendo claramente el inicio de la sintomatología, la duración de la misma, presencia o ausencia de fiebre, así como el uso de medicamentos antibióticos de amplio espectro (*Cuadro 1*).⁶

Consideramos que la exploración física es de vital importancia por permitirnos una aproximación diagnóstica en algunos casos únicamente con la clínica. De-

Cuadro I. Criterios clínicos para sospecha de IDP.

- Cuatro o más otitis nuevas en un año
- Dos o más sinusitis graves en un año
- Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con pobre respuesta
- Dos o más neumonías en un año
- Dificultad para aumentar de peso o talla normalmente
- Abscesos en órganos o cutáneos profundos recurrentes
- Aftas persistentes o infecciones micóticas frecuentes en boca
- Necesidad de antibióticos intravenosos para eliminar infecciones
- Dos o más infecciones de tejidos profundos (o sepsis)
- Antecedentes familiares de IDP



Tomado de: Jaime Muñoz Cerón. *Enfermedad Granulomatosa Crónica: reporte de caso. Revista Pediatría. 2015; 48 (3): 61-86.*

Figura 1.

Familiograma.

bemos realizar inicialmente una exploración general en donde evaluemos el estado nutricional; recordemos que un paciente con infecciones de repetición tendrá probablemente talla o peso en percentiles por debajo de la media.

EXPLORACIÓN FÍSICA

INSPECCIÓN

Las lesiones en piel corresponden aproximadamente al 48% de las formas de presentación, con un ligero predominio en varones diagnosticados con IDP (1.35) en comparación con mujeres (1).² Las infecciones en piel en el paciente con IDP son las más persistentes, destacando las bacterianas, posteriormente, las fúngicas y virales (Figuras 2 y 3).

Como manifestaciones víricas encontramos verrugas, molusco contagioso, generalmente abundantes y de difícil manejo; éstas son especialmente frecuentes en pacientes con deficiencia de DOCK8 y enfermedad de WHIM (de sus siglas en inglés, *Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis*) (Figuras 4 y 5). El eccema orienta especialmente a síndrome de Wiskott-Aldrich, que se caracteriza además por la presencia de petequias o equimosis secundarias a la plaquetopenia con que cursan estos pacientes. El eccema también es característico del síndrome de hiper-IgE autosómico dominante,⁷ dichos pacientes presentan además una facies característica que mencionaremos posteriormente. El eccema aunado a manifestaciones autoinmunes en etapa neonatal y diarrea intratable son característicos del IPEX (de sus siglas en inglés, *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*).⁴

La eritrodermia es un signo notable en pacientes con síndrome de Omenn (Figura 6). En estos pacientes,



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 2. *Ectima gangrenoso.*



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 3. *Candidiasis oral.*

además, el médico deberá buscar intencionadamente adenomegalias y hepatoesplenomegalia.

La urticaria es predominante en algunos síndromes con autoinflamación.

El angioedema sin urticaria orienta especialmente a angioedema hereditario (*Figura 7*).

Las telangiectasias, aunadas a alteraciones motoras (ataxia), deberán hacer sospechar al médico ataxia telangiectasia.

Manifestaciones de autoinmunidad cutánea tales como vitiligo pueden encontrarse en pacientes con IDP, siendo el caso de APECED (de sus siglas en inglés, *Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy*), o psoriasis en IDP con autoinflamación.³



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 4. Molusco contagioso.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 5. VPH.



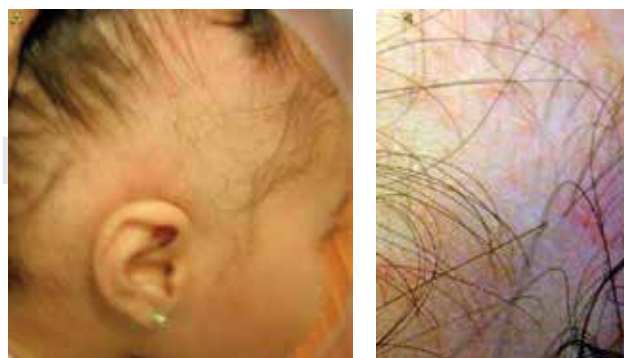
Zambrano-Pérez E et al. *Eritrodermias*. Asociación Española de Pediatría. 2014; 2 (11): 253-259.

Figura 6. Eritrodermia.



Martínez-Cócerca C. *Angioedema*. Servicio de Alergia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Abril 2007.

Figura 7. Angioedema.



Harrison S, Sinclair R. *Optimal management of hair loss (alopecia) in children*. Am J Clin Dermatol. 2003; 4 (11): 757.

Figura 8. Alopecia.



Raghunatha-Reddy R et al. *Silvery hair syndrome in two cousins: Chediak-Higashi syndrome vs griscelli syndrome, with rare associations.* Int J Trichology. 2011; 3 (2): 107-111.

Figura 9. Cabello plateado.



García-Dorado J, Fraile A. *Alteraciones del pelo y de las uñas.* Pediatr Integral. 2016; 20 (4): 244-261.

Figura 10. Distrofia ungueal.



Amir J et al. *The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children.* Pediatr Dermatol. 1999; 16: 259-263.

Figura 11. Úlceras orales.

En cuestión de anexos cutáneos, podemos encontrar alopecia difusa, hipotricosis, uñas distróficas, siendo el caso de pacientes con deficiencia de FOX1N y disqueratosis congénita (*Figura 8*). Los pacientes con hipopigmentación y linfocitosis hemofagocítica familiar se caracterizan por tener cabellos plateados (*Figura 9*),⁸ albinismo; alteraciones tróficas en uñas u onicomicosis (*Figura 10*).

Podemos encontrar úlceras orales recurrentes, gingivitis o periodontitis como es el caso de neutropenia cíclica (*Figura 11*); dientes supernumerarios o retraso en la caída de los mismos, lo cual está presente en pacientes con síndrome de hiper-IgE autosómico dominante (deficiencia de STAT3) (*Figura 12*).

La fotosensibilidad se manifiesta con trastornos causados por una respuesta anormalmente alta a una cantidad de exposición a la luz solar clasificada como



Sánchez-Muñoz Ledo T et al. *Dientes supernumerarios en dentición primaria asociados a pólipos palatinos. Reporte de caso.* Rev Odont Mex. 2013; 17 (3): 170-174.

Figura 12. Dientes supernumerarios.



MacNeal RJ. *Dermatology associates.* Maine Medical Center. En: www.msmanuals.com

Figura 13. Urticaria.



Toro-Montoya A. Alteraciones del perímetro cefálico en la infancia.

Figura 14. Sinostosis.



Cacho J. Nueva clínica de labio y paladar hendido en la CDMX. *Vértigo político*. 2016-08-31.

Figura 15. Labio-paladar hendido.



Vidal-Sanahuja R. Síndrome de Crouzon: a propósito de 2 casos. *Entidades craneoestenóticas alélicas de los genes FGFR*. *Revista Anales de Pediatría*. 2012; 77 (4): 223-292.

Figura 16. Acanthosis nigricans.

normal; suele manifestarse como *rash*, agravamiento de dermatosis preexistentes o con prurito; como ocurre en el síndrome de Bloom y deficiencia de ligasa I (Figura 13).

Alteraciones craneofaciales como fisuras, sinostosis (Figura 14), disostosis, labio-paladar hendido o malformaciones de la órbita (Figura 15).

Algunas manifestaciones menos frecuentes, pero que también son de fácil identificación, son cicatriz hipertrófica, púrpura, maculas hiperpigmentadas, acantosis *nigricans* (Figura 16). Se debe palpar la piel en busca de abscesos cutáneos o la presencia de éstos de manera recurrente; prestar atención a la caída del cordón umbilical buscando su retraso.

Es importante buscar datos de otitis: otalgia, otorrea, prurito ótico, secreción serosa, abombamiento timpánico, eritema timpánico.

PALPACIÓN

Uno de los aspectos más importantes en el momento de la exploración es la palpación de nódulos linfáticos hipertróficos o presentes en cadena cervical, retro auricular y supraclavicular; menos frecuente es la presencia de nódulos axilares, abdomen o región inguinal; caso opuesto, pero no por eso menos importante, es la ausencia de tejido linfóide, fácil de encontrar en la exploración de faringe, donde se nota la ausencia de tejido linfóide amigdalino (Figura 17).

Esto resulta importante ya que la ausencia de tejido linfóide o la hipotrofia del mismo nos orienta a un tipo de IDP como la inmunodeficiencia combinada grave (de sus siglas en inglés SCID, *severe combined immunodeficiency*) (Figura 18), o algún tipo de hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia; a diferencia de cuando se encuentra hipertrófico, en cuyo caso debemos descartar un síndrome linfoproliferativo.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 17. Hipotrofia amigdalina.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 18. SCID.

Algunas IDP se asocian con ausencia de timo, como la SCID o el síndrome de DiGeorge.

Una de las manifestaciones no infecciosas más relevantes es la presencia de tumores por la inadecuada modulación de la inflamación, las neoplasias linforreticulares las encontramos sobre todo en deficiencias graves de linfocitos T.

PERCUSIÓN

Se debe buscar intencionadamente hepatomegalia y/o esplenomegalia, útil con la percusión por debajo del reborde costal, donde se encuentra una consistencia mate inusual en la zona.

AUSCULTACIÓN

Podemos encontrar estigmas de enfermedad crónica pulmonar a la auscultación: sibilancias, estertores, matidez o timpanismo; anomalías bronquiales o de la ventilación, pacientes que desaturan, fibrosis o datos de hipertensión pulmonar. No es despreciable la asociación con cardiopatías congénitas,⁹ por lo que es importante auscultar cada foco cardíaco en busca de soplos, desdoblamientos o refuerzo de algún ruido cardíaco.

SÍNDROMES CON FENOTIPO ESPECÍFICO

- Síndrome de hiper-IgE: la fascie «tosca» que lo caracteriza consiste en un puente nasal ancho y punta prominente, poros grandes, facies asimétrica, frente amplia, hipertelorismo, prognatismo leve, piel áspera con poros dilatados, cicatrices varioliformes y craneosinostosis (*Figura 19*).¹⁰



Hiper-IgE. Bodo-Grimbacher MD et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections-An autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med.* 1999; 340: 692-702.

Figura 19. Frente amplia.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 20. Síndrome de hiper-IgE.

En la piel observamos erupciones cutáneas acniformes, abscesos, candidiasis mucocutánea, furunculosis recurrente, así como eccemas (*Figura 20*). Existe enfermedad articular sin deformaciones en los más pequeños, osteopenia con fracturas patológicas recurrentes, escoliosis e hiperextensibilidad de tejidos blandos (*Figura 21*). Es muy notoria la retención de los dientes primarios, acompañada de erupción normal de dentición permanente, lo que llega a provocar doble dentición.¹¹



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 21. Hiper-IgE.



David McNally-Wiskott Aldrich syndrome. En: <http://davidmcnally.blogspot.com>

Figura 24. Eccema. WAS.



WAS. Huynh PN, Chief Editor: Michael A Kaliner. Wiskott-Aldrich syndrome. Updated: Aug 24, 2017.

Figura 22. Petequias.



Newton L, Schroer B. Chapter 216: DiGeorge syndrome. *The Color Atlas of Pediatrics*. McGraw Hill. En: www.accesspediatrics.com

Figura 25. Síndrome de DiGeorge.



Bissonnette B, Luginbuehl I et al. *Syndromes: rapid recognition and perioperative implications*. En: www.accessanesthesiology.com

Figura 23. Síndrome de Wiskott-Aldrich.



Newton L, Schroer B. Chapter 216: DiGeorge syndrome. *The Color Atlas of Pediatrics*. McGraw Hill. En: www.accesspediatrics.com

Figura 26. Facie «de pájaro».

- Síndrome de Wiskott-Aldrich: la enfermedad clásica es representada por la tríada de infecciones de repetición, plaquetopenia manifestada como petequias (*Figura 22*), hematomas y diarrea con sangre, y eccema, clasificado como grave, de difícil control y muy llamativo a la exploración (*Figura 23*).¹² Las manifestaciones clínicas más frecuentes son vasculitis cutánea, artritis transitoria, nefropatía y anemia hemolítica autoinmune. Se pueden presentar tumores, especialmente mielodisplasias y linfomas (*Figura 24*).¹³
- Síndrome de DiGeorge: estos pacientes poseen una fascie peculiar, coloquialmente conocida como «de pájaro» (*Figura 25*),¹⁴ la cual consiste en pliegue en hélix, nariz bulbosa, ojo encapuchado, micrognatia, hoyuelo en nariz, implantación baja de orejas, filtrum corto, telecanto con fisuras palpebrales cortas y cara asimétrica al llorar (*Figura 26*).¹⁵ Se asocia con cardiopatía (prestar mayor atención en el momento de auscultar), hipoplasia de timo, hendidura palatina e hipocalcemia.¹⁶
- Chediak-Higashi y Griscelli: a pesar de ser dos enfermedades distintas, comparten la presencia de cabello plateado/metalizado que es muy fácil de identificar y albinismo (*Figura 27*).¹⁷ En Chediak también encontramos albinismo oculocutáneo parcial, la piel luce muy bronceada en zonas fotoexpuestas (*Figura 28*).¹⁸ Hay gránulos intracitoplasmáticos gigantes en otros tejidos, adenopatías, hepatoesplenomegalia, fotofobia por hipopigmentación ocular, reflejo rojo aumentado más nistagmus horizontal espontáneo.¹⁹ Discreto retraso en el desarrollo, gingivitis severa, hemorragia gingival y pérdida temprana de dentadura primaria. Los adultos que sobreviven presentan ataxia y neuropatía periférica (*Figura 29*).²⁰
- Síndrome de Nijmegen: pacientes con estatura baja, microcefalia progresiva, orejas de implantación baja (*Figura 30*), el paladar ojival y una criptorquidia bilateral.²¹ Ocasionalmente encontramos manchas café con leche, lesiones granulomatosas y polidactilia (*Figura 31*).²²



Teran-Miranda CG. Síndrome de Griscelli. *Anales de Pediatría*. 2008; 68 (5): 415-538.

Figura 27. Síndrome de Griscelli.



Chediak-Higashi Syndrome. Online medical library. En: <http://medlibes.com>

Figura 28. Síndrome de Chediak-Higashi.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 29. Sí Griscelli.



Weemaes CMR. Nijmegen breakage syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 2000; 82: 400-406.

Figura 30.

Facie de Nijmegen.



Chrzanowska KH. Nijmegen breakage syndrome. Updated: Jun 19, 2018. En: <https://emedicine.medscape.com>

Figura 31. Fascie de Nijmegen.



Carranza D et al. Molecular and functional characterization of a cohort of Spanish patients with ataxia-telangiectasia. *Neuromolecular Medicine*. 2017; 19 (1): 161-174.

Figura 32. Telangiectasia.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 33. Síndrome de ataxia-telangiectasia.



Cubero-Rego MA et al. Las infecciones de la piel y partes blandas en el recién nacido. *Rev Cubana Pediatr*. 2017; 89 (4).

Figura 34. Enfermedad granulomatosa crónica.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 35. Adenitis.



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 36. Becegeítis.

- Ataxia-telangiectasia: los pacientes presentan múltiples telangiectasias oculares y cutáneas (Figura 32).²³ Trastornos del equilibrio y del lenguaje a partir del segundo año de vida, con el paso de los años aparecen inestabilidad postural, coreoatetosis, atrofia muscular con hipotonía, facies inexpressiva y disartria. Manifestaciones no neurológicas como falla del crecimiento, ausencia de caracteres sexuales secundarios, leucemias, linfomas y diabetes mellitus (Figura 33).²⁴
- La inmunodeficiencia común variable es más frecuente en adultos y niños mayores.
- Enfermedad granulomatosa crónica: abscesos subcutáneos perirrectales o hepáticos (Figura 34), adenitis supurada, osteomielitis, aftas y úlceras



Paciente del Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

Figura 37. Dermatitis severa.



Sillevis-Smitt JH, xWulffraat JH, Kuijpers TW. The skin in primary immunodeficiency disorders. *European Journal of Dermatology*. 2005; 15 (6): 425-432.

Figura 38. Síndrome de Omenn.

orales (Figura 35). Obstrucción de órganos huecos y, por supuesto, formación de granulomas (Figura 36). Lupus discoide crónico.

- Síndrome de Omenn: alopecia de cejas y pelo, manifestaciones cutáneas graves (Figura 37) como eritrodermia y dermatitis (Figura 38).

CONCLUSIÓN

Las inmunodeficiencias primarias no son enfermedades raras, son en su mayor parte subdiagnosticadas y, tomando en cuenta que un diagnóstico temprano es clave en el tratamiento, consideramos que juega un papel muy importante el conocimiento de éstas por parte de médicos de primer contacto; no sólo saber qué son, fisiopatológicamente hablando, sino poniendo especial atención a cómo lucen estos pacientes y qué banderas rojas podemos encontrar desde el inicio de sus manifestaciones, para que, con una buena historia clínica y exploración clínica completa, puedan ser dirigidos directamente hacia el especialista. «No se diagnostica lo que no se piensa y no se piensa en lo que no se conoce».

BIBLIOGRAFÍA

1. García JM, Santos DL, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2013; 3 (1): 81-92.
2. Ruiz CJ. Inmunología básica, Aproximación a las inmunodeficiencias primarias. *Pediatr Integral*. 2014; 18 (3): 183-192.
3. Hernández MC, Espinosa RF, Espino PS. Concepto básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx*. 2016; 63 (2): 180-189.
4. Ruiz CJ. Inmunodeficiencias primarias. Enfoque y tratamiento iniciales. *An Esp Pediatr Contin*. 2003; 1 (3): 131-138.
5. Ruiz CJ. El niño con infecciones frecuentes. *Protoc Diagn Ter Pediatr* [Internet]. 2010. Disponible en: aepap.org/sites/default/files/infecciones_frecuentes.pdf
6. Méndez IJ, Bellanti JA, Ovilla MR. Inmunodeficiencias primarias y alergia. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2008; 17 (1): 14-34.
7. Tagle CM, Melys GA, Castillo MA. Síndrome hiper IgE: a propósito de tres casos clínicos. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85 (3): 328-336.
8. Quero HA, Álvarez SR, Sánchez NL. Síndrome de Chediak-Higashi, a propósito de un caso clínico. *Rev Mex Pediatr*. 2012; 79 (2): 105-108.
9. Sierra SL, Casaseca GP, García MA. Síndrome de Di George. *Rev Clín Med Fam*. 2014; 7 (2): 141-143.
10. Vega OC, Hernández VL, Segura MN. Síndrome de hiper IgE. Diagnóstico y manejo oportunos. *Rev Alerg Mex*. 2008; 55 (1): 38-45.
11. Noriega A. Síndrome de hiper IgE: sus manifestaciones cutáneas. *Arch Argent Dermatol*. 2013; 63 (4): 125-136.
12. Pacheco RD, Pamerantz A, Blacjman BR. Síndrome de Wiskott-Aldrich. Presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113 (3): 137-139.

13. Blancas GL, Escamilla QC, Yamazaki NM. Síndrome de Wiskott-Aldrich; revisión actualizada. *Rev Alerg Mex.* 2011; 58 (4): 213-218.
14. Bellas S, Marín F, Sepúlveda A. Síndrome de DiGeorge, tratamiento anestésico. *Rev Mex Anest.* 2011; 34 (4): 309-312.
15. Campo CM, Pérez RJ, Guereta AD. CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdelección en 22q11. *An Esp Pediatr.* 1996; 45 (1): 341-345.
16. Mattos NP, Salvatierra FI, Bartos MA. Síndrome de delección 22q11, a propósito de un caso. *Re Soc Bol Ped.* 2007; 46 (1): 23-28.
17. Grández N, Ríos T, Gonzales A. Síndrome de Chediak-Higashi: reporte de un caso. *Folia Dermatol Peru.* 2009; 20 (1): 19-22.
18. Ortuño F, Fuster J, Jerez A. Síndrome de Chediak-Higashi. *Med Clin Bar.* 2009; 131 (11): 512-518.
19. Mesa RT. Aspectos psiconeuroinmunológicos del síndrome de Chediak-Higashi: artículo de revisión. *Rev Arg Clín Neurops.* 2008; 14 (4): 66-82.
20. Ghaffari J, Abdolrahim RS, Mohammad G. Chediak-Higashi syndrome. *Journal Pediatr Rev.* 2013; 1 (2): 80-87.
21. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012; 7: 13. Available in: researchgate.net/publication/221869097_Nijmegen_breakage_syndrome_NBS
22. Vila TM, Pérez VJ, Roselló PM. El fenotipo síndrome de Nijmegen: una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico de la microcefalia. *An Esp Pediatr.* 2011; 74 (1): 58-60.
23. De la Rosa A, Alonso RC, Pérez GL. Ataxia telangiectasia, presentación de un caso. *Rev Mex de Neurociencia.* 2001; 2 (1): 29-34.
24. Monterrubio LC, Corna RA, Corona RJ. Ataxia telangiectasia, diagnóstico y seguimiento en una serie de cuatro casos. *Gac Med Mex.* 2013; 149 (1): 448-453.

Dirección para correspondencia:
Dra. Rosa Arcelia Cano de la Vega
Mérida Núm. 170, Int. 426,
Col. Roma, 06700,
Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
Cel: 5560990258
E-mail: cano_delavega@hotmail.com