



Jueves 4 de febrero de 2010
Mesa redonda:
"Hematología e inmunología"

Moderador:

Ángel Hernández Merino

Pediatra, CS La Rivota, Alcorcón, Madrid.

- **El niño con infecciones frecuentes**
Jesús Ruiz Contreras
Profesor titular, Universidad Complutense de Madrid. Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- **Abordaje de la anemia microcítica, nuevas herramientas diagnósticas**
Julián Sevilla Navarro
Servicio de Hematología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.
- **Estudio del paciente con adenopatías periféricas**
Jaime García Aguado
Pediatra, CS Villablanca, Madrid.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ruiz Contreras J. El niño con infecciones frecuentes. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010, p.15-22.



El niño con infecciones frecuentes

Jesús Ruiz Contreras

Profesor titular, Universidad Complutense de Madrid. Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría,

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

jruizc.hdoc@salud.madrid.org

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IP) son un grupo raro de enfermedades del sistema inmune, de origen genético y con frecuencia hereditarias. Las IP deben sospecharse en personas que tienen "demasiadas infecciones" causadas por patógenos normales, infecciones recurrentes o crónicas difíciles de erradicar e infecciones por gérmenes oportunistas o no habituales.

Aunque el manejo de las IP requiere unos protocolos diagnósticos muy especializados, muchas veces son los pediatras quienes primero ven a estos niños y a ellos, por ende, les corresponde sospechar el diagnóstico. Un alto índice de sospecha es importante para alcanzar un diagnóstico precoz. ¿Cuándo sospechar una IP? y el abordaje diagnóstico inicial de estos pacientes son los objetivos de este texto.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias de vías altas (IRVA) (faringitis, otitis media aguda, laringitis, etcétera) son más frecuentes en la primera infancia que en cualquier otra época de la vida. Se ha estimado que en este período los niños sanos tienen una media de 6-8 IRVA cada año y hasta 6 episodios anuales de otitis media aguda (OMA) y dos de gastroenteritis aguda en los 2-3 primeros años¹. La frecuencia de IRVA es todavía mayor en los niños que asisten a guar-

dería o cuando sus hermanos lo hacen como consecuencia de su falta de contacto previo con los agentes víricos habituales y a la intensa exposición a los mismos.

No es raro que, en estos casos, los padres tengan la impresión de que el niño está constantemente enfermo con la consiguiente ansiedad. Es al pediatra a quien corresponde determinar si el niño tiene alguna enfermedad o defectos anatómicos subyacentes que condicionan un aumento de las infecciones respiratorias o si, por el contrario, se trata de un niño sano.

La defensa frente a las infecciones corre a cargo de mecanismos complejos, conectados entre sí, que incluyen la integridad de las barreras cutáneo-mucosas, la inmunidad innata y la inmunidad adquirida o específica. Un fallo en cualquiera de estos mecanismos puede traducirse en un aumento de infecciones. Así sucede en el asma, la fibrosis quística, el síndrome de cilios inmóviles, ciertos errores innatos del metabolismo, algunas alteraciones anatómicas del sistema respiratorio y, finalmente, en las inmunodeficiencias primarias (IP), enfermedades todas que cursan con un incremento del número de infecciones.

Las inmunodeficiencias primarias (IP) son un grupo raro de enfermedades del sistema inmune, de origen genético y con frecuencia hereditarias¹⁻⁵, cuya incidencia oscila entre 1/10.000 y 1/100.000 nacidos vivos, exceptuando la deficiencia aislada de IgA que se sitúa entre 1/200 y 1/1.000 y que, la mayoría de las veces, es asintomática.

Aunque el manejo de las IP requiere unos protocolos diagnósticos muy especializados⁶, muchas veces son los pediatras o médicos de familia quienes primero ven a estos niños y a ellos, por ende, les corresponde sospechar el diagnóstico. Un alto índice de sospecha puede salvar la vida del niño si se acompaña de la instauración in-

mediata de medidas profilácticas frente a las infecciones oportunistas y se evitan actuaciones como la administración de vacunas de microorganismos vivos o sangre no irradiada que pueden tener consecuencias fatales para el paciente.

Como quiera que las inmunodeficiencias primarias son trastornos congénitos, se considera, generalmente, que las manifestaciones clínicas de estas enfermedades aparecen en los primeros meses o años de vida. Sin embargo, no siempre es así. Algunas de ellas se revelan en la edad adulta⁷ como sucede con la inmunodeficiencia variable común, ciertos tipos de enfermedad granulomatosa crónica (EGC), algunas formas de agammaglobulinemia congénita de Bruton con mutaciones en el gen de la tirosina-kinasa de Bruton (Btk) que no se traducen en una ausencia total de proteínas, y otras más.

¿CUÁNDO SOSPECHAR UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA?

Las IP deben sospecharse en personas que tienen "demasiadas infecciones" causadas por patógenos normales, infecciones recurrentes o crónicas difíciles de erradicar e infecciones por gérmenes oportunistas o no habituales. La posibilidad de IP aumenta si el niño tiene rasgos dismórficos, alteraciones óseas, cambios en la pigmentación cutánea, alteraciones en el pelo, afectación de múltiples órganos o sistemas y cuando hay historia familiar de muertes infantiles (tablas I y II).

Las infecciones de vías respiratorias bajas son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con IP. Más de 2 neumonías lobares en cualquier época de la vida hacen necesario descartar una inmunodeficiencia. Sin embargo, muchas veces las infec-

Tabla I. Manifestaciones clínicas que obligan a descartar inmunodeficiencias

■ Más de 10 episodios de otitis media aguda al año.	■ Rasgos dismórficos en niños con infecciones recurrentes.
■ Dos o más episodios de neumonía lobar al año.	■ Infecciones postinmunización con vacunas de virus vivos.
■ Dos o más infecciones graves en cualquier tiempo.	■ Historia familiar de inmunodeficiencia o infecciones recurrentes.
■ Infecciones oportunistas.	
■ Fenómenos autoinmunes recurrentes.	

Tabla II. Los 10 signos de sospecha de inmunodeficiencia primaria de la Cruz Roja Americana y la Fundación Jeffrey Modell

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Ocho o más episodios de OMA en un año. 2. Dos o más infecciones graves de senos paranasales en un año. 3. Dos o más meses con antibióticos con poca mejoría del cuadro clínico. 4. Dos o más neumonías en un año. 5. Falta de ganancia de peso y talla. | <ol style="list-style-type: none"> 6. Infecciones recurrentes de piel y tejidos blandos y abscesos de órganos. 7. Muguet o candidiasis cutánea persistente después del año de edad. 8. Necesidad de antibióticos IV para curar las infecciones. 9. Dos o más infecciones graves (sepsis, meningitis, osteomielitis). 10. Historia familiar de inmunodeficiencia. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

OMA: otitis media aguda. IV: vía intravenosa.

Fuente: Jeffrey Modell Foundation, Primary Immunodeficiencies Resource Center (<http://www.info4pi.org/>).

ciones pulmonares en pacientes con IP cursan de una manera solapada y anodina, en forma de bronquitis o tos crónica que conducen a un deterioro pulmonar progresivo.

La presencia de una infección oportunista única en un niño sin causa subyacente debe llamar la atención del médico y poner en marcha el despistaje de IP. Incluso, a veces, un determinado patógeno sugiere un tipo concreto de inmunodeficiencia como sucede con las infecciones diseminadas por micobacterias atípicas que, en ausencia de infección avanzada por el VIH, sugieren defectos en el receptor del interferón gamma (INF γ)⁸⁻¹⁰. Lo mismo sucede con las infecciones por *Aspergillus nidulans* que apuntan hacia la enfermedad granulomatosa crónica, ya que la infección por esta especie es menos frecuente en otras situaciones como la neutropenia y los trasplantes de médula ósea^{11,12}.

Incluso una sola infección grave o que ha exhibido un curso raro puede ser indicio suficiente para emprender el escrutinio de algunas IP, como por ejemplo, la sepsis neumocócica con púrpura fulminans que es muy sugestiva de los estados de asplenia^{13,14} o la ocurrencia de neumonía estafilocócica en un lactante como manifestación inicial de un trastorno de la función fagocítica.

Por último, es posible que algunas inmunodeficiencias primarias se descubran al hacer una analítica de rutina en un lactante o niño asintomático o con infecciones aparentemente leves, antes de que hayan aparecido infecciones más graves y sugestivas de IP. Es importante recordar que el número de linfocitos varía con la edad y que una cifra

que es normal para un adulto puede ser baja en el caso de un niño. Una linfopenia persistente de menos de 4.000-4.500 linfocitos/ml en un lactante menor de un año debería planear la posibilidad de una IP celular. Si la cifra es inferior a 2.500/ml, la inmunodeficiencia combinada grave es un trastorno a descartar¹⁵.

EVALUACIÓN INICIAL DEL NIÑO CON SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

La historia personal del paciente, los antecedentes familiares y la exploración física, permiten muchas veces no sólo acercarse al diagnóstico sino intuir la rama del sistema inmune que está alterada (tabla III).

La historia clínica debe recoger el momento de comienzo de las manifestaciones clínicas; el tipo, la frecuencia y la localización de las infecciones; la repercusión de las mismas en el estado general del paciente; la historia perinatal, incluyendo el momento de la caída del cordón umbilical; manifestaciones gastrointestinales; exantemas persistentes o similares a la dermatitis atópicas; fenómenos autoinmunes; y otros^{1-3,6}. Aunque parezca paradójico, los fenómenos autoinmunes son frecuentes en algunas inmunodeficiencias primarias, por lo que su presencia fortalece la presunción diagnóstica (tabla IV).

La historia familiar es primordial para aproximarse al diagnóstico y formular un consejo genético. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta en la mitad de las IP no se encuentran antecedentes familiares. Es necesario

Tabla III. Cuadros clínicos en las inmunodeficiencias primarias

Tipo de patógeno	Historia y manifestaciones clínicas	Defecto inmune	Otros hallazgos y comentarios
Neumococo, <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campylobacter</i> spp, enterovirus, <i>Giardia lamblia</i> .	Infecciones respiratorias (otitis, sinusitis, bronquitis, neumonía) recurrentes por bacterias capsuladas, diarrea crónica, meningoencefalitis por enterovirus, artritis. Más raramente, sepsis por <i>P. aeruginosa</i> .	Células B.	La agammaglobulinemia ligada al X comienza entre los 4-6 meses de edad. La inmunodeficiencia variable común afecta con más frecuencia a niños mayores y adultos jóvenes.
<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Varicella-zoster</i> , <i>Citomegalovirus</i> , virus de Epstein-Barr; <i>Herpes simplex</i> I y 2, <i>Cryptosporidium</i> , BCG.	Diarrea y candidiasis oral persistentes o recurrentes, neumonía por <i>P. jiroveci</i> , infecciones diseminadas.	Células T.	Comienzo desde pocos meses después del nacimiento. A veces, hay exantemas por enfermedad injerto contra huésped al pasar linfocitos maternos al niño. Alteraciones óseas en el déficit de adenosín-deaminasa.
<i>S. aureus</i> , <i>Aspergillus</i> spp, <i>Serratia</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Burholderia cepacia</i> , <i>Nocardia</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp.	Neumonías, abscesos cutáneos y de partes blandas, abscesos hepáticos, adenitis supurada, osteomielitis, sepsis.	Defectos del sistema fagocítico. Enfermedad granulomatosa crónica (EGC).	Otras alteraciones: úlceras aftosas recurrentes, síntomas obstructivos de órganos huecos (antro pilórico, vejiga urinaria, esófago), enteritis/colitis granulomatosa, coriorretinitis.
Bacilos gramnegativos, <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp y <i>Aspergillus</i> spp.	Abscesos de piel, tejidos blandos, pulmón, acompañadas de leucocitosis y neutrofilia muy altas.	Defectos del sistema fagocítico. Defectos de moléculas de adhesión leucocitarias.	Gingivitis y periodontitis. Retraso en la caída del cordón umbilical.
Micobacterias atípicas, BCG, <i>Salmonella</i> sp.	Infecciones diseminadas.	Defectos del eje interferón γ -interleukina 12.	Incapacidad para formar granulomas.
Bacterias piógenas.	Bacteriemia y sepsis.	Defectos de C1q, C1r, C1s, C2, C3 y C4.	Síndromes reumatoides y cuadros similares al lupus sistémico.
<i>Neisseria</i> spp.	Bacteriemia y sepsis.	Defectos de C5, C6, C7, C8 y C9.	
Herpesvirus.	Infecciones recurrentes y graves.	Defectos de NK.	
Infecciones por neumococo.	Meningitis y sepsis.	Deficiencia de IRA4 y otras alteraciones de la inmunidad innata.	Escasa respuesta inflamatoria con leucocitos y PCR normales o aumentados discretamente.

Tabla IV. Inmunodeficiencias primarias asociadas con alteraciones autoinmunes

Inmunodeficiencia primaria	Alteraciones inmunes asociadas
<ul style="list-style-type: none"> ■ Inmunodeficiencia variable común. ■ Anomalía de Di George. ■ Síndrome de hiper-IgM. ■ Enfermedad granulomatosa crónica. ■ Defectos del complemento. ■ Síndrome de Wiskott-Aldrich. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anemia, leucopenia, trombopenia, gastritis atrófica. ■ Púrpura trombocitopénica idiopática. ■ Neutropenia, anemia, colangitis esclerosante. ■ Enterocolitis granulomatosa. ■ Lupus eritematoso diseminado, síndromes reumatoides. ■ Anemia hemolítica, vasculitis, enfermedad renal, artritis.

Tabla V. Hallazgos sugerentes de inmunodeficiencia primaria en la exploración física

	Hallazgos	Tipo de inmunodeficiencia primaria
Fenotipo	Hipertelorismo, oblicuidad antimongoloide de la hendidura ocular, orejas de implantación baja, micrognatia.	Anomalía de Di George.
Piel	Exantemas, eczemas.	Inmunodeficiencias celulares, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Ommen, síndrome de hiper-IgE.
	Petequias.	Síndrome de Wiskott-Aldrich.
	Telangiectasias.	Ataxia-telangiectasia.
	Verrugas múltiples o molusco contagioso intenso.	IP de células T, síndrome de hiper-IgE.
	Candidiasis cutánea.	IP de células T, candidiasis mucocutánea crónica.
Pelo	Albinismo.	Síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli.
	Alopecia.	Alteraciones de células T.
Uñas	Infecciones por hongos.	Candidiasis mucocutánea crónica.
Boca	Dientes supernumerarios.	Síndrome de hiper-IgE.
	Candidiasis.	IP de células T, candidiasis mucocutánea crónica.
	Enfermedad periodontal.	Déficits de moléculas de adhesión leucocitarias, EGC, síndrome de Chédiak-Higashi.
	Úlceras y aftas bucales.	EGC, neutropenia cíclica, agranulocitosis congénita.
Órganos linfáticos	Ganglios, amígdalas, tejido adenoideo atróficos o ausentes.	IP de células B.
Ojos	Conjuntivitis.	IP de células B.
	Albinismo ocular y nistagmus.	Síndrome de Chédiak-Higashi.

EGC: enfermedad granulomatosa crónica. IP: inmunodeficiencia primaria.

Tabla VI. Cribado de laboratorio en las inmunodeficiencias primarias

Prueba de laboratorio	Información que proporciona
Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> ■ Linfopenia (< 4.500 linfocitos/ml): IP de células T. ■ Neutropenia: agranulocitosis congénita; neutropenia cíclica. ■ Trombocitopenia y plaquetas pequeñas: síndrome de Wiskott-Aldrich. ■ Gránulos gigantes en neutrófilos: síndrome de Chediak-Higashi.
Bioquímica general	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hipouricemia: déficit de nucleótido fosforilasa. ■ Hipocalcemia: anomalía de Di George. ■ Hipoglobulinemia: Hipo o agammaglobulinemias. ■ Hipoalbuminemia e hipocolesterolemia: malnutrición.
Radiografía de tórax	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bronquiectasias, signos de neumopatía crónica. ■ Alteraciones costales y vertebrales: déficit de ADA. ■ Alteraciones cardíacas y de grandes vasos: anomalía de Di George. ■ Ausencia de timo: IP de células T.
Radiografía lateral de faringe	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ausencia de tejido adenoideo: agammaglobulinemia.
Radiografía de senos paranasales	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sinusitis: IP de células B y T.
Cuantificación de inmunoglobulinas	<ul style="list-style-type: none"> ■ IgG < 100 mg/dl; IgM e IgA ausentes, en niños > 6 meses: agammaglobulinemias congénitas. ■ IgG baja pero > 300 mg/dl: hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. ■ Hipogammaglobulinemia en niño mayor o adulto: inmunodeficiencia variable común o algunas formas de agammaglobulinemia de Bruton. ■ IgG e IgA bajas, con IgM normal o alta: síndrome de hiper-IgM. ■ Aumento de IgG, IgA e IgM: IP del sistema fagocítico. ■ Aumento de IgE: síndrome de hiper-IgE.
Isohemaglutininas ABO, respuesta de anticuerpos a antígenos proteicos (tétanos, difteria) o polisacáridos (vacunación frente neumococo y <i>H. influenzae</i> tipo b)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Capacidad para responder a antígenos.

IP: inmunodeficiencia primaria.

indagar sobre la existencia de consanguinidad y sobre el antecedente de miembros de la familia fallecidos durante la infancia, hipersensibilidad, alergia y enfermedades malignas linforreticulares. Con los datos obtenidos, se construye un árbol genealógico. Cuando sólo se encuentran manifestaciones en varones, hay que pensar en las IP con herencia ligada al cromosoma X: agammaglobulinemia de Bruton, síndrome de hiper-IgM, síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad granulomatosa crónica ligada al X e inmunodeficiencia combinada severa por déficit de la cadena g común.

En la exploración física también se pueden encontrar datos que orienten hacia el tipo de inmunodeficiencia (tabla V). Es importante ver el aspecto general del paciente y su estado de nutrición; examen de la piel (exantemas, vitiligo, petequias, telangiectasias, verrugas diseminadas, molusco contagioso); pelo (albinismo, alteraciones tróficas, alopecia); uñas (cambios tróficos, infecciones por hongos); dentición (anormalidades en la estructura dental, dientes supernumerarios); ojos (conjuntivitis, albinismo); examen de órganos linfoides (ganglios, amígdalas, hígado y bazo); examen de la boca en busca de candidiasis, úlceras, aftas bucales y enfer-

medad periodontal; y exploración rectal en busca de abscesos.

APROXIMACIÓN DE LABORATORIO EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Aunque el diagnóstico preciso de las IP requiere estudios muy especializados, a menudo es posible hacer una aproximación con pruebas de laboratorio sencillas, que están al alcance de cualquier médico (tabla VI), como el hemograma, perfiles bioquímicos generales, radiografía de tórax, cuantificación de inmunoglobulinas y otras¹⁶.

ACTITUD INICIAL DEL PEDIATRA FRENTE A LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

La sospecha de IP es equivalente, casi siempre, a una urgencia diagnóstica y de tratamiento.

Es vital la prevención frente a las infecciones, con medidas de aislamiento y ambiente estéril, dependiendo del tipo de IP, y profilaxis antibiótica o antifúngica. En las IP celulares es esencial la profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 150 mg/m² de trimetoprim y 750 mg/m² de sulfametoxazol, tres días o todos los días a la semana. También puede considerarse la profilaxis frente a *Aspergillus sp* con itraconazol en este tipo de IP.

En la EGC es útil la profilaxis de las infecciones bacterianas mediante trimetoprim sulfametoxazol¹⁷ a las dosis indicadas, y la profilaxis de las infecciones por *Aspergillus spp* mediante itraconazol¹⁸.

Las vacunas de microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en los pacientes con IP celulares, mientras que en niños con agammaglobulinemia o inmunodeficiencia variable común está contraindicada la vacuna oral de poliovirus vivos atenuados, por la posibilidad de infección diseminada o enfermedad parálitica. Sin embargo, los niños con inmunodeficiencias humorales puras pueden ser vacunados con la vacuna de varicela, aunque

se desconoce la efectividad de esta vacuna. En las deficiencias del sistema mononuclear-fagocítico únicamente está contraindicada la vacunación con BCG¹⁹. Es importante proteger a los pacientes con IP de las enfermedades infecciosas transmisibles mediante vacunación de sus familiares, poniendo al día sus calendarios vacunales y administrando la vacuna de la varicela a aquellos que sean susceptibles y llevando a cabo la vacunación antigripal anual.

Por último, siempre que se necesite transfundir a pacientes con IP celulares debe hacerse con sangre irradiada, para evitar la enfermedad injerto contra huésped que puede ser fatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. JAMA. 1997;278:1835-41.
2. Bonilla FA, Berstein L, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(5 Suppl 1):S1-63.
3. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med. 1995;333:431-40.
4. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med. 2000;343:1313-24.
5. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. Lancet. 2001;357:1863-9.
6. De Vries E, for the clinical working party of the European Society for Immunodeficiencies. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologist. Clin Exper Immunol. 2006;145:204-14.
7. Sicherer SH, Wilkelstein JA. Primary immunodeficiency diseases in adults. JAMA. 1998;279:58-61.

8. Lekstrom-Himes JA, Gallin JL. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med*. 2000;343:1703-13.
9. Glosli H, Stray-Pedersen A, Brun AC, Holtmon LW, Tønnum T, Chagjier A, et al. Infections due to various atypical mycobacteria in a Norwegian multiplex family with dominant interferon-gamma receptor deficiency. *Clin Infect Dis*. 2008;46:e23-7.
10. Dorman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, van Dissel JT, Baretto R, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet*. 2004;364:2113-21.
11. Segal BH, De Carlo ES, Kwon-Chung KJ. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease. *Medicine*. 1998;77:345-54.
12. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to *Aspergillus* spp. in patients with chronic granulomatous disease: comparison of *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus fumigatus*. *Inter J Infect Dis*. 2004;8:103-10.
13. Styrt B. Risk of infection and protective strategies for the asplenic patient. *Infect Dis Clin Pract*. 1996;5:94-100.
14. Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment in patients with absent or dysfunctional spleen. *B Med J*. 1996; 312:430-4.
15. O'Gorman MRG. Role of Flow cytometry in the diagnosis and monitoring of primary immunodeficiency. *Clin Lab Med*. 2007;27:591-626.
16. Noroski L, Shearer WT. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical laboratory. *Clin Immunol Immunopathol*. 1998;86:237-45.
17. Margolis DH, Minick DA, Añlling DW, Gallin JL. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis*. 1990;162:723-6.
18. Gallin JL, Allin DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;248:2416-20.
19. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunaciones en situaciones especiales. Inmunodeficiencias primarias. En: AEP. Manual de Vacunas en Pediatría. 2ª ed. Madrid: AEP; 2001. p. 424-5.