

# immunoHIC

diagnóstico genético de enfermedades inmunes

PORTFOLIO 2018

[www.immunohic.com](http://www.immunohic.com)

## Sobre nosotros

Las **enfermedades del sistema inmune** son un grupo de patologías en las que uno o más componentes del sistema inmunitario no funcionan o lo hacen defectuosamente. Hasta la fecha se han descrito **más de 450 trastornos** diferentes, cada uno de los cuales está causado por un **defecto genético** específico. A pesar de la complejidad de la inmunogenética, nuestro enfoque cubre las **inmunodeficiencias primarias**, que abarcan tanto los trastornos

de inmunidad innata como adaptativa, y gran parte de las enfermedades de **desregulación inmunitaria**, que incluyen trastornos autoinmunes y autoinflamatorios; además se evalúan trastornos con fenotipos solapantes y condiciones sindrómicas. A esta complejidad se suma que la **prevalencia e incidencia** de estas enfermedades **aumenta anualmente**.

### QUÉ OFRECEMOS

Nuestro servicio incluye **secuenciación, análisis e interpretación de ~500 genes**, cuyas alteraciones han sido vinculadas con diversos trastornos inmunes. Estos genes están agrupados en distintos paneles de interpretación, los cuales han sido diseñados en base al conocimiento científico actual y a las últimas recomendaciones clínicas. Nuestro informe genético de la **más alta calidad** es nuestro **valor diferencial**.

**Beneficios del servicio.** Nuestro objetivo es proporcionar un diagnóstico genético preciso que permita una mejor comprensión de la enfermedad y un mejor manejo del paciente, ofreciendo así las bases para una medicina personalizada. **immunoHIC** amplía la cartera actual de servicios de Health in Code, creando un área exclusiva para el diagnóstico genético de enfermedades inmunes.

## NUESTRA COMPAÑÍA

**Nuestro servicio** sigue el modelo establecido por Health in Code, que cuenta con más de 10 años de experiencia en el campo del diagnóstico genético. Nuestro informe clínico, basado en datos genéticos e interpretación biomédica, proporciona a los profesionales de la salud un contenido científico detallado, ofreciendo herramientas adecuadas para una medicina personalizada. Somos expertos en la gestión del conocimiento, para lo cual utilizamos una base de datos altamente curada que contiene información de más de 150.000 individuos provenientes de nuestra cohorte de pacientes y de los pacientes reportados en la literatura científica. La relevancia y calidad de la información son evaluadas por un equipo multidisciplinar siguiendo las mejores prácticas recomendadas para el diagnóstico y el asesoramiento genéticos

### Tecnología avanzada

Nuestro laboratorio está equipado con la tecnología NGS y el análisis bioinformático más avanzado para la identificación de variantes puntuales (SNV), pequeñas deleciones y/o inserciones (INDEL) y variaciones en el número de copias (CNV) asociadas a patología, garantizando la fiabilidad de nuestros resultados. Confiamos en el nextLIMS, nuestro software de última generación de gestión de laboratorio que controla todos los procesos de principio a fin y automatiza los diferentes pasos por los que pasan todas nuestras muestras.

### Calidad

El laboratorio de Health in Code cumple con la acreditación ISO 15189:2013 para las técnicas de secuenciación NGS y Sanger (ENAC / ILAC assay No. 1211 / LE2335). Este es el estándar de más alta calidad para laboratorios clínicos, que, además de garantizar nuestra competencia técnica, garantiza nuestra aceptación a nivel internacional. Nuestro laboratorio es miembro del European Molecular Genetics Quality Network (EMQN, proveedor acreditado de EQA UKRAS, Reino Unido), participa con éxito tanto en pruebas técnicas e interpretativas de competencia interlaboratorio (esquemas EQA), y está calificado para realizar pruebas de diagnóstico clínico de alta complejidad.

### Equipo multidisciplinar

Nuestro equipo está formado por profesionales con experiencia en diferentes áreas, incluyendo clínicos, genetistas, biólogos moleculares, bioinformáticos, farmacéuticos, y documentalistas, entre otros profesionales. Desarrollamos activamente nuevas áreas y servicios que ofrecen productos de alta calidad en el campo del diagnóstico genético y la gestión del conocimiento biomédico.



## Enfermedades del sistema inmune [458 Genes]

### Inmunodeficiencias primarias (IDP) [301 genes]

#### Deficiencias primarias de anticuerpos (DPA) [41 genes]

Inmunodeficiencia común variable (IDCV) [25 genes]

Agammaglobulinemia [10 genes]

Síndrome de hiper-IgM (HIGM) [8 genes]

#### Inmunodeficiencias combinadas (IDC) [37 genes]

Síndrome del linfocito desnudo (SLD) [13 genes]

#### Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) [19 genes]

Inmunodeficiencia combinada T-B+ grave [11 genes]

Inmunodeficiencia combinada T-B- grave [8 genes]

#### Síndromes con inmunodeficiencia combinada [74 genes]

Disqueratosis Congénita (DC) [16 genes]

Síndrome de hiper-IgE (SHIE) [14 genes]

Ataxia telangiectasia [1 gen]

#### Defectos de la inmunidad intrínseca e innata [67 genes]

Predisposición a infecciones virales [21 genes]

Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (SMEM) [17 genes]

Predisposición a infecciones fúngicas [15 genes]

Predisposición a infecciones bacterianas invasivas [6 genes]

Fibrosis quística [1 gen]

#### Defectos Fagocitarios Congénitos [44 genes]

Neutropenia sindrómica [21 genes]

Neutropenia no sindrómica [7 genes]

Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) [6 genes]

#### Deficiencias del sistema del complemento [38 genes]

Síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) [13 genes]

Infecciones por Neisseria diseminadas [9 genes]

Síndrome de Lupus Eritematoso Sistémico (LES)-like [8 genes]

Infecciones piógenas recurrentes [6 genes]

Angioedema hereditario (AEH) [2 genes]

### Enfermedades de desregulación inmune (EDI) [247 genes]

#### Enfermedades Autoinmunes (EA) [156 genes]

Lupus Eritematoso Sistémico (LES) [69 genes]

Nefropatía autoinmune [52 genes]

Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (SLPA) [21 genes]

Enteropatía Autoinmune [18 genes]

Poliendocrinopatía autoinmune (PA) [13 genes]

#### Enfermedades Autoinflamatorias (EAI) [145 genes]

Enfermedad de Behcet (EB) [27 genes]

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [26 genes]

Enfermedades autoinflamatorias con fiebre recurrente [12 genes]

Síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) [7 genes]

#### Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) [29 genes]

LHH con susceptibilidad a VEB [13 genes]

## ENFERMEDADES DEL SISTEMA INMUNE [458 GENES]

### ENFERMEDADES DE DESREGULACIÓN INMUNE (EDI) [247 GENES]

Enfermedades autoinmunes (EA) [156 genes]	Enfermedades autoinflamatorias (EAI) [145 genes]	Linfocitosis hemofagocítica (LHH) [29 genes]
Lupus eritematoso sistémico (LES) [69 genes]	Enfermedad de Behcet (EB) [27 genes]	LHH con susceptibilidad a VEB [13 genes]
Nefropatía autoinmune [52 genes]	Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [26 genes]	
Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA) [21 genes]	Enfermedades autoinflamatorias con fiebre recurrente [12 genes]	
Enteropatía autoinmune [18 genes]	Síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) [7 genes]	
Poliendocrinopatía autoinmune (PA) [13 genes]		

## INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP) [301 GENES]

<i>Defectos de inmunidad adaptativa</i>				<i>Defectos de inmunidad innata</i>		
<b>Deficiencias primarias de anticuerpos (DPA)</b> [41 genes]	<b>Inmunodeficiencias combinadas (IDC)</b> [37 genes]	<b>Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)</b> [19 genes]	<b>Síndromes con inmunodeficiencia combinada</b> [74 genes]	<b>Defectos de inmunidad intrínseca e innata</b> [67 genes]	<b>Defectos fagocitarios congénitos</b> [44 genes]	<b>Deficiencias del sistema del complemento</b> [38 genes]
Inmunodeficiencia común variable (IDCV) [25 genes]	Síndrome del linfocito desnudo (SLD) [13 genes]	Inmunodeficiencia combinada [T-B+] grave [11 genes]	Disqueratosis congénita (DC) [16 genes]	Predisposición a infecciones virales [21 genes]	Neutropenia sindrómica [21 genes]	Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) [13 genes]
Agammaglobulinemia [10 genes]		Inmunodeficiencia combinada [T-B-] grave [8 genes]	Síndrome de hiper-IgE (SHIE) [14 genes]	Susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas (SMEM) [17 genes]	Neutropenia no sindrómica [7 genes]	Infecciones por Neisseria diseminadas [9 genes]
Síndrome de hiper-IgM (HIGM) [8 genes]			Ataxia telangiectasia (AT) [1 gen]	Predisposición a infecciones fúngicas [15 genes]	Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) [6 genes]	Síndrome SLE-like [8 genes]
				Predisposición a infecciones bacterianas invasivas [6 genes]		Infecciones piógenas recurrentes [6 genes]
				Fibrosis quística [1 gen]		Angioedema hereditario (AEH) [2 genes]

# Enfermedades del sistema inmune

Este panel general incluye los más de **450 genes** que han sido asociados con trastornos genéticos del sistema inmune. Defectos en estos genes pueden causar distintas enfermedades inmunes. Dado el solapamiento fenotípico y la complejidad de estos trastornos, nuestro enfoque específico abarca dos grupos principales. Por un lado, las **inmunodeficiencias primarias**, tanto aquellas relacionadas con trastornos de la inmunidad innata, como de la inmunidad adaptativa; y por otro, las **enfermedades de desregulación inmune**, que abarcan trastornos autoinmunes y autoinflamatorios. Además, también se incluyen genes relacionados con fenotipos solapantes y condiciones sindrómicas.

## Paneles incluidos:

---

> Inmunodeficiencias primarias (IDP) [301genes]

> Enfermedades de desregulación inmune (EDI) [247 genes]

- Casanova, J. L., & Abel, L. (2007). Primary immunodeficiencies: A field in its infancy. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1142963>
- Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009;33(3-4):197-207. doi:10.1016/j.jaut.2009.09.008
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Immunodeficiencies primarias. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8
- Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalencia of Autoimmune Diseases is Increasing. *Int J Celiac Dis*. 2016;3(4):151-155. doi:10.12691/ijcd-3-4-8
- Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, De Vries E, Orange JS. An introduction to primary immunodeficiency diseases. *Prim Immunodef Dis Defin Diagnosis Manag*. 2008;1-38. doi:10.1007/978-3-540-78936-9\_1



## Panel de enfermedades del sistema inmune [458 genes]

ABCB1	CARMIL2	CSF3R	GIN51	ITCH	MYD88	PRKCD	SLC37A4	TMC8
ACD	CASP10	CSK	GUCY2C	ITGAM	MYH9	PRKDC	SLC46A1	TMEM173
ACP5	CASP8	CTC1	HAS2	ITGB2	MYO5A	PRKG1	SLC7A7	TNF
ACTB	CCBE1	CTLA4	HAX1	ITK	MYO5B	PRPS1	SLC9A3	TNFAIP3
ADA	CCDC88B	CTPS1	HELLS	JAGN1	MYSM1	PSEN1	SMARCAL1	TNFRSF11A
ADA2	CCL2	CTSC	HMOX1	JAK1	NBAS	PSENE1	SMARCD2	TNFRSF13B
ADAM17	CCL22	CXCL13	HNF1A	JAK3	NBN	PSMB8	SNX10	TNFRSF13C
ADAR	CCR1	CXCR4	HYOU1	KDM6A	NCF1	PSTPIP1	SP110	TNFRSF1A
ADGRE2	CCR3	CXCR5	ICAM1	KIRREL2	NCF2	PTEN	SPATA5	TNFRSF4
AICDA	CCR5	CYBA	ICOS	KLRC4	NCF4	PTGS2	SPINK5	TNFSF11
AIRE	CCR9	CYBB	IFIH1	KMT2D	NCSTN	PTPN2	SPINT2	TNFSF12
AK2	CD14	DCLRE1B	IFNAR2	KRAS	NEIL1	PTPN22	STAT1	TNFSF13
ANXA11	CD19	DCLRE1C	IFNGR1	LACC1	NEUROG3	PTPRC	STAT2	TNFSF15
AP3B1	CD226	DDX58	IFNGR2	LAMTOR2	NFAT5	PXK	STAT3	TNFSF4
AP3D1	CD247	DGAT1	IGLL1	LAT	NFKB1	RAB27A	STAT4	TNIP1
APOL1	CD27	DGKE	IKBKB	LCK	NFKB2	RAC2	STAT5B	TRAF3
ARID5B	CD3D	DKC1	IKBKG	LIG1	NFKBIA	RAG1	STAT6	TRAF3IP2
ARPC1B	CD3E	DNAJC21	IKZF1	LIG4	NHEJ1	RAG2	STIM1	TREX1
ATG16L1	CD3G	DNASE1	IKZF3	LIMK2	NHP2	RANBP2	STK4	TRIM21
ATG5	CD40	DNASE1L3	IL10	LPIN2	NLR4	RASGRP1	STN1	TRNT1
ATM	CD40LG	DNMT3A	IL10RA	LRBA	NLRP12	RBCK1	STX11	TTC37
ATP6AP1	CD46	DNMT3B	IL10RB	LRRC8A	NLRP3	RECQL4	STXBP2	TTC7A
B2M	CD55	DOCK2	IL12A	LYST	NOD2	REL	TAGAP	TYK2
BANK1	CD59	DOCK8	IL12B	MAGT1	NOP10	RELB	TAP1	UBAC2
BCL10	CD70	E2F1	IL12RB1	MALT1	NPHS1	RFX5	TAP2	UBE2L3
BCL11B	CD79A	EGFR	IL12RB2	MAN2B1	NROB1	RFXANK	TAPBP	UHRF1BP1
BLK	CD79B	ELANE	IL15	MAP3K14	NR4A2	RFXAP	TAZ	UNC119
BLM	CD81	EPCAM	IL15RA	MASP1	NRAS	RHOH	TBK1	UNC13D
BLNK	CD8A	EPG5	IL17F	MASP2	NSMCE3	RMRP	TBX1	UNC93B1
BTK	CDCA7	ERAP1	IL17RA	MBL2	OAS1	RNASEH2A	TBX21	UNG
BTNL2	CEBPE	ERCC6L2	IL17RC	MC2R	OAS2	RNASEH2B	TCF3	USB1
C1QA	CFB	ETS1	IL18R1	MC3R	OAI1	RNASEH2C	TCF7	VPS13B
C1QB	CFD	EXTL3	IL1RN	MCM2	OSTM1	RNF168	TCIRG1	VPS45
C1QC	CFH	F12	IL21	MCM4	OTULIN	RNF31	TCN2	WAS
C1QTNF4	CFHR1	FAAP24	IL21R	MECP2	PARN	RNU4ATAC	TERC	WDR1
C1R	CFHR2	FADD	IL23A	MEFV	PBX1	RORC	TERT	WIPF1
C1S	CFHR3	FAS	IL23R	MICA	PDCD1	RP5A	TFRC	WRAP53
C2	CFHR4	FASLG	IL2RA	MICB	PDGFRA	RTEL1	TGFB1	XIAP
C3	CFHR5	FCGR2A	IL2RG	MKL1	PEPD	SAA1	THBD	XKR6
C4A	CFI	FCGR2B	IL36RN	MME	PGM3	SAMD9	THBS1	ZAP70
C4B	CFP	FCGR3A	IL7R	MOGS	PHF11	SAMD9L	THSD7A	ZBTB24
C5	CFTR	FCN3	INO80	MPO	PIK3CD	SAMHD1	TICAM1	ZNF341
C6	CHD7	FERMT3	IRAK1	MRAP	PIK3R1	SATB1	TINF2	
C7	CIITA	FOXP3	IRAK4	MRC1	PLA2R1	SBDS	TIRAP	
C8A	CLCN7	FOXP3	IRF1	MS4A1	PLCG2	SEC61A1	TLR1	
C8B	CLEC16A	FPR1	IRF2BP2	MSH6	PLEKHM1	SEMA3E	TLR2	
C8G	CLEC7A	FUT2	IRF3	MSN	PMS2	SERPING1	TLR3	
C9	CLPB	G6PC3	IRF5	MST1	PNP	SH2D1A	TLR5	
CALCOCO2	CORO1A	G6PD	IRF7	MTHFD1	POLE	SKIV2L	TLR7	
CARD11	CR2	GATA1	IRF8	MTHFR	POLE2	SLC11A1	TLR8	
CARD14	CSF2RA	GATA2	IRGM	MTMR3	PRDM1	SLC26A3	TLR9	
CARD9	CSF2RB	GFI1	ISG15	MVK	PRF1	SLC35C1	TMC6	

# Inmunodeficiencias primarias (IDP)

Las **inmunodeficiencias primarias (IDP)** comprenden un grupo heterogéneo de **más de 300 trastornos hereditarios** distintos, cada uno de ellos causado por un **defecto genético** diferente. Nuestro panel diagnóstico incluye aquellos genes que se han asociado con un defecto de **la respuesta inmune adaptativa o innata**. Este defecto puede causarse por una deficiencia específica o combinada de linfocitos, un defecto fagocitario, de la barrera de defensa del huésped, o por una deficiencia del sistema del complemento. Las **manifestaciones clínicas** son **muy variables**, aunque la mayoría de las personas afectadas comparten una **mayor susceptibilidad y vulnerabilidad a infecciones** que afectan a varios sistemas corporales. La prevalencia estimada de IDP es de aproximadamente 1 en 1.200 recién nacidos. La complejidad y solapamiento fenotípico en las IDP hacen que el **test genético sea esencial** para el diagnóstico y la comprensión de la enfermedad, y por tanto, para un mejor tratamiento del paciente.

## Paneles incluidos:

---

- > Deficiencias primarias de anticuerpos [41 genes]
- > Inmunodeficiencias combinadas [37 genes]
- > Inmunodeficiencias combinadas severas [19 genes]
- > Síndromes con inmunodeficiencias combinadas [74 genes]
- > Defectos de inmunidad intrínseca e innata [67 genes]
- > Defectos congénitos fagocitarios [44 genes]
- > Deficiencias del sistema del complemento [38 genes]

• Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018;38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8

• Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought. J Clin Immunol. 2013;33(1):1-7. doi:10.1007/s10875-012-9751-7

• Christine M, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7(S1):1-8. doi:10.1186/1710-1492-7-S1-S11

• de Vries, E., Alvarez Cardona, A., Abdul Latiff, A. H., Badolato, R., Brodzski, N., Cant, A. J., ... Warnatz, K. (2012). Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. Clinical and Experimental Immunology. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x>

• Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007. J Clin Immunol. 2014;34(8):954-961. doi:10.1007/s10875-014-0102-8

## Panel inmunodeficiencias primarias (IDP) [301 genes]

ACD	C8G	CFP	FERMT3	IL2RG	MOGS	PNP	SLC35C1	TLR3
ACP5	C9	CFTR	FOXP1	IL7R	MPO	POLE	SLC37A4	TMC6
ACTB	CARD11	CHD7	FOXP3	INO80	MRC1	POLE2	SLC46A1	TMC8
ADA	CARD9	CIITA	FPR1	IRAK1	MS4A1	PRKDC	SMARCAL1	TNFRSF11A
ADA2	CARMIL2	CLCN7	G6PC3	IRAK4	MSH6	PRPS1	SMARCD2	TNFRSF13B
AICDA	CASP8	CLEC7A	G6PD	IRF2BP2	MSN	PSEN1	SNX10	TNFRSF13C
AIRE	CCBE1	CLPB	GATA1	IRF3	MTHFD1	PSENNEN	SP110	TNFRSF4
AK2	CCL2	CORO1A	GATA2	IRF7	MYD88	PTEN	SPATA5	TNFSF11
AP3B1	CD19	CR2	GF11	IRF8	MYSM1	PTPRC	SPINK5	TNFSF12
AP3D1	CD247	CSF2RA	GINS1	ISG15	NBAS	RAC2	STAT1	TNFSF13
APOL1	CD27	CSF2RB	HAX1	ITGB2	NBN	RAG1	STAT2	TRAF3
ARPC1B	CD3D	CSF3R	HELLS	JAGN1	NCF1	RAG2	STAT3	TRAF3IP2
ATM	CD3E	CTC1	HMOX1	JAK1	NCF2	RANBP2	STAT5B	TRNT1
ATP6AP1	CD3G	CTLA4	HYOU1	JAK3	NCF4	RBCK1	STIM1	TTC37
B2M	CD40	CTPS1	ICOS	KDM6A	NCSTN	REL	STK4	TTC7A
BCL10	CD40LG	CTSC	IFIH1	KMT2D	NFAT5	RELB	STN1	TYK2
BCL11B	CD46	CXCR4	IFNAR2	LAMTOR2	NFKB1	RFX5	TAP1	UNC119
BLM	CD55	CYBA	IFNGR1	LAT	NFKB2	RFXANK	TAP2	UNC93B1
BLNK	CD59	CYBB	IFNGR2	LCK	NFKBIA	RFXAP	TAPBP	UNG
BTK	CD79A	DCLRE1B	IGLL1	LIG1	NHEJ1	RHOH	TAZ	USB1
C1QA	CD79B	DCLRE1C	IKBKB	LIG4	NHP2	RMRP	TBK1	VPS13B
C1QB	CD81	DGKE	IKBKG	LRBA	NOD2	RNF168	TBX1	VPS45
C1QC	CD8A	DKC1	IKZF1	LRRC8A	NOP10	RNF31	TCF3	WAS
C1R	CDCA7	DNAJC21	IL10	LYST	NSMCE3	RNU4ATAC	TCIRG1	WDR1
C1S	CEBPE	DNMT3B	IL10RA	MAGT1	ORAI1	RORC	TCN2	WIPF1
C2	CFB	DOCK2	IL10RB	MALT1	OSTM1	RPSA	TERC	WRAP53
C3	CFD	DOCK8	IL12B	MAP3K14	PARN	RTEL1	TERT	ZAP70
C4A	CFH	ELANE	IL12RB1	MASP1	PGM3	SAMD9	TFRC	ZBTB24
C4B	CFHR1	EPG5	IL17F	MASP2	PHF11	SAMD9L	THBD	ZNF341
C5	CFHR2	ERCC6L2	IL17RA	MBL2	PIK3CD	SBDS	TICAM1	
C6	CFHR3	EXTL3	IL17RC	MC3R	PIK3R1	SEC61A1	TINF2	
C7	CFHR4	F12	IL21	MCM2	PLCG2	SEMA3E	TIRAP	
C8A	CFHR5	FCGR3A	IL21R	MCM4	PLEKHM1	SERPING1	TLR1	
C8B	CFI	FCN3	IL2RA	MKL1	PMS2	SLC11A1	TLR2	

# Deficiencias primarias de anticuerpos (DPA)

Las **deficiencias primarias de anticuerpos (DPA)** son las más comunes de todas las inmunodeficiencias primarias (IDP) y son causadas por **defectos genéticos** que **impiden el desarrollo o diferenciación de células B** o la **conmutación isotópica**, lo cual causa una **producción defectuosa de anticuerpos** e **hipogammaglobulinemia**. Las DPA incluyen enfermedades como la agammaglobulinemia, el síndrome de hiper-IgM, la inmunodeficiencia común variable (IDCV) y otras deficiencias selectivas de anticuerpos (DSA).

## Características clínicas

- Infecciones bacterianas (respiratoria, gastrointestinal, cutánea)
- Agamma/hipogammaglobulinemia
- Algunos casos con inflamación crónica y autoinmunidad
- Inicio: infancia (XLA, HIGM); edad adulta (IDCV)

## Prevalencia

- 1:500 (deficiencia IgA)
- 1:25.000 (IDCV)
- 1:200.000 (XLA)
- 1:500.000 (HIGM)
- 55% de las IDP

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial: fibrosis quística, VIH, bronquiectasia, enfermedad de Crohn
- Consejo genético
- Reemplazo de inmunoglobulinas
- Profilaxis antibiótica
- Evitar corticoides en HIGM

## Panel deficiencias primarias de anticuerpos

[41 genes]

<i>AICDA</i>	<i>CD19</i>	<i>CD81</i>	<i>IGLL1</i>	<i>LRBA</i>	<i>NFKB1</i>	<i>PMS2</i>	<i>TNFRSF13C</i>	<i>UNG</i>
<i>ATP6AP1</i>	<i>CD40</i>	<i>CR2</i>	<i>IKZF1</i>	<i>LRRRC8A</i>	<i>NFKB2</i>	<i>PTEN</i>	<i>TNFSF12</i>	
<i>BLNK</i>	<i>CD40LG</i>	<i>CTLA4</i>	<i>IL21</i>	<i>MOGS</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>SEC61A1</i>	<i>TNFSF13</i>	
<i>BTK</i>	<i>CD79A</i>	<i>CXCR4</i>	<i>INO80</i>	<i>MS4A1</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>TCF3</i>	<i>TRNT1</i>	
<i>CARD11</i>	<i>CD79B</i>	<i>ICOS</i>	<i>IRF2BP2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PLCG2</i>	<i>TNFRSF13B</i>	<i>TTC37</i>	

## Paneles incluidos:

> Inmunodeficiencia común variable (IDCV)  
[25 genes]

> Agammaglobulinemia  
[10 genes]

> Síndrome de hiper-IgM (HIGM)  
[8 genes]

- Chan H-Y, Yang Y-H, Yu H-H, Chien Y-H, Chiang L-L, Chiang B-L. Clinical characteristics and outcomes of primary antibody deficiency: A 20-year follow-up study. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(6):340-348. doi:10.1016/j.jfma.2012.07.005
- Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(7):519-533. doi:10.1038/nri3466
- Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(3):396-414. doi:10.1128/CMR.00001-09
- Herriot R, Sewell WAC. Antibody deficiency. *J Clin Pathol.* 2008;61(9):994-1000. doi:10.1136/jcp.2007.051177
- Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, De Vries E, Orange JS. An introduction to primary immunodeficiency diseases. *Prim Immunodef Defn Diagn.* 2008;1-38. doi:10.1007/978-3-540-78936-9\_1

## Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

La **inmunodeficiencia común variable (IDCV)** es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuentemente diagnosticada en adultos. La IDCV abarca un conjunto de diversos trastornos genéticos que comparten una característica común: **hipogammaglobulinemia con niveles reducidos o ausentes de linfocitos B**. La fisiopatología de la IDCV es debida a un **defecto de la respuesta humoral celular**, causado por un fallo de diferenciación de células B, una ausencia de producción de inmunoglobulinas, una señalización de células T defectuosa o por una interacción alterada entre células B y T.

### Características clínicas

- Infecciones bacterianas (respiratorias)
- Hipogammaglobulinemia
- Autoinmunidad (~25% casos)
- Linfoproliferación y riesgo de cáncer
- Inicio: edad adulta (20-40 años)

### Prevalencia

- 1:10.000 - 1:50.000
- 1:143-1:18.500 deficiencia IgA

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial: agammaglobulinemia, fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria
- Consejo genético
- Reemplazo de inmunoglobulinas
- Profilaxis antibiótica
- Corticosteroides

### Panel inmunodeficiencia común variable

[25 genes]

<i>ATP6AP1</i>	<i>CR2</i>	<i>ICOS</i>	<i>IRF2BP2</i>	<i>MS4A1</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>PTEN</i>	<i>TNFRSF13C</i>	<i>TTC37</i>
<i>CD19</i>	<i>CTLA4</i>	<i>IKZF1</i>	<i>LRBA</i>	<i>NFKB1</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>SEC61A1</i>	<i>TNFSF12</i>	
<i>CD81</i>	<i>CXCR4</i>	<i>IL21</i>	<i>MOGS</i>	<i>NFKB2</i>	<i>PLCG2</i>	<i>TNFRSF13B</i>	<i>TRNT1</i>	

- Ameratunga R, Woon S-T, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for Common Variable Immune Deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous Immunoglobulin. Clin Exp Immunol. July 2013;n/a-n/a. doi:10.1111/cei.12178
- Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood. 2012;119(7):1650-1657. doi:10.1182/blood-2011-09-377945
- Resnick ES, Cunningham-Rundles C. The many faces of the clinical picture of common variable immune deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(6):595-601. doi:10.1097/ACI.0b013e32835914b9
- Sathkumara HD, De Silva NR, Handunnetti S, De Silva AD. Genetics of common variable immunodeficiency: role of transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor. Int J Immunogenet. 2015;42(4):239-253. doi:10.1111/iji.12217
- Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(4):260-265. doi:10.2500/ajra.2013.27.3899

# Agammaglobulinemia

La **agammaglobulinemia** se refiere a un pequeño grupo de deficiencias primarias de anticuerpos (DPA) caracterizadas por una **reducción severa** de **todas** las clases de **inmunoglobulinas (Ig)** debido a la ausencia de linfocitos B circulantes. Existen al menos 8 formas de agammaglobulinemia dependiendo del gen afectado. Sin embargo, el mecanismo patológico subyacente común es un **fallo de maduración de los precursores de células B** a linfocitos B maduros y células plasmáticas. Es decir, hay una ausencia de síntesis de Ig debido a la **falta de células B maduras circulantes**. La agammaglobulinemia ligada al X (ALX), causada por alteraciones de *BTK*, explica la mayoría de los casos.

## Características clínicas

- Infecciones bacterianas
- Agammaglobulinemia
- Inicio: neonatal, infancia, niñez

## Prevalencia

- 1:1.000.000
- 1:100.000 - 1:200.000 (ALX)

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial: IDCV, HIGM, def. IgA, IDCG
- Consejo genético
- Reemplazo de inmunoglobulinas
- Profilaxis antibiótica
- Evitar vacunas con cepas vivas

## Panel agammaglobulinemia

[10 genes]

<i>BLNK</i> <i>BTK</i>	<i>CD79A</i> <i>CD79B</i>	<i>IGHM*</i>	<i>IGKC</i>	<i>IGLL1</i>	<i>LRRC8A</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>TCF3</i>
---------------------------	------------------------------	--------------	-------------	--------------	---------------	---------------	-------------

(\*) Estos genes se secuenciarán usando una técnica complementaria

- IDF - Immune Deficiency Foundation. Agammaglobulinemia: X-Linked and Autosomal Recessive. <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/agammaglobulinemia-x-linked-autosomal-recessive>. Accessed May 22, 2018.
- López-Herrera G, Vargas-Hernández A, González-Serrano ME, et al. Bruton's tyrosine kinase-an integral protein of B cell development that also has an essential role in the innate immune system. *J Leukoc Biol.* 2014;95(2):243-250. doi:10.1189/jlb.0513307
- NORD (National Organization for Rare Disorders). Agammaglobulinemia. <https://rarediseases.org/rare-diseases/agammaglobulinemia/>. Accessed May 22, 2018
- Smith CE, Berglöf A. X-Linked Agammaglobulinemia.; 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301626>.
- Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked Agammaglobulinemia. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):331-337. doi:10.1007/s12098-015-2024-8

## Síndrome de hiper-IgM (HIGM)

El **síndrome de hiper-IgM (HIGM)** es un tipo de deficiencia primaria de anticuerpos (DPA) que se caracteriza por la **incapacidad** de las **células B** para **convertirse** de células productoras de inmunoglobulina M (IgM) a **células productoras de IgG, IgA o IgE** (deficiencia de recombinación de **cambio de clase** o conmutación isotópica). Como resultado, los pacientes tienen niveles disminuidos de inmunoglobulina G (IgG) o IgA y **niveles normales a elevados de IgM** en sangre. La mayoría de los casos descritos de HIGM (70%) son causados por alteraciones en *CD40LG*, mientras que el 30% restante es causado por alteraciones en cualquiera de los otros genes.

### Características clínicas

- Infecciones bacterianas crónicas
- Niveles de IgM elevados en suero
- Hiperplasia linfoide
- Autoinmunidad
- Inicio: infancia y niñez, sobre todo varones

### Prevalencia

- 1:500.000
- 1:1.000.000 (def. *AICDA*)
- 70% casos (*CD40LG*)

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial: IDCV, agammaglobulinemia, IDC
- Consejo genético
- Reemplazo de inmunoglobulinas
- Profilaxis antibiótica
- Evitar corticoides y vacunas virales vivas

### Panel síndrome de hiper-IgM

[8 genes]

*AICDA*    *CD40*    *CD40LG*    *INO80*    *PIK3R1*    *MSH6*    *PMS2*    *UNG*

- Immune Deficiency Foundation (IDF). Hyper IgM Syndromes.
- NORD (National Organization for Rare Disorders). Hyper IgM Syndrome. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hyper-igm-syndrome/>. Accessed May 22, 2018.
- Petrovski, S., Parrott, R. E., Roberts, J. L., Huang, H., Yang, J., Gorentla, B., ... Buckley, R. H. (2016). Dominant Splice Site Mutations in PIK3R1 Cause Hyper IgM Syndrome, Lymphadenopathy and Short Stature. *Journal of Clinical Immunology*, 36(5), 462–471. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0281-6>
- Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, De Vries E, Orange JS. An introduction to primary immunodeficiency diseases. *Prim Immunodef Dis Defin Diagnosis Manag*. 2008;1-38. doi:10.1007/978-3-540-78936-9\_1
- Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(6):373-384. doi:10.1097/01.md.0000100046.06009.b0

# Inmunodeficiencias combinadas (IDC)

Las **inmunodeficiencias combinadas (IDC)** son un grupo de enfermedades raras y congénitas, que se caracterizan por una **respuesta inmune críticamente comprometida**, aunque no tan severa como en la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Las IDC están causadas por defectos genéticos que provocan una **disminución** del número de **linfocitos T** o una **disfunción** de los mismos; esto puede venir acompañado de **defectos** en los **linfocitos B**.

## Características clínicas

- Infecciones (viral, fúngica, bacteriana)
- Autoinmunidad
- Autoinflamación
- Características sindrómicas
- Inicio: infancia, niñez

## Prevalencia

- 1 : 75.000 - 1:100.000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial con IDCG
- Consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Terapia génica
- Evitar vacunas con cepas vivas

## Panel inmunodeficiencias combinadas

[37 genes]

<i>B2M</i>	<i>CASP8</i>	<i>CIITA</i>	<i>IKBKB</i>	<i>MAGT1</i>	<i>RFX5</i>	<i>TAP1</i>	<i>UNC119</i>
<i>BCL10</i>	<i>CD27</i>	<i>CTPS1</i>	<i>IL21</i>	<i>MALT1</i>	<i>RFXANK</i>	<i>TAP2</i>	<i>ZAP70</i>
<i>BCL11B</i>	<i>CD40</i>	<i>DOCK2</i>	<i>IL21R</i>	<i>MAP3K14</i>	<i>RFXAP</i>	<i>TAPBP</i>	
<i>CARD11</i>	<i>CD40LG</i>	<i>DOCK8</i>	<i>LAT</i>	<i>MSN</i>	<i>RHOH</i>	<i>TFRC</i>	
<i>CARMIL2</i>	<i>CD8A</i>	<i>ICOS</i>	<i>LCK</i>	<i>RELB</i>	<i>STK4</i>	<i>TNFRSF4</i>	

## Paneles incluidos:

- > Síndrome del linfocito desnudo (SLD) [13 genes]

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Inmunodeficiencias primarias. *J Clin Immunol*. 2018;38 (1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8
- Immune deficiency foundation (IDF). Stem Cell and Gene Therapy. <https://primaryimmune.org/treatment-information/stem-cell-and-gene-therapy>. Accessed April 5, 2018.
- National Human Genome Research Institute (NHGRI). Learning About Severe Combined Immunodeficiency (SCID). <https://www.genome.gov/13014325/learning-about-severe-combined-immunodeficiency-scid/>. Published 2014. Accessed April 5, 2018.
- Lohmann K, Klein C. Next Generation Sequencing and the Future of Genetic Diagnosis. *Neurotherapeutics*. 2014;11 (4):699-707. doi:10.1007/s13311-014-0288-8
- Paul Szabolcs M-CH of P of U. Combined Immune Deficiency (CID) Syndromes. <http://www.chp.edu/our-services/rare-disease-therapy/conditions-we-treat/combined-immune-deficiency-syndromes>. Accessed April 5, 2018.



## Síndrome del linfocito desnudo (SLD)

El **síndrome del linfocito desnudo (SLD)** representa un grupo de inmunodeficiencias combinadas (IDC) caracterizadas por que las **células B y T no expresan** las proteínas de histocompatibilidad principal (**HLA**) en su superficie. Hay tres tipos de SLD: **SLD I** se caracteriza por la **expresión baja o nula** de moléculas **HLA de clase I** y un número reducido de células B y T funcionales. **SLD II** se caracteriza por la **reducción o pérdida completa de expresión de HLA de clase II** en la superficie de las células presentadoras de antígeno profesionales, lo cual provoca un **déficit de producción de anticuerpos**. **SLD III** es causada por la **ausencia de expresión de antígenos HLA de clase I y clase II**.

### Características clínicas

- Infecciones del tracto respiratorio
- Agammaglobulinemia
- SLD II más grave que SLD I
- Inicio: infancia, niñez

### Prevalencia

- SLD I: aprox. 30 casos descritos
- SLD II: aprox. 100 casos descritos

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial: IDCG
- Consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Terapia génica

### Panel síndrome del linfocito desnudo

[13 genes]

<i>B2M</i>	<i>CIITA</i>	<i>MAGT1</i>	<i>RFXANK</i>	<i>TAP1</i>	<i>TAPBP</i>	<i>ZAP70</i>
<i>CD8A</i>	<i>LCK</i>	<i>RFX5</i>	<i>RFXAP</i>	<i>TAP2</i>	<i>UNC119</i>	

- Blum JS. Bare Lymphocyte Syndrome. In: Encyclopedia of Immunology. Elsevier; 1998:329-332. doi:10.1006/rwei.1999.0085
- Genetics Home Reference. Bare lymphocyte syndrome type I. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/bare-lymphocyte-syndrome-type-i#>. Bare lymphocyte syndrome type II. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/bare-lymphocyte-syndrome-type-ii#inheritance>. Accessed April 6, 2018.
- Gokturk B, Artac H, van Eggermond MJ, van den Elsen P, Reisli İ. Type III bare lymphocyte syndrome associated with a novel RFXAP mutation: a case report. Int J Immunogenet. 2012;39(4):362-364. doi:10.1111/j.1744-313X.2012.01105.x
- Kallen ME, Pullarkat ST. Type II Bare Lymphocyte Syndrome. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37(4):e245-e249. doi:10.1097/MPH.0000000000000278
- Shrestha D, Szöllősi J, Jenei A. Bare lymphocyte syndrome: An opportunity to discover our immune system. Immunol Lett. 2012;141(2):147-157. doi:10.1016/j.imlet.2011.10.007

# Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)

La **inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)** representan un grupo de inmunodeficiencias primarias (IDP) raras, y **potencialmente letales**, caracterizadas por la **falta de linfocitos T periféricos funcionales**, que se clasifican como IDCG (T-B+) o IDCG (T-B-) en función de la **presencia o ausencia de linfocitos B funcionales**, respectivamente. En ambos casos, estos defectos pueden estar acompañados de **ausencia de células NK funcionales**. La IDCG es causada por **alteraciones en distintos genes** implicados en la **maduración y la función del linaje de células T, células B y células NK**.

## Características clínicas

- Infecciones severas (viral, fúngica, bacteriana) potencialmente letales
- Diarrea
- Retraso del crecimiento
- Autoinmunidad
- Inicio: neonatal, infancia

## Prevalencia

- 1-9:1.000.000
- 40-100 neonatos/año en EEUU

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial con SLD o agammaglobulinemia
- Consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Terapia génica

## Panel inmunodeficiencias combinadas graves

[19 genes]

<i>ADA</i>	<i>CD3D</i>	<i>CORO1A</i>	<i>IL2RA</i>	<i>JAK3</i>	<i>PRKDC</i>	<i>RAG2</i>
<i>AK2</i>	<i>CD3E</i>	<i>DCLRE1C</i>	<i>IL2RG</i>	<i>LIG4</i>	<i>PTPRC</i>	
<i>CD247</i>	<i>CD3G</i>	<i>FOXP1</i>	<i>IL7R</i>	<i>NHEJ1</i>	<i>RAG1</i>	

## Paneles incluidos:

> Inmunodeficiencia combinada [T-B+] grave

> Inmunodeficiencia combinada [T-B-] grave

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Inmunodeficiencias primarias. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8
- Fischer, A. (2000). Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clinical and Experimental Immunology*, 122(2), 143–149. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2249.2000.01359.X>
- Immune deficiency foundation (IDF). Severe Combined Immune Deficiency and Combined Immune Deficiency. <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/severe-combined-immune-deficiency-and-combined-immune-deficiency>. Accessed April 5, 2018.
- National Human Genome Research Institute (NHGRI). Learning About Severe Combined Immunodeficiency (SCID). <https://www.genome.gov/13014325/learning-about-severe-combined-immunodeficiency-scid/>. Published 2014. Accessed April 5, 2018.
- Rivers, L., & Gaspar, H. B. (2015). Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Archives of Disease in Childhood*, 100(7), 667–672. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306425>

## Inmunodeficiencia combinada T-B+ grave (IDCG)

Esta forma de **inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)** está caracterizada por la **falta de linfocitos T periféricos funcionales**, y por niveles normales de **linfocitos B** aunque su **función está comprometida**. Además, estos defectos pueden estar acompañados de **ausencia** de células **NK** funcionales. La IDCG T-B+ es causada por **alteraciones** en distintos **genes** principalmente implicados en la **maduración** de células T.

### Características clínicas

- Infecciones severas (viral, fúngica, bacteriana) potencialmente letales
- Diarrea
- Retraso del crecimiento
- Autoinmunidad
- Inicio: neonatal, infancia

### Prevalencia

- 1:100.000-1:1.000.000
- 50% de las IDCG
- Común en Europa

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial con SLD o agammaglobulinemia
- Consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Terapia génica

### Panel inmunodeficiencia combinada T-B+ grave

[11 genes]

<i>CD247</i>	<i>CD3E</i>	<i>CORO1A</i>	<i>IL2RA</i>	<i>IL7R</i>	<i>PTPRC</i>
<i>CD3D</i>	<i>CD3G</i>	<i>FOXP1</i>	<i>IL2RG</i>	<i>JAK3</i>	

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Inmunodeficiencias primarias. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8
- Fischer, A. (2000). Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clinical and Experimental Immunology*, 122(2), 143–149. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2249.2000.01359.X>
- Immune deficiency foundation (IDF). Severe Combined Immune Deficiency and Combined Immune Deficiency. <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/severe-combined-immune-deficiency-and-combined-immune-deficiency>. Accessed April 5, 2018.
- National Human Genome Research Institute (NHGRI). Learning About Severe Combined Immunodeficiency (SCID). <https://www.genome.gov/13014325/learning-about-severe-combined-immunodeficiency-scid/>. Published 2014. Accessed April 5, 2018.
- Rivers, L., & Gaspar, H. B. (2015). Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Archives of Disease in Childhood*, 100(7), 667–672. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306425>

# Inmunodeficiencia combinada T-B- grave (IDCG)

Esta forma de **inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)** está caracterizada por la **falta de linfocitos T y B periféricos funcionales**. Además, estos defectos pueden estar acompañados de **ausencia** de células **NK funcionales**. La IDCG T-B- es causada principalmente por **alteraciones** en **genes** implicados en la **recombinación V(D)J**, mecanismo necesario para crear los distintos repertorios de células T y células B.

## Características clínicas

- Infecciones severas (viral, fúngica, bacteriana) potencialmente letales
- Diarrea
- Retraso del crecimiento
- Autoinmunidad
- Inicio: neonatal, infancia

## Prevalencia

- < 1:1.000.000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial con SLD o agammaglobulinemia
- Consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Terapia génica

## Panel inmunodeficiencia combinada grave

[8 genes]

ADA

AK2

DCLRE1C

LIG4

NHEJ1

PRKDC

RAG1

RAG2

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Inmunodeficiencias primarias. J Clin Immunol. 2018;38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8
- Fischer, A. (2000). Severe combined immunodeficiencies (SCID). Clinical and Experimental Immunology, 122(2), 143–149. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2249.2000.01359.X>
- Immune deficiency foundation (IDF). Severe Combined Immune Deficiency and Combined Immune Deficiency. <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/severe-combined-immune-deficiency-and-combined-immune-deficiency>. Accessed April 5, 2018.
- National Human Genome Research Institute (NHGRI). Learning About Severe Combined Immunodeficiency (SCID). <https://www.genome.gov/13014325/learning-about-severe-combined-immunodeficiency-scid/>. Published 2014. Accessed April 5, 2018.
- Rivers, L., & Gaspar, H. B. (2015). Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. Archives of Disease in Childhood, 100(7), 667–672. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306425>

## Síndromes con inmunodeficiencia combinada

Los **síndromes con inmunodeficiencia combinada** se refieren a un grupo de enfermedades congénitas y raras caracterizadas por una afección **multisistémica** que incluye al sistema inmune. En estos trastornos hay una **deficiencia** de la respuesta **inmune adaptativa** (nivel reducido de linfocitos T y, a menudo, disfunción de linfocitos B), y presencia de **características sindrómicas, autoinmunes o inflamatorias**. Ejemplos de síndromes incluidos en este grupo son la disqueratosis congénita, el síndrome de hiper-IgE, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la ataxia-telangiectasia, entre otros.

### Características clínicas

- Infecciones recurrentes
- Autoinmunidad
- Inflamación
- Multisistémica
- Anemia aplásica
- Inicio: infancia, niñez, adultez

### Prevalencia

- 1 :10.000 - 1:1.000.000 (SHIE)
- 1:100.000 - 1:1.000.000 (DC)
- 1:100.000 - 1:1.000.000 (SWA)

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Inmunosupresores
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

### Panel síndromes con inmunodeficiencia combinada

[74 genes]

<i>ACD</i>	<i>DCLRE1B</i>	<i>GINS1</i>	<i>MYSM1</i>	<i>PHF11</i>	<i>RNF31</i>	<i>SPATA5</i>	<i>TERC</i>	<i>ZBTB24</i>
<i>ACP5</i>	<i>DKC1</i>	<i>HELLS</i>	<i>NBN</i>	<i>PMS2</i>	<i>RNU4ATAC</i>	<i>SPINK5</i>	<i>TERT</i>	<i>ZNF341</i>
<i>ARPC1B</i>	<i>DNMT3B</i>	<i>IKBK</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>PNP</i>	<i>RTEL1</i>	<i>STAT3</i>	<i>TINF2</i>	
<i>ATM</i>	<i>DOCK2</i>	<i>IL21R</i>	<i>NHP2</i>	<i>POLE</i>	<i>SAMD9</i>	<i>STAT5B</i>	<i>TTC7A</i>	
<i>BLM</i>	<i>DOCK8</i>	<i>KDM6A</i>	<i>NOP10</i>	<i>POLE2</i>	<i>SAMD9L</i>	<i>STIM1</i>	<i>TYK2</i>	
<i>CCBE1</i>	<i>EPG5</i>	<i>KMT2D</i>	<i>NSMCE3</i>	<i>PRPS1</i>	<i>SEMA3E</i>	<i>STK4</i>	<i>USB1</i>	
<i>CDCA7</i>	<i>ERCC6L2</i>	<i>LIG1</i>	<i>ORAI1</i>	<i>RBCK1</i>	<i>SLC46A1</i>	<i>STN1</i>	<i>WAS</i>	
<i>CHD7</i>	<i>EXTL3</i>	<i>MCM4</i>	<i>PARN</i>	<i>RMRP</i>	<i>SMARCAL1</i>	<i>TBX1</i>	<i>WIPF1</i>	
<i>CTC1</i>	<i>FOXP3</i>	<i>MTHFD1</i>	<i>PGM3</i>	<i>RNF168</i>	<i>SP110</i>	<i>TCN2</i>	<i>WRAP53</i>	

### Paneles incluidos:

> Disqueratosis congénita (DC)  
[16 genes]

> Síndrome de hiper-IgE (SHIE)  
[14 genes]

> Ataxia telangiectasia (AT) [1 gen]

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Inmunodeficiencias primarias. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8
- Chopra, C., Davies, G., Taylor, M., Anderson, M., Bainbridge, S., Tighe, P., & McDermott, E. M. (2014). Immune deficiency in Ataxia-Telangiectasia: a longitudinal study of 44 patients. *Clinical & Experimental Immunology*, 176(2), 275–282. <https://doi.org/10.1111/cei.12262>
- Faulkner, W. R. (2010). *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 1(January 1970), 1–4. <https://doi.org/10.3109/10408360903507283>
- Lee, P. P., Lobato-Márquez, D., Pramanik, N., Sirianni, A., Daza-Cajigal, V., Rivers, E., ... Thrasher, A. J. (2017). Wiskott-Aldrich syndrome protein regulates autophagy and inflammasome activity in innate immune cells. *Nature Communications*, 8(1), 1576. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01676-0>
- Ming, J. E., Stiehm, E. R., & Graham, J. M. (1999). Syndromes associated with immunodeficiency. *Advances in Pediatrics*, 46, 271–351. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10645468>

# Disqueratosis congénita (DC)

La disqueratosis congénita (DC) es un síndrome complejo caracterizado por **inmunodeficiencia**, **fallo de médula ósea**, **anomalías somáticas** y **predisposición al cáncer**. La **disfunción de linfocitos T** es causada por un **defecto** en los **complejos telomerasa**, cuya función es proteger a los telómeros de la degradación. Cuando los complejos telomerasa no funcionan correctamente, los **telómeros** están **desprotegidos** y su **degradación se acelera**. La DC es causada por alteraciones en los genes que codifican las proteínas que componen los complejos telomerasa y selterina.

## Características clínicas

- Infecciones recurrentes
- Distrofia ungueal
- Leucoplaquia
- Pigmentación cutánea, pelo canoso
- Hipogammaglobulinemia
- Mayor riesgo de cáncer
- Inicio: neonatal, infancia, niñez, adolescencia

## Prevalencia

- 1:100.000 - 1:1.000.000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Esteroides anabólicos
- Factores de estimulación de granulocitos
- Trasplante médula ósea

## Panel disqueratosis congénita

[16 genes]

<i>ACD</i>	<i>DCLRE1B</i>	<i>NHP2</i>	<i>PARN</i>	<i>SAMD9</i>	<i>STN1</i>	<i>TERT</i>	<i>USB1</i>
<i>CTC1</i>	<i>DKC1</i>	<i>NOP10</i>	<i>RTEL1</i>	<i>SAMD9L</i>	<i>TERC</i>	<i>TINF2</i>	<i>WRAP53</i>

- Ballew BJ, Savage SA. Updates on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol.* 2013;6(3):327-337. doi:10.1586/ehm.13.23
- Bar, C., Povedano, J. M., Serrano, R., Benitez-Buelga, C., Popkes, M., Formentini, I., ... Blasco, M. A. (2016). Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia. *Blood*, 127(14), 1770–1779. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-667485>
- Baran I, Nalcaci R, Kocak M. Dyskeratosis congenita: clinical report and review of the literature. *Int J Dent Hyg.* 2010;8(1):68-74. doi:10.1111/j.1601-5037.2009.00364.x
- Jyonouchi S, Forbes L, Ruchelli E, Sullivan KE. Dyskeratosis congenita: A combined immunodeficiency with broad clinical spectrum - a single-center pediatric experience. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(3):313-319. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01136.x
- Walne AJ, Bhagat T, Kirwan M, et al. Mutations in the telomere capping complex in bone marrow failure and related syndromes. *Haematologica.* 2013;98(3):334-338. doi:10.3324/haematol.2012.071068

## Síndrome de hiper-IgE (SHIE)

Hay dos formas principales del síndrome de hiper-IgE (SHIE), clasificadas en función del gen alterado y del modo de herencia: autosómico **dominante** (AD-SHIE o síndrome de Job), principalmente causada por mutaciones en el gen *STAT3*, el cual está implicado en la **maduración de células T**, específicamente células Th17; y la forma autosómico **recesiva** más severa (AR-SHIE), que generalmente se explica por alteraciones en el gen *DOCK8*, implicado en la **estimulación de células B** y en el mantenimiento de la **estructura e integridad de células T y células NK**. No obstante, alteraciones en otros genes explican las formas menos comunes de la enfermedad.

### Características clínicas

- Infecciones respiratorias y cutáneas
- Niveles elevados de IgE
- Eczema
- Eosinofilia
- Asma, alergia, autoinmunidad, inmunodeficiencia (AR-SHIE)
- Problemas articulares, dentales y óseos (AD-SHIE)
- Inicio: neonatal, infancia

### Prevalencia

- 1:10.000 - 1:100.000 (AD-SHIE)
- 1:100.000-1:1.000.000 (AR-SHIE)

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Hidratación cutánea
- Antimicóticos
- Profilaxis antibiótica
- Reemplazo con inmunoglobulinas
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

### Panel síndrome de hiper-IgE

[14 genes]

<i>ARPC1B</i>	<i>DOCK8</i>	<i>IL21R</i>	<i>PHF11</i>	<i>STAT3</i>	<i>TYK2</i>	<i>WIPF1</i>
<i>DOCK2</i>	<i>FOXP3</i>	<i>PGM3</i>	<i>SPINK5</i>	<i>STK4</i>	<i>WAS</i>	<i>ZNF341</i>

- Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(2):277-91, viii. doi:10.1016/j.jiac.2008.01.005
- Genetics Home Reference. Autosomal dominant hyper-IgE syndrome. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/autosomal-dominant-hyper-ige-syndrome#>. Accessed April 11, 2018.
- Genetics Home Reference. Autosomal recessive hyper-IgE syndrome. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/autosomal-recessive-hyper-ige-syndrome#genes>. Accessed April 11, 2018.
- Immune Deficiency Foundation (IDF). Hyper IgE Syndrome. <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/hyper-ige-syndrome>. Accessed April 11, 2018.
- Sowerwine, K. J., Holland, S. M., & Freeman, A. F. (2012). Hyper-IgE syndrome update. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1250(1), 25–32. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06387.x>

# Ataxia-Telangiectasia (AT)

La ataxia telangiectasia (AT) es una enfermedad multisistémica causada por mutaciones en el gen *ATM*. Este gen codifica una proteína implicada en el control de la división celular mediante la reparación del daño en el ADN. La proteína ATM ayuda a detectar hebras de ADN dañadas y coordina la reparación de la doble hélice mediante la activación de enzimas específicas, como p53. Defectos en el gen *ATM* dan como resultado una proteína disfuncional, sin la cual, no hay una reparación eficiente del ADN; por lo tanto, las células se vuelven inestables y eventualmente mueren. Las células inmunes y las células en el cerebelo se ven particularmente afectadas por la pérdida de proteína ATM funcional. Por esto, la ataxia y la inmunodeficiencia se encuentran entre los principales síntomas de esta condición sindrómica. Además, dado que las células no responden de manera efectiva ante el daño en el ADN, las mutaciones pueden acumularse progresivamente en el ADN y conducir finalmente a la formación de tumores cancerosos

## Características clínicas

- Ataxia
- Telangiectasia
- Corea and mioclono
- Apraxia oculomotora
- Infecciones pulmonares crónicas
- Incremento riesgo de cáncer: leucemia y linfoma
- Inicio: infancia, niñez

## Prevalencia

- 1:40.000-100.000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial: parálisis cerebral, Ataxia de Friedreich, Apraxia oculomotora de Cogan
- Consejo genético
- Terapia física
- Reemplazo de Inmunoglobulinas
- Radiación ionizante y quimioterapia

Panel ataxia telangiectasia

[1 gen]

ATM

• Biton S, Barzilai A, Shiloh Y. The neurological phenotype of ataxia-telangiectasia: solving a persistent puzzle. *DNA Repair (Amst)*. 2008 Jul 1;7(7):1028-38. doi: 10.1016/j.dnarep.2008.03.006. Epub 2008 May 5. Review.

• Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst)*. 2004 Aug-Sep;3(8-9):1187-96. Review.

• GeneReviews Ataxia-Telangiectasia. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>



## Defectos de la inmunidad intrínseca e innata

Los defectos de la inmunidad intrínseca e innata son producidos por alteraciones en genes que controlan el desarrollo, la estructura, o la función de células o componentes relacionados con el sistema inmune innato. La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra los patógenos, y su alteración produce un grupo variado de condiciones clínicas caracterizadas por una **mayor susceptibilidad a los microorganismos**. Estas condiciones están causadas por defectos en los genes que codifican interferones, **receptores tipo Toll**, **receptores tipo NOD** y genes involucrados en las **vías de señalización de Th1 y Th17**, entre otras vías de señalización inmune innata

### Características clínicas

- Infecciones microbianas severas, recurrentes e invasivas
- Inicio: Infancia y adultez

### Prevalencia

- Desconocida
- ~1.5% de las IDP reportadas

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Citoquinas recombinantes
- Antimicrobianos (tratamiento y profilaxis)

### Panel defectos de la inmunidad intrínseca e innata

[67 genes]

<i>AIRE</i>	<i>CYBB</i>	<i>IL10</i>	<i>IRAK1</i>	<i>MCM2</i>	<i>PSEN1</i>	<i>STAT1</i>	<i>TLR2</i>	<i>TYK2</i>
<i>APOL1</i>	<i>DOCK8</i>	<i>IL10RA</i>	<i>IRAK4</i>	<i>MPO</i>	<i>PSENE1</i>	<i>STAT2</i>	<i>TLR3</i>	<i>UNC93B1</i>
<i>CARD9</i>	<i>FCGR3A</i>	<i>IL10RB</i>	<i>IRF3</i>	<i>MRC1</i>	<i>RANBP2</i>	<i>STAT3</i>	<i>TMC6</i>	<i>ZNF341</i>
<i>CCL2</i>	<i>HMOX1</i>	<i>IL12B</i>	<i>IRF7</i>	<i>MYD88</i>	<i>REL</i>	<i>TBK1</i>	<i>TMC8</i>	
<i>CFTR</i>	<i>IFIH1</i>	<i>IL12RB1</i>	<i>IRF8</i>	<i>NBAS</i>	<i>RORC</i>	<i>TCIRG1</i>	<i>TNFRSF11A</i>	
<i>CLCN7</i>	<i>IFNAR2</i>	<i>IL17F</i>	<i>ISG15</i>	<i>NCSTN</i>	<i>RPSA</i>	<i>TICAM1</i>	<i>TNFSF11</i>	
<i>CLEC7A</i>	<i>IFNGR1</i>	<i>IL17RA</i>	<i>JAK1</i>	<i>OSTM1</i>	<i>SLC11A1</i>	<i>TIRAP</i>	<i>TRAF3</i>	
<i>CXCR4</i>	<i>IFNGR2</i>	<i>IL17RC</i>	<i>MC3R</i>	<i>PLEKHM1</i>	<i>SNX10</i>	<i>TLR1</i>	<i>TRAF3IP2</i>	

### Paneles incluidos:

- > Predisposición a infecciones virales [21 genes]
- > Susceptibilidad Mendeliana a enfermedades por micobacterias (SME) [17 genes]
- > Predisposición a infecciones fúngicas [15 genes]
- > Predisposición a infecciones bacterianas invasivas [6 genes]
- > Fibrosis quística [1 gen]

• IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

• Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015;16(4):343-353. doi:10.1038/ni.3123

• Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res.* 2016 Jun;64(3):736-53. doi:10.1007/s12026-016-8784-z.

• Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 SUPPL. 2):S182-S194. doi:10.1016/j.jaci.2009.07.053

# Predisposición a infecciones virales

La predisposición a infecciones virales comprende inmunodeficiencias primarias causadas por defectos en vías de detección víricas y/o en vías efectoras antivirales, incluyendo el receptor Toll-like 3 (TLR-3), interferones tipos I y III (IFNs), STATs y genes estimulados por interferón (ISGs). Estas vías son fundamentales para el reconocimiento y la inhibición de infecciones virales.

## Características clínicas

- Encefalitis herpética (Herpes simplex, HSE) en la niñez
- Susceptibilidad a CMV, VZV, HPV
- Inicio: Infancia, adultez (raro)

## Prevalencia

- Rara
- 1-2:500.000 (HSE)

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- IFNs recombinantes
- Antivirales

## Panel predisposición a infecciones virales

[21 genes]

<i>CCL2</i>	<i>IFIH1</i>	<i>IL10RA</i>	<i>IRF7</i>	<i>STAT2</i>	<i>TLR3</i>	<i>TRAF3</i>
<i>CXCR4</i>	<i>IFNAR2</i>	<i>IL10RB</i>	<i>MCM2</i>	<i>TBK1</i>	<i>TMC6</i>	<i>TYK2</i>
<i>FCGR3A</i>	<i>IL10</i>	<i>IRF3</i>	<i>STAT1</i>	<i>TICAM1</i>	<i>TMC8</i>	<i>UNC93B1</i>

- IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6
- Sancho-Shimizu V, Perez De Diego R, Jouanguy E, Zhang SY, Casanova JL. Inborn errors of anti-viral interferon immunity in humans. *Curr Opin Virol*. 2011;1(6):487-496. doi:10.1016/j.coviro.2011.10.016
- Sullivan, K. E., & Stiehm, E. R. (2014). Stiehm's Immune Deficiencies. Stiehm's Immune Deficiencies. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2012-1-01317-3>
- Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* (80- ). 2007;317(5844):1522-1527. doi:10.1126/science.1139522

## Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (SMEM)

La susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias (SMEM) es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por defectos genéticos en la **ruta de señalización dependiente de IL-12/Interferón- $\gamma$** , con deterioro en la producción, o en la respuesta a IFN- $\gamma$ . Estas vías de señalización son críticas para la formación de **granulomas** y para eliminar **bacterias intracelulares**.

### Características clínicas

- Infecciones diseminadas o recurrentes por *M. avium*, *M. bovis* BCG, y *M. tuberculosis*
- Salmonelosis no tifoidea persistente, recurrente o extra intestinal, infecciones oportunistas.
- Fiebre crónica, emaciación, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, anemia.
- Inicio: infancia, adultez (raro)

### Prevalencia

- Rara
- Pocas familias reportadas

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- IFNs recombinantes
- Antibióticos

### Panel susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias

[17 genes]

<i>CCL2</i>	<i>IFNGR1</i>	<i>IL12B</i>	<i>IRF8</i>	<i>JAK1</i>	<i>MRC1</i>	<i>SLC11A1</i>	<i>TLR1</i>	<i>TYK2</i>
<i>CYBB</i>	<i>IFNGR2</i>	<i>IL12RB1</i>	<i>ISG15</i>	<i>MC3R</i>	<i>RORC</i>	<i>STAT1</i>	<i>TLR2</i>	

- Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova J-L. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity. *Semin Immunol.* 2014;26(6):454-470.
- Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev.* 2015;264(1):103-120. doi:10.1111/immr.12272
- Casanova J-L, Abel L. Genetic Dissection of Immunity to Mycobacteria: The Human Model. *Annu Rev Immunol.* 2002;20(1):581-620. doi:10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851
- IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6
- Picard, from Ratcliffe MJH. *Encyclopedia of Immunobiology.* (Ratcliffe MJH, ed.); 2016. <https://www.sciencedirect.com/science/referenceworks/9780080921525>.

# Predisposición a infecciones fúngicas

La predisposición a infecciones fúngicas es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por defectos en los genes que controlan la **detección y eliminación de hongos**. Las vías inmunes afectadas incluyen los **receptores y adaptadores de lectinas tipo C**, **dectinas**, **CARDs**, y los **efectores inmunes dependientes de respuestas tipo Th17**.

## Características clínicas

- Candidiasis mucocutánea crónica (CMC)
- Infecciones fúngicas invasivas (candidiasis del sistema nervioso central)
- Inicio: infancia, adultez

## Prevalencia

- Rara
- 1:100.000 (CMC)

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico consejo genético
- Antifúngicos sistémicos

## Panel de predisposición a infecciones fúngicas

[15 genes]

<i>AIRE</i>	<i>CLEC7A</i>	<i>IL12RB1</i>	<i>IL17RA</i>	<i>MPO</i>	<i>RORC</i>	<i>STAT3</i>	<i>ZNF341</i>
<i>CARD9</i>	<i>IL12B</i>	<i>IL17F</i>	<i>IL17RC</i>	<i>REL</i>	<i>STAT1</i>	<i>TRAF3IP2</i>	

- Okada S, Puel A, Casanova J-L, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. Clin Transl Immunol. 2016;5(12):e114. doi:10.1038/cti.2016.71
- Okada S, Markle JG, Deenick EK, et al. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. Science (80- ). 2015;349(6248):606-613. doi:10.1126/science.aaa4282
- Puel A, Cypowyj S, Maródi L, Abel L, Picard C, Casanova JL. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;12(6):616-22. doi: 10.1097/ACI.0b013e328358cc0b
- Romani L. Immunity to fungal infections. Nat Rev Immunol. 2004;4(1):11-24. doi:10.1038/nri1255
- Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds. Primary Immunodeficiency Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

## Predisposición a infecciones bacterianas invasivas

La **predisposición a infecciones bacterianas invasivas** es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por defectos en genes involucrados en la detección de bacterias y en las vías efectoras antibacterianas, incluyendo las vías de señalización **Toll** y **Toll-IL-1R** para la inducción de citoquinas e interferón (IFN). Estas vías son de importancia clave para la detección innata de **bacterias piogénicas** y **Gram-negativas**.

### Características clínicas

- Infecciones piogénicas
- Meningitis, artritis, septicemia
- No fiebre
- Resistentes a otras infecciones
- Inicio: infancia

### Prevalencia

- Rara
- Pocas familias descritas

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Reemplazo de inmunoglobulinas (IVIG)
- Antibióticos profilácticos

### Panel de predisposición a infecciones bacterianas invasivas

[6 genes]

*HMOX1*

*IRAK1*

*IRAK4*

*MYD88*

*RPSA*

*TIRAP*

• Casanova J-L, Abel L, Quintana-Murci L. Human TLRs and IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics. *Annu Rev Immunol.* 2011;29(1):447-491. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101335

• IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.), Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

• Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds. Primary Immunodeficiency Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

# Fibrosis quística

La fibrosis quística es una **enfermedad hereditaria** causada por mutaciones en el **gen CFTR**. Este gen codifica una gran proteína transmembrana que actúa como un **canal** para el **transporte de iones de cloruro** a través de la membrana plasmática. El cloruro se usa para producir cloruro de sodio, la sal común que se encuentra en el sudor, pero también es importante para controlar la distribución de agua en los tejidos, proceso necesario para la **producción de moco**. Cuando el canal CFTR está mutado, no puede regular el flujo de cloruro y agua a través de las membranas celulares. Como consecuencia, las células productoras de moco, como las que cubren las paredes de los pulmones, los intestinos o el páncreas, producen un moco **inusualmente espeso y pegajoso** que **obstruye las vías respiratorias y demás conductos digestivos**.

## Características clínicas

- Problemas respiratorios graves y tos crónica
- Infecciones pulmonares bacterianas
- Inflamación, fibrosis y quistes en pulmones
- Ileo meconial
- Producción reducida de insulina
- Problemas digestivos (diarrea, malnutrición)
- Problemas reproductivos
- Inicio: neonatal

## Prevalencia

- 1:2500 - 1:31:000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Prevención: limpieza vías respiratorias, dornasa alfa, hipertónico salino, antibióticos, inmunizaciones, actividad física, complementos nutricionales, suministro extra de agua y sales en climas secos
- Tratamiento: agentes anti-inflamatorios, esteroides tópicos, trasplante pulmonar, hepático y/o cardíaco, intervención quirúrgica por complicaciones nasales o íleo meconial, suministro oral de enzimas pancreáticas, ursodiol oral para obstrucción biliar, reproducción asistida.

Panel fibrosis quística

[1 gen]

CFTR

- Gardner J. What you need to know about cystic fibrosis. Nursing. 2007 Jul;37(7):52-5. Review. Citation on PubMed
- Gershman AJ, Mehta AC, Infeld M, Budev MM. Cystic fibrosis in adults: an overview for the internist. Cleve Clin J Med. 2006 Dec;73(12):1065-74. Review. Citation on PubMed
- Accurso FJ. Update in cystic fibrosis 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2006 May 1;173(9):944-7. Review. Citation on PubMed or Free article on PubMed Central
- Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, Murray CP, Stick SM. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2013;368:1963-70.

## Defectos fagocitarios congénitos

Las condiciones clínicas que resultan de los **defectos de los fagocitos** se producen debido a un **número bajo** o al **deterioro** de la **función** de células del sistema inmune innato como los **neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas**. Esta categoría incluye genes involucrados en el proceso de desarrollo celular, como la proliferación y diferenciación; además incluye genes involucrados en la función celular y los procesos de **motilidad**, como la **producción de gránulos** y la **quimiotaxis**.

### Características clínicas

- Infecciones diseminadas, recurrentes
- Pobre curación de heridas
- Susceptibilidad a mielodisplasias, leucemia, neutropenia
- Inicio: infancia

### Prevalencia

- Rara
- ~10% de todas las IDPs

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Antibacterianos profilácticos
- Inmunomoduladores
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

### Panel defectos fagocitarios congénitos

[44 genes]

<i>ACTB</i>	<i>CSF2RA</i>	<i>CYBB</i>	<i>G6PC3</i>	<i>GINS1</i>	<i>LAMTOR2</i>	<i>NCF4</i>	<i>SLC35C1</i>	<i>VPS13B</i>
<i>AP3B1</i>	<i>CSF2RB</i>	<i>DNAJC21</i>	<i>G6PD</i>	<i>HAX1</i>	<i>LYST</i>	<i>NOD2</i>	<i>SLC37A4</i>	<i>VPS45</i>
<i>AP3D1</i>	<i>CSF3R</i>	<i>ELANE</i>	<i>GATA1</i>	<i>HYOU1</i>	<i>MKL1</i>	<i>PGM3</i>	<i>SMARCD2</i>	<i>WAS</i>
<i>CEBPE</i>	<i>CTSC</i>	<i>FERMT3</i>	<i>GATA2</i>	<i>ITGB2</i>	<i>NCF1</i>	<i>RAC2</i>	<i>TAZ</i>	<i>WDR1</i>
<i>CLPB</i>	<i>CYBA</i>	<i>FPR1</i>	<i>GFI1</i>	<i>JAGN1</i>	<i>NCF2</i>	<i>SBDS</i>	<i>USB1</i>	

### Paneles incluidos:

- > Neutropenia síndrónica [21genes]
- > Neutropenia no síndrónica [7 genes]
- > Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) [6 genes]

• Andrews T, Sullivan KE. Infections in Patients with Inherited Defects in Phagocytic Function. Clin Microbiol Rev. 2003;16(4):597-621. doi:10.1128/CMR.16.4.597-621.2003

• IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.), Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

• Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology; 2017. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2

• Lanini LLS, Prader S, Siler U, Reichenbach J. Modern management of phagocyte defects. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(2):124-134. doi:10.1111/pai.12654

# Neutropenia sindrómica

Las **neutropenias congénitas severas (NCS)** son trastornos **hematológicos pediátricos** infrecuentes y caracterizados por mutaciones en la línea germinal que conducen al **arresto de la maduración de los granulocitos** en la médula ósea. Los niños afectados tienen un **mayor riesgo de infecciones** y de **desarrollo de leucemia**. Las afecciones sindrómicas se presentan con manifestaciones hematopoyéticas o extra-hematopoyéticas, y los tejidos u órganos afectados incluyen: el corazón (*G6PC3* y *TAZ*), el sistema urogenital (*G6PC3*), los huesos y el páncreas exocrino (síndrome de Shwachman-Diamond), la piel (*LAMTOR2*) y el hígado (almacenamiento de glucógeno; *SLC37A4*), entre otros.

## Características clínicas

- Infecciones diseminadas, recurrentes
- Pobre curación de heridas
- Manifestaciones extra-hematopoyéticas
- Inicio: infancia

## Prevalencia

- Rara
- Pocas familias descritas

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial y consejo genético
- Antibacterianos profilácticos
- Terapia con G-CSF
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

## Panel neutropenia sindrómica

[21 genes]

<i>AP3B1</i>	<i>DNAJC21</i>	<i>GATA2</i>	<i>JAGN1</i>	<i>PGM3</i>	<i>SMARCD2</i>	<i>VPS13B</i>
<i>AP3D1</i>	<i>G6PC3</i>	<i>GINS1</i>	<i>LAMTOR2</i>	<i>SBDS</i>	<i>TAZ</i>	<i>VPS45</i>
<i>CLPB</i>	<i>GATA1</i>	<i>HYOU1</i>	<i>LYST</i>	<i>SLC37A4</i>	<i>USB1</i>	<i>WDR1</i>

• IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

• Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. Nat Rev Dis Prim. 2017;3:17032. doi:10.1038/nrdp.2017.32



## Neutropenia no sindrómica

Estas condiciones se caracterizan por **defectos específicos de los neutrófilos** que producen **neutropenia congénita severa (NCS)**. Las mutaciones de la línea germinal que alteran la elastasa de los neutrófilos (codificada por *ELANE*) pueden causar neutropenia congénita severa y neutropenia cíclica, mientras que las mutaciones en *HAX1* pueden producir neutropenia congénita autosómica recesiva. Las mutaciones patogénicas en *CSF3R*, *GFI1*, *WAS* y *RAC2* producen neutropenia asociada a otros **defectos hematopoyéticos**.

### Características clínicas

- Infecciones diseminadas, recurrentes
- Pobre curación de heridas
- Inicio: infancia

### Prevalencia

- Rara
- Pocas familias descritas

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial y consejo genético
- Antibacterianos profilácticos
- Terapia con G-CSF
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

### Panel neutropenia no sindrómica

[7 genes]

*CSF3R*

*ELANE*

*GFI1*

*HAX1*

*MKL1*

*RAC2*

*WAS*

- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot C. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):26. doi:10.1186/1750-1172-6-26
- IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6
- Klein C. Congenital Neutropenia. Elsevier Inc.; 2014. doi:10.1016/B978-0-12-405546-9.00029-7
- Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17032. doi:10.1038/nrdp.2017.32

# Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un trastorno de los neutrófilos en el que el **déficit de la actividad de la enzima NADPH oxidasa** es causado por un defecto en una de las cinco subunidades del complejo de NADH oxidasa, dando como resultado la **incapacidad del neutrófilo para eliminar** ciertas especies de **bacterias y hongos**. Las proteínas del complejo NADPH oxidasa están codificadas por los genes *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* y *NCF4*. El asesoramiento genético y el pronóstico específico son posibles tras la detección de la mutación causante de la enfermedad.

## Características clínicas

- Infecciones diseminadas, recurrentes
- Colitis
- Inicio: infancia a adultez

## Prevalencia

- 1:250.000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial y consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Profilaxis con antibacterianos y/o antifúngicos
- Terapia génica

## Panel enfermedad granulomatosa crónica

[6 genes]

*CYBA*

*CYBB*

*NCF1*

*NCF2*

*NCF4*

*NOD2*

- Åhlin A, Fasth A. Chronic granulomatous disease – conventional treatment vs. hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(1):41-45. doi:10.1097/MOH.000000000000097
- Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-2557. doi:10.1007/s12325-017-0636-2
- IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6
- Richardson AM, Moyer AM, Hasadsri L, Abraham RS. Diagnostic Tools for Inborn Errors of Human Immunity (Immunodeficiencies primarias and Immune Dysregulatory Diseases). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(3):19. doi:10.1007/s11882-018-0770-1
- Seger RA. Advances in the diagnosis and treatment of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(1):36-41. doi:10.1097/MOH.0b013e32834115e7

## Deficiencias del sistema del complemento

Los defectos en los componentes del sistema del complemento aumentan la susceptibilidad a infecciones y el riesgo de trastornos autoinmunes, mientras que los defectos en las proteínas reguladoras del complemento pueden conducir a trastornos graves debido a la sobreactivación inmune. La manifestación clínica de estas deficiencias es variable y depende de la función del componente afectado en la defensa e inflamación. Las características clínicas de cada patología reflejan las funciones conocidas del complemento: prevención de la infección, eliminación de células apoptóticas y complejos inmunes, y protección de las superficies endoteliales.

### Características clínicas

- Infecciones diseminadas y/o recurrentes
- Inflamación
- Inicio: infancia a adultez

### Prevalencia

- ~1-10% de inmunodeficiencias
- 0.03% en la población general

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Vacunación contra bacterias encapsuladas
- Antibióticos
- Terapia antiinflamatoria

### Panel deficiencias del sistema del complemento

[38 genes]

<i>C1QA</i>	<i>C2</i>	<i>C6</i>	<i>C9</i>	<i>CFD</i>	<i>CFHR4</i>	<i>F12</i>	<i>MBL2</i>
<i>C1QB</i>	<i>C3</i>	<i>C7</i>	<i>CD46</i>	<i>CFH</i>	<i>CFHR5</i>	<i>FCN3</i>	<i>SERPING1</i>
<i>C1QC</i>	<i>C4A</i>	<i>C8A</i>	<i>CD55</i>	<i>CFHR1</i>	<i>CFI</i>	<i>G6PD</i>	<i>THBD</i>
<i>C1R</i>	<i>C4B</i>	<i>C8B</i>	<i>CD59</i>	<i>CFHR2</i>	<i>CFP</i>	<i>MASP1</i>	
<i>C1S</i>	<i>C5</i>	<i>C8G</i>	<i>CFB</i>	<i>CFHR3</i>	<i>DGKE</i>	<i>MASP2</i>	

### Paneles incluidos:

- > Síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) [13 genes]
- > Síndrome SLE-like [8 genes]
- > Infecciones por *Neisseria* diseminadas [9 genes]
- > Infecciones piogénicas recurrentes [6 genes]
- > Angioedema hereditario (AEH) [2 genes]

• Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol.* 2014;61(2):110-117. doi:10.1016/j.molimm.2014.06.030

• IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

• Prohászka Z, Nilsson B, Frazer-Abel A, Kirschfink M. Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. *Immunobiology.* 2016;221(11):1247-1258. doi:10.1016/J.IMBIO.2016.06.008

• Sullivan KE, Stiehm ER. Stiehm's Immune Deficiencies. Elsevier; 2014. doi:10.1016/C2012-1-01317-3

# Síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa)

*Deficiencia de la vía alternativa del complemento*

El SUHa es una enfermedad caracterizada por la tríada de **anemia hemolítica micro-angiopática**, **trombocitopenia** y **lesión renal aguda**. SUHa es una consecuencia de la alteración en la regulación de la activación del sistema del complemento en las superficies de las células, conduciendo a un daño endotelial mediado por C5 y por la vía terminal del complemento. Por lo tanto, los eventos que activan al complemento conducen a una actividad continua y no restringida de este, produciendo una **lesión endotelial** generalizada. Las mutaciones patogénicas incluyen las que producen la pérdida de función en un gen regulador del complemento (*CFH*, *CFI*, *CD46* o *THBD*) o la ganancia de función en un gen efector (*CFB* o *C3*), así como variantes patogénicas en más de dos genes relacionados.

## Características clínicas

- Anemia hemolítica, trombocitopenia y fallo renal producido por microangiopatía trombótica
- Inicio: niñez, adultez

## Prevalencia

- 1:9:100.000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Terapia con plasma
- Eculizumab

## Panel síndrome urémico hemolítico atípico

[13 genes]

<i>C3</i> <i>CD46</i>	<i>CFB</i> <i>CFH</i>	<i>CFHR1</i> <i>CFHR2</i>	<i>CFHR3</i> <i>CFHR4</i>	<i>CFHR5</i> <i>CFI</i>	<i>G6PD</i>	<i>DGKE</i>	<i>THBD</i>
--------------------------	--------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------------------	-------------	-------------	-------------

- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-447. doi:10.1016/j.nefro.2015.11.006
- IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6
- Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676-1687. doi:10.1056/NEJMra0902814
- Pangburn MK. Cutting edge: localization of the host recognition functions of complement factor H at the carboxyl-terminal: implications for hemolytic uremic syndrome. *J Immunol*. 2002;169(9):4702-4706. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12391176>. Accessed June 29, 2018.
- Sullivan KE, Stiehm ER. *Stiehm's Immune Deficiencies*. Elsevier; 2014. doi:10.1016/C2012-1-01317-3

## Infecciones por *Neisseria* diseminadas

### *Deficiencia de la vía terminal del complemento*

Los defectos en los genes que codifican los componentes terminales de la ruta del complemento (C5 a C9) predisponen a **infecciones sistémicas recurrentes por *Neisseria***, debido a que la eliminación de estas bacterias depende en gran medida de la lisis mediada por C5b-9. Además, la deficiencia de **properdina** (codificada por CFP) generalmente conduce a **infecciones por *Neisseria* severas**.

#### Características clínicas

- Infecciones por *Neisseria spp.*
- Inicio: niñez, adultez

#### Prevalencia

- Rara

#### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Vacunación con vacuna polivalente anti-meningocócica
- Antibióticos

### Panel infecciones por *Neisseria* diseminadas

[9 genes]

C5	C6	C7	C8A	C8B	C8G	C9	CFD	CFP
----	----	----	-----	-----	-----	----	-----	-----

• IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6  
 • Sullivan KE, Stiehm ER. *Stiehm's Immune Deficiencies*. Elsevier; 2014. doi:10.1016/C2012-1-01317-3

# Síndrome de lupus eritematoso sistémico (LES)-like

*Deficiencia de la vía clásica del complemento*

La vía clásica del sistema del complemento es activada principalmente por complejos inmunes. Las enfermedades reumáticas observadas en pacientes con una deficiencia del complemento pueden ser el resultado de la inmunidad humoral alterada, ya que este sistema es importante en la generación y expresión de una adecuada respuesta mediada por anticuerpos. También se requiere parcialmente para la inducción de tolerancia. Las manifestaciones reumáticas y autoinmunes ocurren con frecuencia en pacientes con deficiencias en C1q y C3. Además, algunos trastornos reumáticos pueden ser la consecuencia de una respuesta inmune a infecciones virales recurrentes o crónicas alterada.

## Características clínicas

- Síntomas reumáticos, "SLE-like"
- Inicio: niñez, adultos

## Prevalencia

- Rara

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Terapia antiinflamatoria
- Vacunación
- Antibióticos profilácticos

Panel síndrome de Lupus Eritematoso Sistémico

[8 genes]

C1QA

C1QB

C1QC

C1R

C1S

C2

C4A

C4B

- Casciola-Rosen LA. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. J Exp Med. 1994;179(4):1317-1330. doi:10.1084/jem.179.4.1317
- IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6
- Sullivan KE, Stiehm ER. Stiehm's Immune Deficiencies. Elsevier; 2014. doi:10.1016/C2012-1-01317-3

## Infecciones piógenas recurrentes

### *Deficiencia de la vía de la lectina del complemento*

Los defectos en los genes que codifican los componentes de la **vía de la lectina del complemento** predisponen a los portadores a **infecciones recurrentes**. La deficiencia de la **lectina fijadora de manosa (MBL)** generalmente aumenta el riesgo de cualquier tipo de infección, pero se relaciona principalmente con una mayor frecuencia de **infecciones piógenas**, incluida la **infección neumocócica** y la **sepsis**, particularmente en neonatos/infantes o en pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores. Además, las deficiencias primarias de C3 debidas a defectos en los **productos de escisión de C3** resultan en **infecciones piógenas recurrentes severas** debido a la opsonización ineficaz de los patógenos.

#### Características clínicas

- Infecciones recurrentes
- Infecciones piogénicas severas
- Inicio: Niñez, adultos

#### Prevalencia

- Desconocida
- Pocas familias descritas

#### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Vacunación
- Antibióticos profilácticos
- MBL purificada (en desarrollo)

### Panel infecciones piógenas recurrentes

[6 genes]

C3      CFB      FCN3      MASP1      MASP2      MBL2

· IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

· Mahmoudi M, Nilsson PH, Mollnes TE, Roos D, Sullivan KE. Complement Deficiencies. In: Primary Immunodeficiency Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017:437-460. doi:10.1007/978-3-662-52909-6\_8

# Angioedema hereditario (AEH)

El angioedema hereditario es un **trastorno inflamatorio** caracterizado por **ataques recurrentes e impredecibles** de inflamación e **hinchazón** tisular, y **causado por mutaciones en el gen *SERPING1*** (HAE tipos I, II) o en el **gen *F12*** (HAE tipo III). *SERPING1* codifica la **proteína inhibidora C1**, un componente fundamental del plasma que actúa como **inhibidor** del sistema del complemento, el sistema fibrinolítico y el **sistema calicreína-cinina**. En el sistema calicreína-cinina, la proteína inhibidora C1 bloquea la actividad de las enzimas del sistema que promueven la inflamación. Cuando **no hay suficiente inhibidor funcional de C1**, la **vía de la calicreína-cinina** se ve **afectada**, y por lo tanto, la **producción de bradiquinina se descontrola**. La bradiquinina promueve la inflamación al aumentar el flujo de líquido a través de las paredes de los vasos sanguíneos hacia los tejidos corporales. Un **exceso de bradiquinina** conduce a una **acumulación** anormal de **líquido** en los **tejidos** y episodios de **hinchazón**. De la misma manera, mutaciones en el gen ***F12*** tienen un efecto similar, ya que el **factor de coagulación XII** también regula la producción de bradiquinina en el sistema calicreína-cinina.

## Características clínicas

- Hinchazón multisistémica
- Problemas digestivos
- Dificultades respiratorias
- Eritemas
- No eventos trombóticos
- Inicio: niñez

## Prevalencia

- 1:10.000 - 1:150.000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Icatibant subcutáneo
- Administración intravenosa de C1-inhibidor concentrado
- Profilaxis con ácido tranexámico o andrógenos atenuados
- Corticosteroides, antihistamínicos o adrenalina no son efectivos

## Panel angioedema hereditario

[2 genes]

*SERPING1*    *F12*

- Nzeako, U. C., Frigas, E. and Tremaine, W. J. (2001) 'Hereditary Angioedema', Archives of Internal Medicine. American Medical Association, 161(20), p. 2417. doi: 10.1001/archinte.161.20.2417.
- Weis, M. (2009) 'Clinical Review of Hereditary Angioedema: Diagnosis and Management', Postgraduate Medicine, 121(6), pp. 113–120. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2071.
- Germenis, A. E. and Speletas, M. (2016) 'Genetics of Hereditary Angioedema Revisited', Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 51(2), pp. 170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x.
- Fu, L. W. et al. (2016) 'Review of hereditary angioedema', LymphoSign Journal. MMIR, Inc. (LymphoSign J), 3(2), pp. 47–53. doi: 10.14785/lymphosign-2016-0001.
- De Maat, S., Hofman, Z. L. M. and Maas, C. (2018) 'Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control', Journal of Thrombosis and Haemostasis, 16(9), pp. 1674–1685. doi: 10.1111/jth.14209





# Enfermedades de desregulación inmune (EDI)

Las enfermedades de desregulación del sistema inmune comprenden un grupo de patologías que pueden estar desencadenadas por defectos en el sistema inmunitario o por respuestas inmunes desreguladas, que se caracterizan por autoinmunidad, episodios recurrentes de autoinflamación, desregulación de la homeostasis linfocitaria o reacciones de hipersensibilidad. Estos desórdenes pueden estar originados por defectos genéticos, algunos de los cuales pueden ser, además, causa de inmunodeficiencias. Este tipo de enfermedades presentan una prevalencia que varía entre 1:5.000 y 1:100.000 para algunos fenotipos. La complejidad y el solapamiento sintomático de estas enfermedades hacen que el test genético sea esencial para comprender la patología, realizar un diagnóstico preciso y anticiparse al comportamiento de la misma para una mejora del manejo del paciente.

## Paneles incluidos:

---

> Enfermedades autoinmunes (EA) [156 genes]

> Enfermedades autoinflamatorias (EAI) [145 genes]

> Linfocitosis hemofagocítica (LHH) y susceptibilidad a VEB [29 genes]

## Panel de enfermedades de desregulación inmune [247 genes]

ABCB1	CALCOCO2	CIITA	GUCY2C	IRF7	MRAP	PDGFRA	SH2D1A	TNF
ACP5	CARD14	CLEC16A	HAS2	IRF8	MST1	PEPD	SKIV2L	TNFAIP3
ADA2	CARD9	CR2	HNF1A	IRGM	MTHFR	PLA2R1	SLC26A3	TNFRSF11A
ADAM17	CARMIL2	CSK	ICAM1	ISG15	MTMR3	PLCG2	SLC7A7	TNFRSF13B
ADAR	CASP10	CTLA4	ICOS	ITCH	MVK	PRDM1	SLC9A3	TNFRSF1A
ADGRE2	CASP8	CTPS1	IFIH1	ITGAM	MYH9	PRF1	SPATA5	TNFRSF4
AIRE	CCDC88B	CXCL13	IKZF1	ITK	MYO5A	PRKCD	SPINT2	TNFSF15
ANXA11	CCL2	CXCR5	IKZF3	KIRREL2	MYO5B	PRKG1	STAT1	TNFSF4
AP3B1	CCL22	CYBB	IL10	KLRC4	NCF1	PSMB8	STAT3	TNIP1
AP3D1	CCR1	DDX58	IL10RA	KRAS	NCF2	PSTPIP1	STAT4	TREX1
APOL1	CCR3	DGAT1	IL10RB	LACC1	NEIL1	PTEN	STAT5B	TRIM21
ARID5B	CCR5	DNASE1	IL12A	LAT	NEUROG3	PTGS2	STAT6	TRNT1
ARPC1B	CCR9	DNASE1L3	IL12B	LCK	NFAT5	PTPN2	STK4	TTC37
ATG16L1	CD14	DNMT3A	IL12RB1	LIMK2	NFKB1	PTPN22	STX11	TTC7A
ATG5	CD226	DOCK8	IL12RB2	LPIN2	NFKBIA	PTPRC	STXBP2	TYK2
BANK1	CD27	E2F1	IL15	LRBA	NLRC4	PXK	TAGAP	UBAC2
BLK	CD40	EGFR	IL15RA	LYST	NLRP12	RAB27A	TAP1	UBE2L3
BTNL2	CD46	EPCAM	IL18R1	MAGT1	NLRP3	RAG2	TBX21	UHRF1BP1
C1QA	CD55	ERAP1	IL1RN	MAN2B1	NOD2	RASGRP1	TCF7	UNC13D
C1QB	CD70	ETS1	IL23A	MASP2	NPHS1	RBCK1	TGFB1	WDR1
C1QC	CFB	FAAP24	IL23R	MBL2	NR0B1	RECQL4	THBD	XIAP
C1QTNF4	CFH	FADD	IL2RA	MC2R	NR4A2	REL	THBS1	XKR6
C1R	CFHR1	FAS	IL36RN	MCM4	NRAS	RNASEH2A	THSD7A	ZAP70
C1S	CFHR2	FASLG	IL7R	MECP2	OAS1	RNASEH2B	TLR5	
C2	CFHR3	FCGR2A	IRAK1	MEFV	OAS2	RNASEH2C	TLR7	
C3	CFHR4	FCGR2B	IRF1	MICA	OTULIN	SAA1	TLR8	
C4A	CFHR5	FOXP3	IRF2BP2	MICB	PBX1	SAMHD1	TLR9	
C4B	CFI	FUT2	IRF5	MME	PDCD1	SATB1	TMEM173	

# Enfermedades autoinmunes (EA)

Los **desórdenes de autoinmunidad** son principalmente consecuencia de defectos durante los procesos de tolerancia a autoantígenos. La **carga genética** ha sido ampliamente relacionada con enfermedades autoinmunes, existiendo formas **monogénicas** y factores de riesgo de origen genético. Nuestros paneles están principalmente enfocados en las causas monogénicas pero también se incluyen alteraciones genéticas que confieren susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas se caracterizan frecuentemente por la presencia de **autoanticuerpos**, **daño tisular** sin causa externa aparente o **desregulación de la homeostasis linfocitaria**, pero pueden presentar un amplio espectro de síntomas que dificultan el diagnóstico.

## Características clínicas

- Autoanticuerpos
- Daño tisular
- Multisistémica
- Desregulación de la homeostasis linfocitaria

## Prevalencia

- ~1:10.000 to 1:100.000 (Formas monogénicas)

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Antiinflamatorios
- Inmunosupresores
- Anticuerpos monoclonales
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

• Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases - connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. *Nat Rev Genet.* 2016 Mar;17(3):160-74. doi: 10.1038/nrg.2015.33. Epub 2016 Feb 15.

• IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

• Plander M, Kalman B. Rare autoimmune disorders with Mendelian inheritance. *Autoimmunity.* 2016 Aug;49(5):285-97. doi:10.1080/08916934.2016.1183658. Epub 2016 May 20. Review.

• Scofield RH. Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Sep; 21(5):448-53. doi: 10.1097/BOR.0b013e32832f0861. Review.

## Panel enfermedades autoinmunes (EA)

[156 genes]

ACP5	C4B	CIITA	FASLG	IRF7	MRAP	PEPD	SKIV2L	TNFRSF13B
ADAR	CARD9	CLEC16A	FCGR2A	IRF8	MTMR3	PLA2R1	SLC26A3	TNFRSF4
AIRE	CASP10	CR2	FCGR2B	ISG15	MYH9	PRDM1	SLC9A3	TNFSF4
APOL1	CASP8	CSK	FOXP3	ITGAM	MYO5B	PRKCD	SPATA5	TNIP1
ARID5B	CCL2	CTLA4	GUCY2C	ITK	NCF1	PRKG1	SPINT2	TREX1
ARPC1B	CCL22	CXCR5	HAS2	KIRREL2	NCF2	PSMB8	STAT1	TRIM21
ATG5	CD226	CYBB	HNF1A	KRAS	NEUROG3	PTEN	STAT3	TTC37
BANK1	CD27	DDX58	ICOS	LAT	NFAT5	PTPN22	STAT4	TYK2
BLK	CD46	DGAT1	IFIH1	LCK	NLRC4	PTPRC	STAT5B	UBE2L3
C1QA	CD55	DNASE1	IKZF1	LRBA	NOD2	PXK	STK4	UHRF1BP1
C1QB	CFB	DNASE1L3	IKZF3	MAN2B1	NPHS1	RAG2	TAP1	XKR6
C1QC	CFH	DNMT3A	IL10	MASP2	NR0B1	RASGRP1	TCF7	ZAP70
C1QTNF4	CFHR1	DOCK8	IL12A	MBL2	NRAS	REL	THBD	
C1R	CFHR2	E2F1	IL12B	MC2R	OAS1	RNASEH2A	THBS1	
C1S	CFHR3	EPCAM	IL2RA	MCM4	OAS2	RNASEH2B	THSD7A	
C2	CFHR4	ETS1	IRAK1	MECP2	PBX1	RNASEH2C	TLR5	
C3	CFHR5	FADD	IRF2BP2	MICB	PDCD1	SAMHD1	TMEM173	
C4A	CFI	FAS	IRF5	MME	PDGFRA	SH2D1A	TNFAIP3	

### Paneles incluidos:

- > Lupus eritematoso sistémico (LES) [69 genes]
- > Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA) [21 genes]
- > Poliendocrinopatía autoinmune [13 genes]
- > Nefropatías autoinmunes [52 genes]
- > Enteropatía autoinmune [18 genes]

# Lupus eritematoso sistémico (LES)

Las formas monogénicas del LES son raras y se conocen usualmente como síndromes de **lupus-like**, los cuales manifiestan algunas características clínicas típicas de LES. Estas son el resultado de desregulación de los **linfocitos T o B**, descontrol en la **respuesta inflamatoria** o **defectos** en los mecanismos de **tolerancia inmune**. Solo se han publicado unos pocos casos de lupus familiar causado por mutaciones patogénicas en la literatura científica, aunque otras enfermedades autoinmunes podrían tener fenotipos solapantes con LES, al igual que otras enfermedades relacionadas con el sistema inmune pueden cursar con una sintomatología compatible con el LES. Una **interpretación genética precisa** es importante para evaluar las formas familiares, lo cual podría modificar el manejo del paciente y dirigir el consejo genético.

## Características clínicas

- Perniosis lúpica
- Vasculitis
- Artralgia
- Autoinflamación crónica
- Síntomas de lupus-like
- Manifestaciones multisistémicas

## Prevalencia

- Desconocida (formas monogénicas raras)
- ~0.5% de la población general para SLE

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Antiinflamatorios
- Inmunosupresores
- Anticuerpos monoclonales
- Inmunomoduladores

## Panel lupus eritematoso sistémico

[ 69 genes ]

<i>ACPS5</i>	<i>C1R</i>	<i>CFH</i>	<i>CTLA4</i>	<i>IFIH1</i>	<i>KRAS</i>	<i>PEPD</i>	<i>SAMHD1</i>	<i>TREX1</i>
<i>ADAR</i>	<i>C1S</i>	<i>CFHR1</i>	<i>CYBB</i>	<i>IKZF1</i>	<i>MAN2B1</i>	<i>PRKCD</i>	<i>STAT1</i>	<i>TRIM21</i>
<i>APOL1</i>	<i>C2</i>	<i>CFHR2</i>	<i>DNASE1</i>	<i>IRAK1</i>	<i>MASP2</i>	<i>PTEN</i>	<i>STAT4</i>	<i>TYK2</i>
<i>BANK1</i>	<i>C3</i>	<i>CFHR3</i>	<i>DNASE1L3</i>	<i>IRF5</i>	<i>MBL2</i>	<i>PTPN22</i>	<i>TLR5</i>	<i>UBE2L3</i>
<i>BLK</i>	<i>C4A</i>	<i>CFHR4</i>	<i>ETS1</i>	<i>IRF7</i>	<i>MICB</i>	<i>RAG2</i>	<i>TMEM173</i>	<i>XKR6</i>
<i>C1QA</i>	<i>C4B</i>	<i>CFHR5</i>	<i>FCGR2A</i>	<i>IRF8</i>	<i>NCF1</i>	<i>RNASEH2A</i>	<i>TNFAIP3</i>	
<i>C1QB</i>	<i>CD46</i>	<i>CFI</i>	<i>FCGR2B</i>	<i>ISG15</i>	<i>NCF2</i>	<i>RNASEH2B</i>	<i>TNFSF4</i>	
<i>C1QC</i>	<i>CFB</i>	<i>CR2</i>	<i>HAS2</i>	<i>ITGAM</i>	<i>PDCD1</i>	<i>RNASEH2C</i>	<i>TNIP1</i>	

- Costa-Reis P, Sullivan KE. Monogenic lupus: it's all new! *Curr Opin Immunol*. 2017 Dec; 49:87-95. doi: 10.1016/j.coi.2017.10.008. Epub 2017 Oct 27.
- Deng Y, Tsao BP. Updates in Lupus Genetics. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Oct 5; 19(11):68. doi: 10.1007/s11926-017-0695-z. Review.
- Saeed M. Lupus pathobiology based on genomics. *Immunogenetics*. 2017 Jan; 69(1):1-12. doi: 10.1007/s00251-016-0961-7. Epub 2016 Dec 8.
- König N, Fiehn C, Wolf C, Schuster M, Cura Costa E, Tüngler V, Alvarez HA, Chara O, Engel K, Goldbach-Mansky R, Günther C, Lee-Kirsch MA. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):468-472. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209841. Epub 2016 Aug 26.
- Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Jun; 11(6):329-41. doi: 10.1038/nrneph.2015.33. Epub 2015 Mar 31. Review.

## Nefropatía autoinmune

Las **nefropatías autoinmunes** incluyen trastornos desencadenados por una respuesta inmunitaria contra estructuras del riñón que producen **glomerulonefritis**, **nefropatía membranosa** o **esclerosis glomerular**, entre otras presentaciones. Entre las causas de estas enfermedades se han descrito tanto defectos genéticos predisponentes como influencia de factores externos que incluyen alteraciones **genéticas hereditarias**, **exposición a agentes proinflamatorios**, **activación constitutiva del complemento**, respuestas de **autoinflamación** y alteraciones de la **inmunidad adaptativa**. Encontramos dos principales nefropatías autoinmunes, la **nefropatía membranosa primaria (NMP)**, caracterizada por la presencia de inmunocomplejos de IgG subepiteliales y factor C3 en los capilares glomerulares periféricos y la **nefropatía por inmunoglobulina A (IgAN)** o **enfermedad de Berger**, caracterizada por depósitos de IgA en la región mesangial del glomérulo.

### Características clínicas

- Glomerulopatía membranosa
- Nefritis
- Hematuria
- Fallo renal
- Depósitos de inmunocomplejos
- Presencia de autoanticuerpos
- Factor nefrítico C3 positivo
- IgA deficiente en galactosa

### Prevalencia

- IgAN. ~1:50.000
- NMP. ~1:100.000

### Beneficios y Manejo

- Inmunosupresores e inmunomoduladores
- Bloqueadores del sistema renina-angiotensina
- Corticosteroides

### Panel nefropatía autoinmune

[52 genes]

<i>APOL1</i>	<i>C1S</i>	<i>CD46</i>	<i>CFHR5</i>	<i>FAS</i>	<i>ITGAM</i>	<i>NPHS1</i>	<i>STAT4</i>	<i>TNFRSF4</i>
<i>BLK</i>	<i>C3</i>	<i>CFB</i>	<i>CFI</i>	<i>FASLG</i>	<i>KIRREL2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>THBD</i>	<i>TNFSF4</i>
<i>C1QA</i>	<i>C4A</i>	<i>CFH</i>	<i>CTLA4</i>	<i>FCGR2A</i>	<i>MBL2</i>	<i>PLA2R1</i>	<i>THBS1</i>	<i>TNIP1</i>
<i>C1QB</i>	<i>C4B</i>	<i>CFHR1</i>	<i>DNASE1</i>	<i>FCGR2B</i>	<i>MME</i>	<i>PTEN</i>	<i>THSD7A</i>	<i>UBE2L3</i>
<i>C1QC</i>	<i>CARD9</i>	<i>CFHR2</i>	<i>DNASE1L3</i>	<i>HAS2</i>	<i>MTMR3</i>	<i>PTPN22</i>	<i>TLR5</i>	
<i>C1R</i>	<i>CASP10</i>	<i>CFHR3</i>	<i>ETS1</i>	<i>IRF5</i>	<i>MYH9</i>	<i>STAT1</i>	<i>TNFAIP3</i>	

- Zhang XD, Cui Z, Zhao MH. The Genetic and Environmental Factors of Primary Membranous Nephropathy: An Overview from China. *Kidney Dis (Basel)*. 2018 Jun;4(2):65-73. doi: 10.1159/000487136. Epub 2018 Apr 4.
- Zhang YM, Zhou XJ, Zhang H. What Genetics Tells Us About the Pathogenesis of IgA Nephropathy: The Role of Immune Factors and Infection. *Kidney Int Rep*. 2017 Feb 14;2(3):318-331. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.005. eCollection 2017 May.
- Iwamoto T, Niewold TB. Genetics of human lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2017 Dec;185:32-39. doi: 10.1016/j.clim.2016.09.012. Epub 2016 Sep 28.
- Beck LH Jr, Bonaglio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457.
- Brenchley PE, Poulton K, Morton M, Picton ML. The genetic contribution to recurrent autoimmune nephritis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014 Jul;28(3):140-4. doi: 10.1016/j.trre.2014.01.004. Epub 2014 Jan 27.

# Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA)

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA) es un desorden genético que afecta a la regulación de la homeostasis linfocitaria, especialmente causada por alteración de procesos de apoptosis que ocurren durante la selección de células T. El test genético supone un método de diagnóstico primario para pacientes que cumplen los criterios de diagnóstico clínico de SLPA: incremento de células T DN + linfadenopatía crónica no maligna y no infecciosa. Existen otras manifestaciones analíticas y síntomas inespecíficos presentes en los casos clásicos de SLPA y SLPA-*like* que aumentan la complejidad en el diagnóstico de esta patología.

## Características clínicas

- Aumento de células T DN
- Reducción de células B CD27+
- Linfadenopatía crónica no-maligna y no-infecciosa

## Prevalencia

- Desconocida
- Al menos 650 variantes patogénicas descritas

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Inmunosupresores
- Anticuerpos monoclonales

## Panel síndrome linfoproliferativo autoinmune

[21 genes]

<i>CASP10</i>	<i>FADD</i>	<i>IKZF1</i>	<i>IL2RA</i>	<i>MCM4</i>	<i>NRAS</i>	<i>RASGRP1</i>	<i>SH2D1A</i>
<i>CASP8</i>	<i>FAS</i>	<i>CD27</i>	<i>ITK</i>	<i>LAT</i>	<i>PRKCD</i>	<i>STAT3</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>CTLA4</i>	<i>FASLG</i>	<i>HNF1A</i>	<i>KRAS</i>	<i>LRBA</i>			

- Bleesing J. JH. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. Initial Posting: September 14, 2006; Last Update: August 24, 2017. GeneReviews®.
- Bousfiha A. et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Immunodeficiencies primarias. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8. Epub 2017 Dec 11.
- Dowdell KC1, Niemela JE, Price S, Davis J, Hornung RL, Oliveira JB, Puck JM, Jaffe ES, Pittaluga S, Cohen JI, Fleisher TA, Rao VK. Somatic FAS mutations are common in patients with genetically undefined autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood. 2010 Jun 24;115(25):5164-9. doi: 10.1182/blood-2010-01-263145. Epub 2010 Apr 1.
- Lim MS, Straus SE, Dale JK, et al. Pathological findings in human autoimmune lymphoproliferative syndrome. Am J Pathol 1998;153(5):1541-1550.
- Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, Rieux-Laucat F, Siegel RM, Su HC, Teachey DT, Rao VK. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. Blood. 2010;116:e35-40.



## Enteropatía autoinmune

La **enteropatía autoinmune** es un desorden raro, de inicio temprano, caracterizado por la presencia de **autoanticuerpos circulantes principalmente contra las células del epitelio intestinal**. Es causado por una disfunción de las células T que puede conducir a la producción de autoanticuerpos, produciendo **atrofia** de las **vellosidades intestinales de origen no celíaco** y ocasionando el daño de la pared intestinal.

### Características clínicas

- Diarrea con malabsorción y anorexia
- Atrofia de las vellosidades intestinales causadas por enteropatía no-celíaca
- Autoanticuerpos contra enterocitos y células calciformes
- Infiltración linfocítica en las criptas intestinales
- Inicio en la infancia

### Prevalencia

- ~1:100.000

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial: diarrea congénita
- Consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Inmunosupresores (ciclosporina)

### Panel enteropatía autoinmune

[18 genes]

<i>CIITA</i>	<i>CD55</i>	<i>EPCAM</i>	<i>GUCY2C</i>	<i>MYO5B</i>	<i>NFAT5</i>	<i>SKIV2L</i>	<i>SLC9A3</i>	<i>STAT1</i>
<i>CTLA4</i>	<i>DGAT1</i>	<i>FOXP3</i>	<i>IL10</i>	<i>NEUROG3</i>	<i>NLRC4</i>	<i>SLC26A3</i>	<i>SPINT2</i>	<i>TTC37</i>

- IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6
- Malamut G1, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Identification of new cases of severe enteropathy has recently increased the spectrum of intestinal non-celiac villous atrophy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;9(6):719-21. doi: 10.1586/17474124.2015.1039990.
- Powell BR, Buist NRM, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982; 100:731-737.
- Ruemmele FM1, Moes N, de Serre NP, Rieux-Laucat F, Goulet O. Clinical and molecular aspects of autoimmune enteropathy and immune dysregulation, polyendocrinopathy autoimmune enteropathy X-linked syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 Nov;24(6):742-8. doi: 10.1097/MOG.0b013e32830c9022.

# Poliendocrinopatía autoinmune (PA)

Las poliendocrinopatías autoinmunes corresponden a un grupo de desórdenes endocrinos causados por una respuesta inmune anormal contra el tejido glandular endocrino por anomalías en mecanismos regulatorios. Fallos en los procesos de autotolerancia de las células T (usualmente pérdida de función de células T reguladoras) podrían impedir la apoptosis de las células T autorreactivas y provocar la liberación de las mismas al torrente circulatorio. Además del síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X (IPEX) causado por variantes patogénicas en *FOXP3* y el síndrome poliendocrino autoinmune (APS1) causado por variantes patogénicas en *AIRE*, existen otras enfermedades que podrían asemejarse y que están causadas por defectos en genes que controlan los procesos asociados a los linfocitos T reguladores.

## Características clínicas

- Diabetes mellitus
- Enfermedad de Addison
- Tiroiditis
- Hepatitis
- Diarrea

## Prevalencia

- ~1:100.000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
- Inmunosupresores

## Panel poliendocrinopatía autoinmune

[13 genes]

*AIRE*  
*CIITA*

*CTLA4*  
*DOCK8*

*FOXP3*  
*IL2RA*

*ITCH*  
*MC2R*

*MRAP*  
*NR0B1*

*STAT1*  
*STAT3*

*STAT5B*

- Hannibal MC, Torgerson T. IPEX Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
- IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6
- Sperling M, Yau M. Autoimmune Polyglandular Syndromes. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2013 Dec;25(6):708-14. doi: 10.1097/MOP.000000000000029.
- Waterfield M1, Anderson MS. Clues to immune tolerance: the monogenic autoimmune syndromes. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Dec;1214:138-55. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05818.x. Epub 2010 Oct 22.

## Enfermedades autoinflamatorias (EAI)

Las **enfermedades autoinflamatorias (EAI)** son desórdenes del sistema inmune que afectan primariamente a la inmunidad innata y se caracterizan por **episodios recurrentes de inflamación**. Existen formas monogénicas de alta penetrancia, así como formas multifactoriales con elevada influencia ambiental que predisponen al desarrollo de la enfermedad y dificultan su diagnóstico. Tanto las variantes de **ganancia de función** en genes que inducen la **respuesta pro-inflamatoria** como variantes de **pérdida de función** en genes que intervienen en el control de la **inhibición de la inflamación** pueden causar este tipo de enfermedades.

### Características clínicas

- Inflamación
- Fiebre
- Artralgia
- Lesiones cutáneas
- Multisistémica

### Prevalencia

- ~1:5.000 a 1:100.000 (formas monogénicas)

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Antiinflamatorios
- Inmunosupresores
- Anticuerpos monoclonales

### Panel enfermedades autoinflamatorias

[145 genes]

ABCB1	C4A	CD40	DGKE	IL12RB2	LIMK2	NOD2	SERPING1	TNFRSF1A
ADA2	C4B	CD46	EGFR	IL15	LPIN2	NR4A2	SLC9A3	TNFSF15
ADAM17	C5	CD55	ERAP1	IL15RA	MASP1	OAS1	STAT1	TREX1
ADAR	C6	CD59	F12	IL18R1	MASP2	OTULIN	STAT3	TRNT1
ADGRE2	C7	CFB	FAS	IL1RN	MBL2	PLCG2	STAT4	TTC7A
AIRE	C8A	CFD	FASLG	IL23A	MEFV	PSMB8	STAT6	UBAC2
ANXA11	C8B	CFH	FCN3	IL23R	MICA	PSTPIP1	TAGAP	UBE2L3
ARPC1B	C8G	CFHR1	FOXP3	IL2RA	MST1	PTGS2	TAP1	WDR1
ATG16L1	C9	CFHR2	FUT2	IL36RN	MTHFR	PTPN2	TGFB1	XIAP
BTNL2	CALCOCO2	CFHR3	GUCY2C	IL7R	MVK	PTPN22	THBD	
C1QA	CARD14	CFHR4	ICAM1	IRF1	NCF1	RBCK1	TLR7	
C1QB	CCDC88B	CFHR5	IFIH1	IRF2BP2	NEIL1	RNASEH2A	TLR8	
C1QC	CCR1	CFI	IL10	IRF5	NFKB1	RNASEH2B	TLR9	
C1R	CCR3	CFP	IL10RA	IRF8	NFKBIA	RNASEH2C	TMEM173	
C1S	CCR5	CTLA4	IL10RB	IRGM	NLRC4	SAA1	TNF	
C2	CCR9	CXCL13	IL12A	KLRC4	NLRP12	SAMHD1	TNFAIP3	
C3	CD14	CXCR5	IL12RB1	LACC1	NLRP3	SATB1	TNFRSF11A	

### Paneles incluidos:

> Enfermedad de Behcet (EB) [27]

> Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [26 genes]

> Enfermedades autoinflamatorias con fiebre recurrentes [12 genes]

> Síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) [7 genes]

• IUIS Scientific Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. Vol 118. (Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-52909-6

• Manthiram K1, Zhou Q1, Aksentijevich I1, Kastner DL1. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. Nat Immunol. 2017 Jul 19;18(8):832-842. doi: 10.1038/ni.3777.

• Martorana D1, Bonatti F2, Mozzoni P2, Vaglio A3, Percepepe A2. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. Front Immunol. 2017 Apr 3;8:344. doi: 10.3389/fimmu.2017.00344. eCollection 2017.

# Enfermedad de Behcet (EB)

La enfermedad de Behcet (EB) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por manifestaciones típicas que incluyen uveítis, úlceras refractarias genitales y orales, lesiones dérmicas y otras alteraciones que afectan al tracto intestinal, SNC, vascular, articulaciones, riñones y pulmón. Se ha encontrado una historia familiar positiva en más de un 30% de los casos con BD. Aunque se ha descrito una asociación entre EB y haplotipos de HLA-B, ésta sólo se ha puesto de manifiesto en menos de un 20% de los casos, sugiriendo la existencia de otros factores genéticos implicados. Además de la existencia de factores genéticos predisponentes, se han descrito formas monogénicas asociadas a genes como *TNFAIP3*, *NLRP3*, *NLRC4*, *NOD2* o *MEFV*, tomando el apelativo de fenotipo behcet-like debido al solapamiento con síntomas típicos de EB. Los factores genéticos asociados a EB afectarían a la producción de IFN, IL-7, TNF, formación de inflamasomas y otras rutas proinflamatorias.

## Características clínicas

- Úlceras orales
- Úlceras genitales
- Uveítis
- Lesiones dérmicas
- Vasculitis
- Alteraciones del SNC
- Artritis
- Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias circulantes

## Prevalencia

- 1-10:100.000
- ~1:1.000 (población turca)

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Inmunomoduladores
- Antiinflamatorios

## Panel enfermedad de Behcet

[27 genes]

<i>CCR1</i>	<i>ERAP1</i>	<i>FUT2</i>	<i>IL12A</i>	<i>IRAK1</i>	<i>KLRC4</i>	<i>MICA</i>	<i>NLRP3</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>CCR3</i>	<i>FAS</i>	<i>ICAM1</i>	<i>IL12RB2</i>	<i>IRAK4</i>	<i>LIMK2</i>	<i>NEIL1</i>	<i>NOD2</i>	<i>TNFRSF1A</i>
<i>DCLRE1C</i>	<i>FASLG</i>	<i>IL10</i>	<i>IL23R</i>	<i>IRF8</i>	<i>MEFV</i>	<i>NLRC4</i>	<i>STAT4</i>	<i>UBAC2</i>

- Berteau F, Rouviere B, Delluc A, Nau A, Le Berre R, Sarrabay G, Touitou I, de Moreuil C. Autosomic dominant familial Behçet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2018 Aug;17(8):809-815. doi: 10.1016/j.autrev.2018.02.012. Epub 2018 Jun 8.
- Deng Y, Zhu W, Zhou X. Immune Regulatory Genes Are Major Genetic Factors to Behcet Disease: Systematic Review. *Open Rheumatol J.* 2018 Jun 29;12:70-85. doi: 10.2174/1874312901812010070. eCollection 2018.
- Puccetti A, Fiore PF, Pelosi A, Tinazzi E, Patuzzo G, Argentino G, Moretta F, Lunardi C, Dolcino M. Gene Expression Profiling in Behcet's Disease Indicates an Autoimmune Component in the Pathogenesis of the Disease and Opens New Avenues for Targeted Therapy. *J Immunol Res.* 2018 Apr 24;2018:4246965. doi: 10.1155/2018/4246965. eCollection 2018.
- Sun M, Yang P, Yang Y, Ye J. Upregulated IRAK1 and IRAK4 promoting the production of IFN-γ and IL-17 in Behcet's disease. *Int Ophthalmol.* 2018 Oct;38(5):1947-1953. doi: 10.1007/s10792-017-0682-4. Epub 2017 Aug 5.

## Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa a un conjunto heterogéneo de desórdenes inflamatorios crónicos que afectan al tracto gastrointestinal. Existen tres fenotipos principales en este grupo que incluyen la enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) y EII no clasificada. Alteraciones de la microbiota del intestino, factores ambientales y defectos inmunológicos o genéticos (desregulación de los linfocitos Th, fallos en los procesos de autofagia celular o alteración de las señales inflamatorias) están asociados al desarrollo de EII. Aunque aparece normalmente en **adultos jóvenes**, también son frecuentes los casos de inicio temprano durante la **infancia** o estado **neonatal**, caracterizados por fenotipos más severos. Se estima que un 25%-30% de los casos de EII pediátricos presentan historia familiar positiva, sugiriendo la existencia de un **componente hereditario** variable que apoyaría la indicación de un estudio genético.

### Características clínicas

- Diarrea
- Inflamación intestinal
- Anomalías multisistémicas
- Atrofia de las vellosidades
- Eosinofilia de la mucosa

### Prevalencia

- Formas monogénicas de prevalencia desconocida
- ~1:1.000 (EC)
- ~1:1.000 (CU)

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Anticuerpos monoclonales contra IL-12
- Inmunomoduladores
- Antiinflamatorios

### Panel enfermedad inflamatoria intestinal

[26 genes]

<i>ABCB1</i>	<i>ARPC1B</i>	<i>EGFR</i>	<i>IL10</i>	<i>IL23R</i>	<i>MST1</i>	<i>PTPN2</i>	<i>SPINT2</i>	<i>TTC7A</i>
<i>ADAM17</i>	<i>CALCOCO2</i>	<i>EPCAM</i>	<i>IL10RA</i>	<i>IRF5</i>	<i>NOD2</i>	<i>PTPN22</i>	<i>STAT3</i>	<i>XIAP</i>
<i>ATG16L1</i>	<i>CCDC88B</i>	<i>GUCY2C</i>	<i>IL10RB</i>	<i>IRGM</i>	<i>OTULIN</i>	<i>SLC9A3</i>	<i>TNFSF15</i>	

- Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. DOI: 10.3748/wjg.v21.i43.12296
- Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. Dis Mon. 2018 Feb;64(2):20-57. Doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001. Epub 2017 Aug 18.
- McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2015 Oct;149(5):1163-1176.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.001. Epub 2015 Aug 7.
- Shaw KA, Cutler DJ, Okou D, Dodd A, Aronow BJ, Haberman Y, Stevens C, Walters TD, Griffiths A6, Baldassano RN, Noe JD, Hyams JS, Crandall WV, Kirschner BS, Heyman MB, Snapper S, Guthery S, Dubinsky MC, Shapiro JM, Otley AR, Daly M, Denson LA, Kugathasan S, Zwick ME. Genetic variants and pathways implicated in a pediatric inflammatory bowel disease cohort. Genes Immun. 2018 Mar 28. doi: 10.1038/s41435-018-0015-2.
- Uhlig HH, Muise AM. Clinical Genomics in Inflammatory Bowel Disease. Trends Genet. 2017 Sep;33(9):629-641. doi: 10.1016/j.tig.2017.06.008. Epub 2017 Jul 26.

# Enfermedades autoinflamatorias con fiebre recurrente

Este panel aborda enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por episodios febriles de origen no infeccioso como manifestación común a todas ellas. Incluyen entidades como la fiebre mediterránea familiar, la urticaria familiar por frío, fiebre periódica familiar o síndrome de Majeed, entre otros. Los genes incluidos en este panel constituyen importantes moduladores de la inmunidad innata, interviniendo en diversos procesos tales como la producción de inflamomas, apoptosis, rutas de señalización de TNF o mediadas por NF-kappaB. Los pacientes afectados pueden presentar además otros fenotipos como la enfermedad de Behçet-like, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, amiloidosis u otras manifestaciones.

## Características clínicas

- Fiebre recurrente
- Artralgia
- Lesiones dérmicas (erupciones)
- Afección renal

## Prevalencia

- 1:5.000-10.000 (FMF)
- 1:1.000.000 (síndrome de Majeed)
- 1:1.000 (TRAPS)
- <1:1.000.000 (FCAS)

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Anticuerpos monoclonales
- Antimitóticos (colchicina)
- Antiinflamatorios

## Panel enfermedades autoinflamatorias con fiebre recurrente

[12 genes]

<i>ADA2</i>	<i>MEFV</i>	<i>NLR4</i>	<i>NLRP3</i>	<i>SAA1</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>TRNT1</i>
<i>LPIN2</i>	<i>MVK</i>	<i>NLRP12</i>	<i>PLCG2</i>	<i>TNFAIP3</i>		

- Bousfiha A. et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Immunodeficiencies primarias. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8. Epub 2017 Dec 11.
- Grandemange S1, Soler S, Touitou I. Expression of the familial Mediterranean fever gene is regulated by nonsense-mediated decay. Hum Mol Genet. 2009 Dec 15;18(24):4746-55. doi: 10.1093/hmg/ddp437. Epub 2009 Sep 15.
- Sag E1, Bilginer Y2, Ozen S3. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. Curr Rheumatol Rep. 2017 Jul;19(7):41. doi: 10.1007/s11926-017-0670-8.

## Síndrome de Aicardi-Goutières (SAG)

El síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) es una **encefalopatía hereditaria** heterogénea de **inicio temprano** que presenta tanto herencia dominante como recesiva. Esta enfermedad cursa con características típicas de patologías inflamatorias (inflamación y daño tisular del sistema nervioso central) y **autoinmunes** (sobre el 40% de pacientes con SAG muestran perniosis lúpica en las falanges y orejas típicas de LES-like y fiebres recurrentes en ausencia de infección). Los genes incluidos en este panel están implicados en procesos de **reparación del ADN**, **desregulación de la respuesta inmune innata** y procesamiento del **ARNm**.

### Características clínicas

- Encefalopatía: atrofia cerebral, leucodistrofia, calcificaciones intracraneales
- Autoinflamación y/o autoinmunidad: daño tisular del SNC, linfocitosis en LCR, aumento de interferón alfa en LCR, *LES-like* (40%)
- Trombocitopenia
- Hepatoesplenomegalia, enzimas hepáticas elevadas

### Prevalencia

- Desconocida
- Pocas familias descritas

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Terapia inmunosupresora

### Panel síndrome de Aicardi-Goutières

[7 genes]

ADAR

IFIH1

RNASEH2A

RNASEH2B

RNASEH2C

SAMHD1

TREX1

- Crow YJ1,2. Aicardi-Goutières Syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2005 Jun 29 [updated 2016 Nov 22].
- Gorman JA1, Hundhausen C2, Errett JS3,4, Stone AE3,4, Allenspach EJ1,5, Ge Y6, Arkatkar T1, Clough C1, Dai X1, Khim S1, Pestal K4, Liggitt D7, Ceroasetti K2, Stetson DB4, James RG1,5, Oukka M1,4,5, Concannon P6, Gale M Jr3,4, Buckner JH2, Rawlings DJ1,4,5. The A946T variant of the RNA sensor IFIH1 mediates an interferon program that limits viral infection but increases the risk for autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017 Jul;18(7):744-752. doi: 10.1038/ni.3766. Epub 2017 May 29.
- Henrickson M1, Wang H2. Tocilizumab reverses cerebral vasculopathy in a patient with homozygous SAMHD1 mutation. *Clin Rheumatol*. 2017 Jun;36(6):1445-1451. doi: 10.1007/s10067-017-3600-2. Epub 2017 Mar 13.
- Ortiz-Madinaveitia S1, Conejo-Moreno D2, López-Pisón J3, Peña-Segura JL3, Serrano-Madrid ML1, Durán-Palacios IC1, Peláez-Cabo P1. [Phenotypic variations in Aicardi-Goutières syndrome caused by RNASEH2B gene mutations: report of two new cases]. *Rev Neurol*. 2016 Feb 16;62(4):165-9.

# Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

La **linfocitosis hemofagocítica** es una enfermedad **inflamatoria** que puede ser letal. Está caracterizada por histiocitosis, niveles reducidos o ausentes de actividad de células **NK** y un exceso en la liberación de **citoquinas**. La **severidad** y progresión de los pacientes no tratados puede conducir a una muerte temprana por infecciones invasivas descontroladas, en la mayoría de los casos. Existe una predisposición a sufrir infecciones por **VEB**, aunque otros virus y bacterias pueden causar infección. Los criterios de diagnóstico **clínico** son confirmados por pruebas **genéticas**, las cuales dan **explicación a aproximadamente el 45%** de los pacientes con LHH, mientras que el 55% restante podrían ser causados por LHH esporádico de origen complejo o multifactorial.

## Características clínicas

- Histiocitosis
- Niveles reducidos o ausentes de NK, citopenia
- Linfadenopatía
- Desregulación en la producción de citoquinas
- Fiebre prolongada
- Predisposición a infecciones de VEB

## Prevalencia

- 1:50.000

## Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Terapia inmunosupresora

## Panel linfocitosis hemofagocítica

[29 genes]

<i>AP3B1</i>	<i>CD70</i>	<i>FAS</i>	<i>MAGT1</i>	<i>PRF1</i>	<i>RECQL4</i>	<i>STAT2</i>	<i>XIAP</i>
<i>AP3D1</i>	<i>CTPS1</i>	<i>FASLG</i>	<i>MCM4</i>	<i>PRKCD</i>	<i>SH2D1A</i>	<i>STX11</i>	
<i>CARMIL2</i>	<i>FAAP24</i>	<i>ITK</i>	<i>MYO5A</i>	<i>RAB27A</i>	<i>SLC7A7</i>	<i>STXBP2</i>	
<i>CD27</i>	<i>FADD</i>	<i>LYST</i>	<i>NLRC4</i>	<i>RASGRP1</i>	<i>STAT1</i>	<i>UNC13D</i>	

- Cetica V1, Sieni E1, Pende D2, Danesino C3, De Fusco C4, Locatelli F5, Micalizzi C6, Putti MC7, Biondi A8, Fagioli F9, Moretta L6, Griffiths GM10, Luzzatto L11, Aricò M12. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan;137(1):188-196.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.048. Epub 2015 Sep 2.
- Henter JI1, Aricò M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 1998 Apr;12(2):417-33.
- Henter JI1, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Komp D, Ladisch S, Webb D, Janka G; Histocyte Society. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood. 2002 Oct 1;100(7):2367-73.
- Mukda E1,2, Trachoo O3, Pasomsub E4, Tiyasirichokchai R2, Iemwimangsa N4, Sosothikul D5, Chantratita W4, Pakakasama S6. Exome sequencing for simultaneous mutation screening in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Int J Hematol. 2017 Aug;106(2):282-290. doi: 10.1007/s12185-017-2223-3. Epub 2017 Mar 28.
- Zhang K, Filipovich AH, Johnson J, Marsh RA, Villanueva J. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.



## LHH con susceptibilidad a VEB

Los desórdenes con LHH pueden estar desencadenados por **exposición a VEB** u otros virus. Las alteraciones en genes incluidos en este panel han sido asociadas a una **respuesta inmune inapropiada a infecciones por VEB**, la cual resulta frecuentemente en una **mononucleosis severa o letal, disgammaglobulinemia, desórdenes linfoproliferativos o inmunodeficiencia**, en las que las terapias anti-VEB no funcionan. La elevada mortalidad de estas infecciones y la alta incidencia de VEB en la población general resaltan la **importancia y utilidad de un diagnóstico genético** en pacientes con LHH.

### Características clínicas

- Predisposición a infecciones de VEB
- Histiocitosis
- Niveles reducidos o ausentes de NK, citopenia
- Linfadenopatía
- Desregulación en la producción de citoquinas
- Fiebre prolongada

### Prevalencia

- 1:50.000

### Beneficios y Manejo

- Diagnóstico diferencial (SLPA e IDC) y consejo genético
- Terapia inmunosupresora

### Panel LHH con susceptibilidad a VEB

[13 genes]

<i>CARMIL2</i>	<i>CD70</i>	<i>FAAP24</i>	<i>MAGT1</i>	<i>PRF1</i>	<i>RASGRP1</i>	<i>XIAP</i>
<i>CD27</i>	<i>CTPS1</i>	<i>ITK</i>	<i>MCM4</i>	<i>PRKCD</i>	<i>SH2D1A</i>	

- Bousfiha A. et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Inmunodeficiencias primarias. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8. Epub 2017 Dec 11.
- Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, Arakawa H, Sotomatsu M, Kataoka S, Asami K, Hasegawa D, Kosaka Y, Sano K, Igarashi N, Maruhashi K, Ichimi R, Kawasaki H, Maeda N, Tanizawa A, Arai K, Abe T, Hisakawa H, Miyashita H, Henter JI. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society. Blood. 1999;93:1869-74.
- Imashuku S, Tabata Y, Teramura T, Hibi S. Treatment strategies for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH). Leuk Lymphoma. 2000 Sep;39:37-49.
- Katano H, Ali MA, Patera AC, Catalfamo M, Jaffe ES, Kimura H, Dale JK, Straus SE, Cohen JI. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. Blood. 2004;103:1244-52.

# Envío de muestra



## SOLICITUD DE ESTUDIO

La hoja de solicitud, debidamente cumplimentada debe acompañar a la muestra para la realización del estudio genético.

Disponible en [atencionalcliente@healthincode.com](mailto:atencionalcliente@healthincode.com)

## TOMA DE MUESTRAS

### Sangre Periférica\*

3 a 5 ml en tubos con EDTA



### ADN Genómico\*

NGS > 5-10 µg  
(A260/280 = 1.8-1.9)  
Sanger > 1 µg  
(A260/280 = 1.8-1.9)



### Saliva

Uso del kit indicado para su recogida.

Solicítelo en [atencionalcliente@healthincode.com](mailto:atencionalcliente@healthincode.com)



(\* Para plazos de envío superiores a 48 h se recomienda el envío con temperatura controlada (4-8 °C)

## EMPAQUETADO DE MUESTRAS

Cada recipiente primario (tubo de muestra\*\*) se colocará en un envase secundario (bolsa de plástico sellada o tubo Falcon) que contendrá suficiente material absorbente. Estos recipientes secundarios irán sujetos dentro de un paquete o caja rígida con material amortiguador apropiado.

(\*\*) El tubo de muestra debe venir perfectamente identificado con los datos o referencia del paciente.

## ENVÍO DE MUESTRAS

Programe el envío para que la recepción de la muestra se realice de lunes a jueves de 8:00-17:00 horas

**HEALTH IN CODE S. L.**

Edificio O Fortín, As Xubias, s/n Campus de Oza 15006 A Coruña, España

Tel: +34 881 600 003

Si lo desea, puede solicitar el servicio de recogida de muestras en [atencionalcliente@healthincode.com](mailto:atencionalcliente@healthincode.com)




## RESULTADOS


Recibirá nuestro informe vía:

- Portal de Clientes Health in Code
- Correo electrónico certificado

## ASESORAMIENTO PRETEST Y POSTEST



Nuestros estudios siempre incluyen  
la posibilidad de asesoramiento  
pretest y postest:



### **Información de contacto**

- @ atencionalcliente@healthincode.com
- 📱 +34 881 600 003
- ✉ Ed. O Fortín As Xubias s/n Campus de Oza  
15006 A Coruña España

# Lista de precios

Tiempo de respuesta: 5 semanas

	Tamaño (Kb)	Precio
>> Enfermedades del sistema inmune [458 genes]	1526	1750 €
> Inmunodeficiencias primarias (IDP) [301 genes]	1053	1550 €
<b>Deficiencias primarias de anticuerpos (DPA) [41 genes]</b>	134	1350 €
Inmunodeficiencia común variable (IDCV) [25 genes]	86	1150 €
Agammaglobulinemia [10 genes]	21	950 €
Síndrome de hiper-IgM (HIGM) [8 genes]	23	950 €
<b>Inmunodeficiencias combinadas (IDC) [37 genes]</b>	116	1350 €
Síndrome del linfocito desnudo (SLD) [13 genes]	31	950 €
<b>Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) [19 genes]</b>	65	1150 €
Inmunodeficiencia combinada T-B+ grave [11 genes]	27	950 €
Inmunodeficiencia combinada T-B- grave [8 genes]	38	950 €
<b>Síndromes con inmunodeficiencia combinada [74 genes]</b>	318	1350 €
Disqueratosis Congénita (DC) [16 genes]	50	950 €
Síndrome de hiper-IgE (SHIE) [14 genes]	63	1150 €
Ataxia telangiectasia [1 gen]	15	950 €
<b>Defectos de la inmunidad intrínseca e innata [67 genes]</b>	203	1350 €
Predisposición a infecciones virales [21 genes]	63	1150 €
Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (SMEM) [17 genes]	51	1150 €
Predisposición a infecciones fúngicas [15 genes]	47	950 €
Predisposición a infecciones bacterianas invasivas [6 genes]	11	950 €
Fibrosis quística [1 gen]	7	750 €
<b>Defectos Fagocitarios Congénitos [44 genes]</b>	153	1350 €
Neutropenia sindrómica [21 genes]	89	1150 €
Neutropenia no sindrómica [7 genes]	17	950 €
Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) [6 genes]	16	950 €
<b>Deficiencias del sistema del complemento [38 genes]</b>	126	1350 €
Síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) [13 genes]	42	950 €
Infecciones por Neisseria diseminadas [9 genes]	32	950 €
Síndrome de Lupus Eritematoso Sistémico (LES)-like [8 genes]	32	950 €
Infecciones piógenas recurrentes [6 genes]	24	950 €
Angioedema hereditario (AEH) [2 genes]	5	750 €

## Paneles NGS

	Tamaño (Kb)	Precio
> Enfermedades de desregulación inmune (EDI) [247 genes]	778	1550 €
<b>Enfermedades Autoinmunes (EA) [156 genes]</b>	490	1350 €
Lupus Eritematoso Sistémico (LES) [69 genes]	111	1350 €
Nefropatía autoinmune [52 genes]	183	1350 €
Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (SLPA) [21 genes]	55	1150 €
Enteropatía Autoinmune [18 genes]	70	1150 €
Poliendocrinopatía autoinmune (PA) [13 genes]	47	950 €
<b>Enfermedades Autoinflamatorias (EAI) [145 genes]</b>	301	1350 €
Enfermedad de Behcet (EB) [27 genes]	72	1150 €
Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [26 genes]	88	1150 €
Enfermedades autoinflamatorias con fiebre recurrente [12 genes]	40	950 €
Síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) [7 genes]	19	950 €
<b>Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) [29 genes]</b>	96	1150 €
LHH con susceptibilidad a VEB [13 genes]	33	950 €

## Estudios familiares <sup>1</sup>

	una variante	dos variantes	tres variantes	cuatro variantes
con caso índice <sup>2</sup>	170 €	255 €	340 €	425 €
sin caso índice	240 €	340 €	440 €	540 €

<sup>1</sup> Para variantes estructurales (reordenamiento, variación copy-number [inserciones, deleciones y duplicaciones], inversiones, translocaciones, etc. consulta en [atencionalcliente@healthincode.com](mailto:atencionalcliente@healthincode.com). <sup>2</sup> Caso índice previamente evaluado por **Health in Code**

## Secuenciación individualizada de genes

Secuenciación de 1 gen mediante NGS Tiempo de respuesta: 2 semanas  
 Para genes específicos consultar en [atencionalcliente@healthincode.com](mailto:atencionalcliente@healthincode.com) 750 €

## Informe de variantes genéticas sin secuenciación

Interpretación de 1 variante Tiempo de respuesta: 2 semanas  
 Cada variante adicional 150 €

## MLPA

MLPA 1 kit Tiempo de respuesta: 6 semanas  
 MLPA 2 kits 600 €

## Análisis mediante exomas

Secuenciación + FASTQ Tiempo de respuesta: 2-5 semanas  
 Secuenciación + FASTQ + anotación de variantes 950 €  
 Secuenciación + FASTQ + anotación de variantes + interpretación 1450 €  
 Secuenciación + FASTQ + anotación de variantes + interpretación 1950 €



+34 881 600 003  
atencionalcliente@healthincode.com  
Ed O Fortín As Xubias s/n 15006 A Coruña España

**immunoHIC**

[www.immunohic.com](http://www.immunohic.com)



Unión Europea  
Fondo Europeo  
de Desarrollo Regional  
"Una manera de hacer Europa"

**health[in]code**

[www.healthincode.com](http://www.healthincode.com)