

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# TESIS DOCTORAL

## Inmunodeficiencias Primarias en Ecuador: Cómo crear un sistema de diagnóstico estructurado

---

*Ronny Alejandro De la Torre Cevallos*

**Directores:** *Oscar de la Calle Martín*

*Laura Martínez Martínez*

**Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología**

**Facultad de Medicina**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**Barcelona, 2023**



*A Rodrigo y Victoria, mi razón de:*

*“Ser más para servir mejor”.*

*San Ignacio de Loyola.*



*Uno de los principales retos al embarcarse en un desafío como éste, es poder hacer algo significativo, algo que haga del mundo un lugar mejor. El haber batallado con múltiples dificultades, con la convicción de que sea un trabajo útil, y que abra la posibilidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esto no hubiese sido posible sin el apoyo de tantas personas, que en el camino han creído en mí. Primeramente, Oscar de la Calle, un gran maestro y amigo quien me ha enseñado sobre la marcha lo necesario para buscar el bienestar de mis pacientes y que de forma desinteresada apoyó desde el principio esta cruzada. Laura Martínez, quien con paciencia y de forma amistosa siempre estuvo dispuesta a corregir este trabajo, a apoyarme en lo técnico y a levantarme el ánimo cuando mis esperanzas de terminarlo desvanecían. Teresa Franco, una colega excepcional de quien aprendí mucho durante el tiempo que compartimos en mi estadía en Sant Pau, con su extraordinario conocimiento sobre la genética y su gran empatía. Alex Bofi, un excelente científico de quien espero ser testigo de los maravillosos logros que se avizoran en su carrera, sin él esta tesis no se hubiese concluido. Gemma, una gran compañera quien puso tiempo y trabajo al procesamiento de las muestras que de tan lejos recibíamos. Gabriela Zapata, una persona excepcional que creyó en mí desde el primer momento y que dedicó tiempo e inteligencia a la organización de la información de los pacientes y sus resultados. Emilia Espín, quien me apoyó enormemente en la parte técnica y personal. Angela Bastidas, Yajaira Moreira, María Fernanda Lujan, Fabian Murillo el equipo de citometría de flujo del HECAM. Cabe mencionar a Vicki y Fred Modell, a quienes agradezco enormemente su fe en mí y su apoyo durante toda esta travesía, por los recursos que se nos confió y por los diagnósticos que pusieron a nuestra disposición. Jessica Quinn, como promotora del programa Jeffrey's Insight. A mis colegas de SEIDP en Ecuador y LASID. A mis pacientes, quienes aún confían en este humilde servidor y quienes son la razón de ser de este trabajo. A todos y cada uno de los que intervinieron en las diferentes etapas de la realización de cada esfuerzo y cada peldaño alcanzado. Y, por último, aunque no menos importantes, a mi familia, quienes moralmente siempre están, porque están dentro de mí, mis padres Ronny y Ángela, mis hijos Rodrigo y Victoria, mis hermanos Danny y Kenny, mis sobrinos Nelson y Tiffany. A todos ustedes, va dedicado este trabajo y mis infinitas gracias.*



## INDICE

INDICE .....	7
GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....	9
RESUMEN .....	10
ABSTRACT .....	11
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>12</b>
1.1 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS .....	12
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS .....	12
1.3 SOSPECHA CLÍNICA DE LAS IDP .....	14
1.3.1 <i>Evaluación Clínica Inicial</i> .....	15
1.3.2 <i>Abordaje de la historia clínica</i> .....	16
1.4 PRUEBAS DE LABORATORIO .....	20
1.4.1 <i>Etapa 1</i> .....	21
1.4.2 <i>Etapa 2</i> .....	22
1.4.3 <i>Etapa 3</i> .....	23
1.4.4 <i>Etapa 4</i> .....	23
1.5 TRATAMIENTO DE LAS IDP .....	25
1.5.1 <i>Control de las infecciones</i> .....	25
1.5.2 <i>Tratamiento para restaurar el sistema inmunitario</i> .....	25
1.6 ECUADOR Y SU REALIDAD RESPECTO A LAS IDP .....	26
1.6.1 <i>Marco Legal en Ecuador sobre enfermedades raras, huérfanas o catastróficas</i> .....	27
1.6.2 <i>Red Integral de Salud de Ecuador</i> .....	27
1.7 <i>JEFFREY MODELL CENTERS NETWORK (JMCN)</i> .....	28
1.8 <i>IPOPI Y EL PID LIVE INDEX</i> .....	30
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>32</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>34</b>
3.1 PACIENTES .....	34
3.1.1 <i>Criterios de Inclusión:</i> .....	34
3.1.2 <i>Criterios de Exclusión:</i> .....	34
3.1.3 <i>Valoración por la consulta de Referencia de Inmunología Clínica</i> .....	34
3.2 PROGRAMA JEFFREY'S INSIGHT .....	35
3.2.1 <i>Toma de muestras para examen genético de IDP por NGS con panel de Invitae™</i> .....	35
3.2.2 <i>NGS Panel de diagnóstico de IDP provisto por Invitae™</i> .....	35
3.3 TRANSPORTE DE MUESTRAS DE ECUADOR A ESPAÑA .....	38
3.4 EXTRACCIÓN DE ADN .....	38
3.5 SECUENCIACIÓN POR SANGER .....	39
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>
4.1 APERTURA DE LA CONSULTA DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA EN ECUADOR .....	43
4.2 CAPACITACIÓN AL PERSONAL DE SALUD DE HECAM .....	43
4.3 PRIMEROS DIAGNÓSTICOS .....	43
4.4 OFERTA DE LA CARTERA DE SERVICIOS DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y CAPACITACIÓN PARA LA RIS .....	44



4.5 FORMACIÓN DE LA RED DE APOYO INTERNACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE IDP .....	46
4.6 CONTACTO CON <i>JEFFREY MODELL FOUNDATION</i> Y PROGRAMA <i>JEFFREY'S INSIGHT</i> .....	47
4.7 FORMACIÓN DE LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (SEIDP) .....	50
4.8 DESCRIPCIÓN DE CASOS SELECCIONADOS .....	52
4.8.1 <i>SCID con mutación en CD3 delta (P1)</i> .....	52
4.8.2 <i>Síndrome de Wiskott – Aldrich (P2)</i> .....	54
4.8.3 <i>Agammaglobulinemia ligada a cromosoma X (P3)</i> .....	56
4.8.4 <i>Síndrome de linfocitosis hemofagocítica familiar por déficit de perforina (P4)</i> .....	57
4.8.5 <i>Mutación en CARMIL2 con infecciones por Mycobacterium a repetición (P5)</i> .....	58
4.8.6 <i>Déficit de Adhesión Leucocitaria tipo 1 (P6)</i> .....	60
4.8.7 <i>Enfermedad granulomatosa crónica por mutación en CYBB (P7)</i> .....	60
4.8.8 <i>Infección viral grave tras vacunación con mutación de IFNRA1 (P8)</i> .....	61
4.8.9 <i>Candidiasis Mucocutánea Crónica debido a mutaciones GOF en STAT1 (P9-P11)</i> .....	62
4.8.10 <i>Síndrome Periódico Asociado a Criopirinas - CAPS NOMID/CINCA (P12)</i> .....	65
5. DISCUSIÓN .....	66
6. CONCLUSIONES .....	84
7. BIBLIOGRAFÍA .....	85
8. ANEXOS .....	100
ANEXO 1. MARCO LEGAL ECUATORIANO EN REFERENCIA A IDP .....	100
ANEXO 2. KITS DE TOMA DE MUESTRA INVITAE .....	104
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	105
ANEXO 4. PANEL INVITAE PARA INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS .....	109
ANEXO 5. CAMPAÑA COMUNICACIONAL INTRAHOSPITALARIA 10 SEÑALES DE ALARMA DE IDP .....	121
ANEXO 6. DIAGNÓSTICOS RELACIONADOS CON IDP POR ESPECIALIDADES. MATERIAL COMUNICACIONAL .....	122
ANEXO 7. ALTA COMO MIEMBRO DE LASID, PARA EL REGISTRO DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS .....	129
ANEXO 8. ACTA DE CONSTITUCIÓN SEIDP .....	130
ANEXO 9. ARTÍCULOS PUBLICADOS Y COMUNICACIONES EN CONGRESOS DE LOS CASOS AQUÍ MENCIONADOS .....	135

## Glosario de Abreviaturas

AD: Autosómico dominante  
ADA: Adenosina deaminasa  
ADN: Ácido desoxirribonucleico  
AFP: Alfa feto proteína  
AIM-InDels: Marcadores informativos ancestrales de Inserción/Delección  
AR: Autosómico recesivo  
AT: Ataxia telangiectasia  
BCG: Vacuna del *bacilo de Calmette-Guerin*  
BTK: Bruton Tyrosin Kinase  
CBC: *Complete Blood Count*  
CGD: *Chronic Granulomatous Disease*  
CVID: *Common Variable Immunodeficiency*  
ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*  
Euro Flow PIDOT: *Primary Immunodeficiency Orientation Tube Euro Flow Consortium*  
GOF: *Gain of Function*  
HIES: *hiper IgE Syndrome*  
IDP: Inmunodeficiencias Primarias  
Ig: Inmunoglobulina  
IL: Interleucina  
IPOPI: *International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies*  
IUIS: *International Union of Immunology Societies*  
JAK: *Janus Kinase*  
LAD: *Leukocyte adhesion deficit*  
LASID: *Latin American Society for Immunodeficiencies*  
LOF: *Loss of Function*  
NGS: *Next Generation Sequencing*  
PCR: *Polymerase Chain Reaction*  
PNP: Purina nucleósido fosforilasa  
SBDS: *Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome*  
SCID: *Severe Combined Immunodeficiency*  
TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos  
VIH: Virus de inmunodeficiencia Humana  
WAS: *Wiskott-Aldrich syndrome*  
WBC: *White cells Blood Count*

## Resumen

Ecuador ha carecido históricamente de una estrategia de identificación de Inmunodeficiencias Primarias (IDP). Aunque se observan dificultades de diagnóstico en todos los países en desarrollo, Ecuador se ha quedado muy rezagado con respecto a otros países de América Latina.

En este trabajo de tesis doctoral se muestra como estructuramos un sistema de diagnóstico para IDP por primera vez en la población ecuatoriana. Primeramente, capacitamos al personal médico de varias provincias del país sobre la sospecha temprana. Los pacientes que cumplieron con 2 o más señales de alarma para IDP de la *Jeffrey Modell Foundation* (JMF) fueron derivados a nuestra consulta de Inmunología. Dichos pacientes, fueron evaluados clínicamente, se priorizaron y seleccionaron para análisis genético por NGS usando un panel entre 207 y 547 genes para IDP gracias al programa *Jeffrey's Insight* de JMF. Se sometió a este examen a 57 pacientes, para quienes el diagnóstico genético podía significar un cambio en su manejo clínico. Identificamos 22 (39%) pacientes con variantes genéticas relacionadas con IDP. Encontramos al menos un paciente para cada uno de los grupos del 1 al 8 de la Clasificación de la IUIS (*International Union of Immunology Societies*): I. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral: *CD3D*: c.274+5G>A; II. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas: *WAS*: c.176del (p.Pro59Leufs\*17); III. Deficiencias predominantes de anticuerpos: *BTK*: c.176del (p.Pro59Leufs\*17), *BTK*: c.216 220delins15 (p.Pro73Leufs\*15), *BTK*: c.1931T>C (p.Phe644Ser); IV. Enfermedades de desregulación inmune: *PRF1*: c.1528T>C (p.Cys510Arg), *BACH2*: c.452G>A (p.Arg151His), *CARMIL2*: c.668C>T p.Ser223Phe); V. Defectos congénitos de los fagocitos: *CYBB*: c.252G>A (p.Ala84=), *ITGB2*: c.562C>T (p.Arg188\*), *G6PD*: c.202G>A (p.Val68Met), *G6PD*: c.[202G>A;376A>G] (p.[Val68Met;Asn126Asp]); VI. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata: *IFNAR1*: c.789-2A>G, *STAT1*: c.511G>A (p.Asp171Asn), *STAT1*: c.1154C>T (p.Thr385Met), *STAT1*: c.1162A>G (p.Lys388Glu); 7. Enfermedades autoinflamatorias: dos hermanos con *MEFV*: c.2082G>A (p.Met694Ile), *NLRP3*: c.1223T>C (p.Met408Thr); dos familiares con *CARD14*: c.349G>A (p.Gly117Ser); VIII. Deficiencias del complemento: *SERPING1*: c.685+2T>G. Cinco fueron variantes no descritas para *WAS*, *BTK*, *BACH2*, *CARMIL2* e *IFNAR1*. *CD3D* c.274+5G>A es una mutación fundadora recurrente en pacientes ecuatorianos con inmunodeficiencia severa combinada (SCID). Las variantes fueron confirmadas mediante secuenciación Sanger. Además, se realizó segregación genética familiar y caracterización inmunofenotípica en el servicio de Inmunología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona.

La evolución de estos pacientes está siendo muy dispar: los pacientes con mutaciones en *CD3D* y *WAS* están a la espera de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Dos pacientes con alteraciones en *BTK* están en terapia de reemplazo de inmunoglobulina. Los pacientes con mutaciones en *G6PD*, *STAT1*, *NLRP3*, *MEFV*, *CARD14* y *SERPING1* están bajo vigilancia de diferentes especialidades médicas. Lamentablemente, los otros pacientes con alteraciones en *BTK*, *PRF1*, *BACH2*, *ITGB2* e *IFNAR1* fallecieron antes de recibir el tratamiento adecuado.

La importancia de este trabajo radica en que nos ha permitido demostrar que estas patologías afectan a pacientes en el Ecuador y que las barreras para su diagnóstico pueden ser superadas. La estructura del sistema propuesto ha sido exitosa porque nos ha permitido diagnosticar y tratar pacientes y realizar un TPH exitoso en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. A pesar de ello, algunos de nuestros pacientes han fallecido en proceso de adquisición de su tratamiento o están esperando la derivación internacional para ser atendidos. Es fundamental que el gobierno y sus instituciones se responsabilicen del desarrollo de políticas, tecnología, investigación y tratamiento de estos pacientes y apoyen el sistema propuesto o lo mejoren de acuerdo con las necesidades de estos pacientes y los aún no diagnosticados.

## Abstract

Ecuador has historically lacked a strategy to Detect Primary Immunodeficiencies (PID). Although diagnostic difficulties are observed in all developing countries, Ecuador has yet to catch up to other Latin American countries. This doctoral thesis shows how we structured a diagnostic system for PID for the first time in the Ecuadorian population.

Firstly, we trained medical personnel from various country provinces on early suspicion. Patients who met two or more PID warning signs from the Jeffrey Modell Foundation (JMF) were referred to our Immunology clinic. The mentioned patients were clinically evaluated, prioritized, and selected for genetic analysis by NGS using a panel of between 207 and 547 genes for PID, thanks to JMF's Jeffrey's Insight program. Fifty-seven patients underwent this test, for whom the genetic diagnosis could mean a change in their clinical management. We identified 22 (39%) patients with PID-related genetic variants. We found at least one patient for groups 1 to 8 of the IUIS (International Union of Immunology Societies) Classification: I. Immunodeficiencies that affect cellular and humoral immunity: CD3D: c.274+5G>A; II. Combined immunodeficiencies with syndromic features: WAS: c.176del (p.Pro59Leufs\*17); III. Predominant antibody deficiencies: BTK: c.176del (p.Pro59Leufs\*17), BTK: c.216 220delins15 (p.Pro73Leufs\*15), BTK: c.1931T>C (p.Phe644Ser); IV. Immune dysregulation diseases: PRF1: c.1528T>C (p.Cys510Arg), BACH2: c.452G>A (p.Arg151His), CARMIL2: c.668C>T (p.Ser223Phe); V. Phagocyte congenital defects: CYBB: c.252G>A (p.Ala84=), ITGB2: c.562C>T (p.Arg188\*), G6PD: c.202G>A (p.Val68Met), G6PD: c.[202G>A;376A>G] (p.[Val68Met;Asn126Asp]); VI. Defects in intrinsic and innate immunity: IFNAR1: c.789-2A>G, STAT1: c.511G>A (p.Asp171Asn), STAT1: c.1154C>T (p.Thr385Met), STAT1 : c.1162A>G (p.Lys388Glu); VII. Autoinflammatory diseases: two brothers with MEFV: c.2082G>A (p.Met694Ile), NLRP3: c.1223T>C (p.Met408Thr); two relatives with CARD14: c.349G>A (p.Gly117Ser); VIII. Complement deficiencies: SERPING1: c.685+2T>G. Five were undescribed variants for WAS, BTK, BACH2, CARMIL2, and IFNAR1. CD3D c.274+5G>A is a recurrent founder mutation in Ecuadorian patients with severe combined immunodeficiency (SCID). Variants were confirmed by Sanger sequencing. In addition, familial genetic segregation and immunophenotypic characterization were performed in the Immunology department of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona.

The evolution of these patients is very uneven: patients with CD3D and WAS mutations are awaiting hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Two patients with BTK abnormalities are on immunoglobulin replacement therapy. Patients with mutations in G6PD, STAT1, NLRP3, MEFV, CARD14, and SERPING1 are under surveillance by different medical specialties. Unfortunately, the other patients with alterations in BTK, PRF1, BACH2, ITGB2, and IFNAR1 died before receiving adequate treatment.

The importance of this work lies in the fact that it has allowed us to demonstrate that these pathologies affect patients in Ecuador and that the barriers to their diagnosis can be overcome. The structure of the proposed system has been successful because it has allowed us to diagnose and treat patients and perform a successful HSCT at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Despite this, some of our patients have died in acquiring their treatment or are awaiting international referral to be treated. It is essential that the government and its institutions take responsibility for developing policies, technology, research, and treatment of these patients and support the proposed system or improve it according to the needs of these patients and those not yet diagnosed.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Inmunodeficiencias Primarias**

Las inmunodeficiencias primarias (IDP), también conocidas como errores congénitos de la inmunidad (ECI) son enfermedades causadas por defectos en el sistema inmune que se caracterizan clínicamente por un aumento de la susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, autoinflamación, alergia, insuficiencia de la médula ósea y/o malignidad. Aunque individualmente son enfermedades raras, en conjunto, son enfermedades que representan una carga sanitaria significativa para los sistemas de salud (1–3).

En el año 2022 la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS por sus siglas en inglés *International Union of Immunology Societies*) actualizó su clasificación de las IDP que se basa principalmente en el componente del sistema inmune alterado(3):

- I. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral
- II. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas
- III. Deficiencias predominantes de anticuerpos
- IV. Enfermedades de desregulación inmune
- V. Defectos congénitos de los fagocitos
- VI. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata
- VII. Enfermedades autoinflamatorias
- VIII. Deficiencias del complemento
- IX. Insuficiencia de la médula ósea
- X. Fenocopias de errores congénitos de la inmunidad

El estudio de las IDP ha permitido avances profundos en medicina molecular y biología humana permitiendo la implementación de terapias genéticas específicas o vías para el tratamiento de patologías muy variadas. (4).

### **1.2 Epidemiología de las Inmunodeficiencias Primarias**

Los sistemas de salud en el mundo han tenido mejoras en cuanto a medidas de prevención de la enfermedad como vacunación, disminución de la desnutrición infantil, lactancia materna exclusiva, reducción de la contaminación, abastecimiento de agua y alimentación segura, higiene y saneamiento. A pesar de lo antes mencionado, aproximadamente 6 millones de niños menores de 15 años mueren anualmente. Las principales causas de muerte dentro de este rango de edad son infecciones graves como neumonías y diarreas. Muchas de las muertes infantiles podrían ser atribuibles a infecciones graves en

pacientes que presentan defectos subyacentes del sistema inmune no diagnosticados ni, por ende, tratados (5). Por ejemplo, los niños inmunodeficientes no pueden ser protegidos por la vacunación para algunas de las enfermedades infantiles más mortales, como el sarampión, la poliomielitis, la difteria, el tétanos y la tos ferina, la neumonía por *Haemophilus influenzae* tipo B y la neumonía por *Streptococcus* y la diarrea por rotavirus (5–7).

Las IDP son un grupo heterogéneo de patologías, por lo que se hace imposible tener una prueba diagnóstica única para todos los padecimientos. Esto hace que sea aún más difícil realizar un diagnóstico temprano para muchas de estas patologías, aunque se han hecho avances como el tamizaje neonatal para una de las patologías más graves denominada inmunodeficiencia severa combinada (SCID, *Severe Combined Immunodeficiency*)(8–10).

No existe una estimación correcta de la prevalencia global de IDP en las diferentes regiones y etnias (5,11). La mayoría de estas estimaciones se han basado en poblaciones seleccionadas, como hospitales terciarios o registros de un solo centro. Los informes de varios registros de IDP en diferentes países muestran una prevalencia de 1:8.500 a 1:100.000 para pacientes sintomáticos. Sin embargo, en general se ha aceptado que las IDP están subdiagnosticadas y subnotificadas. Además, la medición de la carga para los sistemas de salud de las IDP está restringida debido a registros e informes insuficientes(3,5).

En la primera revisión sistemática de los registros de pacientes con IDP en todo el mundo que resumen las diferencias en la distribución y las propiedades de los trastornos del sistema inmunitario se incluyeron 104.614 pacientes registrados en 80 países de los cinco continentes. El estudio mostró que los pacientes con IDP tienen un riesgo significativo de diagnóstico y clasificación erróneos en Asia y África, los continentes con la tasa más alta de muerte infantil (5). Los hallazgos brindan nuevos conocimientos importantes sobre el diagnóstico genético de pacientes con IDP en diferentes registros, la necesidad de análisis moleculares en todo el mundo y de promover marcos globales para la identificación de las causas genéticas, así como otros factores modificadores ambientales o moleculares (12–14).

La carga de las IDP en los sistemas de salud se ha subestimado críticamente en la formulación de políticas y, por lo general, se ha distribuido en diferentes categorías, principalmente enfermedades infecciosas, enfermedades de los órganos hematopoyéticos y neoplasias, debido a un diagnóstico inexacto por el compromiso de múltiples órganos y presentar diferentes fenotipos (12,13).

Los estados son los encargados de formular políticas para proteger a los pacientes con IDP y brindar las condiciones para desarrollar y cumplir las medidas para el diagnóstico temprano y promover el acceso a

un manejo adecuado según el tipo de enfermedad, por parte del personal sanitario. Los marcos internacionales existentes deben continuar implementando una imagen clínica, inmunológica y genética correcta de las IDP (15,16).

### **1.3 Sospecha clínica de las IDP**

Las IDP deben sospecharse cuando existe una inhabitual propensión a la infección, aunque también pueden presentarse otros signos y síntomas, como enfermedades alérgicas, autoinmunes, autoinflamatorias o linfoproliferación debido a alteraciones de la regulación de las funciones del sistema inmune. El diagnóstico temprano es esencial para reducir el riesgo de lesiones crónicas consecuencia de infecciones graves que podrían evitarse. Las IDP son enfermedades congénitas que pueden afectar cualquier vía de acción de la respuesta inmune, a menudo diagnosticadas en la infancia. Por el contrario, las inmunodeficiencias secundarias son consecuencia de una gran variedad de factores medioambientales, enfermedades metabólicas, anomalías anatómicas, microorganismos infecciosos, o tratamientos médicos de inmunomodulación/inmunosupresión. La inmunodeficiencia secundaria más conocida y significativa es aquella causada por la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (17,18). La valoración del paciente con sospecha de IDP debe incluir una anamnesis y exploración física, a fin de orientar las pruebas analíticas para descartar los siguientes factores responsables de inmunodeficiencia secundaria(2,19–21):

- Infección por virus del VIH
- Malnutrición
- Enfermedad grave que requiere cuidados intensivos
- Pérdida de inmunoglobulinas por el tubo digestivo o por vías urinarias
- Uso previo de anticuerpos monoclonales como rituximab (anti-CD20)
- Uso de dosis previas y elevadas de esteroides y otros fármacos inmunosupresores

Una vez descartadas estas posibles causas, existe un consenso de señales de alarma publicadas por la *Jeffrey Modell Foundation* para la sospecha de IDP. Si se encuentra 2 o más de las siguientes se debe sospechar de IDP(22–26):

- Cuatro o más episodios de otitis al año
- Dos o más infecciones de senos paranasales al año
- Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto
- Dos o más neumonías al año

- Falla de medro (ganancia pondo-estatural)
- Abscesos profundos o cutáneos recurrentes
- Aftas persistentes en la boca o infecciones micóticas de la piel
- Necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar infecciones
- Dos o más infecciones profundas incluida sepsis
- Antecedentes familiares de inmunodeficiencias primarias o muertes a temprana edad de causa infecciosa o desconocida

Como se menciona en líneas anteriores, solo existe una prueba de tamizaje neonatal para el diagnóstico de SCID (u otros defectos que afectan gravemente el desarrollo de las células T) y no está disponible en la mayoría de los países (8,9,27,28). Las IDP generalmente se detectan después que el individuo ya haya experimentado infecciones recurrentes o severas que pueden o no haber causado daño permanente en los órganos del paciente. El tipo de infecciones y su localización puede orientarnos hacia el tipo de inmunodeficiencia (15,29,30). Se debe sospechar una inmunodeficiencia primaria si:

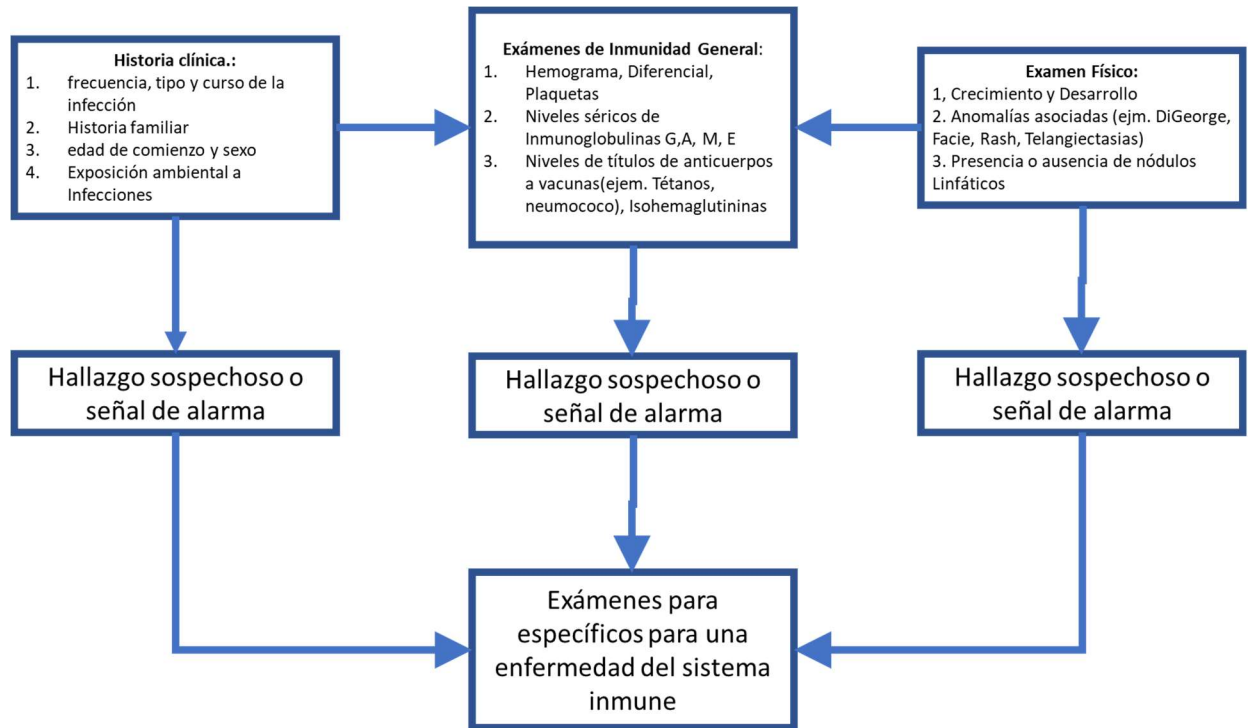
- Hay infecciones recurrentes o hay una infección inusual o persistente
- Una enfermedad de la infancia generalmente leve se transforma en una enfermedad grave (que puede incluso llegar a ser mortal).
- Los recuentos de células sanguíneas son bajos o persistentemente altos(21).

### **1.3.1 Evaluación Clínica Inicial**

La evaluación de los pacientes con sospecha de IDP se basa en el historial médico y el examen físico, con pruebas de laboratorio iniciales mínimas, como se muestra en la Imagen 1. Con esta información, los médicos pueden sospechar si su sistema inmunitario está gravemente comprometido. Los inmunólogos deben asumir el papel de consejeros y asesores del paciente y explicar los muchos factores que pueden conducir a un aumento de la frecuencia de infecciones. Se deben considerar las limitaciones y disponibilidad de pruebas clínicas. En IDP menos frecuentes se requieren pruebas especiales. Ocasionalmente se requiere la evaluación de ciertos componentes de la respuesta inmunitaria o pruebas de diagnóstico para IDP específicas. Por ejemplo, una frecuencia aumentada de infecciones exclusivamente respiratorias causadas por bacterias encapsuladas sugiere defectos en la inmunidad humoral o del complemento. Por el contrario, una historia de neumonía por *Aspergillus spp.* sugiere neutropenia o enfermedad granulomatosa crónica (CGD, *Chronic Granulomatous Disease*) (31,32). Según la gravedad de la enfermedad, los inmunólogos clínicos o los pediatras pueden recomendar una



evaluación inicial de los componentes clave del sistema inmunitario: distribución de subpoblaciones de linfocitos, niveles séricos de inmunoglobulinas, respuestas de anticuerpos a vacunación, función de las células T, estallido oxidativo fagocitario y sistema de complemento(33) (Tabla 1).



**Imagen 1** La evaluación de la inmunidad en un paciente con inmunodeficiencia comienza con una historia clínica y un examen físico cuidadosos. Las pistas en la historia para una evaluación adicional incluyen una frecuencia aumentada de infecciones del tracto respiratorio de gravedad inusual; infecciones potencialmente mortales; infecciones con organismos inusuales; antecedentes familiares de inmunodeficiencia. Las pruebas de laboratorio descritas proporcionan una visión general adecuada de la inmunidad en un paciente sin hallazgos específicos. Adaptado de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20150003446>

### 1.3.2 Abordaje de la historia clínica

Una vez valorada la sospecha clínica, en el abordaje inicial se deben tener en cuenta la edad de presentación de los síntomas, el ambiente donde el paciente desarrolla sus actividades y exposiciones, historial de vacunación previa, efectos adversos a vacunación, historial infeccioso en las diferentes etapas de la vida, comorbilidades y medicación, antecedentes patológicos familiares, muertes tempranas en la niñez de familiares cercanos, determinantes sociales de la salud y por supuesto, hallazgos en el examen físico. A continuación, se describen cada uno de estos puntos a considerar(19).

**Tabla 1.** Conceptos clave para la sospecha de inmunodeficiencias primarias, tomando en cuenta el sitio de infección, su relación con la posible causa, y las pruebas básicas para confirmar o descartar la sospecha.

LOCALIZACIÓN INFECCIONES	CAUSA POSIBLE	PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DE SELECCIÓN
Tracto respiratorio superior	Deficiencia de anticuerpos o complemento	Niveles de inmunoglobulinas séricas, titulación de anticuerpos contra vacunas proteicas y a base de polisacáridos; isohemaglutininas; CH50.
Tracto respiratorio inferior	Deficiencia de anticuerpos o complemento; Deficiencia de células T; Defecto de las células fagocíticas	Niveles de inmunoglobulinas séricas, titulación de anticuerpos contra vacunas proteicas y a base de polisacáridos; isohemaglutininas; CH50; hemograma completo (CBC) con recuento diferencial manual de neutrófilos, linfocitos y plaquetas; Ensayo de estallido respiratorio (Burst oxidativo).
Piel, órganos internos	Defecto de las células fagocíticas.	CBC con recuento diferencial de neutrófilos, linfocitos y plaquetas; Ensayo de estallido respiratorio ( <i>Burst oxidativo</i> ); Prueba de CD11 / CD18 (prueba de moléculas de adhesión).
Sangre o sistema nervioso central (meninges)	Deficiencia de anticuerpos o complemento	Niveles de inmunoglobulinas séricas, titulación de anticuerpos contra vacunas proteicas y a base de polisacáridos; isohemaglutininas; CH50.

Fuente. Adaptado de: *Diagnostic and Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, Immune Deficiency Foundation*(21). CBC (*Cell Blood Count* por sus siglas en inglés): hemograma completo, CH50 (*Classic Complement Hemolysis at 50%* por sus siglas en inglés): prueba que mide la cantidad y la actividad de todas las proteínas de la vía clásica del complemento.

### 1.3.2.1 Edad y Ambiente

El diagnóstico diferencial de IDP depende de la edad de inicio de los síntomas. Las IDP son más probables en los pacientes pediátricos que en los adultos. Los bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad poseen inmunoglobulinas maternas ya que los adquieren a través de la placenta, a menos que nazcan prematuramente. Por lo tanto, las deficiencias del sistema inmunitario que hacen infecciones frecuentes a esta edad son deficiencias graves en otros componentes inmunitarios como los neutrófilos, el complemento o las células T(34,35). En pacientes mayores, la alergia, la inflamación o la diabetes mellitus, pueden resultar en inmunodeficiencia secundaria, o estar relacionada con inmunosenescencia en ancianos. Las condiciones ambientales pueden influir en el riesgo de infección. Los bebés que están frecuentemente expuestos a otros con infecciones, como en las guarderías, contraen más infecciones que

aquellos que no están expuestos(19,29). La inhalación pasiva del humo del tabaco provoca una respuesta inflamatoria en las membranas mucosas de las vías respiratorias, lo que hace que las personas sean más susceptibles a infecciones como la otitis media, la neumonía y la bronquitis. Las prácticas de higiene del paciente, el cuidador y la familia influyen en la incidencia de infecciones como el impétigo y los furúnculos. Para las personas alérgicas, la exposición a alérgenos de interior, como los ácaros del polvo y el moho, exacerba la congestión de las mucosas y aumenta el riesgo de sinusitis y otitis media(7,23,36).

### **1.3.2.2 Vacunas e infecciones previas**

El historial de vacunación proporciona información muy valiosa. Los calendarios de inmunización incompletos pueden desencadenar brotes de enfermedades prevenibles. Los bebés con deficiencia de células T, deficiencia de células B y deficiencia combinada de células T y B son susceptibles a infecciones potencialmente mortales o graves por las vacunas vivas atenuadas. Estas infecciones incluyen neumonitis por sarampión y varicela, diarrea inducida por la vacuna contra el rotavirus y linfadenitis inducida por la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG)(37). En las personas con IDP las infecciones pueden durar mucho tiempo, ser muy graves o manifestarse con complicaciones inesperadas. Es más probable que las infecciones repetidas en múltiples sitios sean causadas por una inmunodeficiencia que las infecciones en un solo sitio. Infecciones invasivas graves, como neumonía recurrente, meningitis, sepsis, artritis séptica, osteomielitis o abscesos, e infecciones con microorganismos de baja patogenicidad en sujetos inmunocompetentes, como *Candida albicans* o *Pneumocystis jirovecii*, también indican un deterioro del sistema inmunitario. Los pacientes con deficiencia de anticuerpos tienden a presentar infecciones causadas por organismos piógenos extracelulares como *Haemophilus spp.*, *Pneumococcus spp.* y *Streptococcus spp.* Los pacientes con inmunidad mediada por células T defectuosas tienen más probabilidad de tener infecciones virales, fúngicas, protozoarias y micobacterianas recurrentes(3,19,38,39). Además, la infección con bacterias catalasa positivas, como *Serratia marcescens*, puede indicar un posible defecto del estallido oxidativo de los neutrófilos. Las infecciones recurrentes por *Neisseria meningitidis* se observan en personas con deficiencia de los componentes finales de la cascada del complemento(40,41).

### **1.3.2.3 Comorbilidades**

Además de las infecciones frecuentes, otros aspectos importantes de la historia clínica y el examen físico pueden sugerir síndromes congénitos asociados con inmunodeficiencia. La adhesión defectuosa de los neutrófilos provoca la separación tardía del cordón umbilical (>2 semanas de edad) debido a la onfalitis y la cicatrización deficiente de la herida(32). Los pacientes con síndrome de DiGeorge suelen ser

diagnosticados en el período neonatal con episodios de hipocalcemia asociados con hipoparatiroidismo, insuficiencia velopalatal o malformaciones cardiovasculares y no con infecciones recurrentes(42). Los bebés con síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) (inmunodeficiencia, trombocitopenia y eczema) muestran petequias y hematomas en el período neonatal(43–46). Una historia de enfermedad atópica es útil para la sospecha de IDP. La dermatitis atópica se asocia con un alto riesgo de infección, incluidas infecciones no cutáneas. En algunas personas con rinitis alérgica, el tratamiento de las alergias reduce la incidencia de infecciones de las vías respiratorias superiores. Además, es importante preguntar sobre antecedentes de sibilancias recurrentes. Una historia inicial de neumonía recurrente en realidad puede ser secundaria a enfermedad reactiva de las vías respiratorias o asma. Otras condiciones graves incluyen enfermedad renal que causa proteinuria o enteropatías que resultan en pérdidas de proteínas e hipogammaglobulinemia secundaria(19).

#### **1.3.2.4 Uso de medicamentos**

Como se mencionó en líneas anteriores, el uso de ciertos medicamentos también podría causar inmunodeficiencia secundaria, como el uso de Rituximab (anticuerpo anti-CD20) que provoca la eliminación de las células B y una posible deficiencia de anticuerpos, o el uso de anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina que provocan hipogammaglobulinemia (18,47)

#### **1.3.2.5 Historia familiar y social**

La historia familiar es esencial en la evaluación de la sospecha de inmunodeficiencia. Debe buscarse un historial de muertes infantiles tempranas y posible consanguinidad. Se puede encontrar un patrón claro de herencia para definir un síndrome genético autosómico recesivo, autosómico dominante o ligado al cromosoma X. Muchas de las IDP más comunes tienen patrones de herencia ligados al X. Los familiares de pacientes con IDP también pueden tener antecedentes de enfermedad autoinmune o de enfermedad del tejido conectivo. Se han informado casos familiares de deficiencia selectiva de IgA e inmunodeficiencia común variable (CVID, *Common Variable Immunodeficiency*), y en ocasiones un rasgo de susceptibilidad que se remonta a muchas generaciones. Se debe obtener una historia social para los factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de contraer la infección por el VIH u otras inmunodeficiencias secundarias. Los factores socioeconómicos a menudo determinan desnutrición, que se sabe que tiene un impacto significativo en la función inmunológica (6,12,19,22,48–50).

#### **1.3.2.6 Hallazgos del examen físico**

El examen físico puede proporcionar hallazgos que aborden indirectamente el sistema inmunitario; por ejemplo, los tímpanos bilaterales cicatrizados sugieren infecciones recurrentes del oído. Más

comúnmente, los pacientes con IDP podrían verse como individuos normales, a menos que las infecciones graves hayan producido un daño en los órganos o hayan retrasado el crecimiento y el desarrollo. Sin embargo, la atención a los detalles en el examen físico puede proporcionar pistas importantes que sugieran una disfunción inmunitaria. En un niño aparentemente sano, la escasez de tejido linfoide, como las amígdalas y los ganglios linfáticos, podría reflejar un desarrollo deficiente como resultado de una inmunodeficiencia. Esto se ve especialmente en pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, también conocida como agammaglobulinemia de Bruton.

Ciertos hallazgos físicos sugieren inmunodeficiencias sindrómicas, como la telangiectasia sobre la conjuntiva bulbar y la cara con o sin ataxia en la ataxia-telangiectasia (AT); eccema crónico y retraso en la caída de los dientes primarios en el síndrome de hiper-IgE (HIES); eczema severo en inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía, ligados al cromosoma X (IPEX) y WAS; periodontitis crónica en defectos de los neutrófilos; o cabello plateado, piel pálida y fotofobia en el síndrome de Chediak-Higashi. Se debe considerar la investigación del síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (SBDS) en pacientes con neutropenia, especialmente si también presentan displasia esquelética. Los pacientes con síndrome de DiGeorge y deficiencia del modulador esencial (NEMO) del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) presentan facies características.

Los niños con IDP graves son de talla pequeña para su edad, con retraso en el crecimiento secundario a infecciones recurrentes. La hepatoesplenomegalia y la linfadenopatía difusa pueden sugerir infección por VIH o un trastorno de desregulación inmunitaria. Los niños con defecto de adhesión leucocitaria (LAD, *leukocyte adhesion deficiency*) pueden presentar gingivoestomatitis severa y erosión dental como consecuencia de la función anormal de los leucocitos. Múltiples cicatrices de abscesos cutáneos pueden sugerir defectos de neutrófilos, y los tímpanos cicatrizados con audición reducida pueden indicar antecedentes de otitis media recurrente, que puede estar asociada con deficiencia de anticuerpos.

#### **1.4 Pruebas de laboratorio**

Los resultados de las pruebas analíticas solicitadas comúnmente pueden proporcionar una gran cantidad de información en las diferentes etapas de evaluación: el conteo total de células sanguíneas (CBC, *cell blood count*), tanto hematíes (RBC, *red cell blood count*), plaquetas, como leucocitos (WBC, *white cell blood count*) y su diferencial es esencial para la sospecha de IDP. Los recuentos anormales deben determinarse utilizando rangos específicos para la edad. Con esta prueba se pueden detectar leucocitosis, neutropenia, linfopenia y anomalías en la morfología de los glóbulos blancos. La neutrofilia persistente podría sugerir LAD. La anemia puede estar presente en niños con enfermedades crónicas. Los recuentos

de plaquetas pueden ser anormalmente bajos en niños con función deficiente de la médula ósea o enfermedad autoinmune, y las plaquetas se reducirán en número y serán morfológicamente pequeñas en niños con WAS. Los paneles de bioquímica, incluidos los niveles de enzimas hepáticas en suero, pueden sugerir compromiso de órganos como resultado de infecciones o autoinmunidad asociada con inmunodeficiencia. Los niveles bajos de proteínas sugieren desnutrición y condiciones asociadas con pérdidas de proteínas, que pueden causar hipogammaglobulinemia. El examen de las radiografías de tórax postero-anterior y lateral para buscar una sombra tímica puede ser útil porque su ausencia sugiere desarrollo deficiente de células T. Esto es especialmente útil en los lactantes porque la masa del timo normalmente involuciona con la edad. Además, el timo puede encogerse en respuesta a situaciones de estrés como cirugía, infección o tratamiento con esteroides en dosis altas.

La infección por VIH se debe descartar mediante la detección con la medición de anticuerpos anti-VIH, mediante el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o la prueba rápida de VIH. En aquellas personas con sospecha de defecto de la inmunidad humoral y en niños menores de 18 meses de edad, se debe realizar una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar la viremia del VIH, y de esta forma evitar resultados falsos negativos y confusión con los anticuerpos anti-VIH maternos, respectivamente.

A continuación, detallaremos las pruebas a realizar para la evaluación de estos pacientes divididas en 4 etapas secuenciales (Tabla2).

#### **1.4.1 Etapa 1**

El CBC con recuento diferencial de glóbulos blancos es de gran importancia clínica porque permite saber si el número de linfocitos, neutrófilos y plaquetas (y su tamaño) son normales. Muchos defectos inmunes pueden ser descartados por estas pruebas sencillas. En el ámbito de los trastornos de inmunodeficiencia, el recuento diferencial manual de células es más confiable que un diferencial automatizado por lo que en ciertos casos puede requerirse un diferencial manual y no automático.

Los niveles de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM e IgE) se realizan de manera bastante rutinaria. Sin embargo, los resultados de la prueba deben ser analizados en el contexto del paciente, edad y hallazgos clínicos. En ocasiones, los ensayos de IgA no son lo suficientemente sensibles como para distinguir entre niveles de IgA muy bajos (<10 UI) o ausentes. Por el contrario, la hipergammaglobulinemia puede ser el resultado de infección por VIH-1, o CGD y ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*). La medición de subclases de IgG rara vez son útiles en primera instancia (19,40).

**Tabla 2.** Etapas de la valoración de laboratorio en pacientes con sospecha de IDP (51)

<b>Etapas para la evaluación de IDP</b>	
<b>ETAPA 1</b>	Historia y examen físico, talla y peso
	CBC con diferencial
	Niveles cuantitativos de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgE (relacionado con la edad)
<b>ETAPA 2</b>	Respuesta específica de anticuerpos (tétanos, difteria)
	Respuesta a la vacuna antineumocócica (pre/post) (para las edades de 3 años en adelante)
	Análisis de las subclases de IgG
<b>ETAPA 3</b>	Pruebas intradérmicas de Cándida y Tétanos
	Marcadores linfocitarios de superficie: CD3/ CD4/ CD8/ CD19/ CD16/ CD56
	Estudios de linfocitos y de antígenos (usando estimulación con mitógenos y antígenos)
	Estallido oxidativo del neutrófilo
<b>ETAPA 4</b>	Evaluación del complemento CH50, C3, C4
	Mediciones enzimáticas (deaminasa de la adenosina, fosforilasa del nucleósido purina)
	Estudio de los fagocitos (glicoproteínas superficiales, motilidad, fagocitosis)
	Estudios de citotoxicidad de las células NK
	Estudios adicionales del complemento AH50
	Evaluar la producción de anticuerpos contra neo antígenos
	Otras moléculas de superficie/citoplasmáticas
	Estudios de receptores de citocinas
Estudios genéticos familiares	

CBC: *Cell Blood Count*; Ig: inmunoglobulina; CH50: *Classical Complement Hemolysis at 50%*; AH50: *Alternative Complement Hemolysis at 50%*; NK: *natural killer*.

### 1.4.2 Etapa 2

La medición de anticuerpos específicos para vacunas es de importancia crucial para determinar si realmente hay un trastorno cualitativo de deficiencia de anticuerpos cuando las inmunoglobulinas séricas no son bajas o incluso si están muy bajas. Es importante determinar los anticuerpos contra antígenos proteicos y polisacáridos (es decir, toxoides del tétanos o de la difteria y polisacáridos neumocócicos). Los pacientes pueden responder a la vacuna contra el tétanos debido a la presencia de las células B de memoria de las inmunizaciones anteriores, pero no responder a los polisacáridos neumocócicos posterior a la vacuna contra 23 cepas de neumococo lo que indica una inmunodeficiencia humoral. Las isohemaglutininas (anticuerpos contra glóbulos rojos) son anticuerpos naturales anti-polisacáridos principalmente de la clase IgM; si faltan después de los 2 años, también sugiere un trastorno por deficiencia de anticuerpos (a menos que el paciente tenga sangre tipo AB).

Cuando estas pruebas de detección no son concluyentes y la sospecha clínica de una deficiencia de anticuerpos es fuerte, el paciente debe ser referido a un inmunólogo para una evaluación adicional antes del inicio de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina (Ig). Esto es particularmente cierto para aquellos que han sido diagnosticados con deficiencia de IgA, IgM o subclases IgG o "deficiencia de anticuerpos contra polisacárido". Estos diagnósticos a menudo se basan en los resultados de mediciones de los niveles de subclases de IgG en suero o pruebas de titulación de anticuerpos antineumocócicos. Los resultados deben ser interpretados en el contexto de la historia clínica y examen físico(40).

### **1.4.3 Etapa 3**

La inmunofenotipificación por citometría de flujo multiparámetrica es una herramienta esencial en el cribado diagnóstico y la clasificación de las IDP. Estas pruebas de laboratorio brindan un primer vistazo al sistema inmunitario, con el objetivo de guiar decisiones adicionales sobre la necesidad de ensayos más especializados, como la cuantificación de proteínas específicas de la enfermedad, ensayos funcionales (p. ej., proliferación de células T), análisis de vías de señalización (p. ej., fosforilación de STAT). Los análisis multiparamétricos se pueden realizar ya en una fase temprana del trabajo de diagnóstico de IDP para la enumeración y caracterización de la composición de células inmunitarias en la sangre como orientación. Entre otras ventajas, la citometría es una técnica rápida (<24h para obtener resultados), ampliamente disponible y (relativamente) asequible, lo que contrasta con el tiempo de respuesta más largo y los costos más altos asociados con los análisis genéticos(33,52–54).

La descripción de nuevas subpoblaciones de células T (p. ej., Th17 y células T reguladoras [Tregs]) ha ayudado a explicar la inmunopatogénesis de manifestaciones clínicas específicas, como la aparición de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencia combinada y "abscesos fríos" en el HIES autosómico dominante (54).

### **1.4.4 Etapa 4**

Si se sospecha una SCID autosómica recesiva, se deben determinar las actividades enzimáticas de la adenosina deaminasa (ADA) y la purina nucleósido fosforilasa (PNP) en los glóbulos rojos. Los glóbulos blancos deben usarse para medir la actividad de estas enzimas en individuos que recibieron una transfusión reciente, ya que los glóbulos rojos de donantes elevarán la actividad enzimática en pacientes deficientes. La AT tiene el hallazgo de laboratorio consistente de niveles elevados de alfafetoproteína (AFP) y anomalías variables en la función de las células B y T (55).



Los protocolos estándar que utilizan PCR y análisis de secuencia de ADN ayudan a identificar a los pacientes con IDP bien caracterizadas, estudios prenatales y de portadores. Para aquellos pacientes con una sospecha de IDP más indefinida, se utilizan paneles de genes dirigidos o exomas clínicos que se realizan por NGS (*next generation sequencing*)(51,56). Más recientemente, la secuenciación del exoma completo (WES, *whole exome sequencing*) para los síndromes de inmunodeficiencia ha facilitado la identificación de nuevos genes que causan IDP al examinar todos los exones de genes conocidos sin sesgo y simultáneamente(25,57). Esta metodología para el diagnóstico es beneficiosa cuando la presentación clínica no coincide con ninguno de los síndromes de inmunodeficiencia ya descritos. Los defectos genéticos ahora pueden identificarse gracias a la mayor disponibilidad de la secuenciación del exoma completo como alternativa al análisis genético de los genes candidatos. Los avances tecnológicos están haciendo que el diagnóstico molecular esté disponible para la mayoría de los pacientes con condiciones de inmunodeficiencia (58,59). Se han identificado más de 500 genes que dan lugar a IDP (3,14). Por ejemplo, las mutaciones genéticas en *BTK* que conducen a la ausencia de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) dan como resultado la detención del desarrollo de células B en la etapa de células pre-B y su consecuente ausencia en la agammaglobulinemia congénita ligada al X, también conocida como agammaglobulinemia de Bruton. De manera similar, el desarrollo anormal de células T que conducen a SCID resulta de mutaciones en al menos 40 genes, incluidos *IL2RG* y *JAK3*. Los pacientes con mutaciones genéticas que pueden resultar en enfermedades pero que no han sido caracterizadas, necesitan ser evaluados cuidadosamente para demostrar la naturaleza patogénica del cambio genético.

Las variantes genéticas causan enfermedades al alterar su producto proteico final, por ejemplo, aboliendo o reduciendo la expresión y función de la proteína (variante nula/*LOF-loss of function*, o hipomórfica) o modificando la proteína para adquirir ganancia de función (*GOF, gain of function*). Los mecanismos de enfermedad en IDP dependen de la naturaleza de la variante, así como del modo de herencia. Las variantes monoalélicas pueden causar enfermedad por haploinsuficiencia, dominancia negativa o *GOF*. En contraste, las variantes bialélicas (homocigotos y heterocigotos compuestos) causan rasgos autosómicos recesivos (*AR*) por pérdida de expresión, pérdida de función (*LOF*), *GOF* o incluso nueva función por cambio estructural de la proteína codificada, mientras que los rasgos recesivos ligados al X surgen de estas variantes, ya sea en estado hemocigoto en los hombres (3).

El hecho de que algunas variantes monogénicas sean patogénicas destaca claramente las funciones no redundantes y fundamentales de genes y proteínas individuales, y vías y tipos de células asociados, en el

desarrollo y función de leucocitos y células no hematopoyéticas que contribuyen a la homeostasis inmunitaria y a la defensa del huésped (14,60).

### **1.5 Tratamiento de las IDP**

Los tratamientos para IDP implican prevenir y tratar infecciones, reforzar el sistema inmunitario y tratar la causa de base del problema. En algunos casos, los trastornos inmunitarios primarios están relacionados con una enfermedad grave, como un trastorno autoinmune o un cáncer, la cual también necesita tratamiento.

#### **1.5.1 Control de las infecciones.**

- **Tratamiento de infecciones.** Las infecciones requieren un tratamiento rápido y agresivo con antibióticos. El tratamiento puede requerir un curso de antibióticos más largo de lo que se suele prescribir. Las infecciones que no responden pueden requerir hospitalización y antibióticos por vía intravenosa(19).
- **Prevención de infecciones.** Algunas personas necesitan antibióticos a largo plazo para prevenir infecciones respiratorias y el daño permanente en los pulmones y oídos. Los pacientes con IDP con defectos en linfocitos T no pueden ser inoculados con vacunas que contengan virus vivos, como la vacuna oral contra la poliomielitis y la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola(19,61).
- **Terapia de reemplazo de inmunoglobulinas.** Las inmunoglobulinas se necesitan para que el sistema inmunitario combata las infecciones. La inmunoglobulina G puede inyectarse por vía intravenosa o colocarse por vía subcutánea. El tratamiento intravenoso debe hacerse en intervalos de 3 a 4 semanas, mientras que por vía subcutánea se hace una o dos veces por semana (40,61–66).

#### **1.5.2 Tratamiento para restaurar el sistema inmunitario**

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).** Ofrece una cura permanente para varias formas de inmunodeficiencia. Las células madre no alteradas de un donante se transfieren a la persona con inmunodeficiencia, lo que permite que el sistema inmunitario funcione de la manera habitual. Las células madre pueden recolectarse a través de la médula ósea, del cordón umbilical o de sangre periférica por movilización de precursores hematopoyéticos.

El donante de células madre, generalmente el padre, la madre u otro familiar cercano, debe tener un alto porcentaje de histocompatibilidad con la persona que padece de IDP. Sin embargo, incluso si son compatibles, los TPH no siempre resultan exitosos. En Ecuador, no se realiza trasplante de donante no emparentado, ya que no se cuenta con un banco de tejidos que permita el abastecimiento de este tipo de células. De ser necesario, se debe realizar una referencia internacional del paciente.

A menudo, el TPH requiere la destrucción previa de las células inmunitarias funcionales del paciente mediante quimioterapia o radiación, lo cual lo deja temporalmente incluso más vulnerable a infecciones (67,68).

- **Terapia génica.** Este tipo de tratamiento consiste en extraer las células madre hematopoyéticas de la persona con inmunodeficiencia primaria, corregir el gen en las células y, luego, devolver las células madre corregidas a la persona a través de una infusión intravenosa. Con la terapia génica no es necesario encontrar un donante compatible, dado que se usan las propias células de la persona. En este momento, este tratamiento se usa para tratar solo algunas inmunodeficiencias primarias como SCID o WAS en centros muy puntuales, pero hay ensayos clínicos en curso para otros tipos(68).

Según el tipo de trastorno, es posible que el tratamiento consista en someterse a otras terapias, incluida la terapia de reemplazo de enzimas en los SCID por deficiencia en ADA) o el trasplante de timo en los síndromes de *DiGeorge* (67,69–71).

### **1.6 Ecuador y su realidad respecto a las IDP**

La población ecuatoriana está compuesta por 3 ramas genéticas principales: amerindios, africanos y europeos. Según un estudio publicado en 2021, donde se utilizaron cuarenta y seis AIM-InDels (*Ancestry Informative Insertion/Deletion Markers*) para obtener información sobre 240 individuos ecuatorianos de tres regiones (Amazonia, Sierra y Costa), la contribución es mayor por parte de los nativos americanos (valores de hasta el 51%), seguida por europeos (valores de hasta el 33%) y africanos (valores de hasta el 13%). Esto la hace una población muy diversa en términos genéticos. Además, compararon los datos obtenidos con nueve artículos científicos informados previamente sobre ADN autosómico, mitocondrial y cromosoma Y. Los resultados de la mezcla corresponden a los antecedentes históricos de Ecuador y varían ligeramente entre regiones (72,73). Por lo que la población ecuatoriana (así como la Latinoamericana), tiene sus propias determinantes, y que, por desgracia y debido a la falta de recursos, no ha podido ser

estudiada en profundidad en comparación con otras poblaciones(74,75). Las bases de datos genéticas se alimentan principalmente de los hallazgos realizados por países donde la secuenciación es posible, lo que significa un sesgo en el registro al realizar inferencias a la población mundial, como, por ejemplo, la falta de estudios en población indígena(76,77).

Tomando en cuenta que en Ecuador ya se superan los 18 millones de habitantes, y que la aproximación teórica de una prevalencia de IDP a nivel mundial de 1:2.000 habitantes(12), podríamos decir que 9000 pacientes en el país no cuentan con un diagnóstico de IDP y muchos mueren por falta de éste (75). El número de afiliados a la seguridad social hasta julio de 2021 fue de 3.672.611, por lo que podríamos considerar que aproximadamente 1.836 pacientes podrían presentar éste tipo de enfermedades y requerir de atención por infecciones a repetición, enfermedad autoinmune y enfermedades linfoproliferativas, que sin un tratamiento adecuado podrían fallecer debido a infecciones graves o tener discapacidad permanente, lo que implica mayor carga para el sistema de seguridad social en subsidios y reducción de ingresos. Además, el resto de los pacientes (aproximadamente 7.163) se encontrarían bajo la protección del Ministerio de Salud Pública del Ecuador a través de sus unidades de atención y los subsistemas de Seguridad Social de Fuerzas Armadas y Policía.

#### **1.6.1 Marco Legal en Ecuador sobre enfermedades raras, huérfanas o catastróficas**

En Ecuador existe una legislación que garantiza la atención prioritaria a aquellas enfermedades consideradas raras, huérfanas y catastróficas, donde se incluyen la mayoría de IDP de forma individual.

El artículo 35 de la Constitución de la República de 2008 dice que “...quienes adolezcan de enfermedades catastróficas o de alta complejidad, recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado”. Además, el artículo 50 de la misma dispone que “El Estado garantizará a toda persona que sufra de enfermedades catastróficas o de alta complejidad el derecho a la atención especializada y gratuita en todos los niveles, de manera oportuna y preferente.”.

En diciembre del año 2011, la Asamblea Nacional aprobó el proyecto de “Ley Orgánica Reformatoria A La Ley Orgánica De Salud, Ley 67”, para Incluir “El Tratamiento De Las Enfermedades Raras O Huérfanas Y Catastróficas. Para más información dirigirse al anexo 1. Marco Legal Ecuatoriano.

#### **1.6.2 Red Integral de Salud de Ecuador**

En la Red Integral de Salud (RIS) del Ecuador, existen varias entidades públicas y privadas que prestan servicios de salud a la población. Estas entidades incluyen el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), el Instituto de Seguridad Social de la Policía Nacional (ISSPOL), el Instituto de Seguridad Social de

las Fuerzas Armadas (ISSFA), el Ministerio de Salud Pública (MSP) y la red privada complementaria. El IESS es una entidad pública que brinda servicios de seguridad social, incluyendo servicios de salud, a los trabajadores y sus familias. El IESS tiene su propia red de hospitales y centros de salud en todo el país, que brinda servicios de atención médica primaria y especializada. ISSPOL es una entidad pública que brinda servicios de seguridad social, incluyendo servicios de salud, a los miembros de la Policía Nacional y sus familias, mientras que la ISSFA lo hace a los miembros de las Fuerzas Armadas y sus familias. Tanto la ISSPOL como la ISSFA tienen su propia red de hospitales y centros de salud en todo el país, que brinda servicios de atención médica primaria y especializada. El MSP es la entidad encargada de dirigir la política de salud pública en el Ecuador. El MSP brinda servicios de salud a la población a través de su red de hospitales y centros de salud en todo el país. La red privada complementaria está conformada por hospitales y clínicas privadas que prestan servicios de salud a la población. Estos servicios se ofrecen a través de seguros de salud privados y pago directo. En conjunto, estas entidades juegan un papel importante en la provisión de servicios de salud a la población ecuatoriana. A través de la colaboración y coordinación entre estas entidades, se busca mejorar el acceso y la calidad de la atención médica para todos los ciudadanos.

### **1.7 Jeffrey Modell Centers Network (JMCN)**

La fundación Jeffrey Modell (JMF) es una organización global sin fines de lucro fundada a inicios de la década de los 90's, en memoria del hijo de sus fundadores Fred y Vicki Modell. Jeffrey falleció en 1986 a la edad de 15 años por complicaciones de su IDP, cuyo diagnóstico preciso no se conoce. La JMF se dedica a apoyar el diagnóstico temprano y preciso de las IDP, el desarrollo de tratamientos significativos y, en última instancia, a la curación de estas enfermedades a través de la investigación clínica y básica, la educación médica, el apoyo al paciente, la creación de legislación, fomento a la conciencia colectiva, la detección neonatal y la secuenciación genética (78).

La JMCN es una red global de centros especializados fundada y establecida por la JMF que brinda una plataforma necesaria para optimizar los avances en investigación, el diagnóstico, los tratamientos y la conectividad desde hace más de 20 años. La red está en constante expansión e incluyó hasta el 2020 a 915 médicos expertos, en 402 instituciones, en 318 ciudades y 87 países en 5 continentes. Alrededor de 120 de los centros de la red están en los E.E.U.U.(14). Los Centros *Jeffrey Modell* se encuentran en países con más del 75% de la población mundial, incluyendo China, India, Pakistán, Indonesia, América Latina, América del Norte, Europa y Asia (79). Una lista de médicos expertos en JMCN se comparte en el sitio web de JMF a través de la herramienta "Encontrar un experto", a la que se puede acceder en <http://info4pi.org/informationbooth/find-an-expert> (80). En la red se siguen más de 258.000 pacientes,

de los cuales más del 50% no tienen diagnóstico genético(81). Ecuador forma parte de JMCN desde noviembre de 2018 gracias al trabajo desarrollado en esta tesis doctoral.

Utilizando a la JMCN, la JMF comenzó el programa *Jeffrey's Insight* para proporcionar estudios genéticos de NGS para IDP a los miembros de su red (14). En el programa piloto del *Jeffrey's Insight* lanzado en 2019, se invitó a participar a 21 centros pertenecientes a JMCN en 10 países. Ciento cincuenta y ocho pacientes fueron evaluados y 28 (21%) recibieron un diagnóstico molecular. Los que participaron en el piloto informaron que el costo era una barrera importante en la búsqueda de pruebas genéticas para estos pacientes. El diagnóstico clínico, el manejo de la enfermedad, el tratamiento y el consejo genético se vieron alterados en un número sustancial de pacientes debido a los resultados de la secuenciación genética obtenidos, en muchos casos incluso sin haber recibido un diagnóstico molecular. Es importante destacar que hubo un cambio en los resultados para casi la mitad y casi todos los pacientes diagnosticados tuvieron cambios en la terapia aplicable(81).

A principios de 2020, basándose en el éxito del programa piloto, JMF amplió el acceso al programa de secuenciación genética *Jeffrey's Insights* a todos los centros de JMCN. El programa sigue ofreciéndose a día de hoy sin cargo a pacientes, médicos, hospitales, compañías de seguros o agencias gubernamentales. A través de la expansión de este programa, se busca establecer aún más el valor y la eficiencia clínica de NGS para IDP. Los objetivos adicionales incluyen establecer la tasa de alteración del diagnóstico clínico y el cambio en el manejo de la enfermedad debido a los resultados de la secuenciación genética, los resultados facilitados a través de la JMCN y las conexiones establecidas con sus expertos inmunólogos. (14). Desde enero de 2019 hasta agosto de 2021, un total de 173 médicos han participado en este programa, de 121 instituciones en 98 ciudades dentro de 45 países. Un total de 1398 pacientes no emparentados y 27 familiares han sido evaluados a través de este programa. La edad de todos los individuos evaluados osciló entre 0 y 87 años con un promedio de 12,2 años. De los que recibieron diagnóstico molecular, el 81% se realizó durante el período pediátrico, con una edad promedio de 8,7 años. Los niños de 0 a 5 años tuvieron el rendimiento diagnóstico más alto, con una tasa de diagnóstico molecular del 25%. En aquellos de 6 a 17 años, el 17% recibió un diagnóstico molecular en comparación con el 13% en pacientes de 18 años o más. De estos pacientes, 561 se analizaron con el panel de genes 207, mientras que 838 se analizaron con el panel de genes 407 después de su implementación en septiembre de 2020. Se identificaron 6343 variantes únicas (patogénicas, probablemente patogénicas o VUS), y se identificaron 7524 variantes no únicas, ya que algunas variantes se identificaron en múltiples pacientes. Se encontró al menos una variante genética en 1.373 pacientes (98,2%). Se identificaron un

total de 455 variantes patógenas o probablemente patógenas únicas y 667 variantes patógenas o probablemente patógenas no únicas en 493 pacientes. De las 667 variantes de patógenas o probablemente patógenas no únicas identificadas, 68 (10,2 %) eran variantes de número de copia (CNV). Para tener en cuenta, 49 (72%) de estos CNV eran subgénicos y los microarrays tradicionales no los detectarían.

A través de la expansión global de este programa y aprovechando la posición única de JMCN, se ha demostrado la eficiencia, el impacto y el valor de las pruebas NGS para IDP realizadas por expertos inmunólogos. Existe una necesidad crucial de este servicio, ya que la mayoría de los médicos expertos con pacientes sospechosos de IDP tiene acceso restringido o no tienen acceso a las pruebas de NGS, a pesar de su habilidad para determinar cuándo está justificado.

### **1.8 IPOPI y el PID Live Index**

IPOPI, por sus siglas en inglés *International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies* es la Organización Internacional de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias. Según IPOPI los seis principios de atención de IDP son los siguientes(12,29):

1. Disponibilidad de diagnóstico: Todos los países deben tener la capacidad de diagnosticar las IDP de manera efectiva y oportuna.
2. Disponibilidad de tratamiento: Todos los países deben contar con acceso a tratamientos adecuados para las IDP.
3. Cobertura universal de salud: Todos los países deben garantizar la cobertura de salud universal para las personas con IDP.
4. Centros especializados nacionales: Todos los países deben contar con centros especializados que brinden atención integral a las personas con IDP.
5. Organizaciones nacionales de pacientes: Todos los países deben tener organizaciones de pacientes que representen los intereses de las personas con IDP y aboguen por sus necesidades.
6. Registros nacionales: Todos los países deben establecer registros nacionales de IDP para recopilar datos y promover la investigación y la mejora de la atención.

Estos principios son fundamentales para garantizar una atención de calidad y mejorar la calidad de vida de las personas con IDP en todo el mundo(29). Recientemente, IPOPI ha desarrollado una herramienta interactiva denominada *PID Life Index* para medir el estado de implementación de los principios de atención de IDP a nivel mundial.

Según los datos recopilados en el *PID Life Index*, se observa que, a pesar de los avances científicos en el campo de las IDP, el acceso y la asequibilidad de los diagnósticos y tratamientos siguen siendo desiguales en todo el mundo. Esta disparidad no sólo se observa entre regiones, sino también entre países dentro de la misma región. En Europa, se ha logrado un progreso significativo en la implementación de los principios de atención de IDP. Muchos países tienen acceso a centros especializados y organizaciones de pacientes que brindan apoyo y conciencia sobre IDP. Sin embargo, aún existen desafíos en términos de cobertura de salud universal y acceso a tratamientos asequibles. En América Latina, la situación es más heterogénea. Algunos países han logrado avances significativos en la implementación de los principios de atención de IDP, con la presencia de centros especializados y organizaciones de pacientes activas. Sin embargo, en otros países, como Ecuador, el acceso a diagnósticos y tratamientos sigue siendo limitado, lo que resulta en un mayor riesgo de infradiagnóstico y falta de atención adecuada para los pacientes con IDP(12).



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de este trabajo de tesis doctoral es que el diagnóstico de IDP sería posible en Ecuador mediante un sistema organizado, con colaboración internacional, para así poder brindar oportunidades de tratamiento y mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes que padecen de este tipo de patologías.

En base a esta hipótesis, en este trabajo de tesis doctoral nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Diagnosticar IDP en la población ecuatoriana:
  - a. Crear una red nacional de identificación de IDP en Ecuador en conjunto con organizaciones internacionales de apoyo.
  - b. Elaborar un sistema de estudio de IDP para la identificación de variantes y segregación genética familiar y proponer un tratamiento idóneo para estos pacientes.
2. Identificar mutaciones genéticas propias de la población ecuatoriana para este tipo de patología.



### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Pacientes**

Los pacientes procedían de diferentes casas de salud en varias provincias de Ecuador, de acuerdo con la demanda espontánea y la valoración clínica de médicos capacitados en el reconocimiento de IDP. Luego de la valoración clínica de los mismos, se verificó si cumplían con los siguientes criterios de inclusión y exclusión para el desarrollo de pruebas diagnósticas y genéticas a través del programa *Jeffrey's Insight* de la *Jeffrey Modell Foundation*:

##### **3.1.1 Criterios de Inclusión:**

Cumplimiento de 2 o más de los signos de alarma de inmunodeficiencias primarias de la *Jeffrey Modell Foundation* (<http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>)(11,26).

##### **3.1.2 Criterios de Exclusión:**

Se excluyeron los pacientes cuya causa de la enfermedad estaba relacionada con defectos anatómicos, infecciones recurrentes de un solo sitio o que pudieran tener otra causa probable que no estuviera relacionada con la IDP. Además, se excluyeron aquellos pacientes con inmunodeficiencias primarias cuyas condiciones no tuvieran una etiología monogénica, o los pacientes para quienes un diagnóstico genético no fuera beneficioso o no contribuyera a un cambio de dirección en el manejo terapéutico (82,83).

##### **3.1.3 Valoración por la consulta de Referencia de Inmunología Clínica**

Una vez los pacientes fueron referidos a nuestro servicio, se realizó una evaluación clínica exhaustiva, una anamnesis que incluyó un cuestionario detallado sobre antecedentes patológicos personales infecciosos, alergia, autoinmunidad o signos de autoinflamación(40), vacunación y reacciones adversas a vacunas, transfusiones, cirugías previas y otras características importantes que pudieran explicar la misma historia para descartar causas no inmunológicas, antecedentes patológicos familiares que fueran relevantes para la historia clínica, como la consanguinidad(48,84,85), y/o muertes inexplicadas en la infancia de familiares cercanos o por causas infecciosas, enfermedades hemato-oncológicas en familiares, enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias, y antecedentes de inmunodeficiencia primaria. El examen físico incluía la valoración del tracto respiratorio superior, conducto auditivo externo, adenopatías, visceromegalia y revisión de lesiones cutáneas(19).

A los pacientes se les realizaron exámenes de laboratorio iniciales que incluyeron: CBC, volumen de sedimentación globular, niveles séricos de inmunoglobulinas, niveles séricos de C3 y C4, y en los casos que lo requirieron, la prueba Euro Flow PIDOT® por citometría de flujo, si ésta estaba disponible(33,54).

Otros criterios para tener en cuenta fueron la gravedad de la enfermedad, la calidad de vida, la edad de los pacientes y la posibilidad razonable de encontrar un diagnóstico de IDP(12,14).

### 3.2 Programa Jeffrey's Insight

La JMF inició un programa piloto para proporcionar a los inmunólogos clínicos secuenciación genética sin cargo para aplicar a personas con una sospecha de IDP en enero de 2019 (70). El programa tenía como objetivo detectar una causa genética de la enfermedad, proporcionando un diagnóstico genético para optimizar el manejo y el tratamiento de estos pacientes. El programa "*Jeffrey's Insights*", globalmente incluye a todos los centros de JMCN. El programa sigue ofreciéndose sin cargo a pacientes, médicos, hospitales, compañías de seguros o agencias gubernamentales. A través de la expansión de este programa, que aún está en curso, se busca establecer aún más el valor y la eficiencia clínica de NGS para IDP, utilizando el distintivo JMCN y la alta probabilidad previa a la prueba asociada. Como ya se mencionó anteriormente, Ecuador se incorporó a JMCN en 2018.

#### 3.2.1 Toma de muestras para examen genético de IDP por NGS con panel de Invitae™

Para poder realizar el estudio genético de IDP por NGS dentro del programa *Jeffrey's Insight*, se tomaron muestras de saliva en los kits provistos por Invitae™:

- Saliva recolectada y almacenada en un kit de autorecolección Oragene™ (OG500/OGD500/OGD510) para mayores de 3 años.
- Saliva recolectada y almacenada en un kit de recolección de saliva asistida por Oragene™ (OG575/OGD575) para menores de 3 años (ver anexo 2).

Todos los pacientes y/o sus representantes legales firmaron un consentimiento informado sobre la intención de la realización de los análisis, cuál sería el destino de las muestras, la protección de datos y confidencialidad de estos, además de autorizar su uso para investigación posterior (ver anexo 3).

#### 3.2.2 NGS Panel de diagnóstico de IDP provisto por Invitae™

La NGS ha demostrado ser una herramienta poderosa para el diagnóstico de IDP, y en algunos casos el "*gold standard*"(70,86–88). Para este programa se utilizó el Panel de inmunodeficiencia primaria de *Invitae*. En enero de 2019 se inició con un panel de 207 genes, que se amplió en septiembre de 2020 a 407 genes y posteriormente en enero de 2022 a 574 genes.

- Información del ensayo

*Invitae*® es un laboratorio de diagnóstico clínico acreditado por el Colegio de Patólogos Estadounidenses (CAP) y certificado por las Enmiendas de Mejora de Laboratorio Clínico (CLIA) que realiza secuenciación de genes completos y análisis de eliminación/duplicación utilizando tecnología de secuenciación NGS.

El análisis de secuencia cubre regiones clínicamente importantes de cada gen, incluidos los exones de codificación y de 10 a 20 pares de bases de secuencias intrónicas adyacentes a ambos lados de los exones de codificación en la transcripción, según el gen o la prueba específicos. Además, el análisis cubre

variantes no codificantes seleccionadas. Cualquier variante que quede fuera de estas regiones no se analiza. Cualquier limitación en el análisis de estos genes se incluye en el informe que se elabora. Según los resultados del estudio de validación, este ensayo logra una sensibilidad y especificidad analítica >99 % para variantes de un solo nucleótido, inserciones y deleciones <15 pb de longitud y deleciones y duplicaciones a nivel de exón. Los métodos de *Invitae* también detectan inserciones y eliminaciones de más de 15 pb, pero más pequeñas que un exón completo, pero la sensibilidad para éstas puede reducirse marginalmente. El análisis de eliminación/duplicación de *Invitae* determina el número de copias en una sola resolución de exón en prácticamente todos los exones objetivo. Sin embargo, en situaciones excepcionales, es posible que no se analicen los eventos del número de copias de un solo exón debido a las propiedades inherentes de la secuencia o a una reducción aislada en la calidad de los datos. Ciertos tipos de variantes, como reordenamientos estructurales (p. ej., inversiones, eventos de conversión de genes, translocaciones, etc.) o variantes incrustadas en una secuencia con una arquitectura compleja (p. ej., repeticiones cortas en tándem o duplicaciones segmentarias), pueden no detectarse. Además, puede que no sea posible resolver por completo ciertos detalles sobre las variantes, como el mosaico, las fases o la ambigüedad del mapeo. A menos que se garantice explícitamente, este ensayo no cubre los cambios de secuencia en el promotor, los exones no codificantes y otras regiones no codificantes. El informe refleja el análisis de una muestra de ADN genómico extraído. En casos muy raros (neoplasia hematolinfoide circulante, trasplante de médula ósea, transfusión de sangre reciente), el ADN analizado puede no representar el genoma constitucional del paciente (89).

Listado de trastornos analizados en el panel de IDP:

- Inmunodeficiencia combinada severa
- Inmunodeficiencia combinada
- Inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas
- Deficiencias del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II
- Disqueratosis congénita
- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia
- Síndrome de hiper IgM
- Síndrome de hiper IgE, incluido el síndrome de Netherton
- Inmunodeficiencia variable común monogénica
- Candidiasis mucocutánea crónica
- Encefalitis por herpes simple
- Epidermodisplasia verruciforme

- Síndrome de WHIM
- Susceptibilidad mendeliana a las infecciones por micobacterias
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune
- Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar y trastornos relacionados
- Síndrome de Hermansky-Pudlak
- Neutropenia congénita
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Deficiencia de adhesión de leucocitos
- Proteinosis alveolar pulmonar
- Síndrome de inmunodeficiencia - inestabilidad centromérica - anomalías faciales
- Deficiencias de coplemento
- Diarrea congénita monogénica
- Síndromes autoinflamatorios monogénicos
- Autoinmunidad monogénica
- Síndromes de fiebre periódica
- Síndromes autoinflamatorios familiares por frío
- Fiebre mediterránea familiar
- Enfermedad inflamatoria intestinal monogénica
- Síndrome de PI3K-delta activado
- Anemia diseritropoyética congénita
- Síndrome de Majeed
- Discinesia ciliar primaria
- Fibrosis quística
- Síndrome urémico hemolítico atípico
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Sitosterolemia
- Anemia sideroblástica congénita
- Trombocitemia esencial familiar
- Trombocitopenia amegacariocítica congénita
- Síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitucional (CMMR-D)
- Síndrome de Coats Plus
- Fibrosis pulmonar

- Anemia aplásica, Síndrome mielodisplásico, Leucemia mielógena aguda, Insuficiencia de la médula ósea
- Predisposición tumoral POT1
- Anemia de Diamond-Blackfan
- Anemia de Fanconi (AF)
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Trombastenia de Glanzmann
- Síndrome de Bernard-Soulier
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Trastorno plaquetario familiar con malignidad mielóide asociada

Para mayor detalle sobre este panel, ver el anexo 4.

La interpretación de variantes se llevó a cabo de acuerdo con el *American College of Medical Genetics* (90,91). Los resultados se presentaron según las siguientes clasificaciones de variantes: variantes patogénicas o probablemente patogénicas (P/LP) identificadas, inciertas (variantes de significado incierto -VUS- identificadas) y negativas (no se identificaron variantes notificables). Los alelos de mayor riesgo (variantes comunes asociadas con un riesgo elevado de un trastorno, pero no un diagnóstico) están muy extendidos en la población general y, por lo tanto, se excluyeron del análisis. Los resultados con variantes patogénicas y probablemente patogénicas se clasificaron además por su relevancia clínica (es decir, estado de portador, diagnóstico molecular). Los diagnósticos moleculares confirmados y probables se agruparon y se denominaron "diagnóstico molecular" (14).

### **3.3 Transporte de muestras de Ecuador a España**

Una vez obtenidos los resultados del panel NGS para IDP, se seleccionaron aquellos casos que requerían una investigación de segregación genética familiar.

Gracias a la colaboración con la empresa SYNLAB™ (en Ecuador y en España) y sus afiliados, transportamos las muestras de sangre y ADN ya extraído de forma gratuita al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Ahora, estamos en proceso de convertirlo en una colaboración formal, dentro del Programa de Ayuda Social de SYNLAB™.

### **3.4 Extracción de ADN**

Para la extracción de ADN a partir de sangre periférica o leucocitos, se utilizó el *Kit Blood and Body Fluid Spin Protocol* (Qiagen, Alemania). El protocolo consistió en:

1. Resuspender el pellet celular en 200 µl de PBS

2. Añadir 20 µl de proteasa. Pipetear hasta deshacer el pellet.
3. Añadir 200 µl de Buffer AL. Vortear durante 15 segundos.
4. Incubar 10 minutos a 56°C.
5. Añadir 200 µl de etanol absoluto. Vortear durante 15 segundos.
6. Aplicar la mezcla a la columna *QIAspin*.
7. Centrifugar 1 minuto a 6.000 g. Descartar el filtrado.
8. Añadir 500 µl de Buffer AW1.
9. Centrifugar 1 minutos a 6.000 g. Descartar el filtrado.
10. Añadir 500 µl de Buffer AW2.
11. Centrifugar 3 minutos a 16.000 g. Descartar el filtrado.
12. Colocar columna en un tubo bien rotulado.
13. Añadir 200 µl de buffer AE. Incubar 5 minutos a temperatura ambiente.
14. Centrifugar 1 minuto a 6.000 g.
15. Cuantificar el DNA mediante espectrofotometría 260nm.

### **3.5 Secuenciación Por Sanger**

Primeramente, se diseñaron *primers* para estudiar las regiones que incluían las mutaciones a comprobar (Tabla 3). Tras la amplificación por PCR y su verificación, se secuenció mediante nucleótidos marcados. El secuenciador utilizado fue el 3130XL *Genetic Analyzer* (*Applied Biosystems*).

Para la amplificación por PCR se utilizó la polimerasa *Dream Taq* (Fermentas, USA) y se adecuaron las condiciones según cada una de ellas.

#### 1. PCR de amplificación

##### 1.1. Preparación de la MasterMix

13 µL H<sub>2</sub>O x N

2.5 µL *DreamTaq Polymerase Buffer 10x* x N



2.5  $\mu\text{L}$  *dNTPs 10x* x N

2.5  $\mu\text{L}$  *primer forward* 5mM x N

2.5  $\mu\text{L}$  *primer reverse* 5mM x N

0.125  $\mu\text{L}$  *DreamTaq Polymerase* x N

\* donde N es igual al número de muestras.

1.2. Repartir 23  $\mu\text{L}$  de MasterMix a cada tubo de PCR.

1.3. Añadir 2  $\mu\text{L}$  de DNA correspondiente. Al control negativo, añadir el mismo volumen de  $\text{H}_2\text{O}$ .

1.4. Introducir los tubos de PCR en el termociclador y escoger la temperatura específica de *annealing* para cada una de las parejas de *primers*. Realizar la amplificación.

1.5. Verificar la amplificación con el aparato de electroforesis capilar Qiaxcel (Qiagen).

## 2. Purificación del producto de PCR

2.1. Preparar un tubo de PCR por cada muestra a secuenciar.

2.2. Añadir el reactivo ExoSAP-IT para purificación del producto de amplificación por PCR:

5  $\mu\text{L}$  producto PCR

2  $\mu\text{L}$  ExoSAP-IT

2.3. Introducir los tubos de PCR en el termociclador y seleccionar el programa ExoSAP.

## 3. PCR de secuenciación

3.1. Preparación de la MasterMix:

4  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}$  x N

2  $\mu\text{L}$  BigDye x N

1  $\mu\text{L}$  BigDye Buffer x N

\* donde N es igual al número de secuencias.

3.2. Diseñar una hoja Excel con la disposición en la placa de cada una de las muestras a secuenciar.

- 3.3. Añadir 7  $\mu$ L de MasterMix a los N pocillos (en placa de secuenciación de 96 pocillos).
- 3.4. Añadir 0.5  $\mu$ L del primer específico (*forward* o *reverse*) del gen a secuenciar.
- 3.5. Por último, añadir 2.5  $\mu$ L de la PCR previamente purificada.
- 3.6. Tapar la placa con plástico adhesivo para evitar la evaporación de las muestras en el termociclador.
- 3.7. Llevar la placa al termociclador y seleccionar el programa de secuenciación.

#### 4. Precipitación de las secuencias

- 4.1. Retirar el plástico adhesivo y añadir 2  $\mu$ L de AcNa-EDTA y 25  $\mu$ L de etanol absoluto frío a cada pocillo.
- 4.2. Centrifugar 15 min a 1400 rpm.
- 4.3. Decantar vigorosamente el sobrenadante y golpear de forma leve la placa sobre un papel para secar todo el líquido de los pocillos.
- 4.4. Añadir 200  $\mu$ L de etanol 70% frío a cada pocillo.
- 4.5. Centrifugar 7 min a 1400 rpm.
- 4.6. Decantar.
- 4.7. Centrifugar 1 min a 1000 rpm.
- 4.8. Añadir 10  $\mu$ L de formamida a cada pocillo
- 4.9. Tapar la placa en papel de aluminio y enviar al servicio de secuenciación.

**Tabla 3.** Secuencia de los *primers* utilizados.

<b>PRIMERS UTILIZADOS</b>			
<b>gen</b>	<b><i>forward</i></b>	<b><i>reverse</i></b>	<b>exón</b>
<b>IFNAR1</b>	ccatttagttccaaggccagt	tgctagctacacaagaatttcca	4
	ggcaacatctgattcaccca	agcagaaaactgtccaggaaa	7
<b>CARMIL2</b>	atgtgtgctgagcccctc	ctgcccttaccccaacc	8+9
<b>STAT1</b>	cacaaatgtgatctgtaataatga	aaggtgacatatgattctcacttagc	8
<b>STAT1</b>	cttttgggggatggaat	agccccaacaacaatttagc	7
<b>ITGB2</b>	gagagaggaaacaggcttgc	cagggtgaggagctgctc	6
<b>WAS</b>	cattgcggaagttcctc	cttgaagctatggacacatag	1+2



## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Apertura de la consulta de Inmunología Clínica en Ecuador**

En el mes de abril de 2018, se abrió la cartera de servicios de Inmunología Clínica en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) de Quito, el cual es un centro de referencia nacional y de alta complejidad del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), y forma parte de la Red Pública Integral de Salud (RIS). De esta manera, por primera vez Inmunología Clínica apareció al servicio de toda la población ecuatoriana, dentro de la cobertura de salud del Estado.

En la evaluación inicial de la situación y estado del arte, no se encontraron registros oficiales de pacientes diagnosticados de IDP en el país. Cabe reconocer que existían diagnósticos de pacientes ecuatorianos con IDP realizados en el extranjero, aunque los mismos no pasaban de ser anecdóticos. Tanto es así, que precisamente 2 pacientes con agammaglobulinemia de Bruton diagnosticados en el *Saint Jude Children's Hospital* de Estados Unidos, fueron los primeros pacientes de la nueva cartera de servicio. El servicio de Inmunología Clínica abrió su consulta externa en mayo de 2018.

### **4.2 Capacitación al Personal de Salud de HECAM**

La capacitación al personal del hospital comenzó mediante seminarios y reuniones directamente en los servicios de Genética Clínica, Pediatría, Urgencias Pediátricas, Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales, Infectología Pediátrica, Neumología Pediátrica, Medicina Interna, Infectología de Adultos, Neumología de Adultos, y Hematología. La capacitación se basó en la identificación de las 10 señales de alarma establecidas por la JMF, y las diferentes enfermedades por especialidad que podrían estar relacionadas con IDP. Mediante el equipo de comunicación del hospital se repartieron infografías para conocimiento del personal sanitario (ver anexos 5 y 6).

### **4.3 Primeros Diagnósticos**

En el segundo semestre de 2018 se contó con las primeras 44 interconsultas, teniendo 7 nuevos diagnósticos de pacientes por déficit de producción de anticuerpos como se muestra en la tabla 4.

Los pacientes tributarios fueron incluidos en el programa de terapia de reemplazo de inmunoglobulinas. No se incluyó al paciente con déficit de IgA quien pasó a vigilancia de Pediatría para su seguimiento.

Se elaboró además el primer protocolo para el diagnóstico de inmunodeficiencias por déficit de producción de anticuerpos, el cual se subió al repositorio digital del HECAM y fue publicado en la Revista Médica Científica CAMBIOS(40)

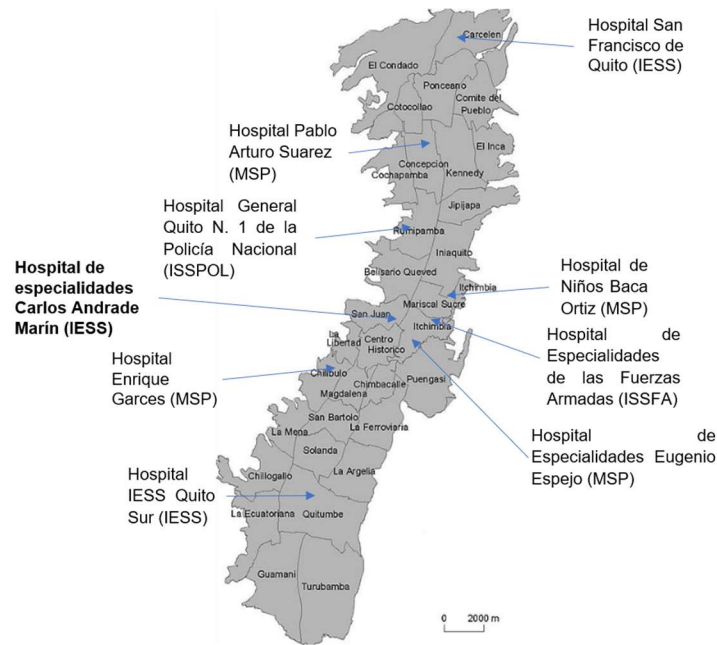
**Tabla 4.** Primeros pacientes diagnosticados en el primer semestre de actividad de Inmunología Clínica

<b>sexo</b>	<b>fecha de nacimiento</b>	<b>de diagnóstico</b>
F	17/1/1998	Inmunodeficiencia común variable + Hepatopatía autoinmune
F	11/7/2002	Síndrome de Rubinstein + Inmunodeficiencia común variable
M	23/3/2015	Deficiencia Selectiva de IgA
M	6/7/1993	Inmunodeficiencia común variable
F	6/1/1968	Inmunodeficiencia común variable
M	25/3/1984	Inmunodeficiencia común variable
M	5/1/1972	Inmunodeficiencia común variable

#### **4.4 Oferta de la Cartera de servicios de Inmunología Clínica y capacitación para la RIS**

Una vez iniciada la cartera de servicios, la misma fue ofertada en la RIS de Ecuador, con lo cual se garantizaba el acceso a la mayoría de la población ecuatoriana, con cobertura estatal, lo que inició una campaña de capacitación. Los primeros médicos capacitados, pertenecían a hospitales dentro del Distrito Metropolitano de Quito, de segundo y tercer nivel de atención (Imagen 2).

Posteriormente se inició una campaña de capacitación a nivel nacional a través de reuniones presenciales y virtuales con diferentes hospitales y casa de salud en ciudades donde existen centros de referencia como Cuenca, Guayaquil y Manta. Aquí también se iniciaron las primeras reuniones para conformar el grupo de Inmunodeficiencias primarias de Ecuador. Los hospitales que participaron fueron aquellos mostrados en la Imagen 3.



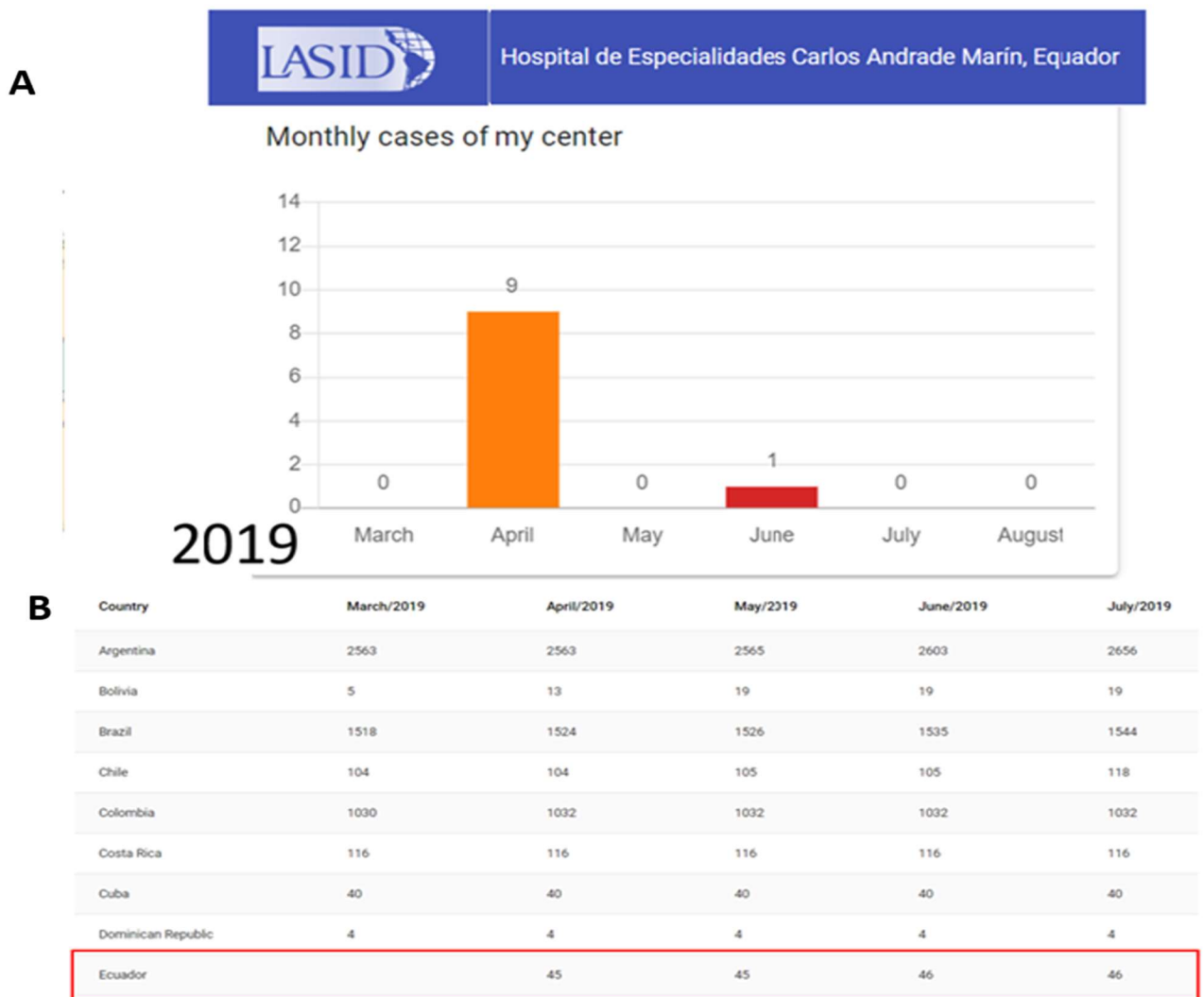
**Imagen 2** Hospitales Capacitados en el Distrito Metropolitano de Quito. Se autoriza la copia, distribución y modificación de este documento bajo los términos de la licencia de documentación libre GNU, versión 1.2 o cualquier otra que posteriormente publique la Fundación para el Software Libre; sin secciones invariables, textos de portada, ni textos de contraportada.



**Imagen 3** Mapa del Ecuador donde se muestra la ubicación de los hospitales de referencia de la RIS, a nivel nacional, que forman parte del Grupo Ecuatoriano de Inmunodeficiencias Primarias. Mapa obtenido de: <https://proyectomamundi.com/america-del-sur/ecuador/>

#### 4.5 Formación de la red de apoyo internacional para el diagnóstico de IDP

En 2018 se estableció contacto con la sociedad latinoamericana de inmunodeficiencias primarias (LASID, *Latinamerican Society for Immunodeficiencies*) y se realizó la inscripción de HECAM como el primer centro ecuatoriano de registro de pacientes. A continuación, se subieron los datos de los 9 primeros pacientes en la base de datos de LASID (Anexo 7). Además, se solicitó a la Universidad San Francisco de Quito, que se registraran aquellos pacientes que habían sido evaluados a nivel país durante los últimos 12 años de investigación a cargo de Luis Alberto Pedrosa PhD., registrando 36 pacientes más, todos diagnosticados en el extranjero (Imagen 4).



**Imagen 4** Inicio del registro de pacientes por parte de nuestro equipo en el registro de LASID, abril 2019 (A). Registro de pacientes a nivel nacional en el mismo mes, por parte de la Universidad San Francisco de Quito (B). Tomado de LASID Registry 30/05/2019, base de datos disponible en: <https://lasidregistry.org/lasid/statistics/general>

Posteriormente, en conjunto con la Sociedad Ecuatoriana de Alergia, Asma e Inmunología, núcleo Sur con sede en Cuenca-Ecuador, se realizó la primera reunión de capacitación en IDP con expertos internacionales en abril de 2019. Dentro de la capacitación, se encontraron invitados representantes de LASID y el Dr. Oscar de la Calle Martín del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, y se comenzaron las negociaciones y acuerdos de apoyo.

Una vez instaurada una red nacional de colaboración para la identificación temprana de sospecha de pacientes con IDP, se evidenciaron las carencias del sistema en cuanto a pruebas de laboratorio en la mayoría del sistema de salud.

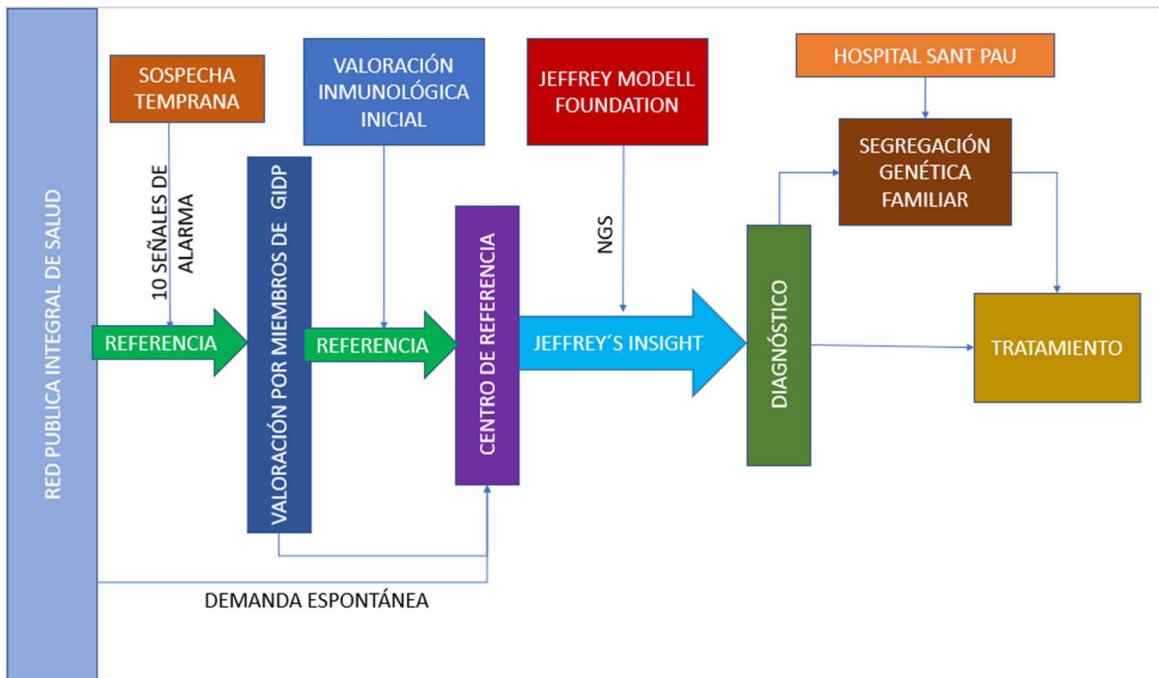
#### **4.6 Contacto con *Jeffrey Modell Foundation* y Programa *Jeffrey's Insight***

En septiembre de 2019, se tomó contacto con la JMF para buscar apoyo en el diagnóstico, en especial para las pruebas moleculares, solicitando una reunión en representación del país. Se realizó una reunión en representación de Ecuador para la *Jeffrey Modell Foundation*, junto a los fundadores Vicki y Fred Modell en Nueva York-Estados Unidos en septiembre 2019. Dentro de los acuerdos de la mencionada reunión se estableció que Ecuador sería beneficiario del programa *Jeffrey's Insight*.

Una vez iniciado el programa *Jeffrey's Insight* en Ecuador, el HECAM se convirtió en el centro de referencia a nivel nacional para poder acceder a este beneficio para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de IDP. Los pacientes previamente valorados en los hospitales cercanos a su zona de influencia y a través de la red creada por el grupo de IDP de Ecuador, utilizarían la RIS para referenciarlos a la consulta externa de Inmunología Clínica del HECAM. Entre 2019 y 2022, aproximadamente 1.235 pacientes a nivel nacional fueron valorados por sospecha de inmunodeficiencias primarias por presentar principalmente infecciones recurrentes. A continuación, los pacientes fueron referidos para la valoración de miembros del grupo de IDP en los centros de referencia de segundo nivel de Quito, Guayaquil, Cuenca y Manta como se muestra esquemáticamente en la Imagen 5.

De estos pacientes, 583 fueron derivados a Inmunología clínica del HECAM, 537 pertenecientes al subsistema del IESS y 46 de la RPIS. Un total de 880 pacientes fueron valorados, de los cuales 297 surgieron de la demanda espontánea del mismo HECAM. El total de atenciones se muestra en la tabla 5.





**Imagen 5.** Esquema del Sistema de referencia de muestras y selección de pacientes para el programa *Jeffrey's Insight*.

De los 880 pacientes valorados (480 de sexo masculino y 400 de sexo femenino), 58 cumplieron con los criterios de inclusión para el programa *Jeffrey's Insight*. De los 58 pacientes seleccionados, 25 fueron masculinos y 33 femeninos. Se sometieron a toma de muestra de saliva y se enviaron a procesar mediante el panel de NGS para IDP de *Invitae*<sup>TM</sup>.

**Tabla 5** Consultas por año de Inmunología Clínica desde la apertura de la Cartera de servicios.

año	atenciones inmunología clínica	atenciones COVID-19	atenciones pacientes IDP
2018	138	0	138
2019	361	0	361
2020	428	282	146
2021	290	198	92
2022	220	0	220
<b>Total</b>	<b>1437</b>	<b>480</b>	<b>957</b>

\*Nótese que se incluyen también las atenciones en primera línea contra el COVID-19 para poder valorar el impacto de esta en cuanto a la dedicación a los diagnósticos de IDP. El periodo de actividad reflejado es desde el 6 abril de 2018 hasta el 7 de septiembre de 2022. Fuente: Dirección de Tecnologías de la Información y Comunicación del HECAM, de acuerdo con el sistema de gestión de historias clínicas MIS AS-400 IBM®

Identificamos 22 pacientes con variantes genéticas relacionadas con IDP, encontrando al menos un paciente de cada grupo del 1 al 8 de la Clasificación IUIS (Tabla 6):

- I. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral: *CD3D*: c.274+5G>A.
- II. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas: *WAS*: c.176del (p.Pro59Leufs\*17).
- III. Deficiencias predominantes de anticuerpos: *BTK*: c.1135C>T (p.Gln379\*), *BTK*: c.216 220delins15 (p.Pro73Leufs\*15), *BTK*: c.1931T>C (p.Phe644Ser).
- IV. Enfermedades de desregulación inmune: *PRF1*: c.1528T>C (p.Cys510Arg), *BACH2*: c.452G>A (p.Arg151His), *CARMIL2*: c.668C>T (p.Ser223Phe).
- V. Defectos congénitos de los fagocitos: *ITGB2*: c.562C>T (p.Arg188\*), *CYBB*: c.252G>A (p.Ala84=), *G6PD*: c.202G>A (p.Val68Met), *G6PD*: c.[202G>A;376A>G] p.[ Val68Met;Asn126Asp].
- VI. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata: *IFNAR1*: c.789-2A>G, *STAT1*: c.511G>A (p.Asp171Asn), *STAT1*: c.1154C>T (p.Thr385Met), *STAT1*: c.1162A>G p.Lys388Glu).
- VII. Enfermedades autoinflamatorias: *MEFV*: c.2082G>A (p.Met694Ile), *NLRP3*: c.1223T>C (p.Met408Thr); *CARD14*: c.349G>A (p.Gly117Ser);
- VIII. Deficiencias del complemento: *SERPING1*: c.685+2T>G.

**Tabla 6.** Pacientes diagnosticados y clasificados por la actualización de IUIS 2022.

Tabla	Subtabla	Gen	Variante	Enfermedad/ Mutación
1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	1. Inmunodeficiencia severa combinada T-B+ (SCID)	<i>CD3D</i>	c.274+5G>A (Intrónica)	SCID*/Variante descrita
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas	1. Inmunodeficiencia con trombocitopenia	<i>WAS</i>	c.176del (p.Pro59Leufs*17)	Síndrome de Wiskott Aldrich/ <b>Variante no descrita</b>
3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos	1. Reducción severa de todos los isotipos de inmunoglobulina sérica con células B profundamente disminuidas o ausentes,	<i>BTK</i>	c.216_220delins15 (p.Pro73Leufs*15)	XLA/ <b>Variante no descrita</b>
		<i>BTK</i>	c.1931T>C (p.Phe644Ser)	XLA/ Variante descrita
		<i>BTK</i>	c.1135C>T (p.Gln379*)	XLA/ Variante descrita
4. Enfermedades de la desregulación inmune	1. Linfocitosis hemofagocítica familiar (síndromes FHL)	<i>PRF1</i>	c.1528T>C (p.Cys510Arg)	FHL/ Variante descrita
	3. Defectos regulatorios de las células T	<i>BACH2</i>	c.452G>A p.Arg151His)	BRIDA/Variante descrita
	7. Susceptibilidad al VEB y a las afecciones linfoproliferativas	<i>CARMIL2</i>	c.668C>T (p.Ser223Phe)	Deficiencia de RLTPR (CARMIL2)/ <b>Variante no descrita</b>
5. Congenital defects of phagocytes	2. Defectos de la motilidad	<i>ITGB2</i>	c.562C>T (p.Arg188*)	LAD1/Variante descrita
	3. Defectos de estallido respiratorio	<i>CYBB</i>	c.252G>A (p.Ala84=)	CGD/Variante descrita
		<i>G6PD</i>	c.202G>A (p.Val68Met)	Anemia Hemolítica Familiar/Variante descrita
		<i>G6PD</i>	c.[202G>A;376A>G] p.[Val68Met;Asn126Asp]	Anemia Hemolítica Familiar/Variante descrita
6. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata	3. Predisposición a una infección viral grave	<i>IFNAR1</i>	c.789-2A>G (Sitio acceptor de <i>splicing</i> )	Deficiencia de IFNAR1/ <b>Variante no descrita</b>
	6. Predisposición a la candidiasis mucocutánea	<i>STAT1</i>	c.511G>A p.Asp171Asn)	CMC/Variante descrita
		<i>STAT1</i>	c.1154C>T (p.Thr385Met)	CMC/Variante descrita
		<i>STAT1</i>	c.1162A>G p.Lys388Glu)	CMC/Variante descrita
7. Enfermedades autoinflamatorias	2. Defectos que afectan al inflammasoma	<i>MEFV</i>	c.2082G>A p.Met694Ile)	FMF/Variante descrita
		<i>MEFV</i>	c.2082G>A (p.Met694Ile)	FMF/Variante descrita
		<i>NLRP3</i>	c.1223T>C (p.Met408Thr)	CAPS-NOMID/Variante descrita
	3. Condiciones no relacionadas al inflammasoma	<i>CARD14</i>	c.349G>A (p.Gly117Ser)	CAMPS/Variante descrita
		<i>CARD14</i>	c.349G>A (p.Gly117Ser)	CAMPS/Variante descrita
8. Deficiencias del complemento	Deficiencias del complemento	<i>SERPING1</i>	c.685+2T>G (Sitio acceptor de <i>splicing</i> )	Angioedema Hereditario/Variante Descrita

SCID: Inmunodeficiencia Severa Combinada, XLA: Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, FHL: Linfocitosis Hemofagocítica Familiar, BRIDA: Enfermedad Autoinflamatoria debida a déficit de BACH2, LAD1: Déficit de Moléculas de Adhesión Leucocitaria Tipo I, CMC: Candidiasis Mucocutánea Crónica, FMF: Fiebre Mediterránea Familiar, CAPS-NOMID: Síndrome Periódico Asociado a Criopirinas-Enfermedad Multisistémica Inflamatoria de inicio Neonatal, CAMPS: Psoriasis debida a Déficit de CARD14, VEB: virus de Epstein Barr.

#### 4.7 Formación de la Sociedad Ecuatoriana de Inmunodeficiencias Primarias (SEIDP)

En asamblea general constitutiva del 7 de junio del 2022, los médicos especialistas, especialidades afines y demás profesionales relacionados a la investigación, diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias y en calidad de miembros fundadores manifestaron sin ninguna presión de

ninguna naturaleza o coacción, que libre y voluntariamente era su deseo constituir el Sociedad Ecuatoriana de Inmunodeficiencias Primarias y Defectos Innatos del Sistema Inmune (SEIDP), ubicado en la parroquia Ñaquito, cantón Quito, provincia de Pichincha.

Los fines de dicha sociedad son:

a) Educar al cuerpo médico del Ecuador acerca de las inmunodeficiencias primarias.

b) Desarrollar la ciencia de la inmunología clínica en el país.

Siendo sus Objetivos:

a. Promover el perfeccionamiento técnico-científico en el área de la Inmunología Clínica;

b. Organizar y celebrar el congreso anual de inmunodeficiencias primarias;

c. Conseguir el apoyo internacional en caso de ser necesario para financiar la investigación respecto de las inmunodeficiencias primarias;

d. Gestionar y promover el relacionamiento con la academia y el cuerpo médico ecuatoriano, tanto para el desarrollo de investigación, como también, la educación médica continua con la finalidad de continuar con el descubrimiento de los genes relacionados a las enfermedades de inmunodeficiencias primarias en el país;

e. Conformar una red nacional para la identificación de inmunodeficiencias primarias;

f. Crear un registro nacional con pacientes con inmunodeficiencias primarias;

b. Coadyuvar al desarrollo de la investigación científica, apoyar a la actualización de conocimientos médicos y motivar la innovación tecnológica para contribuir al abordaje de las condiciones que afectan la salud de la población, al mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades, a los mecanismos de acción de los fármacos, al conocimiento de los aspectos epidemiológicos, clínicos, genéticos, sociológicos y médicos de las principales alteraciones de la salud Inmune;

c. Procurar el mejoramiento académico y social de sus miembros;

d. Defender los intereses gremiales para que se respete y garantice el ejercicio de la especialidad científica;

e. Acatar y defender todas las disposiciones legales para el beneficio de los Profesionales Médicos Especialistas en Inmunología Clínica, Inmunología, Alergo-Inmunología sus diversas especialidades, médicos con especialidades relacionadas y otros profesionales de la salud e investigación científica médica;

- f. Organizar y patrocinar cursos, jornadas, conferencias, publicaciones y otros eventos;
- g. Velar por el mantenimiento y observancia de las normas deontológicas que rigen la práctica profesional;
- h. Propender a la solidaridad y mutuo apoyo de sus miembros y de los asociados a SEIDP;
- i. Difundir su gestión para los miembros de la sociedad, para la clase médica en general y para la comunidad;
- j. Mantener estrecha relación con las organizaciones afines y las Facultades de Medicina del Ecuador;
- k. Difundir las actividades realizadas por la SEIDP, así como los avances científicos que existan sobre la materia;
- l. Promover y organizar la formación de comités de subespecialidades de la Inmunología.

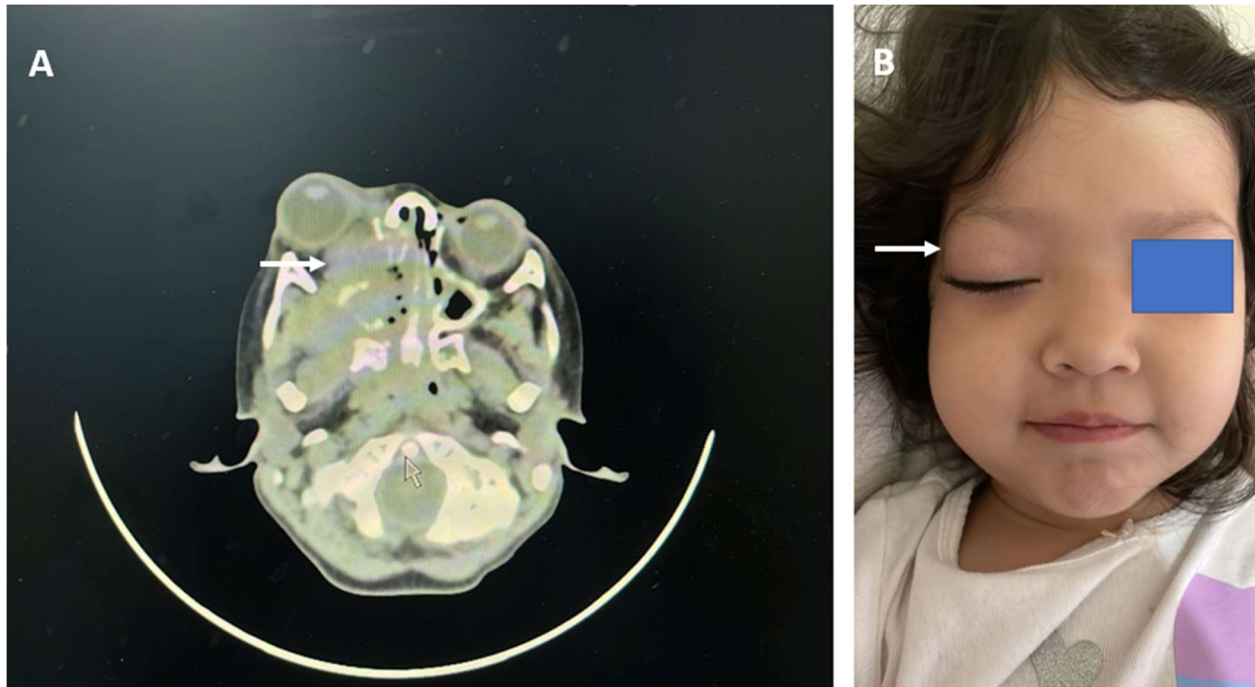
Ver acta de constitución escaneada en el anexo 8.

#### **4.8 Descripción de Casos Seleccionados**

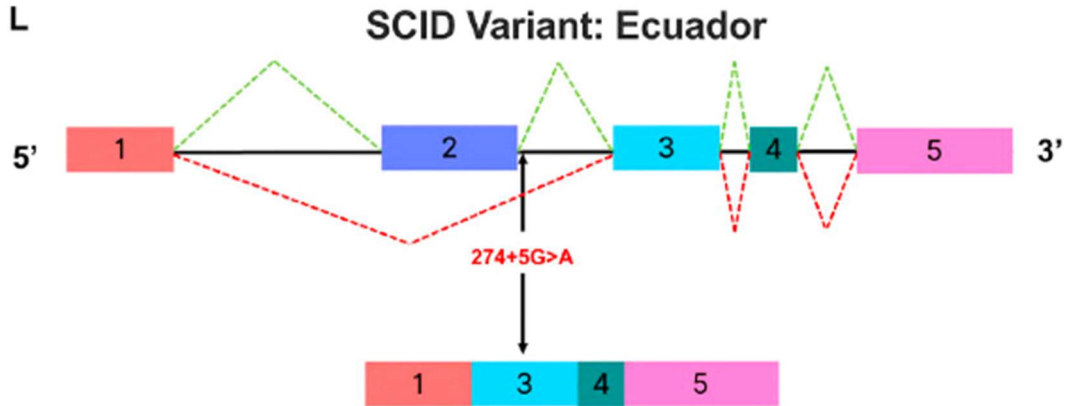
A continuación, detallaremos algunos de los casos previamente mencionados. Esta selección se ha basado tanto en la relevancia patológica del paciente, como en la disponibilidad de muestras y disposición de las familias para el estudio.

##### **4.8.1 SCID con mutación en CD3 delta (P1)**

**Paciente 1:** niña de 3 años y 11 meses nacida en la provincia de Manabí, que a los 10 meses de edad presentó por primera vez neumonía grave que requirió hospitalización. A los 15 meses requirió una segunda hospitalización por celulitis grave; a los 3 años y 9 meses tuvo nueva hospitalización por absceso intracraneal (Imagen 6), e intrahepático. Ante estos hechos, se sospechó de IDP, por lo que fue derivado a Inmunología Clínica dónde se solicitó el panel genético por NGS, encontrándose una mutación en homocigosis en *CD3D*: c.274+5G>A (Imagen 7). Se trata de una mutación ya descrita como mutación fundadora en la población manabita(92,93). Además, actualmente la paciente tiene un diagnóstico de linfoma no Hodking, que está siendo tratado con quimioterapia ambulatoria y rituximab, por lo que no se ha podido realizar aún el tratamiento de elección para SCID, que sería trasplante de progenitores hematopoyéticos.



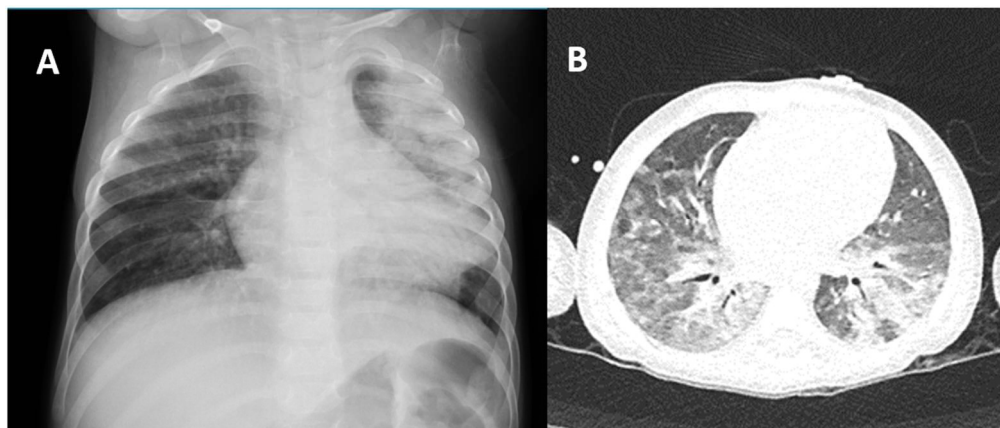
**Imagen 6.** Secuelas de absceso intracraneal, retro ocular con exoftalmos. TC donde se evidencia absceso intracraneal que protruye globo ocular derecho (A). Fotografía de paciente donde se observa edema y exoftalmos de ojo derecho (B).



**Imagen 7.** Descripción de la variante de CD3 delta. Tomado de: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.027>

#### 4.8.2 Síndrome de Wiskott – Aldrich (P2)

**Paciente 2:** niño de 2 años, con antecedentes de sibilancias recurrentes desde los 7 meses de edad, que a los 20 meses inició el abordaje en el departamento de Pediatría del servicio de Neumología Pediátrica del HECAM. El paciente presentaba como antecedentes la hospitalización en 3 ocasiones por neumonías graves con síndrome bronquial obstructivo (Imagen 8 y 9), que requirió terapia intensiva y apoyo con ventilación mecánica invasiva. El cuadro se acompañó de desnutrición proteico-calórica, deposiciones con sangre, epistaxis, trombocitopenia, anemia y compromiso cutáneo con intertrigo candidiásico y piel escaldada. Se descartó Fibrosis Quística y se plantearon inicialmente los diagnósticos de Asma por IgE total elevada y purpura trombocitopénica idiopática. Sin mejoría con la terapia antibiótica instaurada, se sospechó de IDP. Fue referido a Inmunología Clínica, donde después de la valoración se sospechó de WAS y se realizó el panel NGS de IDP que confirmó el diagnóstico por mutación del gen *WAS*: c.176 del (p. Pro59Leufs\*17)(94).



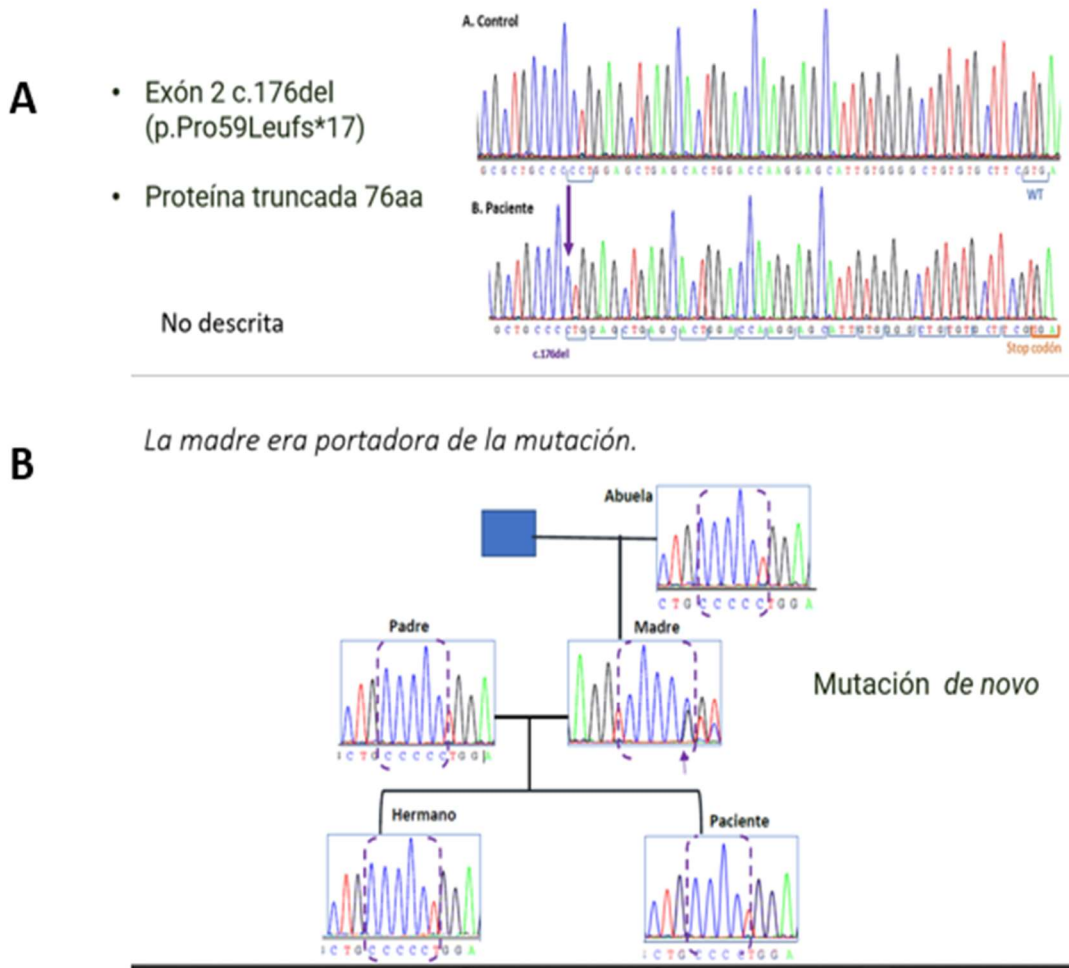
**Imagen 8:** Rx PA de Tórax realizada durante la primera hospitalización donde se evidencia la gran afectación de pulmón izquierdo y aumento de la trama broncovascular en pulmón derecho (A). TC de tórax donde se evidencia la afectación del parénquima pulmonar del lóbulo inferior izquierdo y lóbulo medio derecho(B).



**Imagen 9.** Lesiones purpúricas en piel del paciente. Fotografía facilitada por Dra Karolina Maldonado, Dermatología.

Llegado este punto, se realizó la segregación genética familiar, encontrándose que se trataba de una mutación de *novo* en la madre, ya que no se identificó en abuela materna, ni en el hermano mayor. Esto significa que es la madre la primera en presentar la mutación, aunque sin clínica al poseer dos cromosomas X (Imagen 10).

Paralelamente, se inició un tratamiento con inmunoglobulina humana, esquemas antimicrobianos y tramite de derivación para TPH. Al momento de la escritura de esta tesis, el paciente continua a la espera del trasplante. En este caso disponemos del donante ideal ya que su hermano es HLA compatible. El TPH está previsto que se realice en el Hospital de SOLCA (Sociedad de Lucha Contra el Cáncer) de Guayaquil, el cuál sería el primer TPH que se realizaría a un paciente con IDP en Ecuador.



**Imagen 10.** Secuencia del exón 2 del gen *WAS* en el paciente, comparada con control sano (A). Segregación genética familiar que muestra que la madre es portadora de la mutación y que es *de novo* en ella (B).



#### 4.8.3 Agammaglobulinemia ligada a cromosoma X (P3)

**Paciente 3:** niño de 7 años nacido en Tena, provincia de Napo. Su familia pertenece a una comunidad indígena del Cantón Archidona, parroquia Cotundo. Tiene como ascendientes padre Shuar y madre Quichua de la Amazonía. Dentro de sus antecedentes podemos mencionar que a los 8 meses presentó infecciones respiratorias frecuentes que requirieron el uso de antibióticos por varias ocasiones hasta que al año presentó una neumonía complicada con empiema. Posteriormente, el paciente fue hospitalizado por múltiples ocasiones debido a sus infecciones respiratorias y a los 5 años fue trasladado a la ciudad de Quito al Hospital de Niños Baca Ortiz, donde se realizaron exámenes de niveles séricos de inmunoglobulinas que como resultado mostraron valores muy bajos para la edad, catalogándose como una inmunodeficiencia por déficit de producción de anticuerpos, sin otra especificación. Se inició terapia de reemplazo de inmunoglobulinas, pero, lamentablemente, el paciente no pudo adherirse al tratamiento debido a la distancia que le significaba trasladarse a Quito mensualmente. El Hospital de Niños Baca Ortiz perdió el seguimiento del paciente durante un año. A los 6 años fue nuevamente hospitalizado y trasladado desde el Hospital General del Tena por neumonía complicada con distrés respiratorio, empiema y derrame pericárdico. La hospitalización requirió de cuidados intensivos por aproximadamente un mes. Posteriormente, se nos interconsultó como servicio de Inmunología Clínica del HECAM para el manejo integral del paciente. Se examinó al paciente en consulta externa evidenciándose hipoacusia izquierda por aparente necrosis tubárica, además de múltiples estigmas en el tórax por los drenajes percutáneos que se le fueron realizados en varias ocasiones. Se realizó panel NGS para IDP, encontrándose una mutación en hemizigosis en *BTK* previamente no descrita, pero catalogada como patogénica: c.216\_220delins15 (p.Pro73Leufs\*15). El paciente se diagnosticó de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y se prescribió el mismo tratamiento de reemplazo de inmunoglobulinas. Lamentablemente, la farmacia hospitalaria del HECAM no contaba con inmunoglobulina humana normal de administración intravenosa al momento del diagnóstico por desabastecimiento y el paciente regresó a su hogar sin terapia de reemplazo. Al mes de su última consulta, el paciente sufrió una caída que le ocasionó una herida en su rodilla izquierda, la que se complicó con osteomielitis y posteriormente sepsis. El paciente fue trasladado en ambulancia desde Hospital General del Tena al HECAM, fue ingresado por emergencia donde se intubó para soporte ventilatorio invasivo, sufrió paro cardio respiratorio, y mediante maniobras de resucitación se logró reanimarlo para que fuese ingresado a cuidados intensivos pediátricos (Imagen 11) y se nos informó sobre la condición del paciente. Lamentablemente, el paciente falleció al tercer día de hospitalización a pesar de los esfuerzos del equipo. Cabe destacar que el paciente también presentaba una alteración en heterocigosis en el gen *ADA2* c.752C>T (p.Pro251Leu). A pesar de que esta

mutación no está asociada con su clínica al ser en heterocigosis, lo que nos está indicando de que podría tratarse de una mutación prevalente en esa población indígena.



**Imagen 11.** Paciente en su última hospitalización en cuidados intensivos pediátricos. Fotografía facilitada tomada y publicada con autorización del padre del paciente.

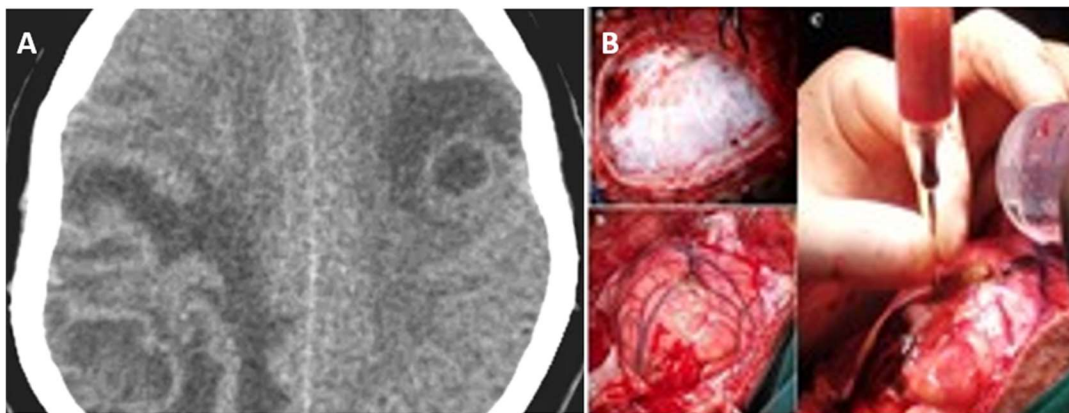
#### **4.8.4 Síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar por déficit de perforina (P4)**

**Paciente 4:** niño de 1 año y 4 meses nacido en Angamarca, provincia de Cotopaxi, perteneciente a una comunidad indígena. El paciente presentó 15 días de evolución de tos y alza térmica no cuantificada y fue llevado a su centro de salud de atención primaria donde le indicaron antibioticoterapia empírica de amoxicilina y ácido clavulánico, sin que se resolviera la sintomatología. Fue entonces referido al Hospital General de Latacunga, donde le realizaron estudios de laboratorio que evidenciaron anemia, trombocitopenia, neutropenia y leucocitosis, además de presentar hepatoesplenomegalia. Fue referido al Hospital Pediátrico Baca Ortiz de Quito, donde fue ingresado en urgencias con diagnóstico de neumonía bacteriana y se inició tratamiento con ceftriaxona, sin respuesta y sin aislar germen en los exámenes microbiológicos. Fue valorado por hematología por sospecha de síndrome hemofagocítico secundario, por lo que se le realizó un aspirado medular evidenciando hemofagocitosis y se inició corticoideoterapia por 10 días. Además, fue valorado por cardiología con reporte de persistencia del conducto arterioso de

pequeño calibre, foramen oval permeable, insuficiencia pulmonar y tricúspideas ligeras, presión pulmonar sistólica 54mmHg, e iniciaron tratamiento con espironolactona y enalapril. Una vez que se suspendieron los corticoides, la evolución del paciente fue desfavorable, con fiebre persistente, afectación de 3 líneas celulares (neutropenia, trombocitopenia y anemia), hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia además de hiperferritinemia, por lo que se interconsultó a nuestro servicio de Inmunología Clínica para la valoración de un posible defecto del sistema inmune. Se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a dosis inmunomoduladora y se realizó la toma de muestra para el panel de NGS para IDP. A pesar de los esfuerzos, el paciente falleció debido a complicaciones, previo a tener el resultado del examen genético. El diagnóstico *postmortem* estableció la presencia en homocigosis de la mutación *PRF1*: c.1528T>C(p.Cys510Arg), la cual ya está descrita como patogénica (ClinVar ID: 1029053).

#### 4.8.5 Mutación en *CARMIL2* con infecciones por *Mycobacterium* a repetición (P5)

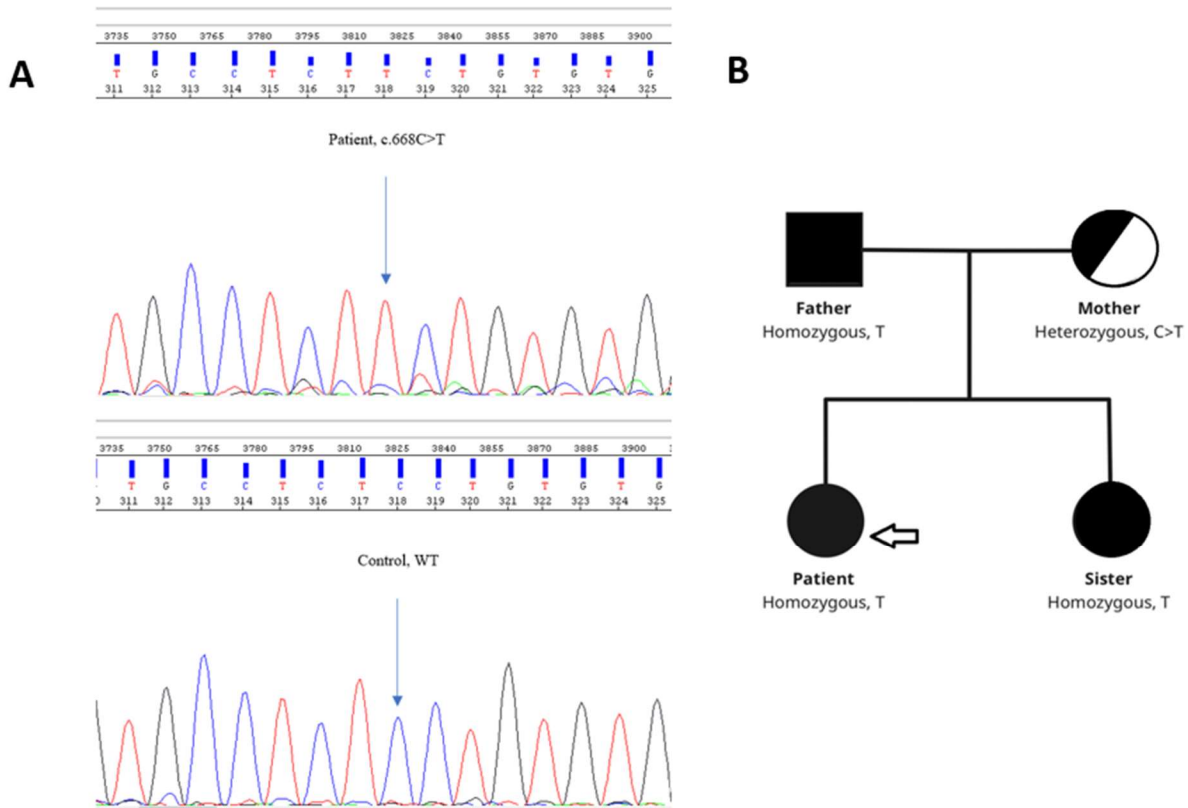
**Paciente 5:** niña nacida en la provincia de Loja, que a los 13 años presentó derrame pleural y epicárdico. Le diagnosticaron una infección micobacteriana miliar por la que recibió triple terapia (isoniacida, rifampicina y etambutol) durante 6 meses con buena respuesta. Posteriormente, a los 14 años debutó con cefalea intensa, fiebre y hemiparesia izquierda. Una tomografía computarizada cerebral reveló una lesión heterogénea irregular con marcado realce en anillo. Se identificó como una lesión cerebral ocupante de espacio que requirió craneotomía descompresiva y drenaje de absceso cerebral. Las muestras obtenidas del drenaje se enviaron para estudio de cultivo BAAR (bacilo alcohol ácido resistente), *Gen Expert* y microscopía de frotis. En las muestras se encontró infección por *Mycobacterium tuberculosis*, no resistente al tratamiento convencional. El diagnóstico definitivo fue de absceso tuberculoso en el sistema nervioso central como se muestra en la Imagen 12.



**Imagen 12.** TC de Encéfalo (A) y Craneotomía descompresiva y drenaje del absceso (B). Fuente: Dr. Nelson Delgado, Médico Infectólogo, Hospital Isidro Ayora MSP Loja-Ecuador

La paciente fue remitida a nuestra consulta de inmunología con sospecha de IDP. Encontramos por panel NGS para IDP una nueva mutación *missense* en *CARMIL2*: c.668C>T, (p. Ser223Phe) en homocigosis. Esta variante no está presente en las bases de datos poblacionales (gnomAD sin frecuencia), ni ha sido descrita en la literatura en individuos afectados con mutaciones relacionadas con *CARMIL2*. Los padres reportaron posible consanguinidad en ancestros de 2 generaciones anteriores, siendo ambos de la misma ciudad, Loja.

Al realizarse la segregación genética familiar se vio homocigosis en el padre, la hermana, la paciente y heterocigosis en la madre (Imagen 13-B). El padre y la hermana de la paciente son asintomáticos, por lo que puede ser útil investigar otras posibles mutaciones en otros genes que pudieran contribuir al fenotipo de la paciente. En estos momentos la paciente tiene 17 años y está bajo vigilancia del departamento de enfermedades infecciosas, y en espera de un tratamiento adecuado.



**Imagen 13.** Secuencia del exón 8 de *CARMIL 2* de la paciente comparada con un control (A). Segregación genética familiar donde se muestra que padre y hermana de la paciente son homocigotos para la mutación y la madre es heterocigota (B).

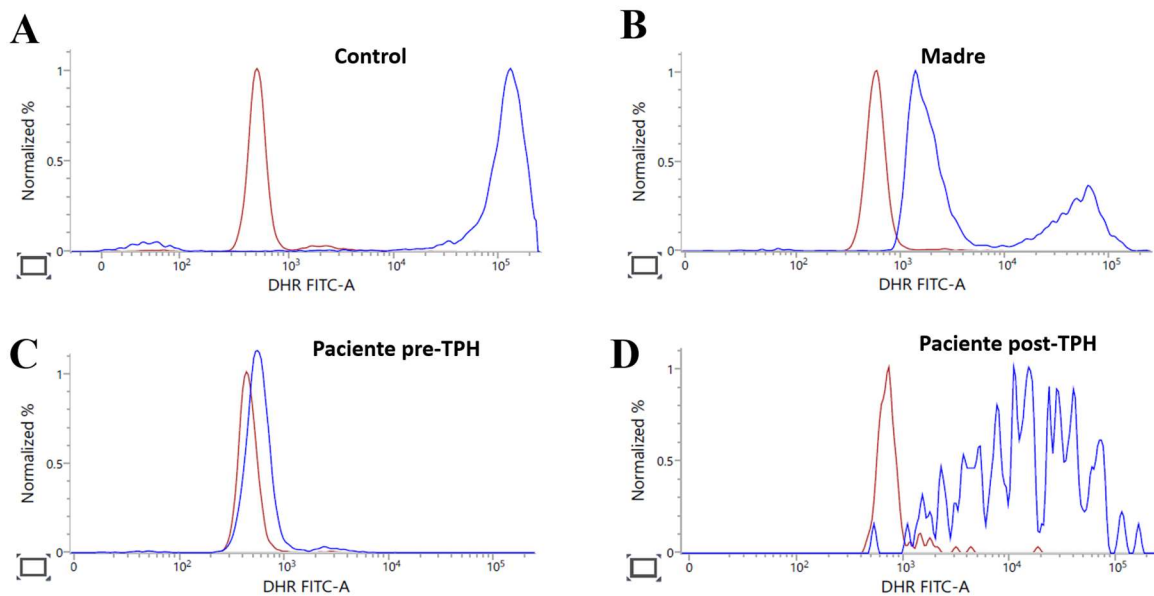
#### 4.8.6 Déficit de Adhesión Leucocitaria tipo 1 (P6)

**Paciente 6:** niño de 2 años, nacido en la provincia de Loja. Presentó antecedentes de onfalitis, caída de cordón umbilical tardía (28 días), absceso de muslo izquierdo por *E. coli* BLEE (*E. coli* productora de Betalactamasa de Espectro Extendido) que requirió 4 limpiezas quirúrgicas y ceftriaxona, vancomicina y meropenem. Sufrió una reacción leucemoide de hasta 106.000 leucocitos/m<sup>3</sup>, anemia moderada hipocrómica microcítica y trombocitosis reactiva debido al absceso. Posteriormente, cursó infección por *Candida* en heces y orina y fue tratado con fluconazol. El reporte de cultivo de punta del catéter mostró crecimiento de *Staphylococcus spp.*, y además se reportaron blastos en un extendido de sangre periférica. Posteriormente, ingresó en hospitalización de clínica de pediatría tras presentar 3 días de fiebre, diarrea, hiporexia y aftas orales. Se interconsultó a Inmunología clínica para valoración. Ante los antecedentes se decidió la realización de panel por NGS para IDP. Se halló una mutación en homocigosis en *ITGB2*: c.562c>t (p.Arg188\*). Las mutaciones de este gen están relacionadas con LAD-1 por lo que servicio de inmunología consideró como tratamiento específico el TPH. Se realizaron estudios de histocompatibilidad a la hermana mayor que resultó ser haploidéntica por lo que no fue considerada para donación. Los estudios de segregación genética en la familia mostraron que ambos padres y la hermana eran portadores de la mutación en *ITGB2*. Se inició el trámite de derivación internacional para TPH con donante no relacionado, procedimiento que no se realiza en Ecuador. El paciente fue aceptado para TPH mediante referencia internacional al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, gracias a la intermediación del Dr. Oscar de la Calle-Martín. El paciente ingresó por una neumonía grave y sepsis antes de poderse concretar su derivación. Lamentablemente, el paciente falleció a causa de un choque séptico.

#### 4.8.7 Enfermedad granulomatosa crónica por mutación en *CYBB* (P7)

**Paciente 7:** niño de 5 años nacido en la provincia de Manabí, con antecedentes de fisura velopalatal, enfermedad por reflujo gastroesofágico y estomatitis a repetición desde los 2 años. Sufrió múltiples hospitalizaciones donde destacaron dos ingresos en terapia intensiva pediátrica a los 3 años por shock séptico debido a *Salmonella no typhi* que se acompañó de púrpura en miembros inferiores. Posterior a ello, presentó giardiasis y absceso odontogénico con tratamientos ambulatorios. El estudio etiológico orientó el episodio como una colitis inespecífica compatible con enfermedad inflamatoria intestinal por lo que se inició tratamiento con corticoterapia. La recurrencia de episodios infecciosos, incluyendo dos ingresos en terapia intensiva pediátrica, el episodio compatible con enfermedad inflamatoria intestinal y el resultado de la biopsia intestinal, motivaron el estudio de IDP. El paciente también presentó hepatoesplenomegalia homogénea sin lesiones focales. En la colonoscopia y posterior biopsia intestinal se evidenció colitis crónica leve con focos de actividad y presencia de grupos de macrófagos pigmentados,

sugestivo de enfermedad granulomatosa crónica, aunque no se observan granulomas. Se clasificó el cuadro morfológico como no específico. Ante la gravedad de los síntomas, el paciente fue derivado internacionalmente al Hospital de La Santa Creu i Sant Pau en Barcelona para recibir tratamiento. Dentro del estudio inmunológico que se le realizó en dicho hospital, se evidenció una nula capacidad oxidativa de los fagocitos (Test de oxidación de la dihidrorodamina-DHR negativo) (Imagen 14). Paralelamente, también se le realizó la prueba genética por NGS para IDP y se encontró una mutación en el gen *CYBB*: c.252G>A en hemicigosis, que ya había sido descrito como patogénica(95). La segregación genética familiar confirmó a la madre del paciente como portadora, tal y como había evidenciado el test de oxidación de la dihidrorodamina. El TPH se realizó exitosamente y tal y como se muestra en la Imagen 12D, los neutrófilos del paciente ya presentan capacidad oxidativa.



**Imagen 14.** Test de capacidad oxidativa de los neutrófilos. Se muestra la capacidad oxidativa de los neutrófilos estimulados (azul) vs sin estimular (rojo). Todos los neutrófilos del control tienen conservada su capacidad oxidativa (A). La madre presenta dos poblaciones de neutrófilos tras la estimulación, una con capacidad oxidativa y otra sin, mostrando su estatus de portadora de la mutación (B). El paciente muestra una ausencia total de capacidad oxidativa antes del trasplante (C). En cambio, tras el trasplante recupera la capacidad oxidativa (D).

#### 4.8.8 Infección viral grave tras vacunación con mutación de *IFNRA1* (P8)

**Paciente 8:** niño de 1 año, nacido en la Provincia de Cotopaxi dentro de una comunidad indígena. Ingresó en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz con alza térmica significativa, choque séptico y deterioro progresivo del estado de conciencia, posterior a vacunación de triple vírica SRP (sarampión, parotiditis y rubeola, virus vivos atenuados). El paciente al momento del ingreso presentó pancitopenia severa,

inmunoglobulinas bajas y marcadores inflamatorios elevados. Debido al estado neurológico del paciente, se realizó punción lumbar y análisis de líquido cefalorraquídeo. En el resultado mediante RT-q PCR fue positivo para sarampión y parotiditis. El paciente fue ingresado en cuidados intensivos con deterioro del estado de conciencia y fue sedado para soporte ventilatorio invasivo. Se indicó inmunoglobulina intravenosa a dosis inmunomoduladora y se sospechó de IDP, por lo que se nos requirió la realización del panel NGS de IDP que mostró una mutación en el gen *IFNRA1*: c.789-2A>G, en homocigosis. Los padres no reportaron consanguinidad, aunque tampoco la negaron, siendo ellos de la misma región y comunidad indígena. La mutación no ha sido descrita anteriormente ni reportada en la literatura. Los algoritmos desarrollados para predecir el efecto de los cambios de secuencia en el empalme del ARN sugieren que esta variante puede alterar el sitio de empalme de consenso. Por ello, la evidencia actualmente disponible indica que la variante es patógena, pero se necesitan datos adicionales para demostrarlo de manera concluyente. Esto explica la susceptibilidad a la infección por virus vivos atenuados de la vacuna.

El paciente tuvo un deterioro progresivo de sus funciones de sistema nervioso central evidenciado por electroencefalografía e imagen. Lamentablemente, falleció luego de 2 meses de hospitalización. Los padres se negaron a la realización de estudios de segregación genética familiar a pesar de que la madre se encontraba embarazada por segunda vez.

#### **4.8.9 Candidiasis Mucocutánea Crónica debido a mutaciones GOF en *STAT1* (P9-P11)**

**Paciente 9:** niña de 8 años nacida en Quito que al año presentó 5 hospitalizaciones por infecciones respiratorias a repetición, con primera sospecha de fibrosis quística, la cual fue descartada. A los 6 años presentó muguet (Imagen 15) a repetición que se acompañó de gingivitis, adenopatías cervicales, estomatitis aftosa, abscesos, xerosis. Presentó cuadro de tuberculosis, por lo que fue sometida a tratamiento por 6 meses con buena adherencia. No presentó recidivas. Fue referida al Servicio de inmunología por sospecha de IDP. Se realizaron exámenes complementarios llamando la atención trombocitosis, VSG elevado y niveles elevados de IgG3 e IgA. Se decidió la realización del panel NGS para IDP, encontrándose la variante *STAT1* c.511G>A (p.Asp171Asn)(96,97). Una vez diagnosticada, se realizó la segregación genética familiar como se muestra en la imagen 16, donde observamos que la mutación es *de novo* en la paciente ya que no se encuentra presente en el resto de su familia.

**Paciente 10:** niña de 3 años, nacida en Cuenca que presentó desde los 4 meses de edad infecciones virales y bacterianas a repetición. A los 8 meses de edad presentó muguet grave acompañado de exantema generalizado, por lo que requirió hospitalización por 8 días y fue tratada con nistatina. A los 2 años presentó nuevo episodio de muguet y recibió tratamiento con fluconazol. A los 3 años presentó su tercer

episodio de muguet que se acompañó de picos febriles. Se refirió a nuestra consulta por sospecha de IDP. Se realizaron exámenes complementarios, llamando la atención una IgG ligeramente elevada para su edad. Se realizó endoscopia digestiva alta, descartándose candidiasis esofágica. Se decidió realizar el panel NGS para IDP encontrándose una mutación en heterocigosis en *STAT1* c.1154C>T (p.Thr385Met). La segregación genética familiar estableció que era una mutación *de novo* (Imagen 14). Este cambio de aminoácido se ha observado en individuos con candidiasis mucocutánea crónica autosómica dominante, incluidos varios individuos en los que se observó que la variante se presentaba *de novo* (98). Esta mutación ha sido asociada a una especial agresividad y mal pronóstico de la enfermedad(99).

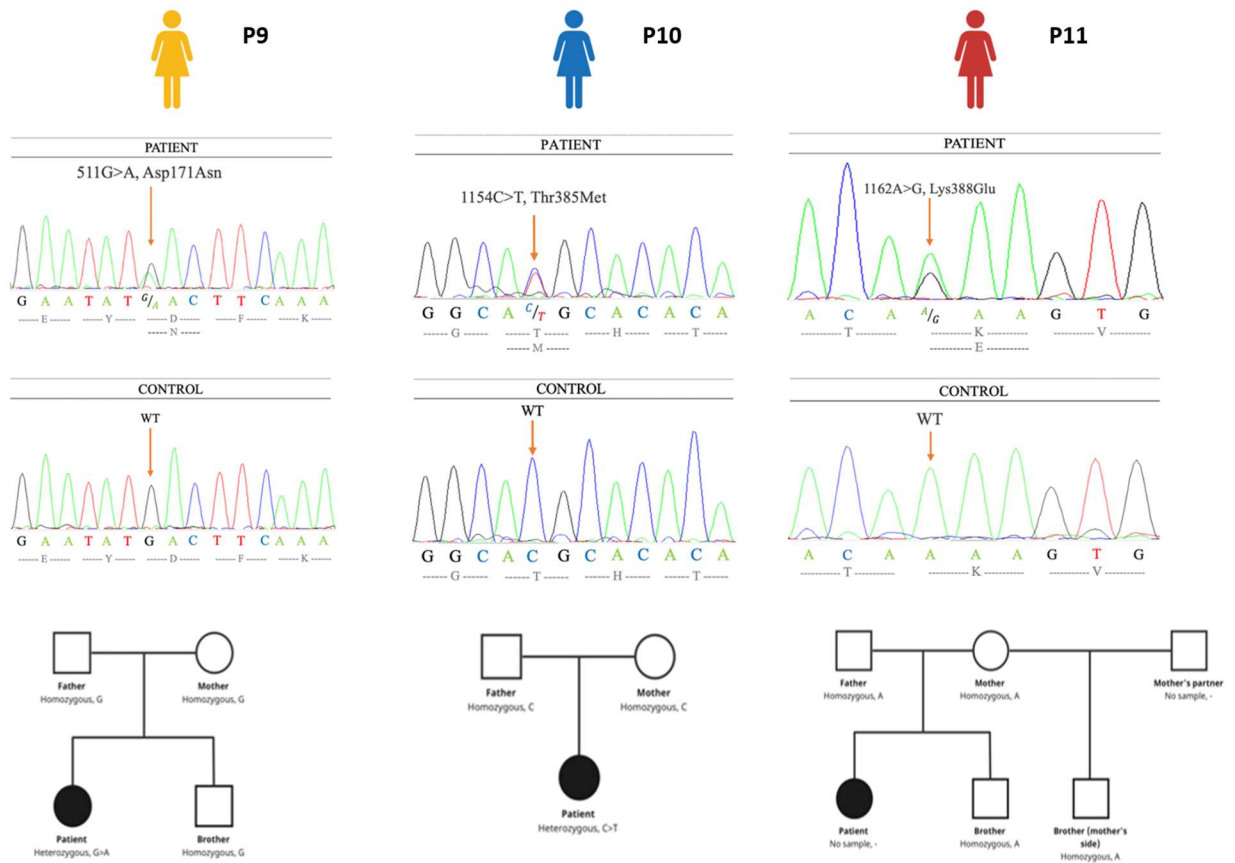
**Paciente 11:** niña de 5 años, nacida en Quito que presentó a los 12 meses candidiasis orofaríngea tratada con nistatina. A los 18 meses presentó neumonía y fue hospitalizada, y se identificó como agente etiológico el neumococo, por lo que requirió tratamiento antibiótico. A los 2 años presentó tos crónica que no cedió al tratamiento y se sospechó de asma alérgico. A los 3 años presentó edema palpebral, de aparición matutina por lo que se sospechó de angioedema hereditario. Fue hospitalizada por esofagitis candidiásica a los 5 años, y además presentó dermatitis perioral, candidiasis cutánea y se trató con 6 meses de fluconazol, lo que le provocó hepatitis tóxica, y entonces se sospechó de IDP. Fue referida a nuestra consulta donde se realizaron exámenes complementarios y se suspendió el fluconazol. Se realizó vigilancia de función hepática que mejoró tras la suspensión del tratamiento. La paciente presentaba trombocitosis y linfocitosis, niveles de IgG elevados para la edad. Se realizó panel de NGS IDP, encontrándose la variante *STAT1* c.1162A>G (p.Lys388Glu), en heterocigosis, la cual ha sido descrita como patogénica(100). Una vez diagnosticada se realizó la segregación genética familiar estableciéndose que era una mutación *de novo* (Imagen 14).

Actualmente las tres pacientes se encuentran con tratamiento profiláctico para infecciones fúngicas y bajo la vigilancia del servicio de Infectología Pediátrica, y se está considerando el uso de inhibidores de la Janus quinasa (JAK) en caso de ser necesario. Se monitorean periódicamente para valorar la posible afectación sistémica por el componente autoinflamatorio de la enfermedad.





**Imagen 15.** En esta imagen se muestran 2 de las pacientes, P9 y P11, y sus lesiones orales. Fotografías autorizados por los padres.



**Imagen 16.** Analisis de segregación genética familiar de las pacientes con Candidiasis Mucocutánea Crónica.

#### 4.8.10 Síndrome Periódico Asociado a Criopirinas - CAPS NOMID/CINCA (P12)

**Paciente 12:** niña de 5 meses de edad, nacida en Quito, que presentó desde el nacimiento fiebres a repetición, sin foco infeccioso aparente, con antecedente de encefalitis aséptica, artritis aséptica de cadera izquierda y placas eritematosas en la piel. Se realizó una reunión multidisciplinaria convocada por el servicio de Pediatría del HECAM, y se nos solicitó interconsulta. Se evidenciaron los siguientes hallazgos: artropatía episódica aguda inflamatoria en rodillas y tobillos con respuesta parcial a la terapia con corticoides, colchicina y AINEs, exantema urticariforme recurrente generalizado, retraso leve del desarrollo psicomotor con hipotonía leve, retraso en consecución de hitos motores y neuritis óptica con respuesta adecuada a terapia con corticoides (Imagen 17).

Posteriormente, se realizó el examen genético por NGS y el resultado fue una mutación en *NLRP3* c.1223T>C (p.Met408Thr) en heterocigosis. Esta variante no ha sido reportada en bases de datos genéticas, sin embargo, sí ha sido reportada en la literatura científica(101). La paciente está con tratamiento basado en colchicina y corticoides, bajo la supervisión de pediatría, ya que el sistema de salud ecuatoriano no cuenta en su arsenal terapéutico con inhibidores de la IL-1 $\beta$ , como anakinra o canakinumab. Los padres de la paciente realizaron una demanda de acción de protección por la vulneración al derecho constitucional a la salud de su hija, con sentencia favorable para la administración de anakinra, 12 meses después del diagnóstico. Actualmente, la paciente se encuentra a la espera de la compra de la medicación por la autoridad sanitaria nacional.



**Imagen 17.** Paciente al momento de la hospitalización. Se pueden observar características clínicas como frente prominente y facies típica (A), eritema generalizado (B) e inflamación de articulaciones de la rodilla, mantenimiento de posición antiálgica y falta de movimiento (C). Fotografías con autorización de los padres de la paciente.

## 5. DISCUSIÓN

En este trabajo de tesis doctoral se han abordado los desafíos en el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias (IDP) en Ecuador y se ha propuesto un sistema estructurado que ha sido implementado con éxito. Los resultados obtenidos muestran el impacto de esta estrategia para mejorar el diagnóstico de los pacientes con IDP en el país.

Ecuador se enfrentaba a varios desafíos en el diagnóstico de las IDP. Existía una falta de conciencia entre los profesionales de la salud acerca de estas enfermedades raras, lo que llevaba tanto a infradiagnóstico y también a diagnósticos erróneos. Asimismo, el país padecía una escasez de herramientas de diagnóstico especializadas y experticia en el país, lo que dificultaba el diagnóstico de IDP. Además, la falta de coordinación entre los diferentes proveedores de atención médica e instituciones conducía a una atención fragmentada y oportunidades perdidas por la carencia de diagnóstico temprano.

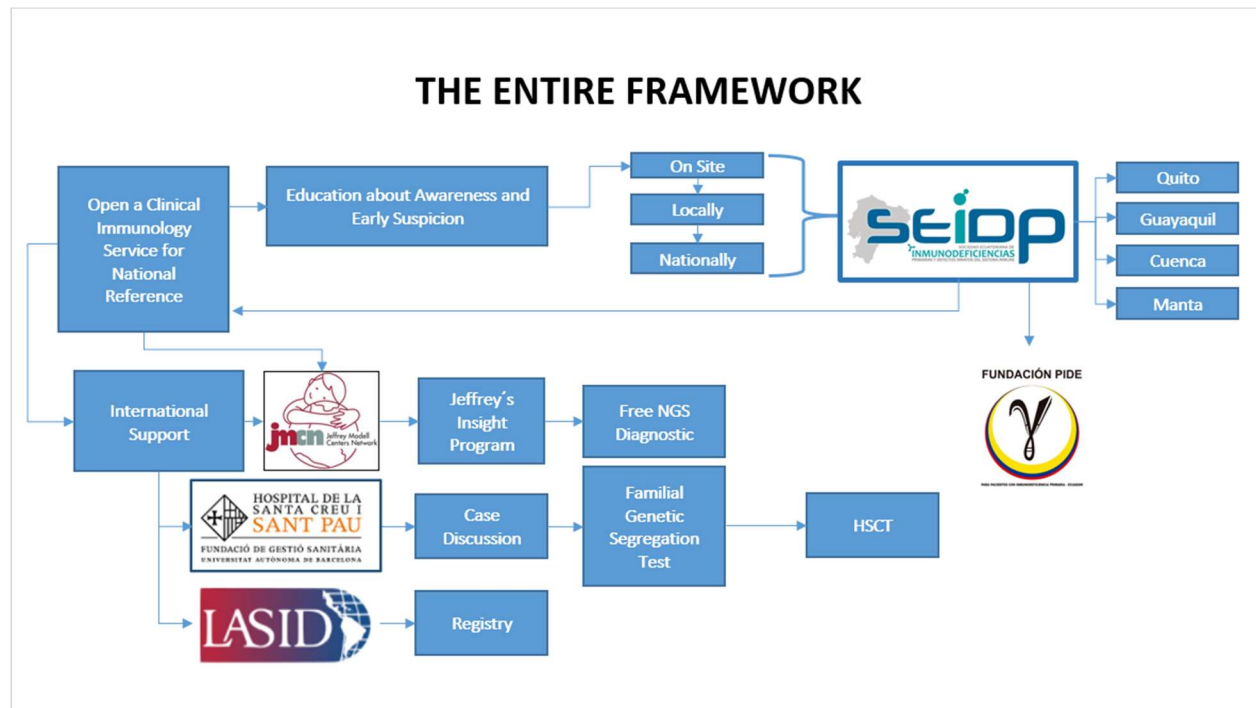
Para abordar estos desafíos, se propuso un sistema de diagnóstico estructurado que se ha implementado siguiendo el desarrollo de lo expuesto en esta tesis doctoral:

- En primer lugar, se creó un Servicio de Inmunología Clínica en el Hospital Carlos Andrade Marín, paralelamente se aumentó la conciencia entre los profesionales de la salud sobre los signos y síntomas de las IDP a través de programas de educación y capacitación, no sólo en el propio hospital, si no a nivel de todo el país, lo que supuso un reto mucho mayor.
- Paulatinamente, se ha mejorado la coordinación y comunicación entre los proveedores de atención médica, las organizaciones de pacientes y las instituciones, mediante la creación de la Sociedad Ecuatoriana de Inmunodeficiencias Primarias (SEIDP), lo que facilita diagnósticos y tratamientos más oportunos y precisos.
- Se han desarrollado y puesto en práctica protocolos de diagnóstico estandarizados para las IDP, incluyendo pruebas genéticas y ensayos inmunológicos, gracias al programa *Jeffrey's Insight*, y el apoyo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona.
- Asimismo, se ha establecido un registro nacional de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de IDP, gracias a la colaboración con *LASID Registry*, lo que está permitiendo hacer un seguimiento de la prevalencia de las enfermedades y contribuyendo a los esfuerzos de investigación (Imagen 18).

Los resultados de la implementación de este sistema son alentadores. En estos 4 años, la pandemia COVID-19 de por medio, se han identificado y estudiado numerosos pacientes con sospecha de IDP. En la

presente memoria se han seleccionado 22 pacientes con mutaciones en genes implicados en las IDP, abarcando prácticamente todos los grupos de la clasificación de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (PID-IUIS), a excepción de los Grupos 9 (Deficiencias de la médula ósea, que por lo general es diagnosticado y tratado por la especialidad de Hematología) (102–104) y 10 (Fenocopias de IDP). En este último debido a la dificultad de diagnóstico con una muestra genética única de mucosa oral, ya que por definición se deben obtener varias muestras de diferentes tipos de tejidos para confirmar mutaciones somáticas y mosaicismos o títulos de anticuerpos anti-citoquinas(105).

Además, se han descubierto nuevas mutaciones para diversas enfermedades concretas, lo que amplía el conocimiento sobre la diversidad genética de las IDP en general y en particular en la población ecuatoriana. Cabe destacar el éxito en la realización de un trasplante de médula ósea en el **paciente 7** con Enfermedad Granulomatosa Crónica ligada al sexo y derivado al Hospital de *Sant Pau* de Barcelona, lo que ofrece una esperanza de curación para estos niños. Sin embargo, es lamentable que algunos pacientes hayan fallecido antes de recibir el tratamiento adecuado, lo que resalta la necesidad de una atención médica oportuna y acceso a terapias especializadas.



**Imagen 18.** Esquema del Sistema Nacional de Diagnóstico de IDP Ecuador, con el apoyo Internacional de JMF y el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

En cuanto a la implementación de un esquema de atención estructurado para un país o sistema de salud existen herramientas como la desarrollada por IPOPI. Esta herramienta de salud pública se basa en 6 principios básicos para la atención de IDP:

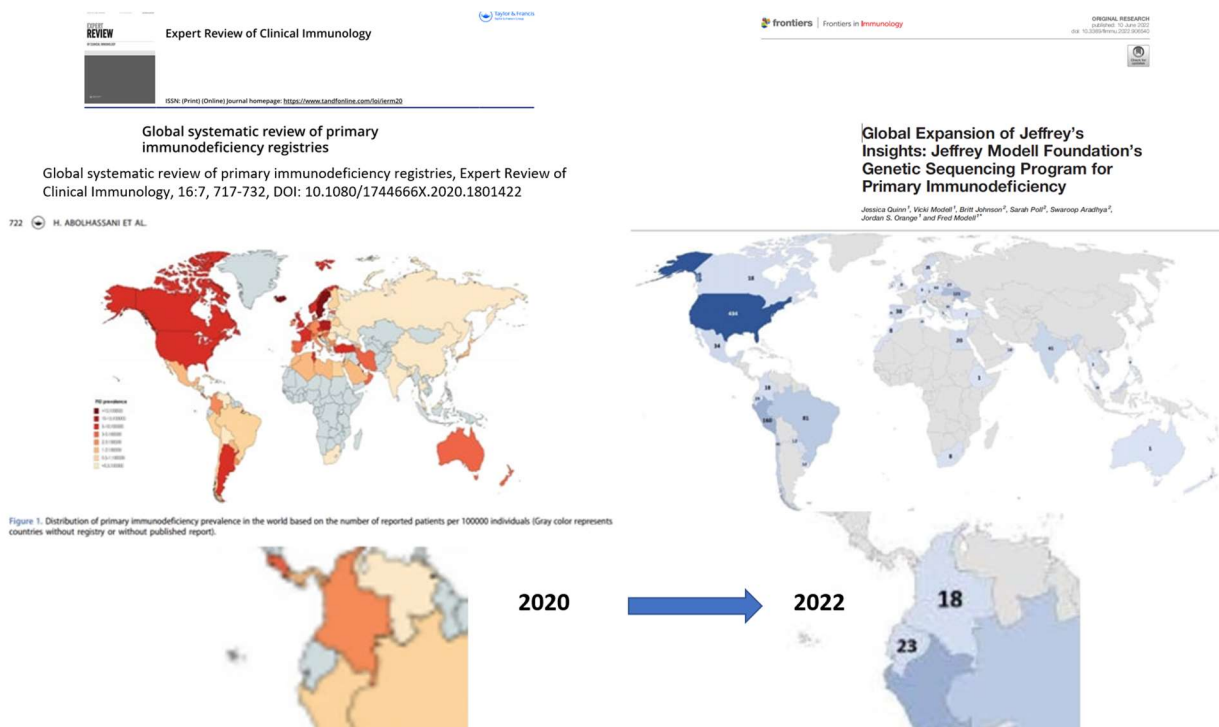
- 1) Disponibilidad de diagnóstico: Todos los países deben tener la capacidad de diagnosticar las IDP de manera efectiva y oportuna.
- 2) Disponibilidad de tratamiento: Todos los países deben contar con acceso a tratamientos adecuados para las IDP.
- 3) Cobertura universal de salud: Todos los países deben garantizar la cobertura de salud universal para las personas con IDP.
- 4) Centros especializados nacionales: Todos los países deben contar con centros especializados que brinden atención integral a las personas con IDP.
- 5) Organizaciones nacionales de pacientes: Todos los países deben tener organizaciones de pacientes que representen los intereses de las personas con IDP y aboguen por sus necesidades.
- 6) Registros nacionales: Todos los países deben establecer registros nacionales de IDP para recopilar datos y promover la investigación y la mejora de la atención.

La implementación de estos Principios de Atención para IDP avanza a nivel global, aunque persisten discrepancias entre países y regiones. Los desafíos principales aún son notables en los datos, con una población de pacientes subdiagnosticados en gran medida y un acceso deficiente al tratamiento adecuado que representa obstáculos reales para una calidad de vida adecuada para las personas con IDP(12,29). La Cobertura Universal de Salud sigue siendo un desafío en muchas partes del mundo, ya que los tratamientos pueden estar disponibles, pero aún no son asequibles. Muchos países tienen acceso a atención especializada para IDP en algunos centros, pero la coordinación en una red única aún no se considera con frecuencia. Además, en los países sin acceso a la transición de la atención en las diferentes etapas de la vida, los pacientes con IDP corren el riesgo de sufrir problemas de salud y posibles comorbilidades al pasar de la infancia a la edad adulta(29). Un ejemplo de ello en América Latina es el caso de México donde el tratamiento de terapia de reemplazo de inmunoglobulina solo se garantiza los niños de hasta 5 años. Esto demuestra que es esencial una mayor colaboración entre los actores involucrados en las IDP para implementar los principios y mejorar la calidad de vida de los pacientes en todos los países(29).

El *PID Life Index* (<https://pidlifeindex.ipopi.org/#/en/countries>) elaborado por IPOPI refleja la calidad de la atención a los pacientes con IDP en los diferentes países del mundo. Los objetivos generales del Índice son: 1) apoyar a los pacientes, los defensores de los pacientes y los profesionales de la salud en sus esfuerzos de promoción para mejorar la atención de IDP en un país o región determinado, 2) ayudar a comprender la situación actual de los pacientes con IDP y sus profesionales de la salud o científicos en un país específico, 3) fomentar una cooperación fructífera entre todas las partes interesadas que, cada una en su campo, contribuyen al mejor estatus posible para los pacientes con IDP en un país: organizaciones de pacientes, profesionales de la salud, reguladores y autoridades sanitarias, industria, expertos en economía de la salud. De acuerdo con estos principios, este trabajo propuso un sistema nacional y estructurado para la atención de IDP en Ecuador, como se muestra en la Imagen 18. La valoración de Ecuador de cumplimiento de acuerdo con *PID Life Index* es de 23%, ocupando la posición número 61 en el ranking mundial en el cumplimiento de los pilares de atención. El país con un mayor índice es el Reino Unido (93%) seguido muy de cerca de Alemania (92%). España se sitúa en la 16ª posición con un 67% (12). Si este índice hubiera existido antes de la realización de este trabajo de tesis doctoral, la valoración de Ecuador hubiera sido aún menor. Gracias al trabajo desarrollado a lo largo de esta tesis se han logrado avances en cuanto al diagnóstico (que se valora en un 10%), pero también en cuanto a la organización de los pacientes que es el pilar mejor valorado (74%). La Fundación PIDE (Pacientes de Inmunodeficiencias Primarias Ecuador. [www.fundacionpide.org.ec](http://www.fundacionpide.org.ec)) es una organización sin fines de lucro y el principal defensor de las personas que padecen IDP y enfermedades autoinmunes en Ecuador. PIDE trabaja en colaboración con pacientes, familiares, médicos, entes reguladores nacionales, organizaciones nacionales de enfermedades raras, organizaciones internacionales, la industria y otras partes interesadas relevantes. Los tratamientos y la cobertura universal están poco valorados según el *PID Life Index* (33% y 21%, respectivamente). Sin embargo y, desafortunadamente, en el momento de la realización de dicha valoración (última actualización: julio desde 2023) no se reflejó la existencia los centros especializados ni el registro de pacientes conseguidos a través del sistema que a lo largo de la realización de esta tesis doctoral se han implementado. Con todo ello, quizás la puntuación sería algo mayor. En primera instancia el HECAM era el único centro especializado, pero en la actualidad ya hay 4 centros más que son reconocidos como centros especializados según IPOPI. En cuanto los registros, si bien es cierto que actualmente no existe registro nacional, los pacientes ecuatorianos forman parte de los registros de LASID. Hasta septiembre de 2023, el país contaba con 88 pacientes registrados en LASID(106).

Para poder cumplir con el objetivo de diagnosticar IDP en Ecuador, se tuvo que recurrir a la asistencia internacional de *Jeffrey Modell Foundation* (JMF). Ecuador fue incluido en el programa piloto de *Jeffrey's*

*Insight* en agosto de 2019, para gestionar el apoyo tecnológico necesario para la realización de diagnóstico mediante NGS. Dentro de este programa piloto, se evaluaron los primeros 7 pacientes ecuatorianos con un panel de 207 genes, aunque lamentablemente en aquellos pacientes no se obtuvo diagnóstico genético. Esto condujo a emplear criterios selectivos más estrictos a partir de este momento y se pudo participar en el programa definitivo. Los resultados de Ecuador desde septiembre de 2019 hasta julio de 2022 muestran que se evaluaron 58 pacientes: 33 mujeres (58%) y 25 hombres (42%), con una edad promedio al momento del informe de 10,7 años, y un rango de 0 a 53 años. Sin embargo, la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio tenían entre 0 y 12 años. Estos datos fueron incluyéndose en los sucesivos reports de la JMF (Imagen 19).



**Imagen 19.** Comparación entre los reportes globales de 2020 que se trata de una revisión sistemática de los registros de pacientes y 2022 de los pacientes que participaron en el programa de expansión global *Jeffrey's Insight*(5,14).

De manera global se informaron 328 variantes genéticas; 22 de ellas (7%) fueron clasificadas como patogénicas, por lo tanto, se consideraron mutaciones, 4 (1,2%) como probablemente patogénicas, 3 (0,9%) como de riesgo incrementado y 298 como variantes de significado incierto (VUS). Esto a pesar de

las limitaciones diagnósticas y técnicas del país, principalmente seleccionando a los pacientes por sus criterios clínicos ya que no contábamos con el apoyo de pruebas descritas en las 4 etapas de la valoración de laboratorio en pacientes con sospecha de IDP propuestas por *Jeffrey Modell Foundation*(51) La mayoría de las pruebas de la etapa 2 a la 4 no están aún disponibles en el país (Tabla 2), lo que significó en la mayoría de casos saltar de la primera etapa al diagnóstico genético. En conclusión y a pesar de los inconvenientes, la efectividad diagnóstica fue de 22 pacientes diagnosticados de 58 evaluados (38%), una efectividad muy superior a la alcanzada globalmente por el programa piloto (21%) y de la de su expansión global (20%) del programa *Jeffrey's Insight* (14) o incluso de una revisión sistemática realizada en 2019 sobre el rendimiento de NGS en el diagnóstico de IDP realizada a pacientes que ya contaban con diagnóstico clínico de IDP (25%)(56). Cuando comparamos el rendimiento de la prueba de NGS de acuerdo con las regiones abarcadas por el programa *Jeffrey's Insight*; Asia (36%), Oriente Medio y África (30%), América Latina (26%), Europa (14%), Estados Unidos y Canadá (11%) el rendimiento de este trabajo continúa siendo superior. Estas variaciones no parecen estar relacionadas con el número de pacientes observado en cada región; Asia (n=137), Oriente Medio y África (n=108), América Latina (n=403), Europa (n=281), Estados Unidos y Canadá (n=400), sino que demuestran la importancia de la NGS en regiones donde existe dificultad para el diagnóstico(14). La selección de pacientes que se reflejan en el reporte de la expansión global del programa *Jeffrey's Insight* está basado en el criterio de expertos en la selección de pacientes. En este trabajo la selección de pacientes participantes se realizó en primera instancia mediante las 10 señales de alarma de la *Jeffrey Modell Foundation* (pacientes que cumplían 2 o más). Posteriormente los pacientes fueron sometidos a una valoración clínica exhaustiva y diagnóstico diferencial en la consulta de inmunología clínica. En un estudio realizado en 2022 se determinó que el punto de corte para la puntuación JMF en términos de IDP e inmunodeficiencias secundarias era 1,5 (valorándose cada uno de los 10 signos de alarma como +1 cuando estaba presente), con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 93,5%(26).

Los 58 pacientes evaluados tenían 2 o más signos de alarma de JMF, además de haberse descartado en lo posible otros diagnósticos. Sin embargo, debe destacarse que a pesar de que 22 (38%) obtuvieron un diagnóstico genético positivo, del resto de pacientes, 1 (2%) obtuvo resultado totalmente negativo para mutaciones relacionadas con IDP, 11 (19%) fueron portadores de al menos una mutación considerada patogénica, probablemente patogénica o de riesgo incrementado, y 24 (40%) tuvieron resultados inciertos (VUS). Al comparar los resultados con el reporte de la expansión global del programa *Jeffrey's Insight*, los casos de diagnóstico genético fue 20%, los resultados negativos coinciden con los nuestros (aproximadamente 2%), se obtuvieron un 15% de portadores y un 63% de resultado incierto. La diferencia



de 22% entre los resultados catalogados como inciertos se debe a que pueden ser reclasificados, con el tiempo y la investigación de estas variantes, y ello podría explicar la diferencia entre los resultados respecto a la efectividad diagnóstica de este trabajo y los resultados globales del programa.

Como se ha venido mencionando, el diagnóstico de IDP en Ecuador se basa principalmente en el apoyo internacional de la *Jeffrey Modell Foundation*, su red de centros y el programa *Jeffrey's Insight*. Sin embargo, hay diagnósticos de IDP que no necesitan de un estudio genético para establecerse. Por ejemplo, en el caso de los pacientes de SCID podría hacerse diagnóstico neonatal mediante el uso del tamizaje basado en TRECS (*T-cell receptor excision circles*, por sus siglas en inglés) y posteriormente, y ya en periodo clínico mediante una sencilla citometría de flujo que demostraría ausencia de linfocitos T(107–111). De hecho, y en el caso concreto de la **paciente 1**, al tratarse de una mutación fundadora en el gen CD3 Delta (CD3D), que se ha encontrado en varias familias no relacionadas, originarias de la provincia de Manabí(93), se debería implementar un programa piloto de este tipo de tamizaje neonatal en este territorio (37).

Como se ha comentado anteriormente, la citometría de flujo, que está ampliamente extendida en Ecuador para el diagnóstico de enfermedades hemato-oncológicas, es una herramienta básica para la caracterización inmunofenotípica de trastornos causados por mutaciones relacionadas con SCID [Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral: En la presente Tesis representada por la mutación en *CD3D*: c.274+5G>A] o CID [Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas: WAS: c.176del (p.Pro59Leufs\*17)]. También sería determinante en otras IDP como el XLA [Deficiencias predominantes de anticuerpos: BTK: c.176del (p.Pro59Leufs\*17); BTK: c.216 220delins15 (p.Pro73Leufs\*15), BTK: c.1931T>C (p.Phe644Ser)], LAD [Defectos congénitos de los fagocitos: *ITGB2*: c.562C>T (p.Arg188\*)] y muchas otras IDP [Defectos en la inmunidad intrínseca e innata: STAT1: c.511G>A (p.Asp171Asn), STAT1: c.1154C>T (p.Thr385Met), STAT1: c.1162A>G p.Lys388Glu)]. Una de nuestras limitaciones durante el tiempo de realización de este trabajo, fue la dificultad para la puesta a punto del panel PIDOT (*Primary Immunodeficiency Orientation Tube*) de *Euroflow* en el área de citometría de flujo del HCAM, debido a diversas dificultades. PIDOT, así como otras aproximaciones basada en la citometría de flujo, han demostrado ser una herramienta para el apoyo diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, especialmente aquellas deficiencias con afectación cuantitativa de células linfoides con una especificidad y sensibilidad de 86% y 82% respectivamente(52).

Otro ejemplo es la prueba de dihidrorodamina (antiguo NBT) que es un examen de bajo costo para la valoración del estallido respiratorio y por tanto para el diagnóstico de CGD [Defectos congénitos de los

fagocitos: *CYBB*: c.252G>A (p.Ala84=)] (21). Esta es una técnica fácil de implementar, pero por el momento no está disponible en Ecuador. En esta tesis demostramos con un caso con diagnóstico y tratamiento exitosos descrito como **paciente 7**, que ha sido trasplantado con buena evolución, demostrando que estos casos existen en el país, y que sería de importancia contar con una prueba como la mencionada. Otras pruebas específicas como los niveles séricos de citoquinas podrían ser necesarios para otras inmunodeficiencias [Defectos en la inmunidad intrínseca e innata: *IFNAR1*: c.789-2A>G; Enfermedades autoinflamatorias: *MEFV*: c.2082G>A (p.Met694Ile), *NLRP3*: c.1223T>C (p.Met408Thr)] o niveles séricos de proteínas de la cascada de complemento como C3, C4 y C1 inhibidor [Deficiencias del complemento: *SERPING1*: c.685+2T>G.].

En cuanto a la disponibilidad de tratamiento y tomando en cuenta que la constitución de la República del Ecuador considera a la salud como un derecho, es el estado ecuatoriano el responsable de proveer los medicamentos para este tipo de patologías, consideradas raras. Por desgracia, muchos de dichos medicamentos aún no se encuentran al alcance de los pacientes ya que las indicaciones para las que están aprobados dentro del cuadro nacional de medicamentos básicos son diferentes, o porque no constan en el mismo(112). De los 22 pacientes diagnosticados 10 (45%) continúa a la espera de tratamiento, 5 (23%) fallecieron antes de poder ser tratados, 2 (9%) se encuentran en observación y 4 (18%) se encuentran en tratamiento y tan solo 1 (5%) tuvo un tratamiento curativo como TPH. En este momento, contamos con inmunoglobulina humana de administración parenteral intravenosa, como la única indicada para IDP por déficit de producción de anticuerpos.

Lamentablemente el abastecimiento de la inmunoglobulina tiene importante margen de mejora. Por ejemplo, la disponibilidad del uso de inmunoglobulinas depende del abastecimiento de las farmacias hospitalarias y de una planificación de acuerdo con gasto del año anterior, por lo que muchos de los nuevos diagnósticos pueden quedar desabastecidos al acabarse el stock. Además, solo se encuentran en hospitales de tercer nivel, en las ciudades principales, por lo que los pacientes de comunidades lejanas deben viajar varias horas, incluso días para poder recibir la infusión. Un caso lamentable fue el del fallecimiento del **paciente 3** con diagnóstico de XLA, quien no pudo recibir su dosis de inmunoglobulina, por falta de abastecimiento de la farmacia hospitalaria, con la consecuente infección que le costó la vida. Él pertenecía a una comunidad indígena de la Amazonía, muy alejada de Quito. Lamentablemente, una vez fallecido el paciente, se perdió contacto con los progenitores y no se pudieron hacer pruebas de segregación genética familiar.

Una alternativa posible es contar con inmunoglobulina de administración subcutánea, donde se prepara al paciente o a sus familiares para la autoadministración semanal, abasteciéndolos para varias semanas, disminuyendo así la frecuencia de los viajes lejos de su comunidad, y considerando su uso exclusivamente para los pacientes con IDP.

En los casos donde se requieren otro tipo de inmunomoduladores y/o inmunosupresores, estos están en trámite de aprobación para ser utilizados. En la actualidad, se están desarrollando programas nacionales para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en varios hospitales de Ecuador, principalmente enfocados en enfermedades hemato-oncológicas. Afortunadamente, se ha contado con el apoyo del Hospital de i Sant Pau para el TPH en el caso del **paciente 7** con diagnóstico de CGD y otros casos en curso.

Actualmente el **paciente 2** que presenta mutación en WAS, se encuentra recibiendo terapia de reemplazo de inmunoglobulinas a la espera de un TPH de su hermano HLA idéntico en el hospital de SOLCA en la ciudad de Guayaquil. En este hospital se realizan TPH autólogo y de donante relacionado para enfermedades hemato-oncológicas, y va a ser el primer procedimiento en un paciente con IDP. Al momento de la redacción de esta memoria el **paciente 2** lleva 20 meses desde el diagnóstico a la espera del procedimiento, lo que disminuye la posibilidad de un desenlace óptimo(67).

En el caso del **paciente 6** con diagnóstico de LAD1, se realizó el trámite de derivación internacional para TPH en el Hospital de Sant Pau. Se realizó la aprobación por parte del IESS de Ecuador para correr con los gastos de traslado, estadía del paciente y uno de sus padres además de todo el tratamiento. El trámite y los escasos recursos de la familia para realizar cuestiones consulares demoraron demasiado. Lamentablemente el paciente falleció en Ecuador sin poder beneficiarse del TPH ya autorizado. Esto pone sobre la mesa la cuestión de la optimización de procedimientos administrativos en este tipo de casos donde el tiempo repercute en los posibles resultados.

A continuación, se discuten los casos seleccionados en los que se alcanzó un Diagnóstico Genético fiable:

**CD3D: c.274+5G>A: (Paciente 1)** Esta mutación específica es una variante genética localizada en intrón 2 del gen que codifica la cadena Delta del CD3 (CD3D). El gen CD3D codifica la cadena delta del complejo proteico TCR/CD3, que está implicado en la conformación del receptor de células T. La notación "c.274+5G>A" describe un cambio en la secuencia de ADN en la posición Intrónica +5 con respecto al nucleótido 274 (exón 2) del gen CD3D. En este caso, un nucleótido de guanina (G) se reemplaza por un nucleótido de adenina (A). Ha sido descrito como una mutación fundadora encontrada en pacientes de más de 7 familias no relacionadas procedentes de la provincia de Manabí en Ecuador. Esta misma

mutación fue buscada en otras poblaciones sin resultado y se considera que apareció en esta población hace unos 700-800 años (92,113).

**WAS: c.176del (p.Pro59Leufs\*17): (Paciente 2)** Esta mutación produce una forma truncada de la proteína WASP lo que imposibilita completamente su función. De modo coherente fue considerada como patogénica por diversos predictores en ClinVar: 1360224 y en MedGen UID: 21921. Al ser el primer caso descrito no cuenta con frecuencia en los exomas, y fue clasificada en 11 de 11 algoritmos predictores de patogenicidad como una variante Patogénica como una *frameshift variant* (94). El cuadro clínico es compatible con un síndrome de Wiskott-Aldrich, ya que presenta la clínica típica del mismo(45,114–119), incluyendo el eccema cutáneo, la trombocitopenia con plaquetas pequeñas y las infecciones de repetición entre otras características típicas. De momento el paciente se encuentra a la espera de trasplante de progenitores hematopoyéticos de su hermano sano y HLA compatible.

**BTK: c.216\_220delins15(p.Pro73Leufs\*15): (Paciente 3)** Representa una variante genética o mutación en el gen de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton. Desglosemos la notación para entender su significado: "c.216\_220delins15" describe el cambio específico en la secuencia de ADN. Esto es lo que significa cada parte: "C." denota que la notación se relaciona con la secuencia de codificación del gen, del cDNA. "216\_220" indica el rango de posición de la mutación dentro de la secuencia codificante del gen. En este caso, se refiere a las posiciones de nucleótidos 216 a 220. "delins15" sugiere que hay una eliminación e inserción de material genético en esta posición. Específicamente, una inserción de 15 nucleótidos reemplaza los nucleótidos eliminados. "(p.Pro73Leufs\*15)" representa el impacto de la mutación a nivel de proteína. Esto es lo que significa cada parte: "p." indica que la notación está en relación con la secuencia de la proteína. "Pro73Leu" significa la sustitución del aminoácido prolina (Pro) en la posición 73 por leucina (Leu). "fs15" denota una mutación de cambio de marco, donde la inserción interrumpe el marco de lectura del gen. Esto da como resultado un codón de terminación prematuro que aparece 15 aminoácidos más tarde del sitio de mutación. La notación dada describe una mutación en el gen BTK, específicamente una deleción de nucleótidos en las posiciones 216 a 220, lo que resulta en una mutación de cambio de marco a nivel de proteína con un codón de parada prematuro. Aunque no existen publicaciones respecto a esta mutación específica, este tipo de cambio de terminación prematura se sabe afecta la función de la proteína BTK, lo que implica la clínica del paciente(120). Por esta razón se considera patogénica. Esta variante no cuenta con un registro en *ClinVar*, o registros en bases de datos genéticas, exomas o genomas. Lamentablemente no se pudo realizar más estudios, como segregación genética familiar ya que se perdió contacto con los padres y hermanos del paciente tras su fallecimiento.

**BTK:c.1135C>T (p.Gln379\*):** Este cambio de secuencia crea una señal de parada prematura de la traducción (p.Gln379\*) en el gen BTK. Se espera que dé como resultado un producto proteico ausente o alterado. Esta variante no está presente en las bases de datos de población (gnomAD sin frecuencia). Esta señal de parada traslacional prematura se ha observado en individuos con agammaglobulinemia (121). Por estos motivos, esta variante ha sido clasificada como Patógena. Esta variante fue reportada por Invitae a *ClinVar* (ID: 2138650) a partir del resultado del paciente reportado en este estudio (Feb 07, 2023). Además, es catalogada como patogénica en 12 de 16 algoritmos predictores *in-silico*.

**BTK: c.1931T>C (p.Phe644Ser):** Este cambio de secuencia reemplaza la fenilalanina con serina en el codón 644 de la proteína BTK (p.Phe644Ser). El residuo de fenilalanina está altamente conservado y existe una gran diferencia fisicoquímica entre la fenilalanina y la serina. Esta variante no está presente en las bases de datos de población (ExAC sin frecuencia). Este cambio de sentido erróneo se ha observado en personas con agammaglobulinemia recesiva ligada al cromosoma X (122). También se ha observado que está relacionado con individuos que padecen XLA. El modelado avanzado de la secuencia de proteínas y las propiedades biofísicas (como información estructural, funcional y espacial, conservación de aminoácidos, variación fisicoquímica, movilidad de residuos y estabilidad termodinámica) realizado en *Invitae* indica que se espera que esta variante sin sentido altera la función de la proteína BTK. *Invitae* fue quien reportó esta mutación por primera vez en *ClinVar* (ID:1358012) a partir del resultado del paciente examinado en este trabajo (Mar 28, 2022). Además, es clasificada como patogénica en 14 de 16 algoritmos de predicción *in-silico*. Por estos motivos, esta variante ha sido clasificada como Patógena.

**PRF1: c.1528T>C (p.Cys510Arg): (Paciente 4)** La Linfocitosis Hemofagocítica Familiar-2 (FHL2) es un trastorno autosómico recesivo de desregulación inmune que comienza en la infancia. Clínicamente se caracteriza por fiebre, edema, hepatoesplenomegalia y disfunción hepática. Son frecuentes el deterioro neurológico, las convulsiones y la ataxia. Los estudios de laboratorio muestran pancitopenia, anomalías de la coagulación, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia. Hay una mayor producción de citocinas, como el interferón gamma y el TNF-alfa, por hiperactivación y proliferación de células T y macrófagos. La actividad de las células T citotóxicas y las células NK está reducida, lo que es compatible con un defecto en la citotoxicidad celular. La médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado muestran características de hemofagocitosis, lo que coincide con la clínica del paciente al que hacemos referencia en este trabajo. La quimioterapia y/o la terapia inmunosupresora pueden dar lugar a una remisión sintomática, pero el trastorno es mortal sin un trasplante de médula ósea(123), desafortunadamente la terapia no pudo ser instaurada en el paciente y falleció debido a sus complicaciones. La mutación

encontrada en el paciente es clasificada como patogénica en 15 de 15 algoritmos de predicción *in-silico*. Además, cuenta con una entrada en *ClinVar* (ID: 1029053). Al momento de la escritura de esta memoria no existen artículos científicos relacionados a la mutación encontrada, y no se encuentra frecuencia en bases de datos genéticas. No se pudo realizar segregación genética familiar debido a que después del fallecimiento del paciente se perdió contacto con los padres.

**BACH2:c.452G>A (p.Arg151His):** BACH2 es un factor de transcripción esencial para los linfocitos T y B. Las variantes de un solo nucleótido en el locus BACH2 se asocian con múltiples enfermedades autoinmunes, pero no se han identificado previamente mutaciones de BACH2 que causen inmunodeficiencia primaria monogénica mendeliana. Se ha descrito un síndrome de inmunodeficiencia y autoinmunidad relacionada con BACH2 (BRIDA) resultante de la haploinsuficiencia de BACH2 (124). Los pacientes presentan defectos de maduración de los linfocitos, lo que provocaba déficit de producción de inmunoglobulinas e inflamación intestinal, lo que coincide con la clínica de la paciente. Este cambio de secuencia reemplaza la arginina, que es básica y polar, por histidina, que es básica y polar, en el codón 151 de la proteína BACH2 (p.Arg151His). Esta variante está presente en las bases de datos de población (gnomAD 0,007%). Esta variante no se ha informado en la literatura en personas afectadas con afecciones relacionadas con BACH2. Existe una entrada en *ClinVar* (ID: 1524540) para esta variante. El modelado avanzado de la secuencia de proteínas y las propiedades biofísicas (como información estructural, funcional y espacial, conservación de aminoácidos, variación fisicoquímica, movilidad de residuos y estabilidad termodinámica) realizado en *InVitaE* indica que no se espera que esta variante sin sentido altere la función de la proteína BACH2 y la ha clasificado como variante de significado incierto. Lamentablemente la paciente falleció debido a las complicaciones posiblemente relacionadas a esta condición. Los padres decidieron no colaborar con la investigación de segregación genética familiar.

**CARMIL2: c.668C>T (p.Ser223Phe): (Paciente 5)** CARMIL2 es una proteína crítica de señalización de CD28 a CARD11 y PKC- $\theta$  en células T humanas. Las mutaciones conocidas actúan como un trastorno autosómico recesivo clínicamente caracterizado por infecciones virales, bacterianas, fúngicas y micobacterianas recurrentes. Algunos pacientes también desarrollan trastornos linfoproliferativos por EBV y otras neoplasias malignas. En 2022, una revisión sistemática reportó 2 de 89 casos con variantes del gen CARMIL2 que presentaron susceptibilidad a la infección por micobacterias(125). La mutación específica no cuenta con publicaciones previas, y su único registro en *ClinVar* (ID: 1475123), derivado del resultado de esta paciente. Su frecuencia en bases de datos genéticas ha sido clasificada como insignificante. La misma presenta un residuo original altamente conservado en todos los vertebrados, por lo que en un

inicio fue de sospecha de nuestro equipo para ser la causante de la clínica de la paciente. Sin embargo, la mutación se encuentra en homocigosis en el padre y la hermana de la paciente, además de en heterocigosis en la madre. El padre y la hermana de la paciente no presentan clínica, por lo que al momento nos encontramos analizando otros posibles candidatos dentro de las mutaciones reportadas en la paciente como NFkB1 e IGLL1. Nuevos estudios son necesarios para poder comprobar el potencial deletéreo de las mutaciones en la clínica presentada por la paciente.

**ITGB2: c.562C>T (p.Arg188\*): (Paciente 6)** La deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 (LAD-1) es un trastorno autosómico recesivo de la función de los neutrófilos y tiene una prevalencia de 1 en 100.000 nacidos vivos. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen de la integrina Beta2 (ITGB2) en el cromosoma 21q22.3. El gen contiene la secuencia la proteína de superficie leucocitaria CD18. En LAD-1, los leucocitos no se adhieren y migran a sitios extravasculares de inflamación. Un retraso en el desprendimiento natural del cordón umbilical suele ser el primer síntoma del trastorno, lo que coincide con la historia del paciente (21 días). Los pacientes suelen sufrir infecciones potencialmente mortales y requieren un trasplante de médula ósea. La mutación expresada por el paciente crea una señal de parada de la traducción prematura (p.Arg188\*) en el gen ITGB2. Esto se traduce en un producto proteico ausente o alterado. Se sabe que las variantes de pérdida de función en ITGB2 son patógenas (126). Esta variante está presente en las bases de datos de población (gnomAD 0,01%). Esta señal de parada traslacional prematura se ha observado en individuos con deficiencia de adhesión de leucocitos (126). Existe una entrada en *ClinVar* (ID: 636972) para esta mutación y ha sido clasificada como Patogénica. Cabe indicar que los algoritmos *in-silico* de predicción la catalogan como tolerable o benigna. Ambos padres del paciente eran portadores y mantenían relación de consanguinidad.

**CYBB: c.252G>A (p.Ala84=): (Paciente 7)** CYBB c.252G>A (p.Ala84Ala) altera un nucleótido conservado ubicado cerca de un sitio de empalme canónico y, por lo tanto, podría afectar el empalme del ARNm, lo que lleva a una secuencia de proteínas significativamente alterada. Varias herramientas computacionales predicen un impacto significativo en el empalme normal: una predice que la variante suprime un sitio donante de cinco empalmes. Tres predicen que la variante debilita el sitio donante 5'. Las publicaciones también informaron evidencia experimental de que esta variante afecta el empalme del ARNm, lo que demuestra una omisión parcial del exón 3 (127). La literatura y la evidencia experimental que evalúa el impacto en la función de las proteínas ha demostrado una actividad residual de la NADPH oxidasa y un estallido oxidativo anormal de los neutrófilos en los individuos portadores de la mutación. Existe una entrada para esta mutación en *ClinVar* (ID: 10933). Asimismo se demostró la ausencia de capacidad

oxidativa de los neutrófilos del paciente, lo que demuestra el impacto deletéreo de la mutación, a pesar de no modificar ningún aminoácido. Dicha actividad oxidativa se normalizó tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos de un donante sano, lo que supuso la curación del paciente.

**G6PD:c.[202G>A;376A>G] (p.[ Val68Met;Asn126Asp])**

Si bien se ha demostrado que la variante c.202G>A p.Val68Met) sola afecta solo levemente la actividad enzimática, se ha informado que los cambios c.[202G>A;376A>G] del haplotipo G6PD A actúan sinérgicamente para causar reducción dramática de la estabilidad y actividad enzimática de la proteína G6PD, como ocurre en ambos pacientes (128). El haplotipo G6PD A- es la variante de deficiencia de G6PD más prevalente en las poblaciones africanas, que está presente en un 0,2% lo que coincide con la etnicidad de ambos pacientes, que provienen de una población altamente afrodescendiente. Su prevalencia en la base de datos genética ExAC es del 11%.

**IFNAR1: c.789-2A>G (Splice acceptor): (Paciente 8)** La deficiencia de IFNAR1, ha sido recientemente descrita como una posible causa de susceptibilidad a infecciones virales, en especial a enfermedades relacionadas con la vacunación de virus vivos atenuados(129). Actualmente la mutación que encontramos en nuestro paciente no ha sido descrita y no presenta ningún registro en ClinVar o en bases de datos genéticas, según los algoritmos de predicción de patogenicidad es clasificada como posiblemente patogénica, en 9 de 9 algoritmos. Este cambio de secuencia afecta a un sitio de empalme aceptor en el intrón 6 del gen IFNAR1. Se espera que interrumpa el empalme del ARN. Las variantes que interrumpen el sitio de empalme del donante o del aceptor generalmente conducen a una pérdida de la función de la proteína, y se conocen variantes de pérdida de función en IFNAR1 y por ende ser patógeno(129–131). El paciente falleció a resultas de las complicaciones secundarias a las vacunaciones en sus primeros meses de vida.

**STAT1: c.511G>A (p.Asp171Asn): (Paciente 9)** Este cambio de sentido erróneo se ha observado en personas con candidiasis mucocutánea crónica y/o sospecha de inmunodeficiencia primaria (132) Este cambio de secuencia reemplaza el ácido aspártico, que es ácido y polar, por asparagina, que es neutra y polar, en el codón 171 de la proteína STAT1 (p.Asp171Asn). Esta variante no está presente en las bases de datos de población (gnomAD sin frecuencia). Los algoritmos desarrollados para predecir el efecto de los cambios sin sentido en la estructura y función de las proteínas no están disponibles o no coinciden en el impacto potencial de este cambio sin sentido (SIFT: "Tolerado"; PolyPhen-2: "Probablemente dañino"; Align-GVGD: " Clase C0"). Los estudios experimentales han demostrado que este cambio de sentido afecta



la función STAT1 (96). En resumen, la evidencia disponible actualmente indica que se trata de una mutación Patógena.

**STAT1: c.1154C>T (p.Thr385Met): (Paciente 10)** Este cambio de secuencia reemplaza la treonina, que es neutra y polar, por metionina, que es neutra y no polar, en el codón 385 de la proteína STAT1 (p.Thr385Met). Esta variante no está presente en las bases de datos de población (gnomAD sin frecuencia). Este cambio de sentido erróneo se ha observado en individuos con candidiasis mucocutánea crónica autosómica dominante, incluidos varios individuos en los que se observó que la variante se produjo de *novo*, como en el caso de la paciente incluida en esta memoria (133). *ClinVar* contiene una entrada para esta variante (ID: 144006). Los algoritmos desarrollados para predecir el efecto de los cambios sin sentido en la estructura y función de las proteínas no están disponibles o no coinciden en el impacto potencial de este cambio sin sentido (SIFT: "Deletéreo"; PolyPhen-2: "Probablemente dañino"; Align-GVGD: " Clase C15"). Los estudios experimentales han demostrado que este cambio de sentido afecta la función STAT1(134). Por estos motivos, esta variante ha sido clasificada como especialmente Patogénica. Las personas afectadas también pueden presentar afecciones autoinmunes que incluyen hipotiroidismo, diabetes tipo I, citopenias y lupus eritematoso sistémico (96). La deficiencia autosómica dominante de STAT1 normalmente se asocia con un fenotipo clínico más leve y una predisposición moderada a la enfermedad micobacteriana, pero sin una mayor susceptibilidad a las infecciones virales (135).

**STAT1: c.1162A>G p.Lys388Glu): (Paciente 11)** Este cambio de secuencia reemplaza la lisina, que es básica y polar, con ácido glutámico, que es ácido y polar, en el codón 388 de la proteína STAT1 (p.Lys388Glu). Esta variante no está presente en las bases de datos de población (gnomAD sin frecuencia). Este cambio de sentido erróneo se ha observado en individuos con características clínicas de candidiasis mucocutánea crónica (134). En al menos un individuo se observó que la variante era de *novo*, como en el caso de la paciente incluida en este trabajo. Los algoritmos desarrollados para predecir el efecto de los cambios sin sentido en la estructura y función de las proteínas no están disponibles o no coinciden en el impacto potencial de este cambio sin sentido (SIFT: "Tolerado"; PolyPhen-2: "Probablemente dañino"; Align-GVGD: " Clase C0"). Los estudios experimentales han demostrado que este cambio de sentido afecta la función STAT1 (136). Por estos motivos, esta variante ha sido clasificada como Patógena.

**MEFV:c.2082G>A (p.Met694Ile):** Este cambio de sentido se ha observado en personas con fiebre mediterránea familiar (FMF) (137). También se ha observado que se segrega con la enfermedad en individuos relacionados. FMF presenta herencia autosómica recesiva. Sin embargo, las variantes

patogénicas en heterocigosis, como es el caso de los pacientes, incluidos en esta memoria, que además son hermanos, pueden contribuir al riesgo de fiebres recurrentes y otros signos y síntomas relacionados a FMF y enfermedades autoinflamatorias (138). Este cambio de secuencia reemplaza la metionina, que es neutra y no polar, con isoleucina, que es neutra y no polar, en el codón 694 de la proteína MEFV (p.Met694Ile). Esta variante está presente en las bases de datos de población (rs28940578, gnomAD 0,05%). *ClinVar* contiene una entrada para esta variante (ID de variación: 2539). Los algoritmos desarrollados para predecir el efecto de los cambios de sentido erróneo en la estructura y función de las proteínas (SIFT, PolyPhen-2, Align-GVGD) sugieren que es probable que esta variante sea tolerada. Los estudios experimentales han demostrado que este cambio de sentido afecta la función MEFV (139). Por estos motivos, esta variante ha sido clasificada como Patógena.

**NLRP3:c.1223T>C (p.Met408Thr): (Paciente 12)** Este cambio de sentido erróneo se ha observado en individuos con características clínicas de síndrome periódico asociado a criopirina y/o trastorno inflamatorio neonatal de aparición multisistémica (101). En al menos un individuo se observó que la variante era de *novo*, lo que se confirma luego del estudio de segregación genética familiar realizado a la paciente incluida en esta memoria. Esta variante también se conoce como c.1217T>C (p.Met406Thr). El gen NLRP3 está asociado con el síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS) autosómico dominante. Este resultado es consistente con un diagnóstico de CAPS. CAPS representa un espectro de síntomas autoinflamatorios que van desde el síndrome autoinflamatorio familiar por resfriado (FCAS) más leve hasta el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID) más grave, que es el caso que se presenta en esta memoria. Los síntomas leves pueden incluir fiebre de aparición temprana, afectación inflamatoria multisistémica y erupción cutánea similar a la urticaria que suele desencadenarse por la exposición al frío. La afectación ocular (uveítis anterior, opacidad corneal), pérdida auditiva neurosensorial, meningitis aséptica y amiloidosis que conduce a insuficiencia renal son otras características comunes que se observan en las presentaciones más graves (140–142) .

**CARD14:c.349G>A (p.Gly117Ser)** Se ha observado en individuos que padecen con Psoriasis autosómica dominante mediada por CARD14 (CAMPS) y Pitiriasis rubra pilaris autosómica dominante. Este cambio de secuencia reemplaza la glicina con serina en el codón 117 de la proteína CARD14 (p.Gly117Ser). El residuo de glicina está moderadamente conservado y existe una pequeña diferencia fisicoquímica entre glicina y serina. Esta variante también se encuentra en el último nucleótido del exón 3, que forma parte del sitio de empalme de consenso para este exón. Esta variante no está presente en las bases de datos de

población (ExAC sin frecuencia). Este cambio de sentido se ha observado en individuos con trastornos relacionados con CARD14(143–147) y con diferente manifestación clínica como es el caso de madre e hijo, donde la madre presenta un fenotipo agresivo, mientras que su hijo una forma leve, además se conoce que otros miembros de la familia también se han visto afectados de psoriasis y pitiriasis rubra en distintos grados. *ClinVar* contiene una entrada para esta variante (ID de variación: 31606). Los algoritmos desarrollados para predecir el efecto de los cambios sin sentido en la estructura y función de las proteínas no están disponibles o no coinciden en el impacto potencial de este cambio sin sentido (SIFT: "Tolerado"; PolyPhen-2: "Probablemente dañino"; Align-GVGD: " Clase C0"). Los estudios experimentales han demostrado que este cambio de sentido afecta la función de la proteína CARD14 (144,147,148). Las sustituciones de nucleótidos dentro del sitio de empalme de consenso son una causa relativamente común de empalme aberrante. Los estudios han demostrado que esta variante está asociada con un empalme alterado, pero se desconoce el impacto en el producto proteico resultante (149). Por estos motivos, esta variante ha sido clasificada como Patógena.

**SERPING1:c.685+2T>G:** Este cambio de secuencia afecta un sitio de empalme donante en el intrón 4 del gen SERPING1. Se espera que interrumpa el empalme del ARN. Las variantes que alteran el sitio de empalme donante o aceptor generalmente provocan una pérdida de la función de la proteína (150), y se sabe que las variantes con pérdida de función en SERPING1 son patógenas (151). Esta variante no está presente en las bases de datos de población (*ExAC* sin frecuencia). Se ha observado alteración de este sitio de empalme en personas con angioedema hereditario (152) Por estos motivos, esta variante ha sido clasificada como Patógena. En el caso de la paciente presentada en esta memoria, se conoce que muchos familiares de línea paterna han tenido episodios de angioedema, y hospitalizaciones, por lo que actualmente se encuentran en vigilancia.

Estos resultados demuestran que Ecuador posee mutaciones descritas originalmente en su población, y que es una línea de investigación abierta por este trabajo, lo que abre la posibilidad a futuros estudios sobre estas patologías en el país, para aporte del conocimiento de la inmunología como ciencia médica. Asimismo, se añaden nuevos casos a una patología producida por una mutación exclusiva de la población ecuatoriana (CD3D: c.274+5G>A), y asociada a una mutación fundadora en CD3D de la población indígena de Manabí.

Este trabajo ha demostrado que la implementación de un sistema de diagnóstico estructurado para las IDP en Ecuador es efectiva en la identificación de pacientes, en el diagnóstico preciso y en el manejo clínico adecuado. Aunque se han logrado avances significativos, es fundamental que se mantenga el compromiso

del gobierno y las instituciones en el apoyo y fortalecimiento de este sistema. El acceso equitativo a los servicios de diagnóstico y tratamiento, así como el impulso a la investigación y la formación en el campo de las IDP, son elementos clave para mejorar los resultados de los pacientes y garantizar una atención de calidad. El cumplimiento de los derechos constitucionales de los pacientes en Ecuador, incluido el acceso a la salud y el apoyo de los medios públicos, debe ser una prioridad para lograr una atención integral y satisfactoria para todos los afectados por las IDP. La importancia de este trabajo radica en que nos ha permitido demostrar que estas patologías afectan a pacientes en el Ecuador y que las barreras para su diagnóstico pueden ser superadas. La estructura del sistema propuesto ha sido exitosa porque nos ha permitido diagnosticar y tratar pacientes y realizar un TPH exitoso. A pesar de ello, algunos de nuestros pacientes han fallecido en proceso de adquisición de su tratamiento o esperando la derivación internacional para ser atendidos. Es fundamental que el gobierno y sus instituciones se responsabilicen del desarrollo de políticas, tecnología, investigación y tratamiento de estos pacientes y apoyen el Sistema Propuesto o lo mejoren de acuerdo con las necesidades de estos pacientes y los aún no diagnosticados.

## 6. CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo son:

- El Diagnóstico de IDP se ha convertido en posible en Ecuador mediante el sistema propuesto en esta Tesis. Se evaluaron 58 pacientes, con un diagnóstico genético en 22 de ellos, y con una efectividad del 38%; superando los desafíos que se presentaban anteriormente, creando una nueva línea de investigación médica en el país, y evidenciando que estas enfermedades, aunque raras, están presentes en la población.
- Se ha creado una red nacional para identificación de IDP en Ecuador, que cuenta con organismos Internacionales de apoyo. De todo lo cual se beneficiarán pacientes de todas las regiones del país gracias al apoyo de profesionales en las principales ciudades y centros de referencia para el diagnóstico y tratamiento de IDP.
- Se cuenta con el apoyo de instituciones internacionales para la colaboración en educación, investigación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes como el TPH exitoso de un paciente en el Hospital de Sant Pau en Barcelona.
- Se han identificado 4 nuevas mutaciones: WAS: c.176del (p.Pro59Leufs\*17); BTK: c.216\_220delins15 (p.Pro73Leufs\*15); CARMIL2: c.668C>T (p.Ser223Phe); IFNAR1: c.789-2A>G (Splice acceptor); que podríamos decir que son originarias de la población ecuatoriana para IDP. Estas se sumarían a la ya conocida mutación fundadora en CD3 delta (CD3D: c.274+5G>A)

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Solé D. Primary immunodeficiencies: a diagnostic challenge? *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2021 Mar 1;97 Suppl 1(Suppl 1):S1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33352110>
2. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2020 Jan 6];33(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-012-9751-7>
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022 Oct 24;42(7):1473–507. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35748970>
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 2021 Apr 18 [cited 2022 Jun 14];41(3):666–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33598806>
5. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jul 2;16(7):717–32. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1801422>
6. Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, Allende LM, Alsina L, Bravo García-Morato M, et al. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jun 24];8(10):3342–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219820304803>
7. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2021 Mar 5];14(Suppl 2):61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30275850>
8. Elsink K, van Montfrans JM, van Gijn ME, Blom M, van Hagen PM, Kuijpers TW, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review [Internet]. Vol. 213, *Clinical Immunology*. Academic Press Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 108359. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32035178>
9. Kumrah R, Vignesh P, Patra P, Singh A, Anjani G, Saini P, et al. Genetics of severe combined immunodeficiency. *Genes Dis* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Mar 5];7(1):52–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.07.004>
10. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AAC, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010–2017. *Pediatrics* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Mar 5];143(2). Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/143/2/e20182300/37284/Newborn-Screening-for-Severe-Combined>

11. Bahrami A, Sayyahfar S, Soltani Z, Khodadost M, Moazzami B, Rezaei N. Evaluation of the frequency and diagnostic delay of primary immunodeficiency disorders among suspected patients based on the 10 warning sign criteria: A cross-sectional study in Iran. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 Nov 1;48(6):711–9.
12. Solís L, Nordin J, Prevot J, Mahlaoui N, Sánchez-Ramón S, Ali A, et al. The PID Life Index: an interactive tool to measure the status of the PID healthcare environment in any given country. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022 Jan 8;17(1):11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34998414>
13. Nordin J, Solís L, Prévot J, Mahlaoui N, Chapel H, Sánchez-Ramón S, et al. The PID Principles of Care: Where Are We Now? A Global Status Report Based on the PID Life Index. *Front Immunol*. 2021 Nov 18;12.
14. Quinn J, Modell V, Johnson B, Poll S, Aradhya S, Orange JS, et al. Global Expansion of Jeffrey’s Insights: Jeffrey Modell Foundation’s Genetic Sequencing Program for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Jun 10 [cited 2022 Jun 14];13:2180. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.906540/full>
15. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Españaol T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary Immune Deficiencies - Principles of Care. *Front Immunol*. 2014 Dec 15;5(DEC):102.
16. Zaitseva E V., Voronina LI. Improvement of Quality of Medical Services for Patients with Primary Immuno Deficiencies. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(6):435–44.
17. Na IK, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol* [Internet]. 2019 Jun 24 [cited 2022 Mar 29];102(6):447–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30801785>
18. Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla F. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Mar 29];34(3):121–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.2323>
19. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. *Clinical Immunology: Principles and Practice* [Internet]. 5th ed. Rich R, editor. Clinical Immunology: Principles and Practice. Birmingham, Alabama, USA: Elsevier; 2019. 1–1373 p. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20150003446>
20. Clinical Practice Guidelines : Primary immunodeficiencies [Internet]. [cited 2022 Jan 3]. Available from: [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Primary\\_immunodeficiencies/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Primary_immunodeficiencies/)
21. Buckley R. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, 3rd Edition. Immune Deficiency Foundation [Internet]. 2015;1–35. Available from: [https://primaryimmune.org/sites/default/files/publications/2015-Diagnostic-and-Clinical-Care-Guidelines-for-PI\\_1.pdf](https://primaryimmune.org/sites/default/files/publications/2015-Diagnostic-and-Clinical-Care-Guidelines-for-PI_1.pdf)
22. Mondragón Pineda AI, Scheffler Mendoza SC. How to suspect patients with innate immunity errors at the first level of care? *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. 2021;64(4):41–6.

23. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674915008830>
24. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. 2019 May;99(December 2018):52–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841118307340>
25. Abolhassani H et al. View of National Consensus on Diagnosis and Management Guidelines for Primary Immunodeficiency. *Immunology and Genetics Journal* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 3];2(1):8–20. Available from: <https://igj.tums.ac.ir/index.php/igj/article/view/9/11>
26. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol* [Internet]. 2022 May 13;13(May):1–9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.900055/full>
27. Heimall J, Cowan MJ. Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications [Internet]. Vol. 13, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017 [cited 2021 Mar 5]. p. 1029–40. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2017.1381558>
28. Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders. Vol. 35, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 671–94.
29. Nordin J, Solís L, Prévot J, Mahlaoui N, Chapel H, Sánchez-Ramón S, et al. The PID Principles of Care: Where Are We Now? A Global Status Report Based on the PID Life Index. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Nov 18;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.780140/full>
30. van Zelm MC, Condino-Neto A, Barbouche MR. Editorial: Primary Immunodeficiencies Worldwide. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Jan 22;10:3148. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32038648>
31. Cordova Calderón W, Pérez J, Galván C, Blancas L. Neutropenia congenita grave. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2010;57(5):176–80. Available from: <http://cmica.info/wp-content/uploads/2018/01/REVISTA-5-2010.pdf>
32. Cappenberg A, Kardell M, Zarbock A. Selectin-Mediated Signaling—Shedding Light on the Regulation of Integrin Activity in Neutrophils. *Cells* [Internet]. 2022 Apr 12;11(8):1310. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/8/1310>
33. van Dongen JJM, van der Burg M, Kalina T, Perez-Andres M, Mejstrikova E, Vlkova M, et al. EuroFlow-Based Flowcytometric Diagnostic Screening and Classification of Primary Immunodeficiencies of the Lymphoid System. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2022 Jul 29];10(JUN):1271. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31263462>



34. Kobrynski LJ. Newborn Screening in the Diagnosis of Primary Immunodeficiency. Vol. 63, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2022. p. 9–21.
35. Wekell P, Hertting O, Holmgren D, Fasth A. Fifteen-minute consultation: Recognising primary immune deficiencies in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2019 Oct 1;104(5):235–43.
36. van den Berg S, van Rooyen C, Green RJ. We can do more to identify patients with primary immunodeficiencies. *Current Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Mar;30(1):44–52.
37. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2014 Apr [cited 2021 Mar 5];133(4):1134–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679470>
38. Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2009 Apr 24 [cited 2022 Mar 29];48(5):266–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.1992.tb01805.x>
39. de Albuquerque JAT, Banerjee PP, Castold A, Ma R, Zurro NB, Ynoue LH, et al. The role of AIRE in the immunity against *Candida albicans* in a model of human macrophages. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9(MAR). Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
40. De la Torre Cevallos R. Manejo Clínico y Diagnóstico para Pacientes con Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria Por Déficit de Anticuerpos. *Revista Médica-Científica CAMBIOS HECAM* [Internet]. 2022 Aug 18 [cited 2022 Aug 19];21(1):14–14. Available from: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/767/563>
41. Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disorders: An Updated Review on Pathogenic and Clinical Implications. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Oct 15 [cited 2022 Jul 29];10(20):4729. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/20/4729>
42. Mustillo PJ, Sullivan KE, Chinn IK, Notarangelo LD, Haddad E, Davies EG, et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol* [Internet]. 2023 Feb 17;43(2):247–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01418-y>
43. Glanzmann B, Möller M, Schoeman M, Urban M, van Helden PD, Frigati L, et al. Identification of a novel WAS mutation in a South African patient presenting with atypical Wiskott-Aldrich syndrome: a case report. *BMC Med Genet* [Internet]. 2020 Dec 5;21(1):124. Available from: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-020-01054-6>
44. Nlm Citation :, Chandra S, Bronicki L, Nagaraj CB. WAS-Related Disorders. 2004;
45. Kumar A, Jain S, Kumar P, Goyal JP. Generalised eczema: a diagnostic clue to Wiskott-Aldrich syndrome. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2021 Jun 21;14(6):e242642. Available from: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2021-242642>
46. Cavannaugh C, Ochs HD, Buchbinder D. Diagnosis and clinical management of Wiskott–Aldrich syndrome: current and emerging techniques. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2022 Jun 3

- [cited 2023 Feb 21];18(6):609–23. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35533396>
47. Jolles S, Michallet M, Agostini C, Albert MH, Edgar D, Ria R, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2022 Mar 29];106(4):439–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13580>
  48. Mensa-Vilaró A, Bravo García-Morato M, de la Calle-Martin O, Franco-Jarava C, Martínez-Saavedra MT, González-Granado LI, et al. Unexpected relevant role of gene mosaicism in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2019 Jan;143(1):359–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30273710>
  49. Demirdag Y, Fuleihan R, Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 14];33(6):657–75. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MOP.0000000000001075>
  50. Ridao-Manonellas S, Fábregas-Bofill A, Núñez-Rueda G, González-Amores M, García-Prat M, López-Seguer L, et al. Health-Related Quality of Life and Multidimensional Fatigue Scale in Children with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* [Internet]. 2020 May 1;40(4):602–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291562>
  51. Modell V, Quinn J, Ginsberg G, Gladue R, Orange J, Modell F. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement. *Immunol Res* [Internet]. 2017 Jun 21;65(3):713–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-017-8907-1>
  52. Neirinck J, Emmaneel A, Buysse M, Philippé J, Van Gassen S, Saeys Y, et al. The Euroflow PID Orientation Tube in the diagnostic workup of primary immunodeficiency: Daily practice performance in a tertiary university hospital. *Front Immunol*. 2022;13(September):1–14.
  53. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergology International* [Internet]. 2018 Jan;67(1):43–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.003>
  54. van der Burg M, Kalina T, Perez-Andres M, Vlkova M, Lopez-Granados E, Blanco E, et al. The EuroFlow PID Orientation Tube for Flow Cytometric Diagnostic Screening of Primary Immunodeficiencies of the Lymphoid System. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2022 Jul 29];10(MAR):246. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30886612>
  55. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2014 Apr [cited 2021 Mar 5];133(4):1092–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290292>
  56. Yska HAF, Elsink K, Kuijpers TW, Frederix GWJ, van Gijn ME, van Montfrans JM. Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Genetically Undiagnosed Patients with Primary

- Immunodeficiencies: a Systematic Review. *J Clin Immunol* [Internet]. 2019 Aug 28;39(6):577–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-019-00656-x>
57. Ziegler JB, Ballou M. Primary Immunodeficiency: New Approaches in Genetic Diagnosis, and Constructing Targeted Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Nov 22];7(3):839–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.12.019>
  58. Baxter SK, Walsh T, Casadei S, Eckert MM, Allenspach EJ, Hagin D, et al. Molecular diagnosis of childhood immune dysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, and implications for clinical management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2022 Jan;149(1):327–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.005>
  59. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution [Internet]. Vol. 22, *Annual Review of Immunology*. 2004 [cited 2021 Mar 5]. p. 625–55. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104614>
  60. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jul 2;16(7):717–32.
  61. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organization Journal* [Internet]. 2019 Oct;12(10):100068. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939455119312220>
  62. Sriaroon P, Ballou M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015 Nov 1;35(4):713–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26454315>
  63. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* [Internet]. 2000 Mar;20(2):94–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821460>
  64. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: Subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose [Internet]. Vol. 11, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2011. p. 532–8. Available from: <https://journals.lww.com/00130832-201112000-00007>
  65. Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Díaz Ballve D, Seminario G, et al. Comparative Study of Subcutaneous Versus Intravenous IgG Replacement Therapy in Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Multicenter Study in Argentina. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Oct 12;33(7):1216–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-013-9916-z>
  66. van Wilder P, Odnoletkova I, Mouline M, de Vries E. Immunoglobulin Replacement Therapy is critical and cost-effective in increasing life expectancy and quality of life in patients suffering

- from Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID): A health-economic assessment. Lu K, editor. PLoS One [Internet]. 2021 Mar 4;16(3):e0247941. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33661975>
67. Pai SY. Treatment of primary immunodeficiency with allogeneic transplant and gene therapy. *Hematology (United States)* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 5];2019(1):457–65. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2019/1/457/1546234/hem2019000052c.pdf>
  68. Booth C, Romano R, Roncarolo MG, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. Vol. 28, *Human Molecular Genetics*. Oxford University Press; 2019. p. R15–23.
  69. Modell V, Gee B, Lewis DB, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)--diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res* [Internet]. 2011 Oct 21;51(1):61–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21935653>
  70. Quinn J, Modell V, Holle J, Truty R, Aradhya S, Johnson B, et al. Jeffrey's insights: Jeffrey Modell Foundation's global genetic sequencing pilot program to identify specific primary immunodeficiency defects to optimize disease management and treatment. *Immunol Res* [Internet]. 2020 Jun 27;68(3):126–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32462469>
  71. Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa-Padilla S, Segundo G. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. Vol. 13, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 483–9.
  72. Zambrano AK, Gaviria A, Cobos-Navarrete S, Gruezo C, Rodríguez-Pollit C, Armendáriz-Castillo I, et al. The three-hybrid genetic composition of an Ecuadorian population using AIMs-InDels compared with autosomes, mitochondrial DNA and Y chromosome data. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Jun 25;9(1):9247. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31239502>
  73. Paz-Y-Miño C. Genes y origen de los Ecuatorianos [Internet]. 1st ed. Quito: Editorial Universitaria UTE; 2021 [cited 2022 Dec 28]. p. 1–223. Available from: <https://eulac.org/2021/10/genes-y-origen-de-los-ecuatorianos/>
  74. Leiva LE, Bezrodnik L, Oleastro M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Sevciovic Grumach A, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: Proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Mar;39(2):106–10.
  75. Villavicencio MF, Pedroza LA. Diagnosis of primary immunodeficiency diseases in the developing world: the need for education and networking with the developed world. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Mar 5];31(6):835–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31693595>
  76. Hudson M, Garrison NA, Sterling R, Caron NR, Fox K, Yracheta J, et al. Rights, interests and expectations: Indigenous perspectives on unrestricted access to genomic data. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2020 Jun 6;21(6):377–84. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41576-020-0228-x>

77. Gudmundsson S, Singer-Berk M, Watts NA, Phu W, Goodrich JK, Solomonson M, et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum Mutat* [Internet]. 2022 Aug 16 [cited 2022 Dec 30];43(8):1012–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34859531>
78. Our Story - JMF [Internet]. [cited 2021 Mar 4]. Available from: <http://info4pi.org/hq/our-story>
79. 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* [Internet]. 2016 Jun 22 [cited 2021 Mar 5];64(3):736–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802037>
80. Find an Expert - JMF [Internet]. [cited 2021 Jul 1]. Available from: <http://info4pi.org/information-booth/find-an-expert>
81. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res* [Internet]. 2018 Jun 9;66(3):367–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29744770>
82. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Mar 5];125(2 Suppl 2):S182-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042228>
83. Rider NL, Miao D, Dodds M, Modell V, Modell F, Quinn J, et al. Calculation of a primary immunodeficiency “risk vital sign” via population-wide analysis of claims data to aid in clinical decision support. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 Mar 18;7(MAR). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00070/full>
84. Immune Deficiency Foundation. *Diagnostic & Clinical Care Guidelines*. 3rd ed. Buckley R, editor. Towson, MD, USA: Immune Deficiency Foundation; 2015. 3–5 p.
85. Al-Mousa H, Al-Saud B. Primary Immunodeficiency Diseases in Highly Consanguineous Populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, Diagnosis, and Care. *Front Immunol*. 2017 Jun 26;8(JUN).
86. King J, Ludvigsson JF, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: The past, the present and the future [Internet]. Vol. 3, *International Journal of Neonatal Screening*. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2017 [cited 2022 Jan 3]. p. 19. Available from: <http://www.mdpi.com/2409-515X/3/3/19>
87. Seleman M, Hoyos-Bachiloglu R, Geha RS, Chou J. Uses of Next-Generation Sequencing Technologies for the Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* [Internet]. 2017 Jul 24 [cited 2022 Mar 29];8(JUL). Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00847/full>
88. Bisgin A, Boga I, Yilmaz M, Bingol G, Altintas D. The Utility of Next-Generation Sequencing for Primary Immunodeficiency Disorders: Experience from a Clinical Diagnostic Laboratory. *Biomed*

- Res Int [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 29];2018:9647253. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29888287>
89. Invitae. Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel. Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel. Available from: <https://www.invitae.com/en/providers/test-catalog/test-08104>
  90. Nykamp K, Anderson M, Powers M, Garcia J, Herrera B, Ho Y yuan, et al. Sherlock : a comprehensive refinement of the ACMG – AMP variant classification criteria. 2017;19(10):1105–17.
  91. Kobayashi Y, Patil N, Thusberg J, Westbrook M, Invitae T, Genomics C. Correction: Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG–AMP variant classification criteria. 2019;22(1):2020.
  92. McAuley GE, Yiu G, Chang PC, Newby GA, Campo-Fernandez B, Fitz-Gibbon ST, et al. Human T cell generation is restored in CD3 $\delta$  severe combined immunodeficiency through adenine base editing. Cell [Internet]. 2023;186(7):1398-1416.e23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36944331>
  93. Martinez-Martinez L, Cedeno R, Marin A V, Rubiales M V, Jimenez-Reinoso A, Recio MJ, et al. A Founder Splicing Mutation in CD3D in a Tab-Tgd plus B plus NK plus SCID Pedigree of Ecuadorian Descent. J Clin Immunol [Internet]. 2014; Available from: [http://gateway.webofknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?GWVersion=2&SrcAuth=ORCID&SrcApp=OrcidOrg&DestLinkType=FullRecord&DestApp=WOS\\_CPL&KeyUT=WOS:000347389100650&KeyUID=WOS:000347389100650](http://gateway.webofknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?GWVersion=2&SrcAuth=ORCID&SrcApp=OrcidOrg&DestLinkType=FullRecord&DestApp=WOS_CPL&KeyUT=WOS:000347389100650&KeyUID=WOS:000347389100650)
  94. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M, Mella P, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): Hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. Blood [Internet]. 2004;104(13):4010–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-05-1592>
  95. Crowley E, Warner N, Pan J, Khalouei S, Elkadri A, Fiedler K, et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. Gastroenterology [Internet]. 2020 Jun;158(8):2208–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650852030233X>
  96. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. Blood [Internet]. 2016 Jun 23 [cited 2023 Jun 12];127(25):3154–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114460/>
  97. Baghdad B, Benhsaien I, El Fatoiki FZ, Migaud M, Puel A, Chiheb S, et al. Candidose cutanéomuqueuse chronique avec mutation gain-de-fonction du gène STAT1 associée à des infections herpétiques et à mycobactérie. Ann Dermatol Venereol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jun 12];147(1):41–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963819309214>

98. Eslami N, Tavakol M, Mesdaghi M, Gharegozlou M, Casanova JL, Puel A, et al. A gain-of-function mutation of STAT1: A novel genetic factor contributing to chronic mucocutaneous candidiasis. *Acta Microbiol Immunol Hung* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2023 Jun 13];64(2):191–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597685/>
99. Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2018 Feb;141(2):704-717.e5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7802430/>
100. Wang X, Zhang R, Wu W, Wang A, Wan Z, van de Veerdonk FL, et al. New and recurrent STAT1 mutations in seven Chinese patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Int J Dermatol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jun 15];56(2):e30–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27808400/>
101. Patrick AE, Lyons EM, Ishii L, Boyd AS, Choi JM, Dewan AK, et al. Case Report: Infantile Urticaria as a Herald of Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease With a Novel Mutation in NLRP3. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Nov 18;12(November):1–6. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.775140/full>
102. Aluri J, Bach A, Kaviany S, Chiquetto Paracatu L, Kitcharoensakkul M, Walkiewicz MA, et al. Immunodeficiency and bone marrow failure with mosaic and germline TLR8 gain of function. *Blood* [Internet]. 2021 May 6;137(18):2450–62. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/137/18/2450/474774/Immunodeficiency-and-bone-marrow-failure-with>
103. Kanderova V, Svobodova T, Borna S, Fejtkova M, Martinu V, Paderova J, et al. Early-onset pulmonary and cutaneous vasculitis driven by constitutively active SRC-family kinase HCK. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2022 Apr;149(4):1464-1472.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.046>
104. Wang L, Aschenbrenner D, Zeng Z, Cao X, Mayr D, Mehta M, et al. Gain-of-function variants in SYK cause immune dysregulation and systemic inflammation in humans and mice. *Nat Genet* [Internet]. 2021 Apr 29;53(4):500–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41588-021-00803-4>
105. Singh A, Jindal AK, Joshi V, Anjani G, Rawat A. An updated review on phenocopies of primary immunodeficiency diseases. *Genes Dis* [Internet]. 2020 Mar;7(1):12–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.09.007>
106. Latin American Society for Immunodeficiencies. LASID Registry [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://lasidregistry.org/lasid/patients>
107. van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr* [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2021 Mar 5];7:373. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

108. Van der Ploeg CPB, Blom M, Bredius RGM, van der Burg M, Schielen PCJ, Verkerk PH, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2019 May 25;178(5):721–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30805731>
109. Boyarchuk O, Hariyan T, Yarema N, Kinash M. Benefits, challenges and prospects of newborn screening for primary immunodeficiency [Internet]. Vol. 56, *Archives of the Balkan Medical Union*. Balkan Medical Union; 2021. p. 72–9. Available from: <https://umbalk.org/benefits-challenges-and-prospects-of-newborn-screening-for-primary-immunodeficiency/>
110. Nourizadeh M, Shakerian L, Borte S, Fazlollahi M, Badalzadeh M, Houshmand M, et al. Newborn screening using TREC/KREC assay for severe T and B cell lymphopenia in Iran. *Scand J Immunol* [Internet]. 2018 Aug 1;88(2):e12699. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.12699>
111. Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallié S, Léger A, Cheillan D, et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clin Immunol* [Internet]. 2019 May 1;202:33–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30946917>
112. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Libro Cuadro Nacional de Medicamentos Basicos Ecuador [Internet]. 11th ed. Sacoto Aizaga K, editor. Quito : Consejo Nacional de Salud; 2022 [cited 2023 Aug 22]. Available from: <https://www.conasa.gob.ec/biblioteca-conasa/CNMB-XI/Libro-Cuadro-Medicamentos-Basicos-11a-revision-2022.pdf>
113. Cifaldi C, Brigida I, Barzaghi F, Zoccolillo M, Ferradini V, Petricone D, et al. Targeted NGS platforms for genetic screening and gene discovery in primary immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2019;10(APR).
114. Rivers E, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich syndrome protein: Emerging mechanisms in immunity. *Eur J Immunol* [Internet]. 2017 Nov;47(11):1857–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.201646715>
115. Sereni L, Castiello MC, Villa A. Platelets in Wiskott-Aldrich syndrome: Victims or executioners? *J Leukoc Biol* [Internet]. 2018 Mar 29;103(3):577–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28851742>
116. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol* [Internet]. 2018 Jan 30;38(1):13–27. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-017-0453-z>
117. Ngoenkam J, Paensuwan P, Wipa P, Schamel WWA, Pongcharoen S. Wiskott-Aldrich Syndrome Protein: Roles in Signal Transduction in T Cells. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 Jun 8;9(June):1–9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.674572/full>
118. Sasahara Y. WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int* [Internet]. 2016 Jan;58(1):4–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26331277>



119. Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK, Suri D, Singh S. Autoimmunity in Wiskott–Aldrich Syndrome: Updated Perspectives. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2021 Aug;Volume 14:363–88. Available from: <https://www.dovepress.com/autoimmunity-in-wiskottaldrich-syndrome-updated-perspectives-peer-reviewed-fulltext-article-TACG>
120. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2022;63(1):22–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08870-5>
121. Holinski-Feder E, Weiss M, Brandau O, Jedele KB, Nore B, Bäckesjö CM, et al. Mutation Screening of the BTK Gene in 56 Families With X-Linked Agammaglobulinemia (XLA): 47 Unique Mutations Without Correlation to Clinical Course. *Pediatrics* [Internet]. 1998 Feb 1;101(2):276–84. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/101/2/276/61752/Mutation-Screening-of-the-BTK-Gene-in-56-Families>
122. Gao S, Hu S, Duan H, Wang L, Kong X. Clinical characteristics and prenatal diagnosis for 22 families in Henan Province of China with X-linked agammaglobulinemia (XLA) related to Bruton’s tyrosine kinase (BTK) gene mutations. *BMC Med Genet* [Internet]. 2020 Dec 17;21(1):131. Available from: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-020-01063-5>
123. Sidore C, Orrù V, Cocco E, Steri M, Inshaw JRJ, Pitzalis M, et al. PRF1 mutation alters immune system activation, inflammation, and risk of autoimmunity. *Multiple Sclerosis Journal* [Internet]. 2021 Aug 14;27(9):1332–40. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458520963937>
124. Afzali B, Grönholm J, Vandrovcova J, O’Brien C, Sun HW, Vanderleyden I, et al. BACH2 immunodeficiency illustrates an association between super-enhancers and haploinsufficiency. *Nat Immunol* [Internet]. 2017 Jul 22;18(7):813–23. Available from: <http://www.nature.com/articles/ni.3753>
125. Lévy R, Gothe F, Momenilandi M, Magg T, Materna M, Peters P, et al. Human CARMIL2 deficiency underlies a broader immunological and clinical phenotype than CD28 deficiency. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2023 Feb 6;220(2). Available from: <https://rupress.org/jem/article/220/2/e20220275/213746/Human-CARMIL2-deficiency-underlies-a-broader>
126. Lorusso F, Kong D, Jalil AKA, Sylvestre C, Tan SL, Ao A. Preimplantation genetic diagnosis of leukocyte adhesion deficiency type I. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Feb;85(2):494.e15-494.e18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820503863X>
127. Chiu TLH, Leung D, Chan KW, Yeung HM, Wong CY, Mao H, et al. Phenomic Analysis of Chronic Granulomatous Disease Reveals More Severe Integumentary Infections in X-Linked Compared With Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Jan 24;12(January):1–18. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.803763/full>
128. Enevold A, Vestergaard LS, Lusingu J, Drakeley CJ, Lemnge MM, Theander TG, et al. Rapid screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haemoglobin polymorphisms

- in Africa by a simple high-throughput SSOP-ELISA method. *Malar J* [Internet]. 2005 Dec 15;4(1):61. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-4-61>
129. Hernandez N, Buccioli G, Moens L, Le Pen J, Shahrooei M, Goudouris E, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *Journal of Experimental Medicine*. 2019;216(9):2057–70.
  130. Meyts I, Casanova JL. Viral infections in humans and mice with genetic deficiencies of the type I IFN response pathway. *Eur J Immunol*. 2021;51(5):1039–61.
  131. Jing H, Su HC. New immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):815–20.
  132. Baghdad B, Benhsaien I, El Fatoiki FZ, Migaud M, Puel A, Chiheb S, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis with STAT1 gain-of-function mutation associated with herpes virus and mycobacterial infections. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jun 12];147(1):41–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677808/>
  133. Eslami N, Tavakol M, Mesdaghi M, Gharegozlou M, Casanova JL, Puel A, et al. A gain-of-function mutation of STAT1: A novel genetic factor contributing to chronic mucocutaneous candidiasis. *Acta Microbiol Immunol Hung* [Internet]. 2017 Jun 8;64(2):191–201. Available from: <https://akjournals.com/view/journals/030/64/2/article-p191.xml>
  134. Depner M, Fuchs S, Raabe J, Frede N, Glocker C, Doffinger R, et al. The Extended Clinical Phenotype of 26 Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to Gain-of-Function Mutations in STAT1. *J Clin Immunol* [Internet]. 2016 Jan 25;36(1):73–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-015-0214-9>
  135. Boisson-Dupuis S, Kong XF, Okada S, Cypowyj S, Puel A, Abel L, et al. Inborn errors of human STAT1: Allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2012 Aug;24(4):364–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276180/>
  136. Frans G, Moens L, Schaballie H, Van Eyck L, Borgers H, Wuyts M, et al. Gain-of-function mutations in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1): Chronic mucocutaneous candidiasis accompanied by enamel defects and delayed dental shedding. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2014 Nov;134(5):1209-1213.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674914008082>
  137. Lega JC, Khouatra C, Cottin V, Cordier JF. Isolated Recurrent Pleuritis Revealing Familial Mediterranean Fever in Adulthood. *Respiration* [Internet]. 2010;79(6):508–10. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/272314>
  138. Jéru I, Hentgen V, Cochet E, Duquesnoy P, Le Borgne G, Grimpel E, et al. The Risk of Familial Mediterranean Fever in MEFV Heterozygotes: A Statistical Approach. Speletas M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 3;8(7):e68431. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068431>

139. Sugiyama R, Agematsu K, Migita K, Nakayama J, Mokuda S, Ogura F, et al. Defect of suppression of inflammasome-independent interleukin-8 secretion from SW982 synovial sarcoma cells by familial Mediterranean fever-derived pyrin mutations. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2014 Jan 7;41(1):545–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-013-2890-y>
140. Kareva L, Stavrik K, Mironska K. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes and Treatment Options. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2020 Sep 3;8(F):241–5. Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/5024>
141. Ali SB, Le TTA, Kette F, Hissaria P. Anakinra desensitisation in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021 Feb 5;39(1):13–6. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16651>
142. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron KS, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022 Jul;81(7):907–21. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2021-221801>
143. Signa S, Campione E, Rusmini M, Chiesa S, Grossi A, Omenetti A, et al. Whole exome sequencing approach to childhood onset familial erythrodermic psoriasis unravels a novel mutation of CARD14 requiring unusual high doses of ustekinumab. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2019 Jul 8;17(1):38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31286971>
144. Van Nuffel E, Schmitt A, Afonina IS, Schulze-Osthoff K, Beyaert R, Hailfinger S. CARD14-Mediated Activation of Paracaspase MALT1 in Keratinocytes: Implications for Psoriasis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2017 Mar;137(3):569–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939769>
145. Harden JL, Lewis SM, Pierson KC, Suárez-Fariñas M, Lentini T, Ortenzio FS, et al. CARD14 Expression in Dermal Endothelial Cells in Psoriasis. *Slominski AT, editor. PLoS One* [Internet]. 2014 Nov 4;9(11):e111255. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0111255>
146. Israel L, Mellett M. Clinical and Genetic Heterogeneity of CARD14 Mutations in Psoriatic Skin Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Oct 16;9(OCT). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02239/full>
147. Mellett M, Meier B, Mohanan D, Schairer R, Cheng P, Satoh TK, et al. CARD14 Gain-of-Function Mutation Alone Is Sufficient to Drive IL-23/IL-17-Mediated Psoriasiform Skin Inflammation In Vivo. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2018 Sep;138(9):2010–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689250>
148. Van Nuffel E, Staal J, Baudelet G, Haegman M, Driège Y, Hochepeid T, et al. MALT1 targeting suppresses CARD14-induced psoriatic dermatitis in mice. *EMBO Rep* [Internet]. 2020 Jul 3;21(7):e49237. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343482>

149. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 Is Due to Mutations in CARD14. *The American Journal of Human Genetics* [Internet]. 2012 May;90(5):784–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.012>
150. Baralle D. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J Med Genet* [Internet]. 2005 Oct 1;42(10):737–48. Available from: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.2004.029538>
151. Bafunno V, Bova M, Loffredo S, Divella C, Petraroli A, Marone G, et al. Mutational Spectrum of the C1 Inhibitor Gene in a Cohort of Italian Patients with Hereditary Angioedema: Description of Nine Novel Mutations. *Ann Hum Genet* [Internet]. 2014 Mar 24;78(2):73–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ahg.12052>
152. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: Functional and structural correlates. *Mol Immunol* [Internet]. 2008 Aug;45(13):3536–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589008001983>

## **8. ANEXOS**

### **Anexo 1. Marco Legal Ecuatoriano en referencia a IDP.**

En el Ecuador, el artículo 35 de la Constitución de la República establece que quienes adolezcan de enfermedades catastróficas o de alta complejidad, recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado. Además, la Constitución de la República en su artículo 50 dispone que: “El Estado garantizará a toda persona que sufra de enfermedades catastróficas o de alta complejidad el derecho a la atención especializada y gratuita en todos los niveles, de manera oportuna y preferente.”.

En diciembre del año 2011, la Asamblea Nacional aprobó el proyecto de LEY ORGÁNICA REFORMATORIA A LA LEY ORGÁNICA DE SALUD, LEY 67, PARA INCLUIR EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS Y CATASTRÓFICAS, del que se puede extraer: agréguese en el Título II de la Ley Orgánica de Salud, Ley 67, luego del Capítulo III un Capítulo que diga lo siguiente: “CAPITULO III-A DE LAS ENFERMEDADES CATASTRÓFICAS Y RARAS O HUÉRFANAS:

Artículo (1). El Estado ecuatoriano reconocerá de interés nacional a las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas; y, a través de la autoridad sanitaria nacional, implementará las acciones necesarias para la atención en salud de las y los enfermos que las padezcan, con el fin de mejorar su calidad y expectativa de vida, bajo los principios de disponibilidad, accesibilidad, calidad y calidez; y, estándares de calidad, en la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, habilitación y curación. Las personas que sufran estas enfermedades serán consideradas en condiciones de doble vulnerabilidad.

Artículo (2).- Son obligaciones de la autoridad sanitaria nacional: a. Emitir protocolos para la atención de estas enfermedades, con la participación de las sociedades científicas, las mismas que establecerán las directrices, criterios y procedimientos de diagnóstico y tratamiento de las y los pacientes que padezcan enfermedades raras o huérfanas; b. Promover, coordinar y desarrollar, conjuntamente con organismos especializados nacionales e internacionales públicos y privados, investigaciones para el estudio de las enfermedades raras o huérfanas y catastróficas con la finalidad de favorecer diagnósticos y tratamientos tempranos en pro de una mejor calidad y expectativa de vida. En aquellos casos en los que al Sistema Nacional de Salud le resulte imposible emitir el diagnóstico definitivo de una enfermedad, la autoridad sanitaria nacional implementará todas las acciones para que estos casos sean investigados en instituciones internacionales de la salud con la finalidad de obtener el diagnóstico y tratamiento correspondiente. c. Controlar y regular, en coordinación con los organismos competentes, a las compañías de seguros y prestadoras de servicios de medicina prepagada en lo referente a la oferta de coberturas para enfermedades raras o huérfanas. Las compañías de seguros y las empresas privadas de salud y

medicina prepagada, en el marco de las políticas definidas por la autoridad sanitaria nacional y de la presente Ley, estarán obligadas a cumplir las coberturas comprometidas en los respectivos contratos de seguro sin que puedan negar dicha cobertura a pretexto del apareamiento posterior de enfermedades consideradas catastróficas y raras o huérfanas. d. Controlar que los prestadores de servicios de salud mantengan la búsqueda activa de casos relacionados con las enfermedades raras o huérfanas y catastróficas, de conformidad con el Sistema de Vigilancia Epidemiológica que incluya el registro de los pacientes que sufran este tipo de enfermedades. e. Implementar las medidas necesarias que faciliten y permitan la adquisición de medicamentos e insumos especiales para el cuidado de enfermedades consideradas raras o huérfanas en forma oportuna, permanente y gratuita para la atención de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas. f. Establecer, en forma conjunta con las organizaciones de pacientes y científicas, acciones para divulgar y promover el conocimiento de las enfermedades raras y huérfanas.

Artículo (3). - La autoridad sanitaria nacional creará e implementará un sistema de registro e información de pacientes que padezcan enfermedades raras o huérfanas y requerirá los reportes que en forma obligatoria deberán remitir todas las instituciones prestadoras de servicios de salud de los sectores públicos y privados respecto de los pacientes que sean diagnosticados o aquellos en los cuales no se pudiese emitir el diagnóstico definitivo. El organismo encargado de la política migratoria y las instituciones diplomáticas coordinarán con la autoridad sanitaria nacional y con el ministerio encargado de la inclusión económica y social, la implementación del registro de personas residentes en el extranjero que padezcan enfermedades raras o huérfanas, a fin de brindar atención oportuna en el país de residencia y de ser el caso en el territorio nacional.

Artículo (4). - La autoridad sanitaria nacional promoverá acciones destinadas a la capacitación, a nivel de pregrado, postgrado y la educación permanente, para todo el personal y profesionales de la salud, a fin de divulgar el conocimiento científico de las enfermedades raras o huérfanas.

Artículo (5). - La Autoridad Sanitaria nacional regulará la producción e importación de medicamentos e insumos especiales para tratar enfermedades consideradas raras o huérfanas; y, procurará a través de la normativa que expida para el efecto, la provisión suficiente y necesaria de tales medicamentos para los pacientes según sus necesidades. La Autoridad Sanitaria nacional promoverá los mecanismos que permitan a las y los pacientes que sufran estas enfermedades, el acceso a los medicamentos e insumos especiales para su tratamiento."

Según el Acuerdo Ministerial 1829, promulgado en el registro oficial 798 del 27 de septiembre del 2012, se consideran a las enfermedades raras como aquellas potencialmente mortales y debilitantes a largo plazo, de baja prevalencia y alta complejidad, constituyen un conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por ser crónicos y discapacitantes. Sus recursos terapéuticos son limitados y de alto costo, algunos se encuentran en etapa experimental. Se considera de baja prevalencia a las enfermedades raras cuando se presentan en una por cada 10.000 personas, y ultra raras cuando la prevalencia es menor a una por cada 50.000 personas.

Se calcula que un millón de ecuatorianos padecen alguna enfermedad rara, y según la lista del Ministerio de Salud se han descrito unas 106 enfermedades raras de las 8 mil existentes, cifra que parece ser inexacta, ya que solo en uno de los hospitales de Quito, se han diagnosticado 400.

Sin embargo, desde hace al menos más de 5 años, el acceso a los medicamentos para los pacientes con enfermedades raras, huérfanas y catastróficas, como lo corrobora la resolución del 20 de junio del 2017 aprobada por el Pleno de la Asamblea Nacional en su artículo 4 que establece: “Disponer a la Comisión Especializada Permanente del Derecho a la Salud de la Asamblea Nacional, para que realice el seguimiento del cumplimiento de la obligaciones de los miembros del Sistema Nacional de Salud, a favor de pacientes que sufran enfermedades catastróficas”, y en el artículo 5 señala: “Convocar a la Ministra de Salud y al Director del IESS para que comparezcan ante la Comisión Especializada Permanente del Derecho a la Salud y expliquen sobre el Sistema de Salud y las inversiones en lo relacionado a las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas”

No fue sino hasta noviembre del 2020 cuando la Comisión Especializada Permanente del Derecho a la Salud presentó el Informe No Vinculante de Seguimiento a la “Resolución Nro. RI-2019-2021-074 Para Garantizar, Controlar y Verificar el Cumplimiento en la Entrega de los Medicamentos necesarios para el tratamiento de enfermedades catastróficas y raras o huérfanas”, en el cual se termina por recomendar:

7.1. Exhortar al Ministerio de Salud Pública para que, en su calidad de ente rector, emita la normativa secundaria correspondiente, obligatoria para la Red Pública Integral de Salud, para cumplir con la Sentencia No. 679-18-JP/20 y acumulados. Derecho a medicamentos de calidad, seguros y eficaces de la Corte Constitucional.

7.2. Exigir al Ministerio de Salud Pública, para que, en su calidad de ente rector, coordine con los miembros con la Red pública Integral de Salud las políticas y acciones obligatorias para sus miembros, que permitan brindar una atención oportuna y efectiva para las personas con enfermedades catastróficas y raras o

huérfanas, incluidos los medicamentos de calidad, seguros, eficaces y que cumplan con la finalidad del alcanzar el máximo nivel de salud posible.

7.5. Recomendar al Pleno de la Asamblea Nacional del Ecuador, como máximo órgano de decisión, a través de su presidente, llame la atención a las autoridades del Ministerio de Salud Pública, Ministerio de Economía y Finanzas, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, por la violación a los derechos humanos de las personas con enfermedades catastróficas, huérfanas o raras, por la no entrega oportuna, suficiente y necesaria de los medicamentos que este grupo vulnerable requiere.

7.14. Exigir al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 103, literal f de la Ley de Seguridad Social que dispone: “(...) f. Tratamiento de enfermedades catastróficas reconocidas por el Estado como problemas de salud pública, bajo la modalidad de un fondo solidario financiado con el aporte obligatorio de los afiliados y empleadores y la contribución obligatoria del Estado.” Además de conminar que en el plazo de seis meses promulgue el reglamento correspondiente para dar cumplimiento al mencionado artículo.

7.17. Exhortar al Consejo Nacional de Salud para que la Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos, revise y actualice periódicamente el Cuadro Nacional Básico de Medicamentos, analizando y evaluando los principios activos que componen dicho cuadro en sujeción a los criterios emitidos por la Corte Constitucional en Sentencia N°. 679-18-JP/20 y acumulados.

7.20. Instar al Pleno de la Asamblea Nacional, conmine al Ministerio de Economía y Finanzas; Ministerio de Salud Pública; Defensoría del Pueblo; Servicio Nacional de Contratación Pública, Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria; Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos; así como recomendar el seguimiento a la Comisión Especializada Permanente del Derecho a la Salud, sobre el cumplimiento cabal de las mencionadas instituciones a lo ordenado en Sentencia N°. 679-18-JP/20 y acumulados por la Corte Constitucional.



## Anexo 2. Kits de toma de muestra Invitae



### Anexo 3. Consentimiento informado

I, \_\_\_\_\_, request and permit Invitae to analyze the gene(s) indicated on the test requisition form in:  My sample  My child's sample

#### I UNDERSTAND THAT:

1. More information about \_\_\_\_\_ (condition tested) is available from my healthcare provider and can also be found on the Invitae website ([www.invitae.com](http://www.invitae.com)).
2. The results of this DNA test could be:
  - a. Positive, and may:
    - i. contribute to the diagnosis of a genetic condition ii. reveal carrier status for a genetic condition iii. reveal a predisposition or an increased risk for developing a genetic disease in the future iv. have implications for other family members
  - b. Negative, and may:
    - i. reduce but not eliminate the possibility that my condition has a genetic basis ii. reduce but not eliminate my predisposition or risk for developing a genetic disease in the future iii. be uninformative iv. not remove the need for additional testing
  - c. Of uncertain significance and may:
    - i. lead to a suggestion that testing additional family members may be helpful ii. remain uncertain for the foreseeable future iii. be resolved over time. My healthcare provider will be notified of any changes to the classification of previously-reported variants that relate to my (my child's) result.
3. Molecular genetic tests may not be diagnostic for the selected condition(s) in all individuals. This test may or may not provide actionable information or have an implication on my medical management.
4. Some types of DNA changes that could cause a specific genetic disorder may not be detected by this test. As with most molecular genetic tests, Invitae's test has technical limitations that may prevent detection of specific rare variants due to poor DNA quality, inherent DNA sequence properties, or other types of limitations.

5. There may be possible sources of error including, but not limited to, trace contamination, rare technical errors in the laboratory, rare DNA variants that compromise data analysis, inconsistent scientific classification systems, and inaccurate reporting of family relationships or clinical diagnosis information.
6. Invitae will only interpret the parts of the DNA sequence of gene(s) indicated on the requisition form by my or my child's physician. However, the technology obtains the DNA sequence information related to a broad range of genetic conditions and interpretation and release of other parts of the remaining genetic data can be requested through my healthcare provider (additional charges may apply).
7. Invitae's clinical reports are released only to the certified healthcare professional(s) listed on the test requisition form, and in addition, I authorize Invitae to use and/or disclose my or my child's de-identified information to the Jeffrey Modell Foundation ("Modell Foundation") for immunodeficiency disease research purposes, which may include future immunodeficiency research. The authorization to disclose de-identified information to the Modell Foundation

[HEADQUARTERS](#)

[www.invitae.com](http://www.invitae.com) | [CONTACT](#) | [www.invitae.com/contact](http://www.invitae.com/contact) | p: 800-436-

3037 | f:

415-276-416

[FM104-8-JMF](#)

shall remain in effect until it is revoked. The provision of my or my child's genetic testing is conditioned upon the authorization to disclose de-identified information to the Modell Foundation. Clinical reports are confidential and will only be released to other medical professionals with my explicit written consent. It has been explained to me that my clinical report is available for me to view or download at the Invitae website ([www.invitae.com](http://www.invitae.com)) after it has been released by my healthcare professional(s). Alternatively, my clinical report can be made immediately available upon completion of the test with the prior approval of my healthcare professional, as indicated on the test requisition form.

8. It is my responsibility to consider the possible impact of my or my child's test results as they relate to insurance rates, obtaining disability or life insurance and employment. The Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA), a United States federal law, provides some

protections against genetic discrimination. For information on GINA visit <http://www.genome.gov/10002328>.

9. Results from the Invitae test are analyzed with the assumption that correct information on family relationships has been provided. Due to the type of test performed there is the possibility that inconsistencies in information on family relationships could be identified if multiple family members are tested. For example, this test may detect misattributed paternity, where the stated father of an individual is found to not be the true biological father. It may be necessary to report these findings to an individual who requested testing.
10. I will be offered genetic counseling with a geneticist, genetic counselor, or other qualified healthcare provider who can answer questions, provide information, and advise about alternatives before and after having this test. Further testing or additional physician consults may be warranted.
11. My (my child's) data and personal information will be stored and protected in strict confidence complying with regulatory requirements (e.g. HIPAA and equivalent protections), and acknowledge that I have read and understand [Invitae's Privacy Policy](#) and [Notice of Privacy Practices](#). My (my child's) individually identifiable health information (i.e., "Protected Health Information" under HIPAA) will NOT be used in FOR PROFIT research without my additional, explicit consent.
12. Because the understanding of genetic information will improve over time, Invitae may notify me of clinical updates related to my (my child's) genetic profile (in consultation with my primary clinician as indicated). I may request additional notifications and resources relevant to my genetic profile by creating an account at [www.invitae.com/patients](http://www.invitae.com/patients).
13. I have the right to receive a copy of this consent form.
14. New York residents only: My (or my child's) sample can be retained for greater than 60 days after completion of the test in the event that additional genetic analysis is necessary. \_\_\_\_\_



**BY SIGNING BELOW, I ATTEST TO THE FOLLOWING:**

1. I have been informed of the likelihood of finding a change in the gene(s) for which I, or my child, am being tested and have received test-specific clinical information.
2. I have read and understand the information provided on this form and have had an opportunity to have any questions answered by my healthcare provider.


Patient signature		Date
Patient name (please print)	Email address	
Signature of parent/guardian, if patient is a minor		Date
Parent's/guardian's name (please print)	Email address	

**HEALTHCARE PROVIDER STATEMENT**

By signing below, I attest that I am the referring physician or authorized healthcare professional. I have explained the purpose of test described above. The patient has had the opportunity to ask questions regarding this test and/or seek genetic counseling. The patient has voluntarily decided to have this test performed by Invitae.

Healthcare provider signature	Date
-------------------------------	------


**Anexo 4. Panel Invitae para inmunodeficiencias primarias**

 <b>INVITAE</b>	<b>Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel: Disorders Tested</b>	
	<p>The Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel analyzes genes that are associated with inborn errors of immunity and other causes of cytopenia including but not limited to antibody deficiencies, autoinflammatory syndromes, disorders of innate immunity, disorders of immune dysregulation, phagocytic defects, hereditary lymphoma, bone marrow failure, platelet disorders, primary ciliary dyskinesia, and certain anemias including congenital dyserythropoietic anemia and sideroblastic anemia. These genes were selected based on the available evidence to date to provide a broad panel for inborn errors of immunity and cytopenias. Inborn errors of immunity and cytopenias are genetically heterogeneous, and broad panel testing allows for an efficient evaluation of many potentially relevant genes based on a single clinical indication.</p>	
<b>Disorders Tested</b>	<b>Disorder Description</b>	<b>PMID</b>
severe combined immunodeficiency	Severe combined immunodeficiency syndrome (SCID) is an infantile-onset primary immunodeficiency syndrome that results in the dysfunction of T-lymphocytes, B-lymphocytes and in some types, natural killer cells. Children with SCID often present with severe, recurrent, and often life-threatening infections that are difficult to treat due to the patient's compromised immune system. SCID can be caused by defects in many genes, most of which follow an autosomal recessive or X-linked inheritance pattern. The penetrance of these conditions is typically high (PMID: 31953710, 32181275, 25138334, 28916186).	PMID: 31953710, 32181275, 25138334, 28916186
combined immunodeficiency	Combined immunodeficiency syndromes (CIDs) are a heterogeneous group of primary immunodeficiencies that are similar to, but generally less profound than SCID. CID also results in the dysfunction of T-lymphocytes and to a variable extent B-lymphocytes and/or natural killer cells, though these individuals tend to have higher numbers of circulating autologous T cells compared with patients with SCID. CID patients are still susceptible to frequent infections that may be hard to treat; other features may include failure to thrive and skin involvement such as recurrent skin infections or rashes, granuloma, and increased risk of malignancy. CID can follow autosomal or Xlinked inheritance and the penetrance of these conditions is typically high (PMID: 20004776, 28916186, 22664165, 26248333, 31953710).	PMID: 20004776, 28916186, 22664165, 26248333, 31953710
combined immunodeficiency with syndromic features	Combined immunodeficiency (CID) is a heterogeneous group of primary immunodeficiencies that are similar to, but generally less profound than SCID. CID with syndromic features have significant overlap of immunological findings compared with non-syndromic CID. The associated syndromic features depend on the specific condition. Ataxia telangiectasia, Bloom syndrome, Nijmegen breakage syndrome, CHARGE syndrome, Kabuki syndrome, immuno-osseous dysplasias, and dyskeratosis congenita are examples of syndromic CIDs. At early ages, some syndromic features may be difficult to identify or may not yet have manifested. Given the significant overlap between syndromic and non-syndromic CID and the difficulty in differentiating between the syndromic and non-syndromic forms early in life, analyzing the genes associated with syndromic CID may be appropriate. These conditions are inherited in an autosomal or X-linked pattern and the penetrance varies by condition (PMID: 20004776, 25138334, 22664165, 26248333, 31953710).	PMID: 20004776, 25138334, 22664165, 26248333, 31953710
major histocompatibility complex class I and II deficiencies	MHC class I and II deficiencies are combined immunodeficiencies characterized by defective major histocompatibility complex (MHC) molecule expression. Affected individuals typically present in early childhood with recurrent viral, fungal, and bacterial infections of the respiratory and gastrointestinal tracts, although the age of onset may vary. Development of chronic inflammatory lung disease and bronchiectasis is common. Some patients experience ulcerating granulomatous skin disease, diarrhea, malabsorption, failure to thrive, and autoimmune symptoms. These conditions are inherited in an autosomal recessive pattern (PMID: 25001848, 10074494, 10074495, 11704716, 21908431).	PMID: 25001848, 10074494, 10074495, 11704716, 21908431
dyskeratosis congenita	Dyskeratosis congenita (DC) is a telomere disorder classically characterized by dysplastic nails, lacy reticular pigmentation and oral leukoplakia. Reduced penetrance is common, so some affected individuals might not have these symptoms. DC is associated with an increased risk of progressive bone marrow failure, myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, solid tumors and pulmonary fibrosis. Other findings include abnormal pigmentation changes, eye abnormalities and dental anomalies. The age of onset is variable and disease presentation can be mild to severe. DC is inherited in an autosomal or X-linked pattern (PMID: 19415736, 25170286, 16332973).	PMID: 19415736, 25170286, 16332973
agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia	Agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia are antibody deficiencies caused by defects in the development of B-lymphocytes. Individuals with agammaglobulinemia (nearly absent immunoglobulins) and hypogammaglobulinemia (reduced immunoglobulins) typically present with early-onset recurrent infections, most commonly of the respiratory or gastrointestinal tract. These infections can be severe, life-threatening bacterial or viral infections such as sepsis, meningitis, pneumonia, empyema or enterovirus. Agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia may be caused by defects in many genes, which may follow an autosomal or X-linked inheritance pattern (PMID: 31953710, 32017208).	PMID: 31953710, 32017208

hyper IgM syndrome	Hyper IgM syndrome (HIGM) is a primary immunodeficiency characterized by defective classswitch recombination and somatic hypermutation. Individuals with HIGM have normal or elevated serum IgM levels with deficiency of IgG and IgA. Most affected individuals develop symptoms in infancy or early childhood. The clinical presentation is variable, although presenting symptoms often include respiratory and opportunistic infections, pneumonia, and failure to thrive due to recurrent diarrhea. Other common findings include neutropenia, anemia, thrombocytopenia, neurologic complications, liver disease including sclerosing cholangitis and cirrhosis, and increased risk of certain malignancies such as liver and biliary tree tumors and Hodgkin lymphoma. The risk of opportunistic infections and malignancy is dependent on the specific genetic cause of HIGM. The inheritance of HIGM is X-linked or autosomal recessive (PMID: 15358621, 14663287, 27836054).	PMID: 15358621, 14663287, 27836054
--------------------	---	---


 INVITAE	<b>Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel: Disorders Tested</b>	
	<p>The Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel analyzes genes that are associated with inborn errors of immunity and other causes of cytopenia including but not limited to antibody deficiencies, autoinflammatory syndromes, disorders of innate immunity, disorders of immune dysregulation, phagocytic defects, hereditary lymphoma, bone marrow failure, platelet disorders, primary ciliary dyskinesia, and certain anemias including congenital dyserythropoietic anemia and sideroblastic anemia. These genes were selected based on the available evidence to date to provide a broad panel for inborn errors of immunity and cytopenias. Inborn errors of immunity and cytopenias are genetically heterogeneous, and broad panel testing allows for an efficient evaluation of many potentially relevant genes based on a single clinical indication.</p>	
<b>Disorders Tested</b>	<b>Disorder Description</b>	<b>PMID</b>
hyper IgE syndrome, including Netherton syndrome	Hyper-IgE syndrome (HIES) is a primary immunodeficiency characterized by recurrent respiratory and skin infections, eczema, pneumatocele-forming pneumonias, elevated serum IgE level, and eosinophilia. The autosomal dominant form is also associated with mucocutaneous candidiasis, characteristic facial features, and connective tissue and skeletal abnormalities. Most affected individuals survive into adulthood, but lifespan is often shortened due to complications with cystic lung disease and recurrent pneumonia. Individuals with the autosomal recessive form may experience low IgM, recurrent viral infections, autoimmunity, central nervous system complications, vascular disease and malignancies such as squamous-cell carcinomas and T-cell lymphoma. The complications of this condition can be life-threatening in childhood. Elevated serum IgE is also seen in individuals affected with other autosomal dominant and recessive syndromes, including Netherton syndrome, caused by mutations in SPINK5 and characterized by erythroderma, skin peeling, and sparse, fragile "bamboo-like" hair (PMID: 10053178,14722525).	PMID: 10053178, 14722525
monogenic common variable immune deficiency	Common variable immunodeficiency (CVID) is a phenotypically variable disorder even among family members with the same mutation(s). Age of onset can range from early infancy to adulthood, with most cases presenting in childhood to the 3rd decade of life. Severity is also variable, ranging from severe to asymptomatic. CVID is primarily an antibody deficiency. Patients have a marked decrease in serum IgG in combination with a decrease in serum IgA and/or IgM, which results in poor antibody response to vaccines. CVID patients often have increased susceptibility to upper respiratory infections, which over time can lead to chronic lung disease such as bronchiectasis, granulomatous lymphocytic interstitial lung disease, and mediastinal lymphadenopathy. Many individuals with CVID will develop autoimmunity, such as autoimmune cytopenias, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, Sjögren syndrome, and others. Enteropathy, hepatopathy, splenomegaly, or lymphoid hyperplasia may also be present. Approximately 6 to 9% of patients will develop malignancy, most commonly lymphoma, although many other cancer types have been reported at an increased frequency in patients compared to the general population. Monogenic CVID may be inherited in an autosomal or X-linked pattern, though many forms of CVID are suspected of being multifactorial (PMID: 27392505, 26563668, 24582312).	PMID: 27392505, 26563668, 24582312
chronic mucocutaneous candidiasis	Chronic mucocutaneous candidiasis is characterized by recurrent or persistent candidiasis infections in the skin, nails, and oral and genital mucosae. Symptoms typically present in infancy in otherwise healthy individuals, although some individuals may additionally have mild staphylococcal infections of the skin, bacterial infections of the respiratory tract, fungal infections, recurrent herpes virus disease, and/or autoimmune diseases. Chronic mucocutaneous candidiasis may be inherited in an autosomal dominant or recessive pattern (PMID: 27930337, 23026768, 21350122).	PMID: 27930337, 23026768, 21350122
herpes simplex encephalitis	Herpes simplex encephalitis (HSE) occurs in rare cases in which the herpes simplex virus-1 (HSV-1) invades the central nervous system and causes focal necrotizing infections within the brain. HSV-1 is common in the general population, and is often asymptomatic or associated with a mild presentation (cold sores). Monogenic susceptibility to HSE is due to defects in interferon immunity. These primary immunodeficiencies typically result in susceptibility to HSE in children. Patients with HSE typically present with fever, headache, and an altered level of consciousness. One third to one half of affected individuals suffer life-long neurological sequelae of varying severity (PMID: 22347990, 22105173, 25339207, 23622315, 16973841).	PMID: 22347990, 22105173, 25339207, 23622315, 16973841

epidermodysplasia verruciformis	Epidermodysplasia verruciformis (EV) is a rare genodermatosis characterized by extreme susceptibility to some human papillomavirus (HPV) infections and subsequent increased risk of skin cancer. Affected individuals develop characteristic skin lesions primarily on the face, neck, trunk, and extremities, which typically appear in infancy or childhood. In adulthood, affected individuals are at increased risk of developing non-melanoma skin cancer. EV is inherited in an autosomal recessive pattern (PMID: 12426567, 25048734, 24643182).	PMID: 12426567, 25048734, 24643182
WHIM syndrome	WHIM syndrome is a rare congenital immunodeficiency disorder with significant clinical variability. Common features include human papilloma virus (HPV)-related warts affecting the hands, feet, trunk, and genitals, hypogammaglobulinemia, typically minor recurrent bacterial infections, myelokathexis, and neutropenia. WHIM syndrome is inherited in an autosomal dominant pattern (PMID: 12692554, 19057201, 21506920, 23009155).	PMID: 12692554, 19057201, 21506920, 23009155
Mendelian susceptibility to mycobacterial infections	Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD) is characterized by early childhood onset of severe, recurrent infections that may be fatal, however milder presentations have been reported. The most common causative pathogens in affected individuals are mycobacteria, including nontuberculous mycobacteria (NTM) and Bacille Calmette-Guerin (BCG); however, other bacterial or viral infections may also occur. Symptoms typically include chronic fever, weight loss, lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly. Malignancies including B-cell lymphoma, esophageal carcinoma, cutaneous squamous cell carcinoma, Kaposi sarcoma, liver cancer, and pineal germinoma have also been reported in affected individuals. MSMD is inherited in an autosomal or X-linked pattern; not all individuals with MSMD will develop symptoms (PMID: 15589309, 19084105).	PMID: 15589309, 19084105


 INVITAE	<b>Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel: Disorders Tested</b>	
	The Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel analyzes genes that are associated with inborn errors of immunity and other causes of cytopenia including but not limited to antibody deficiencies, autoinflammatory syndromes, disorders of innate immunity, disorders of immune dysregulation, phagocytic defects, hereditary lymphoma, bone marrow failure, platelet disorders, primary ciliary dyskinesia, and certain anemias including congenital dyserythropoietic anemia and sideroblastic anemia. These genes were selected based on the available evidence to date to provide a broad panel for inborn errors of immunity and cytopenias. Inborn errors of immunity and cytopenias are genetically heterogeneous, and broad panel testing allows for an efficient evaluation of many potentially relevant genes based on a single clinical indication.	
<b>Disorders Tested</b>	<b>Disorder Description</b>	<b>PMID</b>
autoimmune lymphoproliferative syndrome	Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) is a rare immune system disorder of lymphocyte homeostasis, typically caused by defects in the apoptotic pathway. ALPS is characterized by non-malignant lymphoproliferation, autoimmune disorders (primarily multilineage cytopenias) and an increased risk of B-cell lymphoma. Lymphadenopathy and hepatosplenomegaly, which are presenting symptoms in most affected individuals and usually manifest in early childhood, often improve with age. Autoimmunity typically develops 2-3 years later and shows no permanent remission with age. Penetrance of symptoms is highly variable, and depends on the causative gene. Some individuals may be clinically unaffected. ALPS is typically inherited in an autosomal dominant or recessive pattern (PMID: 10709732, 7539157, 24398331, 19930184, 20538792).	PMID: 10709732, 7539157, 24398331, 19930184, 20538792
familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) is a rare disorder of widespread hyperactivation and proliferation of T-lymphocytes and macrophages, characterized by symptoms of extreme inflammation. FHL is typically associated with persistent fever, splenomegaly, cytopenias, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia, caused by the infiltration of histiocytes with hemophagocytic activity. Symptoms usually begin in infancy or early childhood, however in utero- and adult-onset cases have been reported. FHL is a life-threatening disorder and timely diagnosis and treatment are essential; hematopoietic stem cell transplant is the only curative therapy. FHL can be caused by defects in multiple genes, most of which follow an autosomal recessive or X-linked inheritance pattern. The penetrance of FHL is variable as development of symptoms may depend on infectious triggers, such as EBV infection (PMID: 21828139, 8637226).	PMID: 21828139, 8637226
Hermansky-Pudlak syndrome	Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) is characterized by oculocutaneous albinism and bleeding diathesis caused by deficient dense granules in platelets. Clinical manifestations include hypopigmentation of the skin and hair, reduced iris pigment, reduced retinal pigment, foveal hypoplasia, reduction in visual acuity, nystagmus, and increased crossing of the optic nerve fibers. Bleeding diathesis manifests as easy bruising, frequent epistaxis, colonic bleeding, menorrhagia, and prolonged bleeding after tooth extraction and other surgeries. Solar keratoses and melanocytic nevi are common, and individuals may have an increased risk of squamous cell and basal cell carcinoma. The genetic subtypes of HPS are associated with variable additional symptoms including pulmonary fibrosis, granulomatous colitis, neutropenia, and other findings. HPS may be inherited in an autosomal recessive or X-linked pattern (PMID: 9562579, 12125811, 10411151, 18544035).	PMID: 9562579, 12125811, 10411151, 18544035




congenital neutropenia	Congenital neutropenia is a group of inherited conditions that are associated with a selective decrease in circulating neutrophils, impaired neutrophil maturation or trafficking, susceptibility to infections, and complications in various organs depending on the specific genetic defect. Neutropenia ranges from consistently severe low absolute neutrophil count to cyclic neutropenia. Affected individuals are also at high risk for leukemia. Congenital neutropenia is genetically heterogeneous and penetrance is typically high. Congenital neutropenia can be inherited in an autosomal dominant, autosomal recessive, or X-linked manner (PMID: 28875503, 30661651, 28593997).	PMID: 28875503, 30661651, 28593997
chronic granulomatous disease	Chronic granulomatous disease (CGD) is a genetically heterogeneous condition caused by impaired respiratory burst in phagocytes due to defects in NADPH oxidase. CGD is characterized by severe recurrent bacterial and fungal infections and granuloma formation in the lungs, lymph nodes, gastrointestinal tract, genitourinary tract, skin, liver, brain, spleen, and other organs. An increased susceptibility to mycobacterial infections including Bacillus Calmette-Guerin and tuberculosis has also been reported. Other complications may include inflammatory bowel disease, liver abscesses, and macrophage activation syndrome. Affected individuals typically present with infections before the age of 5 years, however diagnosis in adolescence or adulthood does occur. CGD is inherited in an autosomal recessive or X-linked pattern (PMID: 17293536, 21278736, 26680691, 11138621).	PMID: 17293536, 21278736, 26680691, 11138621
leukocyte adhesion deficiency	Leukocyte adhesion deficiency (LAD) is caused by the impaired migration of leukocytes (primarily neutrophils) from the blood vessel wall to inflamed or infected tissues. LAD is characterized by delayed separation of the umbilical cord, severe recurrent bacterial infections, particularly of the skin and mucosa, slow wound healing, periodontitis, absent pus formation, marked leukocytosis during infections as well as a bleeding disorder. Infections range from bacterial pneumonia and early septicemia to fungal disease. Intracranial hemorrhages, persistent mucosal bleeding, and hematuria are some of the symptoms associated with the bleeding disorder. Osteopetrosis has also been reported. Symptoms are typically present at birth. LAD is inherited in an autosomal recessive pattern (PMID: 19064721, 22134107, 19234460).	PMID: 19064721, 22134107, 19234460
pulmonary alveolar proteinosis	Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a respiratory disorder characterized by the accumulation of surfactant-derived lipoproteins in the alveoli, resulting in respiratory insufficiency. Symptoms are variable and may include chronic dyspnea, hypoxemia, pulmonary infections, cough, failure to thrive, clubbing, pectus excavatum and in some cases, severe respiratory failure. Onset is most often in early childhood; however, there is wide variability in both disease severity and age of onset, and some individuals may remain asymptomatic into adulthood (PMID: 14695413, 15927881, 25425184, 18955570, 18955567, 20622029).	PMID: 14695413, 15927881, 25425184, 18955570, 18955567, 20622029

 INVITAE	<b>Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel: Disorders Tested</b>	
	The Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel analyzes genes that are associated with inborn errors of immunity and other causes of cytopenia including but not limited to antibody deficiencies, autoinflammatory syndromes, disorders of innate immunity, disorders of immune dysregulation, phagocytic defects, hereditary lymphoma, bone marrow failure, platelet disorders, primary ciliary dyskinesia, and certain anemias including congenital dyserythropoietic anemia and sideroblastic anemia. These genes were selected based on the available evidence to date to provide a broad panel for inborn errors of immunity and cytopenias. Inborn errors of immunity and cytopenias are genetically heterogeneous, and broad panel testing allows for an efficient evaluation of many potentially relevant genes based on a single clinical indication.	
<b>Disorders Tested</b>	<b>Disorder Description</b>	<b>PMID</b>
immunodeficiency- centromeric instability- facial anomalies syndrome	Immunodeficiency- centromeric instability- facial anomalies (ICF) syndrome is characterized by the triad of agammaglobulinemia or hypogammaglobulinemia, centromeric instability and mild facial dysmorphism. Patients usually present with frequent respiratory and gastrointestinal infections due to reduced levels of IgA, IgG and/or IgM. Centromeric instability results in rearrangements adjacent to the centromeres of chromosomes 1, 16, and sometimes 9 in mitogen-stimulated lymphocytes. Mild facial dysmorphism can include a broad flat nasal bridge, hypertelorism, and epicanthal folds. Micrognathia, low set ears and macroglossia may also be present. At least one third of patients will have intellectual disability, psychomotor retardation, and slow cognitive development. ICF syndrome is caused by multiple genes, which are inherited in an autosomal recessive pattern (PMID: 26216346, 23486536, 21596365, 16722602).	PMID: 26216346, 23486536, 21596365, 16722602
complement deficiencies	Complement deficiencies are a group of inherited conditions that are associated with increased risk for certain infections, inflammatory disorders, autoimmune disease, thrombosis, kidney disease, and acute edema without urticaria. These conditions include hereditary angioedema, systemic lupus erythematosus, atypical hemolytic uremic syndrome, complement hyperactivation, angiothrombotic thrombocytopenic purpura, early-onset protein-losing enteropathy (CHAPLE) syndrome, C3 glomerulopathy, dense deposit disease, thrombotic thrombocytopenic purpura, and age related macular degeneration. Complement deficiencies are genetically heterogeneous and penetrance is reduced but increases with age. Inheritance is typically autosomal recessive with the exception of properdin deficiency, which is X-linked (PMID: 31421540, 27717414).	PMID: 31421540, 27717414
monogenic congenital diarrhea	Monogenic congenital diarrhea syndromes are a group of inherited conditions that cause severe early onset diarrhea, food intolerance, malabsorption of certain nutrients, and dehydration. These conditions affect the intestinal epithelium or the immune system and are comprised of both nonsyndromic congenital diarrhea and syndromic forms that are associated with other features. These conditions are typically highly penetrant and genetically heterogeneous with autosomal and X-linked inheritance patterns (PMID: 29654747, 25782092).	PMID: 29654747, 25782092

monogenic autoinflammatory syndromes	Autoinflammatory syndromes are a group of inherited disorders that cause bouts of autoinflammatory symptoms, with or without periodic fevers, in the absence of an infectious trigger or injury. There is considerable overlap across clinical manifestations and even individuals with the same genetic defect present with variable symptoms. Common inflammatory signs are skin rash, joint pain, and swelling, although localized inflammation can occur at other sites (depending on the underlying genetic cause), such as in the bowel, pericardium or heart muscle, meninges, or mucous membranes. Kidney failure, hearing loss, vision problems, and joint contractures are some of the long-term complications that may occur as a result of progressive kidney damage caused by some periodic fever syndromes. Specific autoinflammatory syndromes include periodic fever syndromes, such as familial cold autoinflammatory syndrome and familial Mediterranean fever, as well as genes associated with monogenic inflammatory bowel disease, which is characterized by chronic inflammation of the intestinal tract. The inheritance of autoinflammatory syndromes may be autosomal or X-linked, and the penetrance of these conditions varies (PMID: 22753383, 16979528, 24282415, 25637003, 27646526, 26109736).	PMID: 22753383, 16979528, 24282415, 25637003, 27646526, 26109736
monogenic autoimmunity	Monogenic autoimmune disorders are caused by defects in the adaptive or acquired immune response that result in loss of self tolerance. Autoimmunity due to monogenic defects tend to have an earlier age of onset and be more severe than autoimmunity due to complex genetic causes. Depending on the underlying disorder, autoimmunity may be the presenting sign or could appear later in the disease course. Patients with monogenic autoimmunity may have several different autoimmune disorders. These disorders may include autoimmune hemolytic anemia, autoimmune cytopenias, immune thrombocytopenia, juvenile rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus, and vasculitis, among others. These patients are also at increased risk for lymphoproliferation. The inheritance of monogenic autoimmune disorders may be autosomal or Xlinked, and the penetrance of these conditions varies (PMID: 27207228, 26433354, 26454316, 26262888, 29099860).	PMID: 27207228, 26433354, 26454316, 26262888, 29099860
periodic fever syndromes	Periodic fever syndromes are a group of inherited disorders that cause periodic fevers and bouts of autoinflammatory symptoms without an infectious cause. Common inflammatory signs are skin rash, joint pain, and swelling, although localized inflammation can occur at other sites (depending on the underlying genetic cause), such as in the pericardium or heart muscle, meninges, or mucous membranes. Kidney failure, hearing loss, vision problems, and joint contractures are some of the long-term complications that may occur as a result of progressive kidney damage caused by some periodic fever syndromes. The length and frequency of attacks varies between the different underlying genetic conditions and even between patients with the same genetic condition. Most patients have their first attack in childhood, but symptom onset can range from childhood to adulthood (PMID: 24282415, 22753383, 9336425, 25637003).	PMID: 24282415, 22753383, 9336425, 25637003

 INVITAE	<b>Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel: Disorders Tested</b>	
	The Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel analyzes genes that are associated with inborn errors of immunity and other causes of cytopenia including but not limited to antibody deficiencies, autoinflammatory syndromes, disorders of innate immunity, disorders of immune dysregulation, phagocytic defects, hereditary lymphoma, bone marrow failure, platelet disorders, primary ciliary dyskinesia, and certain anemias including congenital dyserythropoietic anemia and sideroblastic anemia. These genes were selected based on the available evidence to date to provide a broad panel for inborn errors of immunity and cytopenias. Inborn errors of immunity and cytopenias are genetically heterogeneous, and broad panel testing allows for an efficient evaluation of many potentially relevant genes based on a single clinical indication.	
<b>Disorders Tested</b>	<b>Disorder Description</b>	<b>PMID</b>
familial cold autoinflammatory syndromes	Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) is part of a clinical spectrum referred to as cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS). Other disorders included in this spectrum include neonatal onset multi-inflammatory disorder (NOMID) and Muckle–Wells syndrome (MWS). Familial cold autoinflammatory syndrome causes an inflammatory reaction in the absence of infection or autoimmune disease. It is characterized by infantile-onset, non-itchy rash, episodic fever, and joint pain following exposure to cold stimuli. Conjunctivitis is also frequently reported. Clinical symptoms typically present within 1-2 hours of cold exposure and last less than 24 hours, but may lead to overwhelming fatigue in the long term. Patients with MWS may develop hearing loss or kidney damage due to amyloidosis and pigmented skin lesions. Hearing loss in MWS and NOMID can be restored in some cases with anti-interleukin -1 therapy (PMID: 27267333, 26312542, 17393462, 25385754).	PMID: 27267333, 26312542, 17393462, 25385754

familial Mediterranean fever	Familial Mediterranean fever (FMF) is the most frequent monogenic autoinflammatory disorder and is due to the uncontrolled production of the proinflammatory cytokine interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ). FMF is characterized by recurrent attacks of fever and serosal inflammation (inflammation of the serous tissues lining the lungs [pleura], heart [pericardium], and abdomen [peritoneum]) in the absence of an underlying infection. The fevers are often accompanied by pain at other body sites and symptoms have been reported in the following frequency: peritonitis, large joint arthritis with acute synovitis, one-sided pleuritis, and lower extremity myalgia and/or erythema, typically in the lower extremities. Such attacks tend to last 1-3 days before spontaneously resolving. Attacks may occur as frequently as once per week or once every several months with stretches of normal health in between. Attacks occur randomly, without a definite trigger, but may be induced by emotional stress, fatigue, surgery, infection, menstruation, vigorous exercise and/or cold exposure. Onset of symptoms typically occurs prior to ten years of age, with a third of pediatric patients presenting prior to two years of age. Long term complications of FMF include peritoneal adhesions which can lead to intestinal obstruction and female infertility; and a secondary amyloidosis of the gastrointestinal tract, liver, spleen and/or kidney. Amyloidosis of the kidney is the most serious complication and, if untreated, can lead to end stage renal disease (PMID: 27051312, 19479871, 22753383, 27286236, 11085810).	PMID: 27051312, 19479871, 22753383, 27286236, 11085810
monogenic inflammatory bowel disease	Monogenic inflammatory bowel disease (IBD) is caused most often by primary immunodeficiencies that result from inappropriate adaptive or innate immune response to intestinal flora or defects in the intestinal mucosal barrier. Monogenic IBD can be characterized as Crohn's disease, ulcerative colitis, or in some cases, particularly with very early onset, unspecified IBD. The monogenic IBDs can be sub-typed by age of onset: neonatal-, infantile-, very early, and early-onset IBD. Many presenting symptoms are typical of IBD including loose stools, diarrhea, severe colitis with deep ulcerations and granuloma, weight loss and related growth restriction. Additional features can include perianal disease (abscesses, fissures and fistula), dermatologic abnormalities (recurrent folliculitis, eczematous skin lesions), autoimmunity, and in some disorders increased risk for neoplasms. The pediatric onset of presentation distinguish monogenic IBD from more typical, multifactorial forms of IBD. Affected individuals often do not respond well to conventional IBD therapies and emerging studies show a potential role for hematopoietic stem-cell transplantation in treatment. Inheritance of monogenic IBDs may be autosomal or X-linked (PMID: 25058236, 26512716, 27302973, 20934598).	PMID: 25058236, 26512716, 27302973, 20934598
activated PI3K-delta syndrome	Activated PI3K-delta syndrome (APDS) is a primary immunodeficiency typically characterized by childhood onset of recurrent sinopulmonary infections, lymphadenopathy, nodular lymphoid hyperplasia, and CMV and/or EBV viremia. Affected individuals may have impaired vaccine responses and experience recurrent infections with <i>S. pneumoniae</i> and <i>H. influenzae</i> type B. The majority of those with APDS have elevated serum IgM. The inheritance of APDS is autosomal dominant (PMID: 24136356, 24165795, 29535736).	PMID: 24136356, 24165795, 29535736
congenital dyserythropoietic anemia	Congenital dyserythropoietic anemias are caused by ineffective erythropoiesis and morphological abnormalities of erythroblasts which leads to anemia of variable severity. Depending on the type, affected individuals may be clinical asymptomatic or may have anemia with onset from birth to adulthood. Anemia can cause weakness, fatigue, headache, jaundice, and abdominal pain. Other symptoms may include iron overload, hepatomegaly, splenomegaly, gallstones, leg ulcers, short stature, and congenital anomalies including syndactyly, absent nails, extra toes, pigeon chest deformity, micropenis, hypospadias, large anterior fontanel, and hypertelorism. Certain types can also cause increased risk for monoclonal gammopathy, myeloma, and angioid streaks in the eye. Inheritance can be autosomal dominant or autosomal recessive (PMID: 26653117, 25044164, 10897128, 21055716).	PMID: 26653117, 25044164, 10897128, 21055716
Majeed syndrome	Majeed syndrome is an autoinflammatory condition characterized by chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and congenital dyserythropoietic anemia (CDA), with or without transient inflammatory dermatosis. CRMO occurs within the first few months of life, and may be accompanied by fever. Episodes may occur up to several times per month. Affected individuals may also have short stature and delayed bone age. CDA results in a hypochromic, microcytic appearance of the red blood cells under the microscope and may be accompanied by hepatosplenomegaly, fatigue, weakness, and pallor. This condition is inherited in an autosomal recessive manner (PMID: 10969284, 15994876, 11795677, 2809904).	PMID: 10969284, 15994876, 11795677, 2809904


 INVITAE	<b>Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel: Disorders Tested</b>	
	The Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel analyzes genes that are associated with inborn errors of immunity and other causes of cytopenia including but not limited to antibody deficiencies, autoinflammatory syndromes, disorders of innate immunity, disorders of immune dysregulation, phagocytic defects, hereditary lymphoma, bone marrow failure, platelet disorders, primary ciliary dyskinesia, and certain anemias including congenital dyserythropoietic anemia and sideroblastic anemia. These genes were selected based on the available evidence to date to provide a broad panel for inborn errors of immunity and cytopenias. Inborn errors of immunity and cytopenias are genetically heterogeneous, and broad panel testing allows for an efficient evaluation of many potentially relevant genes based on a single clinical indication.	
<b>Disorders Tested</b>	<b>Disorder Description</b>	<b>PMID</b>

primary ciliary dyskinesia	The abnormalities of the structure and function of the motile cilia seen in primary ciliary dyskinesia (PCD) cause respiratory tract infections, situs inversus or heterotaxy, and abnormal sperm motility which may result in male infertility. Affected individuals often present with respiratory distress in the neonatal period. Chronic respiratory, sinus, and ear infections begin in childhood and result in complications such as bronchiectasis and hearing loss in many adults with PCD (PMID: 24450482, 26476603).	PMID: 24450482, 26476603
Cystic fibrosis	Cystic fibrosis is usually a childhood onset disease characterized by the buildup of mucus that can damage the digestive and respiratory systems. Milder forms include congenital absence of the vas deferens (CAVD) associated with infertility and respiratory manifestations (PMID: 29216686).	PMID: 29216686
atypical hemolytic uremic syndrome	Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a disorder characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia, and kidney failure due to tissue injury from obstruction of small blood vessels by platelet microthrombi. The majority of HUS cases (90%) are acquired and associated with infection by Shiga toxin producing E. coli (STEC-HUS). In contrast, the rarer form of this disorder, atypical HUS (aHUS), is typically associated with defects in genes that regulate the alternative complement pathway or other coagulation pathways, though some cases of aHUS may be acquired due to autoantibodies. In a significant proportion of aHUS cases (up to 30%), the cause remains unknown. The age of onset and the phenotype of aHUS is highly variable, even among members of the same family (PMID: 25843230, 26498648, 28242109).	PMID: 25843230, 26498648, 28242109
thrombotic thrombocytopenic purpura	Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a disorder characterized by recurrent episodes of hemolytic anemia, thrombocytopenia, and organ dysfunction due to tissue injury from obstruction of small blood vessels by platelet microthrombi. In adults, severe disease is usually an acquired condition caused by the presence of an autoantibody to ADAMTS13. In contrast, congenital TTP is due to defects in the ADAMTS13 gene. Congenital TTP is typically early-onset, though adult-onset disease can occur and is sometimes triggered by stress or environmental events (including, but not limited to, pregnancy, infection, or drugs). The phenotype is also highly variable, even among members of the same family (PMID: 19847791, 25242241).	PMID: 19847791, 25242241
sitosterolemia	Sitosterolemia is a rare, autosomal recessive disorder that is characterized by increased intestinal absorption and decreased biliary excretion of cholesterol and plant sterols such as sitosterol. Affected individuals can develop xanthomas (deposits of cholesterol) in the tendons and around pressure points such as the heels and elbows. Hypercholesterolemia, early-onset atherosclerosis, and hematological abnormalities including hemolytic anemia and macrothrombocytopenia are also features of the condition. Severity of symptoms is widely variable in individuals with sitosterolemia, and age of onset ranges from childhood to adulthood. (PMID: 11138003, 27104173, 28696550, 27104173)	PMID: 11138003, 27104173, 28696550, 27104173
congenital sideroblastic anemia	Congenital sideroblastic anemia is a group of bone marrow conditions characterized by accumulation of iron in erythrocyte mitochondria. This can cause fatigue, weakness, dizziness, pallor, tachycardia, and hepatosplenomegaly. Severe cases may lead to heart disease, liver cirrhosis, or renal failure. Some with congenital sideroblastic anemia have other, syndromic features such as ataxia, myopathy, lactic acidosis, diabetes, and/or deafness. Inheritance can be X-linked or autosomal recessive (PMID: 29787825, 30401706).	PMID: 29787825, 30401706
familial essential thrombocythemia	Approximately 90% of essential thrombocythemia is due to somatically acquired driver mutations in the JAK2, CALR, or MPL genes. In contrast, familial essential thrombocythemia (caused by inherited germline variants) is a rare clinical disorder. Familial essential thrombocythemia may be suspected in individuals with a personal and family history of excessive platelet production, bleeding or thrombotic episodes, bone marrow fibrosis, and/or progressive anemia. Some individuals with essential thrombocythemia are asymptomatic and identified only after thrombocytosis is incidentally discovered on a complete blood count. Inheritance is autosomal dominant (PMID: 32974939, 24398328, 24381227, 19713221, 19036112, 9425899, 9694695).	PMID: 32974939, 24398328, 24381227, 19713221, 19036112, 9425899, 9694695
congenital amegakaryocytic thrombocytopenia	Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia is a rare bone marrow failure disorder. Affected individuals typically present at birth with severe hypomegakaryocytic thrombocytopenia progressing to pancytopenia and aplastic anemia. Some individuals may also present with brain malformations and increased risks of hemorrhages and malignancy. Inheritance is autosomal recessive (PMID: 19388932, 11133753).	PMID: 19388932, 11133753
Constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMR-D)	CMMR-D is an autosomal recessive cancer syndrome characterized by childhood malignancies, most commonly hematological malignancies and/or brain tumors, as well as very early-onset colorectal cancer. Almost all individuals also show some signs reminiscent of neurofibromatosis type 1 (NF1), such as café-au-lait spots (PMID: 18709565, 20442441, 17539897).	PMID: 18709565 20442441 17539897
Coats Plus syndrome	Coats plus syndrome is an autosomal recessive condition characterized by bilateral exudative retinitis, intrauterine growth restriction, developmental delay and multiple visceral disorders including cerebral calcifications and cysts with leukodystrophy, myelodysplasia, portal hypertension, repeated bleeds in the gastrointestinal tract and skeletal and integumentary anomalies (PMID: 30688973).	PMID: 30688973
Pulmonary fibrosis	Pulmonary fibrosis is a fatal disease with progressive loss of respiratory function due to progressive scarring or fibrosis of the lungs. Inheritance can be autosomal dominant or X-linked (PMID: 33482595).	PMID: 33482595




Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias  
Panel: Disorders Tested

	The Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel analyzes genes that are associated with inborn errors of immunity and other causes of cytopenia including but not limited to antibody deficiencies, autoinflammatory syndromes, disorders of innate immunity, disorders of immune dysregulation, phagocytic defects, hereditary lymphoma, bone marrow failure, platelet disorders, primary ciliary dyskinesia, and certain anemias including congenital dyserythropoietic anemia and sideroblastic anemia. These genes were selected based on the available evidence to date to provide a broad panel for inborn errors of immunity and cytopenias. Inborn errors of immunity and cytopenias are genetically heterogeneous, and broad panel testing allows for an efficient evaluation of many potentially relevant genes based on a single clinical indication.	
<b>Disorders Tested</b>	<b>Disorder Description</b>	<b>PMID</b>
Aplastic anemia, Myelodysplastic syndrome, Acute myelogenous leukemia, Bone marrow failure	Aplastic anemia (AA), myelodysplastic syndrome (MDS), acute myelogenous leukemia (AML), and bone marrow failure (BMF) are disorders of the bone marrow and blood (PMID: 33482595).	PMID: 33482595
POT1 tumor predisposition	POT1 tumor predisposition is associated with an increased risk to develop melanoma, leukemia, sarcoma, brain tumors and other cancers. Inheritance is autosomal dominant (PMID: 32987645).	PMID: 32987645
Diamond-Blackfan anemia	Diamond-Blackfan anemia is associated with anemia, congenital malformations, poor growth, and an increased risk for hematologic malignancy and solid tumors. Inheritance is typically autosomal dominant (PMID: 32983714, 30503522, 29599205, 18535205, 24829207, 19061985).	PMID: 32983714 30503522 29599205 18535205 24829207 19061985
Fanconi anemia (FA)	Fanconi anemia is an autosomal recessive condition characterized by physical abnormalities, bone marrow failure, and increased risk for malignancy (PMID: 31351673).	PMID: 31351673
Shwachman-Diamond syndrome	Shwachman-Diamond syndrome is a multi-organ disease characterized by bone marrow failure, bone malformations, pancreatic insufficiency, cognitive disorders, and susceptibility to MDS/AML. Inheritance is typically autosomal recessive but can also be autosomal dominant (PMID: 30413969).	PMID: 30413969
Glanzmann thrombasthenia	Glanzmann thrombasthenia is a rare bleeding disorder characterized by episodes of mucocutaneous bleeding and bruising of varying severity. Bleeding episodes are typically traumainduced rather than spontaneous. Symptoms typically present in infancy or early childhood and may include epistaxis, gingival bleeding, purpura, and heavy menstrual bleeding in females. Although affected individuals may have normal or subnormal platelet counts, platelet aggregation is deficient or absent (PMID: 20490335).	PMID: 20490335
Bernard-Soulier syndrome	Bernard-Soulier syndrome (BSS) is a rare bleeding disorder characterized by bleeding diathesis including epistaxis and menorrhagia with prolonged bleeding, easy bruising, and thrombocytopenia. The diagnosis of BSS can sometimes be delayed into adulthood, however individuals typically experience some form of bleeding diathesis starting in childhood (PMID: 10887115, 12447957, 15213102).	PMID: 10887115, 12447957, 15213102
Wiskott-Aldrich syndrome	Wiskott-Aldrich syndrome is characterized by thrombocytopenia with intermittent mucosal bleeding, bloody diarrhea, intermittent or chronic petechiae, thrombocytopenic purpura, eczema, and recurrent infections. Affected individuals may also develop autoimmune disorders, including hemolytic anemia, immune thrombocytopenic purpura (ITP), immune-mediated neutropenia, arthritis, and vasculitis. There is also an increased risk of lymphomas, particularly B cell lymphomas, among those exposed to the Epstein-Barr virus (EBV). Wiskott-Aldrich syndrome due to variants in the WAS gene are inherited in an X-linked recessive manner and typically affects males. WIP deficiency (which has a clinical presentation similar to Wiskott-Aldrich syndrome) is caused by variants in the WIPF1 gene which are inherited in an autosomal recessive manner and affects both males and females (PMID: 20301357, 20173115, 22231303).	PMID: 20301357, 20173115, 22231303
Familial platelet disorder with associated myeloid malignancy	Familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy is characterized by early onset mild to moderate thrombocytopenia and a family history of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML). This condition is highly variable, even among affected individuals in the same family. Not all carriers of a RUNX1 pathogenic variant have a platelet disorder or present with abnormal platelet aggregation studies - even those affected with MDS/AML. Bleeding and abnormal platelet aggregation are not necessary for a diagnosis of familial platelet disorder. Patients may present with MDS/AML at any age. The median age of onset is 33 years, with a wide range that extends from childhood to late adulthood. The risk of MDS/AML is 35-40% in carriers of a pathogenic variant (PMID: 25659730, 22691122, 18723428, 25311743).	PMID: 25659730, 22691122, 18723428, 25311743

 INVITAE	<b>Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel: Clinical Summary</b>	
<b>Indications for Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel</b>		
Signs and Symptoms of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel Testing:	<p>Clinicians may want to consider ordering this panel for individuals who present with inborn errors of immunity, cytopenia, and/or any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recurrent, severe infections that are hard to treat</li> <li>• Recurrent deep skin and organ abscesses</li> <li>• Failure of an infant to gain weight or grow normally</li> <li>• Persistent thrush in mouth or fungal infections of the skin</li> <li>• Signs of autoimmunity or autoinflammation</li> <li>• Lymphoproliferation or lymphoma</li> <li>• Bone marrow failure</li> </ul>	



Indications for Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel			
Signs and Symptoms of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel Testing:	<p>Clinicians may want to consider ordering this panel for individuals who present with inborn errors of immunity, cytopenia, and/or any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recurrent, severe infections that are hard to treat</li> <li>• Recurrent deep skin and organ abscesses</li> <li>• Failure of an infant to gain weight or grow normally</li> <li>• Persistent thrush in mouth or fungal infections of the skin</li> <li>• Signs of autoimmunity or autoinflammation</li> <li>• Lymphoproliferation or lymphoma</li> <li>• Bone marrow failure</li> </ul>		
Clinical Sensitivity of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel Testing:	<p>The clinical sensitivity of this test is dependent on the individual's underlying genetic condition. For each condition, the table below shows the percentage of clinical cases in which a pathogenic variant is expected through analysis of the genes on this panel. These conditions are genetically heterogeneous. For conditions not listed in the table, the clinical sensitivity is unknown or not well-established, but these rare disorders represent a small proportion of all primary immunodeficiencies/cytopenias.</p>		
<b>Clinical Sensitivity of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel</b>			
Disorder	Gene	% of Disorder Attributed to Gene	References
chronic mucocutaneous candidiasis	AIRE, BCL10, CARD9, IL12B, IL12RB1, IL17F, IL17RA, IL17RC, RORC, STAT1, STAT3, TRAF3IP2, ZNF341	unknown	
herpes simplex encephalitis	STAT1 TICAM1 TYK2 TLR3 RASGRP1, UNC93B1	13% 13% 6% 5-6% unknown	PMID: 25339207, 26513235
epidermodysplasia verruciformis	TMC8 TMC6 CIB1 CXCR4, RHOH	34% 25% 16% rare	PMID: 30036492, 28646613
WHIM syndrome	CXCR4	88%	PMID: 23009155
Mendelian susceptibility to mycobacterial infections	IL12RB1 IFNGR1 IL12B IFNGR2 STAT1 CYBB IRF8 ISG15 IL12RB2, IL23R, JAK1, SPPL2A, TYK2 CARMIL2, GATA2, RORC	22% 15% 6% 2.5% 2% 1% 0.5% 0.5% unknown rare	PMID: 25453225
autoimmune lymphoproliferative disorders	FAS CASP10 FASLG CASP8, CTLA4, FADD, ITK, MAGT1, PIK3CD, PIK3R1, PRKCD, RELA, STAT3	72% 3-6% <1% unknown	PMID: 25086580
familial hemophagocytic lymphohistiocytosis	PRF1 UNC13D STXB2 STX11 RAB27A LYST SLC7A7	20-50%, depending on population 20-30% 16-20% 1-20%, depending on population 2-3% 2% rare	PMID: 26872683, 21303357, 26342526, 16278825, 14757862, 20486178
EBV-associated lymphoproliferative syndromes	SH2D1A CD27, ITK, MAGT1, NFKB1, RASGRP1, XIAP	5% rare	PMID: 29777376, 28108590
Hermansky-Pudlak syndrome	HPS1 HPS3 HPS6 HPS4 AP3B1 HPS5 AP3D1, BLOC1S3, BLOC1S6, DTNBP1	37-82%, depending on population 12-20%, depending on population 16.5% 11.5% 10% 9% rare	PMID: 20301464, 28585318, 16420244, 16417222
congenital neutropenia	ELANE SLC37A4 HAX1 TAZ CXCR4 G6PC VPS13B WAS G6PC3 HYOU1, TNFSF12 AK2, AP3B1, CD40, CD40LG, CEBPE, CLPB, CSF3R, DNAJC21, EFL1, GATA2, GF11, HTRA2, JAGN1, LAMTOR2, LYST, RAB27A, RMRP, SMARCD2, SRP54, STK4, TCN2, TIMM50, USB1, VPS45	45% 12% 7% 4% 2% 2% 2% 2% 1-4% unknown rare	PMID: 28593997, 25284454, 19775295, 18594157
chronic granulomatous disease	CYBB CYBA NCF2 CYBC1, NCF4	67% 6% 6% rare	PMID: 20167518, 20729109, 30361506, 19692703
leukocyte adhesion deficiency	FERMT3, SLC35C1 ITGB2	rare unknown	PMID: 30412664
pulmonary alveolar proteinosis	CSF2RA CSF2RB	<5% <5%	PMID: 30846703, 27514590
immunodeficiency- centromeric instability- facial anomalies syndrome	DNMT3B ZBTB24 CDCA7, HELLS	50-64% 30% rare	PMID: 11102980, 31724723
complement deficiencies	C1QA, C1QB, C1QC, C1S, C2, C3, C5, C6, C7, C8A, C8B, C9, CD46, CD55, CD59, CFB, CFD, CFH, CFI, CFP, SERPING1, THBD	unknown	

 <b>INVITAE</b>	<h2 style="margin: 0;">Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel: Clinical Summary</h2>
--	--

**Indications for Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel**

<p>Signs and Symptoms of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel Testing:</p>	<p>Clinicians may want to consider ordering this panel for individuals who present with inborn errors of immunity, cytopenia, and/or any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recurrent, severe infections that are hard to treat</li> <li>• Recurrent deep skin and organ abscesses</li> <li>• Failure of an infant to gain weight or grow normally</li> <li>• Persistent thrush in mouth or fungal infections of the skin</li> <li>• Signs of autoimmunity or autoinflammation</li> <li>• Lymphoproliferation or lymphoma</li> <li>• Bone marrow failure</li> </ul>
--	---

<p>Clinical Sensitivity of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel Testing:</p>	<p>The clinical sensitivity of this test is dependent on the individual's underlying genetic condition. For each condition, the table below shows the percentage of clinical cases in which a pathogenic variant is expected through analysis of the genes on this panel. These conditions are genetically heterogeneous. For conditions not listed in the table, the clinical sensitivity is unknown or not well-established, but these rare disorders represent a small proportion of all primary immunodeficiencies/cytopenias.</p>
--	--

**Clinical Sensitivity of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel**

Disorder	Gene	% of Disorder Attributed to Gene	References
monogenic congenital diarrhea	IL10RA IL10RB IL10 FOXP3 DGAT1 XIAP MYO5B SLC5A1 ADAM17, ALG6, CARMIL2, CD55, CYP27A1, DEF6, GUCY2C, IL21, LCT, LIPA, MVK, NCF2, NEUROG3, POLA1, RIPK1, SAR1B, SI, SKIV2L, SLC26A3, SLC9A3, SPINT2, STX3, TTC37, TTC7A, UNC45A	8-41% 12% 5% 2% 1% 1% <1% <1% unknown	PMID: 30894704, 25058236, 22549091, 24572142
familial cold autoinflammatory syndromes	NLRP3 PLCG2, NLR4, NLRP12	57-80% unknown	PMID: 27191192, 29285715
monogenic inflammatory bowel disease	ADA, ADAM17, AICDA, ANKZF1, ARPC1B, BACH2, BTK, CARD8, CARMIL2, CD3G, CD40, CD40LG, CD55, CTLA4, CYBA, CYBB, CYBC1, DCLRE1C, DKC1, DOCK8, DUOX2, FCHO1, FOXP3, G6PC3, ICOS, IL10, IL10RA, IL10RB, IL21, IL2RA, IL2RB, IL2RG, ITGB2, JAK1, LIG4, LRBA, MEFV, MVK, NCF2, NCF4, NFAT5, NLR4, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, POLA1, RAG1, RAG2, RIPK1, RTEL1, SH2D1A, SI, SKIV2L, SLC37A4, STAT1, STAT3, STIM1, STXBP2, TGFB1, TGFB1, TGFB2, TTC37, TTC7A, WAS, XIAP, ZAP70, ZNF341	unknown	
Aicardi Goutieres syndrome	RNASEH2B TREX1 SAMHD1 RNASEH2C ADAR RNASEH2A IFIH1	36% 23% 13% 12% 7% 5% 3%	PMID: 25604658, 17846997, 29239743
periodic fever syndromes	MEFV LPIN2 MVK NLRP3 TRNT1 ADA2 NLR4 PSTPIP1 TNFRSF1A ELANE, NLRP12 ASAH1, POMP, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMG2, SCO2	26-27% <1-4% <1-4% <1-4% 4% 1% 1% 1% 1% 1% unknown rare	PMID: 30783801, 31135083, 30407166, 32073516
Familial Mediterranean Fever	MEFV	75-90%	PMID: 20301405, 10364520
monogenic autoimmunity and autoinflammatory disorders	ACP5, ADA, ADA2, ADAM17, ADAR, AICDA, AIRE, ANKZF1, AP3B1, ARPC1B, ASAH1, BACH2, BLOC1S6, BTK, CARD14, CARD8, CASP10, CASP8, CCB1, CD27, CD3G, CD40, CD40LG, COPA, CR2, CTLA4, CYBA, CYBB, CYBC1, DCLRE1C, DDX58, DEF6, DKC1, DNASE1L3, DNASE2, DOCK8, DSG1, DUOX2, ELANE, FADD, FAS, FASLG, FCHO1, FOXP3, G6PC3, ICOS, IFIH1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL1RN, IL21, IL21R, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL36RN, IRF2BP2, ITCH, ITGAM, ITGB2, ITK, JAK1, LIG4, LPIN2, LRBA, LYN, LYST, MAGT1, MEFV, MVK, NCF2, NCF4, NFAT5, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NLR4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NOD2, OAS1, ORAI1, OTULIN, PEPD, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, PNP, POLA1, POMP, PRF1, PRKCD, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMG2, PSTPIP1, RAB27A, RAC2, RAG1, RAG2, RASGRP1, RBCK1, RFX5, RFXANK, RFXAP, RIPK1, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF31, RTEL1, SAMHD1, SCO2, SH2D1A, SH3BP2, SI, SIAE, SKIV2L, SLC29A3, SLC37A4, SLC7A7, STAT1, STAT3, STAT4, STAT5B, STIM1, STX11, STXBP2, TBX1, TGFB1, TGFB1, TGFB2, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF6B, TNFSF12, TOP2B, TPP2, TREX1, TRNT1, TTC37, TTC7A, UNC13D, UNG, WAS, XIAP, ZAP70, ZNF341	unknown	
congenital dyserythropoietic anemia	SEC23B CDAN1 ALAS2, C15ORF41, GATA1, KIF23, KLF1, LPIN2	67% 25% Rare	PMID: 29901818

 <b>INVITAE</b>	<h2 style="margin: 0;">Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel: Clinical Summary</h2>
--	--



Indications for Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel			
Signs and Symptoms of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel Testing:	<p>Clinicians may want to consider ordering this panel for individuals who present with inborn errors of immunity, cytopenia, and/or any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recurrent, severe infections that are hard to treat</li> <li>• Recurrent deep skin and organ abscesses</li> <li>• Failure of an infant to gain weight or grow normally</li> <li>• Persistent thrush in mouth or fungal infections of the skin</li> <li>• Signs of autoimmunity or autoinflammation</li> <li>• Lymphoproliferation or lymphoma</li> <li>• Bone marrow failure</li> </ul>		
Clinical Sensitivity of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel Testing:	<p>The clinical sensitivity of this test is dependent on the individual's underlying genetic condition. For each condition, the table below shows the percentage of clinical cases in which a pathogenic variant is expected through analysis of the genes on this panel. These conditions are genetically heterogeneous. For conditions not listed in the table, the clinical sensitivity is unknown or not well-established, but these rare disorders represent a small proportion of all primary immunodeficiencies/cytopenias.</p>		
Clinical Sensitivity of Invitae Inborn Errors of Immunity and Cytopenias Panel			
Disorder	Gene	% of Disorder Attributed to Gene	References
primary ciliary dyskinesia	DNAH5 RSPH9 CCNO CCDC39 CCDC40 DNAH11 RSPH1 TTC25 DNAI1 MCIDAS DNAI2 SPAG1 RPGR DNAH9 CCDC151 CCDC114 LRR6 DNAAF4 (DYX1C1) CEP164 PIH1D3 DNAAF5 (HEATR2) DNAAF3 DNAAF2 DNAAF1 CCDC103	4-26% 1-25% Rare-21% 6-15% 4-13% 2-10% Rare-8% Rare-5% Rare-5% Rare-4% Rare-4% Rare-3% Rare-3% Rare-3% Rare-3% Rare-2% Rare-2% Rare-1% Rare-1% Rare-1% Rare-1% Rare-1%	PMID: 32367404, 32253119, 30067075
Cystic fibrosis	CFTR	>98%	PMID: 32512765
sitosterolemia	ABCG8 ABCG5	58% 42%	PMID: 23556150
atypical hemolytic uremic syndrome	CFH C3 CD46 CFI THBD CFB DGKE CD55, CD59, INF2, PLG	24-27% 2-8% 5-9% 4-8% 5% <5% <1% unknown	PMID: 25843230
thrombotic thrombocytopenic purpura	ADAMTS13	> 99%	PMID: 19847791
congenital sideroblastic anemia	ALAS2 SLC25A38 PUS1 ABCB7, GLRX5, LARS2, NDUFB11, SLC19A2, TRNT1, YARS2	37-79% 4-15% 2.5% unknown	PMID: 29139060, 19731322, 24003969
Diamond-Blackfan anemia	RPS19 RPL5 RPS26 RPL11 RPL35A RPS10 RPS24	25% 6.6% 6.4% 4.8% 3% 2.6% 2%	PMID: 20301769
Fanconi anemia	FANCA FANCC FANCG BRCA2, FANCD2, FANCE BRIP1, FANCB, FANCF FANCI	60-70% 14% 10% 3% 2% 1%	PMID: 20301575
Glanzmann thrombasthenia	ITGA2B, ITGB3	> 95%	PMID: 22781097
Bernard-Soulier syndrome	GP1BA GP9	< 28% 44%	PMID: 24934643
congenital amegakaryocytic thrombocytopenia	MPL	94%	PMID: 19388932
Wiskott-Aldrich syndrome	WAS WIPF1	>95% rare	PMID: 16002738, 17400488
Familial platelet disorder with associated myeloid malignancy	RUNX1	Unknown	

Anexo 5. Campaña comunicacional intrahospitalaria 10 señales de alarma de IDP

## 10 SEÑALES DE PELIGRO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN NIÑOS

-  **1** Cuatro más infecciones de oídos nuevas en un año
-  **2** Dos o más infecciones de senos paranasales graves en un año
-  **3** Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto

-  **4** Dos neumonías o más en un año
-  **5** Dificultad de un bebe o un niño pequeño para aumentar de peso y crecer normalmente
-  **6** Abscesos en órganos o abscesos cutáneos profundos recurrentes
-  **7** Aftas persistentes en la boca o infecciones micóticas en la piel

-  **8** Necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones
-  **9** Dos infecciones profundas o más, incluida la septicemia
-  **10** Antecedentes familiares de PI

 @IESSHCAM
 Hospital Carlos Andrade Marín
 IESS-HCAM

### ¿Qué son las Inmunodeficiencias Primarias?



La inmunodeficiencia primaria (Primary Immunodeficiency, PI) hace que niños y adultos tengan infecciones que reaparecen con frecuencia y que son inusualmente difíciles de curar. 1.500 personas están afectadas por una de las inmunodeficiencias primarias conocidas.



Si Ud. identifica 2 o más de estas señales de peligro en un paciente, informe al Médico Inmunólogo.

**RECUERDA QUE EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN TRABAJAMOS POR TU BIENESTAR**

**CONTIGO Siempre**

Ayacucho N19-63 y 18 de Septiembre entre Av. América y Av. Universitaria.  
<http://hcam.iesgob.ec>  
 Teléfono: (033) (2) 2444200  
 Quito - Ecuador

 Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
 

# 10 SEÑALES DE PELIGRO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN NIÑOS

---

## INMUNOLOGÍA

---

**CONTIGO Siempre**

Síguenos en 

Tríptico realizado por la Coordinación general de comunicación para información del personal del Hospital Carlos Andrade Marín sobre las 10 señales de alarma de IDP, con autorización de JMF. Mayo 2018.

## Anexo 6. Diagnósticos relacionados con IDP por especialidades. Material Comunicacional.

Juan Carlos Aldave, MD  
Allergy and Clinical Immunology  
Rebagliati Martins National Hospital, Lima-Peru  
juicapul\_84@hotmail.com

### Signos de alarma de las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) para médicos especialistas

La presentación clínica de las IDP puede ser muy variada. Sin embargo, existen hallazgos clínicos a nivel de diferentes órganos y sistemas que obligan a sospechar IDP; estos hallazgos deben ser rápidamente reconocidos por los médicos especialistas:

#### > ALERGOLOGÍA:

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Asma de difícil control	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia selectiva de IgA</li> <li>Inmunodeficiencia común variable</li> <li>Deficiencia de anticuerpos específicos</li> </ul>
Sinusitis a repetición, sinusitis complicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencias de anticuerpos</li> </ul>
Otitis a repetición, otitis complicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencias de anticuerpos</li> </ul>
Eccema	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> <li>Síndrome hiper-IgE</li> <li>Síndrome de Omenn</li> <li>IPEX</li> </ul>
Angioedema recurrente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angioedema hereditario (deficiencia de C1inh)</li> </ul>
Alergias severas a alimentos y medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defecto en DOCK8 (síndrome hiper-IgE)</li> </ul>

#### > CARDIOLOGÍA:

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Cardiopatía congénita (arco aórtico interrumpido, atresia pulmonar, subclavia aberrante, tetralogía de Fallot)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de DiGeorge</li> </ul>
Defectos cardíacos congénitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness)</li> </ul>

#### > CIRUGÍA DE TÓRAX Y CV:

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Timoma e hipogammaglobulinemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Good</li> </ul>
Cardiopatía congénita (arco aórtico interrumpido, atresia pulmonar, subclavia aberrante, tetralogía de Fallot)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de DiGeorge</li> </ul>
Defectos cardíacos congénitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness)</li> </ul>

#### > DERMATOLOGÍA:

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Eccema o eritrodermia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> <li>Síndrome hiper-IgE</li> <li>Síndrome de Omenn</li> <li>IPEX ((immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-</li> </ul>

	linked syndrome) • Síndrome de Netherton
Albinismo parcial	• Inmunodeficiencias con disregulación inmunitaria e hipopigmentación (Griscelli syndrome, Chediak-Higashi syndrome, Hermansky-Pudlak syndrome)
Verrugas (virus papiloma humano)	• Síndrome WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) • Epidermodisplasia verruciformis • Defecto en DOCK8 (síndrome hiper-IgE) • Defecto en GATA2 (síndrome monoMAC, deficiencia DCML) • Defecto en IRF8 • Inmunodeficiencias combinadas
Infecciones por molluscum contagiosum	• Defecto en DOCK8 (síndrome hiper-IgE) • Defecto en GATA2 • Defecto en IRF8 • Inmunodeficiencias combinadas
Cabellos quebradizos, dientes cónicos	• Defecto en NEMO (EDA-ID, displasia ectodérmica con inmunodeficiencia) • Defecto en IκB (EDA-ID, displasia ectodérmica con inmunodeficiencia)
Distrofia ectodérmica	• APECED
Enfermedad periodontal	• Defectos en fagocitosis
Persistencia de primera dentadura	• Defecto en STA3 (síndrome hiper-IgE)
Cabello escaso	• Hipoplasia cartilago pelo
Angioedema recurrente	• Angioedema hereditario, deficiencia de C1 inh)
Ectima gangrenoso	• Agammaglobulinemia

> ENDOCRINOLOGÍA:

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Diabetes neonatal	• IPEX
Tetania neonatal	• Síndrome de DiGeorge • Defectos en canales de calcio (ORAI1, STIM1)
Hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, hipoparatiroidismo	• APECED
Talla corta	• Hipoplasia cartilago-pelo • Defecto en STAT5b

> GASTROENTEROLOGÍA:

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Diarrea crónica	• Deficiencias de anticuerpos • IDP combinadas
Giardiasis de difícil tratamiento	• Deficiencias de anticuerpos, incluyendo deficiencia selectiva de IgA
Enterocolitis autoinmune severa	• IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) • Síndrome de Omenn • XLP tipo 2 (deficiencia de XIAP) • Deficiencia del receptor de IL-10
Candidiasis esofágica	• IDP combinadas

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos en fagocitosis</li> <li>Candidiasis mucocutánea crónica (CMC) y defectos asociados</li> </ul>
Absceso hepático	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad granulomatosa crónica</li> </ul>
Dolor abdominal intenso recurrente (simula abdomen agudo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angioedema hereditario</li> </ul>
Enfermedad celíaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de IgA</li> <li>Inmunodeficiencia común variable</li> </ul>
Enfermedad inflamatoria intestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad granulomatosa crónica</li> <li>Síndromes autoinflamatorios</li> <li>IL-10RA</li> <li>IL-10RB</li> <li>LRBA</li> <li>IL-21 (IBD + deficiencia linfocitos B)</li> <li>TCF3?</li> <li>CD55?</li> </ul>

> **HEMATOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Plaquetopenia con microplaquetas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> </ul>
Citopenias autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunodeficiencia común variable</li> <li>Deficiencia de AID (citidina deaminasa inducida por activación)</li> <li>Deficiencia de PNP</li> <li>Deficiencia de LRBA</li> </ul>
Anemia aplásica	<ul style="list-style-type: none"> <li>XLP tipo 1 (deficiencia de SAP)</li> </ul>
Linfadenopatías y hepatoesplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>XLP (síndrome linfoproliferativo ligado al X)</li> <li>ALPS (síndrome linfoproliferativo autoinmune)</li> <li>Deficiencia de AID (citidina deaminasa inducida por activación)</li> <li>Inmunodeficiencias combinadas</li> </ul>
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia congénita severa</li> <li>Neutropenia cíclica</li> <li>Deficiencia de CD40L</li> <li>XLA (agammaglobulinemia ligada al X)</li> <li>Síndrome WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis)</li> </ul>
Anemia hemolítica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de PNP (fosforilasa de nucleósidos de purina)</li> </ul>
Linfohistiocitosis hemofagocítica, infección fulminante por virus Epstein-Barr	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar</li> <li>XLP tipos 1 o 2</li> <li>Defecto en Itk</li> <li>Defecto en CD27</li> <li>Defectos en canales de magnesio</li> </ul>
Leucocitosis marcada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD)</li> </ul>
Trombocitopenia en un varón	<ul style="list-style-type: none"> <li>XLT (trombocitopenia ligada al X)</li> </ul>

> **INFECTOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Neumonías, otitis y sinusitis por bacterias extracelulares	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de anticuerpos</li> <li>Deficiencia del sistema del complemento</li> </ul>
Absceso pulmonar, neumatoceles	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de hiper-IgE</li> </ul>

<b>Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias combinadas</li> <li>• Deficiencia de CD40L</li> <li>• Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> </ul>
<b>Infección por micobacterias atípicas (incluyendo BCG), tuberculosis diseminada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias combinadas</li> <li>• Mutación en NEMO (displasia ectodérmica con inmunodeficiencias)</li> <li>• Enfermedad granulomatosa crónica</li> <li>• Defecto en el eje IFN-<math>\gamma</math>/IL-12</li> <li>• Defecto en GATA2</li> <li>• Defecto en IRF8 (factor regulador del interferón 8)</li> </ul>
<b>Absceso hepático</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad granulomatosa crónica</li> </ul>
<b>Infección por <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Chromobacterium violaceum</i>, <i>Serratia marcescens</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad granulomatosa crónica</li> </ul>
<b>Histoplasmosis diseminada, paracoccidioidomicosis diseminada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecto en el eje IFN-<math>\gamma</math>/IL-12</li> </ul>
<b>Infecciones severas por <i>Salmonella</i> no typhi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecto en el eje IFN-<math>\gamma</math>/IL-12</li> </ul>
<b>Infección fulminante por virus Epstein-Barr, linfocitosis hemofagocítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XLP tipos 1 o 2</li> <li>• Defecto en Itk</li> <li>• Defecto en CD27</li> <li>• Defectos en canales de magnesio</li> <li>• Síndromes de linfocitosis hemofagocítica familiar</li> </ul>
<b>Encefalitis por herpes virus tipo 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecto en la vía de TLR3</li> </ul>
<b>Tripanosomiasis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecto en APOL-I</li> </ul>
<b>Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome hiper-IgE</li> <li>• Enfermedad granulomatosa crónica</li> <li>• Defectos de anticuerpos</li> <li>• Defecto en IRAK4/MyD88</li> </ul>
<b>Infecciones por <i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos de anticuerpos</li> <li>• Defectos del sistema del complemento</li> <li>• Defecto en IRAK4/MyD88</li> </ul>
<b>Infecciones por <i>Cryptosporidium</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDP combinadas</li> <li>• Defecto en CD40L/CD40</li> </ul>
<b>Meningoencefalitis por enterovirus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agammaglobulinemias</li> </ul>
<b>Candidiasis mucocutánea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDP combinadas</li> <li>• Defectos en fagocitosis</li> <li>• Candidiasis mucocutánea crónica (CMC) y defectos asociados</li> </ul>
<b>Infecciones severas por <i>Neisseria</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos del sistema del complemento (complejo de ataque de membrana, properdina)</li> </ul>
<b>Verrugas (virus papiloma humano)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis)</li> <li>• Epidermodisplasia verruciformis</li> <li>• Defecto en DOCK8 (síndrome hiper-IgE)</li> <li>• Defecto en GATA2 (síndrome monoMAC, deficiencia DCML)</li> <li>• Defecto en IRF8</li> <li>• Inmunodeficiencias combinadas</li> </ul>
<b>Infecciones por molluscum contagiosum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecto en DOCK8 (síndrome hiper-IgE)</li> <li>• Defecto en GATA2</li> <li>• Defecto en IRF8</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias combinadas</li> </ul>
<b>Pioderma gangrenoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agammaglobulinemias</li> <li>• Síndrome de PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne)</li> </ul>

> **MEDICINA INTERNA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
<b>Linfocitosis hemofagocítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutaciones PRF1, MUNC13-4, STXBP2</li> </ul>
<b>Timoma e hipogammaglobulinemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Good</li> </ul>
<b>Infecciones respiratorias recurrentes, neumonitis intersticial, granulomatosis, autoinmunidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencia común variable</li> </ul>

> **NEFROLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
<b>Síndrome urémico-hemolítico atípico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencias del sistema del complemento</li> </ul>
<b>Glomerulonefritis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencias del sistema del complemento</li> </ul>

> **NEONATOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
<b>Ecoema o eritrodermia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> <li>• Síndrome hiper-IgE</li> <li>• Síndrome de Omenn</li> <li>• IPEX ((immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome)</li> <li>• Síndrome de Netherton</li> </ul>
<b>Ausencia de timo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias combinadas severas</li> <li>• Síndrome de DiGeorge</li> </ul>
<b>Onfalitis, retardo de caída de cordón umbilical (&gt;40 días de vida)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD)</li> </ul>
<b>Facies típica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de DiGeorge</li> <li>• Defecto en Cernunnos, ligasa IV, etc.</li> <li>• Defecto en STAT3</li> </ul>
<b>Diabetes neonatal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPEX</li> </ul>
<b>Tetania neonatal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de DiGeorge</li> <li>• Defectos en canales de calcio (ORAI1, STIM1)</li> </ul>

> **NEUMOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
<b>Neumonías, otitis y sinusitis por bacterias extraocelulares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de anticuerpos</li> <li>• Deficiencia del sistema del complemento</li> </ul>
<b>Absceso pulmonar, neumatoceles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de hiper-IgE</li> </ul>
<b>Neumonía por Pneumocystis jiroveci</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias combinadas</li> <li>• Deficiencia de CD40L</li> <li>• Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> </ul>
<b>Infección por micobacterias atípicas (incluyendo BCG), tuberculosis diseminada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias combinadas</li> <li>• Mutación en NEMO (displasia ectodérmica con inmunodeficiencias)</li> <li>• Enfermedad granulomatosa crónica</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defecto en el eje IFN-<math>\gamma</math>/IL-12</li> <li>Defecto en GATA2</li> <li>Defecto en IRF8 (factor regulador del interferón 8)</li> </ul>
Proteinosis alveolar pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defecto en GATA2</li> <li>Mutación en CSF2RA</li> </ul>
Neumonitis intersticial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunodeficiencia común variable</li> <li>Deficiencia en STAT5b</li> </ul>

> **NEUROLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Ataxia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ataxia-telangiectasia</li> <li>Deficiencia de PNP</li> </ul>
Microcefalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de Cemunos</li> <li>Deficiencia de ligasa IV</li> <li>Síndrome de rotura de Nijmegen</li> <li>Disqueratosis congénita</li> </ul>
Sordera	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disgenesia reticular</li> <li>Deficiencia de ADA (adenosin deaminasa)</li> <li>Síndrome CHARGE</li> </ul>
Tetraplejía	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de PNP</li> </ul>
Hipoplasia cerebelar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disqueratosis congénita</li> </ul>
Encefalitis por herpes virus tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defecto en la vía de TLR3</li> </ul>
Meningitis por Neisseria sp	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos del sistema del complemento (complejo de ataque de membrana, properdina)</li> </ul>

> **ODONTOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Cabellos quebradizos, dientes cónicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defecto en NEMO o I<math>\kappa</math>B (EDA-ID)</li> </ul>
Enfermedad periodontal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos en fagocitosis</li> </ul>
Persistencia de primera dentadura	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defecto en STA3 (síndrome hiper-IgE)</li> </ul>

> **OFTALMOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Coloboma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness)</li> </ul>
Aniridia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Omenn</li> </ul>

> **ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Artritis séptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencias de anticuerpos</li> <li>Deficiencias del sistema de complemento (infecciones por Neisseria)</li> <li>Defecto en IRAK4/MyD88</li> </ul>
Condrosplasia metafisaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoplasia cartilago-pelo</li> </ul>

> **OTORRINOLARINGOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Atresia de coanas, sordera	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness)</li> </ul>



Sinusitis a repetición, sinusitis complicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencias de anticuerpos</li> </ul>
Otitis a repetición, sinusitis complicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencias de anticuerpos</li> </ul>

> **RADIOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Ausencia de timo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunodeficiencias combinadas severas</li> <li>Síndrome de DiGeorge</li> </ul>

> **REUMATOLOGÍA:**

Manifestación clínica	IDP a sospechar
Síndrome lupus-like	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos del complemento (componentes de vía clásica)</li> </ul>
Citopenias autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunodeficiencia común variable</li> <li>Deficiencia de AID (citidin-deaminasa inducida por activación)</li> <li>Deficiencia de PNP (fosforilasa de nucleósidos de purina)</li> <li>Deficiencia de LRBA</li> </ul>
Artritis juvenil	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de DiGeorge</li> </ul>
Fiebre recurrente, serositis, artritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes autoinflamatorios</li> </ul>
Artritis séptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencias de anticuerpos</li> <li>Deficiencias del sistema de complemento (Neisseria)</li> <li>Defecto en IRAK4/MyD88</li> </ul>
Condrodisplasia metafisiaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoplasia cartilago-pelo</li> </ul>

**Anexo 7. Alta como miembro de LASID, para el registro de pacientes con Inmunodeficiencias Primarias.**



December, 2018

Subject: Certification of active LASID membership  
LASID Member number: [REDACTED]

To Whom It May Concern:

This letter certifies that **Ronny de la Torre** is a member of LASID and is currently in good standing for LASID dues until **December 31, 2019**.

The following certification is issued for the solely purpose of certifying LASID membership to the European Society for immunodeficiencies (ESID) or The Clinical Immunology Society (CIS) to renew the annual dues corresponding to these societies and to obtain a discount.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "F. Espinosa-Rosales".

Francisco J. Espinosa-Rosales, MD, MSc  
President 2018 - 2019  
Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID)



Anexo 8. Acta de Constitución SEIDP

ACTA DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUTIVA  
07 de junio del 2022

1. - Nombre de la organización: Sociedad Ecuatoriana de Inmunodeficiencias Primarias y Defectos Innatos del Sistema Inmune (SEIDP)

En la ciudad de Quito, el día miércoles 07 de junio del año dos mil veinte y dos, siendo las 18h00, en las oficinas de la organización actualmente ubicadas en la Av. Eloy Alfaro Edificio Fortune Plaza, piso 10, consultorio 1004, parroquia Ñaquito, cantón Quito, provincia de Pichincha, nos reunimos para constituir una organización social que se denominará Sociedad Ecuatoriana de Inmunodeficiencias Primarias y Defectos Innatos del Sistema Inmune (SEIDP)

2. - Nombres y apellidos completos, nacionalidad y número del documento de identidad de cada uno de los miembros fundadores:

N°	NOMBRES Y APELLIDOS	CEDULA	Nacionalidad	FIRMA
1	Ronny Alejandro de la Torre Cevallos	1713675542	Ecuatoriana	 RONNY ALEJANDRO DE LA TORRE CEVALLOS
2	Miguel Angel Cedeño Martinez	1310126915	Ecuatoriana	 MIGUEL ANGELES CEDEÑO MARTINEZ
3	Nora Marlene Alarcón Cedeño	1309940094	Ecuatoriana	 NORA MARLENE ALARCON CEDEÑO
4	Claudia Rosana Rodas Espinoza	0102305471	Ecuatoriana	 CLAUDIA ROSANA RODAS ESPINOZA
5	Jorge Alberto Cañarte Alcivar	1310259054	Ecuatoriana	 JORGE ALBERTO CAÑARTE ALCIVAR
6	Katty Johanna Calvo Campoverde	0301754388	Ecuatoriana	 KATTY JOHANNA CALVO CAMPOVERDE
7	Pablo Michael Torres Córdova	0912348125	Ecuatoriana	 PABLO MICHAEL TORRES CORDOVA
8	Sofía Patricia Ortiz Saldaña	1712909041	Ecuatoriana	 SOFIA PATRICIA ORTIZ SALDAÑA

3. Voluntad de los miembros fundadores de constituir la misma:

Nosotros, los médicos especialistas, especialidades afines y demás profesionales relacionados a la investigación, diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias y en calidad de miembros fundadores manifestamos sin ninguna presión de ninguna naturaleza o coacción, que libre y voluntariamente es nuestro deseo constituir el Sociedad Ecuatoriana de

Inmunodeficiencias Primarias y Defectos Innatos del Sistema Inmune (SEIDP), ubicado en la parroquia *Iñaquito*, cantón *Quito*, provincia de *Pichincha*.

4. - Fines y objetivos generales que se propone la organización:

Fines:

- a) Educar al cuerpo médico del Ecuador acerca de las Inmunodeficiencias primarias.
- b) Desarrollar la ciencia de la Inmunología clínica en el país.

Objetivos:

- a. Promover el perfeccionamiento técnico-científico en el área de la Inmunología Clínica;
- b. Organizar y celebrar el congreso anual de inmunodeficiencias primarias.
- c. Conseguir el apoyo internacional en caso de ser necesario para financiar la investigación respecto de las inmunodeficiencias primarias.
- d. Gestionar y promover el relacionamiento con la academia y el cuerpo médico ecuatoriano, tanto para el desarrollo de investigación, como también, la educación médica continua con la finalidad de continuar con el descubrimiento de los genes relacionados a las enfermedades de inmunodeficiencias primarias en el país.
- e. Conformar una red nacional para la identificación de inmunodeficiencias primarias.
- f. Crear un registro nacional con pacientes con inmunodeficiencias primarias.
- b. Coadyuvar al desarrollo de la investigación científica, apoyar a la actualización de conocimientos médicos y motivar la innovación tecnológica para contribuir al abordaje de las condiciones que afectan la salud de la población, al mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades, a los mecanismos de acción de los fármacos, al conocimiento de los aspectos epidemiológicos, clínicos, genéticos, sociológicos y médicos de las principales alteraciones de la salud inmune;
- c. Procurar el mejoramiento académico y social de sus miembros;
- d. Defender los intereses gremiales para que se respete y garantice el ejercicio de la especialidad científica;
- e. Acatar y defender todas las disposiciones legales para el beneficio de los Profesionales Médicos Especialistas en Inmunología Clínica, Inmunología, Alergo-Inmunología sus diversas especialidades, médicos con especialidades relacionadas y otros profesionales de la salud e investigación científica médica;
- f. Organizar y patrocinar cursos, jornadas, conferencias, publicaciones y otros eventos;
- g. Velar por el mantenimiento y observancia de las normas deontológicas que rigen la práctica profesional;
- h. Propender a la solidaridad y mutuo apoyo de sus miembros y de los asociados a SEIDP;
- i. Difundir su gestión para los miembros de la sociedad, para la clase médica en general y para la comunidad;
- j. Mantener estrecha relación con las organizaciones afines y las Facultades de Medicina del Ecuador;

- k. Difundir las actividades realizadas por la SEIDP, así como los avances científicos que existan sobre lamateria;
- l. Promover y organizar la formación de comités de subespecialidades de la Inmunología.]

5. - Nómina de la directiva provisional. -

N°	NOMBRES Y APELLIDOS	CEDULA	Nacionalidad	CARGO
1	Ronny Alejandro de la Torre Cevallos	1713675542	Ecuatoriana	PRESIDENTE
2	Miguel Angel Cedeño Martinez	1310126915	Ecuatoriana	VICEPRESIDENTE
3	Nora Marlene Alarcón Cedeño	1309940094	Ecuatoriana	SECRETARIA
4	Claudia Rosana Rodas Espinoza	0102305471	Ecuatoriana	TESORERA
5	Jorge Alberto Cañarte Alcivar	1310259054	Ecuatoriana	PRIMER VOCAL PRINCIPAL
6	Katty Johanna Calvo Campoverde	0301754388	Ecuatoriana	SEGUNDO VOCAL PRINCIPAL
7	Pablo Michael Torres Córdova	0912348125	Ecuatoriana	PRIMER VOCAL SUPLENTE
8	Sofía Patricia Ortiz Saldaña	1712909041	Ecuatoriana	SEGUNDO VOCAL SUPLENTE

6. - Nombres, apellidos y número del documento de identidad de la persona que se hará responsable de realizar el trámite de legalización de la organización, teléfono, correo electrónico y domicilio donde recibirá notificaciones;

El señor Abg. *Wang Andres Chum Salgado*, domiciliado en las calles *Camilo Egas S/N vía Antigua a Nayon*, de la parroquia *Monteserrin*, cantón *Quito*, provincia de *Pichincha*, con número de cédula *171921757-0*, teléfono *0984550910*, correo electrónico *wang.chum18@gmail.com*, *jpaul\_2990@hotmail.com*, es designado por la Asamblea, como responsable para realizar el trámite de legalización de la organización social en proceso de constitución, ante las autoridades respectivas.

7. - Estatutos aprobados por la Asamblea;

Los artículos del uno (1) al ochenta y uno (81) (ejemplo), sus disposiciones generales y disposiciones transitorias del estatuto fueron discutidos y aprobados por unanimidad por los socios fundadores de la Sociedad Ecuatoriana de Inmunodeficiencias Primarias y Defectos

Innatos del Sistema Inmune (SEIDP). El proyecto de estatuto fue socializado y puesto en conocimiento de los socios fundadores, y será entregado a la autoridad competente para el registro y aprobación, dentro del proceso de concesión de la personalidad jurídica de nuestra organización social.

8. - Indicación del lugar en que la organización social, en proceso de aprobación de la personalidad jurídica, tendrá su domicilio, con referencia de la calle, parroquia, cantón, provincia, número de teléfono, fax, o dirección electrónica y casilla postal, en caso de tenerlos.

El ámbito de acción territorial de la Sociedad Ecuatoriana de Inmunodeficiencias Primarias y Defectos Innatos del Sistema Inmune (SEIDP), es NACIONAL y el domicilio de la organización social es en la Av. Eloy Alfaro Edificio Fortune Plaza, piso 10, consultorio 1004, parroquia Ñaquito, cantón Quito, provincia de Pichincha.

9. - Acreditación del patrimonio de la Sociedad Ecuatoriana de Inmunodeficiencias Primarias y Defectos Innatos del Sistema Inmune (SEIDP).

Los asistentes y constituyentes de la organización social denominada Sociedad Ecuatoriana de Inmunodeficiencias Primarias y Defectos Innatos del Sistema Inmune (SEIDP), en calidad de miembros fundadores declaramos en forma libre y voluntaria, que el patrimonio inicial con el cual se constituye nuestra organización social, se compone de los siguientes bienes: el patrimonio inicial con el que se constituye la sociedad será de la suma \$480 Dólares de los Estados Unidos de América.

Sin más puntos que tratar se levanta la presente asamblea, para lo cual suscriben todos los miembros fundadores la presente acta constitutiva.



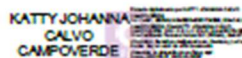
Firma:  
Nombre: Ronny de la Torre Cevallos  
c.i.: 1713675542



Firma:  
Nombre: Jorge Cañarte Alcivar  
c.i.: 1310259054



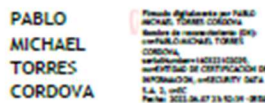
Firma:  
Nombre: Miguel Cedeño Martínez  
c.i.: 1310126915



Firma:  
Nombre: Katty Calvo Campoverde  
c.i.: 0301754388



Firma:  
Nombre: Nora Alarcón Cedeño  
c.i.: 1309940094



Firma:  
Nombre: Pablo Torres Córdova  
c.i.: 0912348125

CLAUDIA  
ROSANA RODAS  
ESPINOZA

Digitally signed by  
CLAUDIA ROSANA  
RODAS ESPINOZA  
Date: 2022.06.07  
19:44:28 -05'00'

Firma:  
Nombre: Claudia Rodas Espinoza  
c.i.: 0102305471

SOFIA PATRICIA  
ORTIZ  
SALDAÑA

Firmado digitalmente  
por SOFIA PATRICIA  
ORTIZ SALDAÑA  
Fecha: 2022.06.07  
19:50:51 -05'00'

Firma:  
Nombre: Sofía Ortiz Saldaña  
c.i.: 1712909041

CERTIFICO: Que la Asamblea General Constituyente se realizó en la fecha y horas señaladas, de conformidad con la normativa que regula la vida jurídica de las organizaciones sociales.

Fecha: 07 de junio del 2022.



Firmado digitalmente por  
NORA MARLENE  
ALARCÓN CEDEÑO

F)  
Nora Marlene Alarcón Cedeño  
Secretario Provisional  
c.i.: 1309940094

## **Anexo 9. Artículos publicados y comunicaciones en congresos de los casos aquí mencionados**

### **Artículos publicados**

De la Torre Cevallos R. Manejo Clínico y Diagnóstico para Pacientes con Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria Por Déficit de Anticuerpos. Revista Médica-Científica CAMBIOS HECAM [Internet]. 2022 Aug 18 [cited 2022 Aug 19];21(1):14–14. Available from: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/767/563>





## CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

La Sociedad Española de Inmunología (SEI)

certifica que:

**R. De La Torre Cevallos, T. Franco Leyva, L. Martinez Martinez, G. Zapata Erazo, I. López Torija, J. Quinn, O. De La Calle Martin**

Han presentado el trabajo tipo Comunicación Oral:

**CO-59 Inborn Errors of Immunity in Ecuador: How to create a structured diagnosis system?**

En el 44 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología celebrado del 10 al 13 de mayo de 2023 en el Palacio de Congresos Euskalduna de Bilbao.

En Bilbao, a 13 de mayo de 2023

*Marcos López Hoyos*  
Presidente/a sociedad

*Francisco Borrego Rabaso*  
Presidente del Comité Local



## CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

La Sociedad Española de Inmunología (SEI)

certifica que:

**Á. Bofi Cuadros, R. De La Torre Cevallos, T. Franco Leyva, G. Boera Carnicero, K. Calvo Campoverde, J. Quinn, L. Martínez Martínez, Ó. De La Calle Martín**

Han presentado el trabajo tipo Poster con Defensa:

**P-053 Description of three different *de novo* AD GOF mutations in STAT1 responsible for CMC in Ecuadorians**

En el 44 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología celebrado del 10 al 13 de mayo de 2023 en el Palacio de Congresos Euskalduna de Bilbao.

En Bilbao, a 13 de mayo de 2023

*Marcos López Hoyos*  
Presidente/a sociedad

*Francisco Borrego Rabaso*  
Presidente del Comité Local



## CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

La Sociedad Española de Inmunología (SEI)

certifica que:

**R. De La Torre Cevallos, T. Franco Leyva, L. Martínez Martínez, N. Delgado Torres,  
J. Quinn, O. De La Calle Martín**

Han presentado el trabajo tipo Poster con Defensa:

**P-172 Recurrent Mycobacterial Infection in a novel CARMIL2 mutation  
found in Ecuador**

En el 44 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología celebrado del 10 al 13  
de mayo de 2023 en el Palacio de Congresos Euskalduna de Bilbao.

En Bilbao, a 13 de mayo de 2023



## CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

La Sociedad Española de Inmunología (SEI)

certifica que

**T. Franco Leyva, L. Martínez Martínez, G. Boera Carnicero, E. Mateus  
Medina, I. Badell, R. De La Torre, Ó. De La Calle Martín**

han presentado el trabajo tipo Poster:

**P-055 DESCRIPCIÓN DE DOS NUEVAS MUTACIONES EN EL  
GEN WAS**

En el 43 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología celebrado del  
22 al 24 de septiembre de 2022 en el Palacio de Congresos y Exposiciones  
de León.

En León, a 24 de septiembre de 2022

**Marcos López Hoyos**  
Presidente de la SEI

**Jose María García Ruiz de Morales**  
Presidente del Congreso



**SEI** **43** CONGRESO DE LA  
**SOCIEDAD ESPAÑOLA**  
**INMUNOLOGÍA**

## **CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN**

La Sociedad Española de Inmunología (SEI)

certifica que

**Teresa Franco Leyva, Laura Martínez Martínez, Ronny A de la  
Torre, Gemma Boera Carnicero, Isabel Badell, Óscar de la  
Calle Martín**

Han contribuido con el Caso Clínico

**MUTACIÓN EXÓNICA CON ALTERACIÓN DEL *SPLICING* EN  
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA LIGADA AL X**

en la publicación del libro *Inmunología Clínica. Casos Clínicos en  
Inmunodeficiencias VI* (ISBN: 978-84-09-43738-2) del 43 Congreso de la  
Sociedad Española de Inmunología celebrado del 22 al 24 de septiembre  
de 2022 en el Palacio de Congresos y Exposiciones de León.

En León, a 24 de septiembre de 2022

**Marcos López Hoyos**  
Presidente de la SEI

**Jose María García Ruiz de Morales**  
Presidente del Congreso





**SÍNDROME DE WISKOTT ALDRICH, PRIMER CASO IDENTIFICADO EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN CON PROGRAMA JEFFREY'S INSIGHTS**



**AUTORES:** Dra. Jéssica Ocaña G (1), Dra. Yasmína Lascano V (2), Dr. Ronny De La Torre (3)  
 (1) Posgradista de Pediatría Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito - Ecuador  
 (2) Especialista en Neumología pediátrica Hospital Carlos Andrade Marín, Quito -Ecuador.  
 (3) Especialista en Inmunología Hospital Carlos Andrade Marín, Director del Centro Jeffrey Modell Ecuador.

**INTRODUCCIÓN**

Las inmunodeficiencias primarias son defectos genéticos causados por mutaciones en componentes inmunitarios, con presentación crónica y grave (1,2). La limitación de recursos y la falta de diagnóstico molecular puede conllevar a costos de complicaciones aún más altos que los costos de tratamientos (1,3,4).

El Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS) es una Inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X, (5,6), presenta fenotipos clínicos variables dependiendo el tipo de afectación del gen WASP, que codifica la proteína WAS (7,8), misma que tiene un papel importante en mecanismos de inmunidad (5,9).

**RESUMEN**

Se presenta el caso de un paciente masculino de 2 años, con antecedentes de sibilancias recurrentes desde los 7 meses de edad, a los 20 meses se inicia el abordaje en el Hospital Carlos Andrade Marín, se hospitaliza por 3 ocasiones con neumonías graves con síndrome bronquial obstructivo, ha requerido terapia intensiva y apoyo con ventilación mecánica invasiva, el cuadro se acompaña de desnutrición proteico calórica, deposiciones con sangre, epistaxis, plaquetopenia, anemia y compromiso cutáneo con intertrigo candidiásico y piel escaldada. Se descartó Fibrosis Quística y se plantearon inicialmente los diagnósticos de Asma por IgE total elevada y Purpura Trombocitopénico Idiopático.

Sin mejoría con la terapia instaurada se sospecha de WAS, se realiza técnica NGS panel para 407 mutaciones, por medio del Programa Jeffrey's Insights, que confirma el diagnóstico GEN WAS variante c.176 del (p. Pro59Leufs\*17). Se inició manejo con inmunoglobulina humana, esquemas antimicrobianos y trámite de derivación internacional para trasplante de progenitores hematopoyéticos, genotipificación de HLA 100% compatible con hermano mayor.

**DISCUSIÓN**

El abordaje y la experiencia clínica de las inmunodeficiencias primarias han avanzado con rapidez en los últimos años (10). Se ha planteado un tamizaje neonatal para iniciar tratamiento oportuno con mejor supervivencia. En los países en desarrollo como el nuestro el manejo es limitado (2,11-14). Sin embargo con apoyo Programa Jeffrey's Insights se obtuvo un diagnóstico temprano con nuestro paciente, con secuenciación de ADN y ARN de próxima generación (NGS) (14).

La esperanza de vida sin tratamiento definitivo para los niños con WAS es de 3.5 años, actualmente el manejo se basa en terapia antimicrobiana, gammaglobulina intravenosa y trasplante de médula ósea (6).

**ANEXOS**

Figura 1: Rx realizada el 18/06/2021



Figura 2 TAC Tórax 23/06/2021

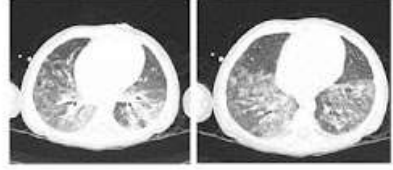


Figura 3: Lesiones en piel. Fotografía facilitada por: Dra Karolina Maldonado, Dermatología.



1. Mowbray J, Gough P, Galla C, Wiskott ALDRICH Syndrome: 2014 update from the Jeffrey Modell Center. *Immunol Allergy Clin Pract*. 2015;11(1):1-11.
2. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
3. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
4. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
5. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
6. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
7. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
8. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
9. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
10. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
11. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
12. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
13. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
14. Wiskott ALDRICH Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.