

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

M.E. Seoane Reula, M.A. Muñoz-Fernández

Laboratorio de Inmunobiología Molecular. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades congénitas muy complejas, que pueden presentarse como inmunodeficiencia humoral, celular o ambas; sin embargo, esta diferenciación es más académica que real, ya que en el sistema inmunológico no se produce una disociación entre el brazo humoral y celular, sino una colaboración entre ambos, que se plasma en el correcto procesamiento de los fenómenos infecciosos, de tal forma que la manifestación clínica más frecuente de las inmunodeficiencias son las infecciones. La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X fue la primera inmunodeficiencia congénita descrita. Esta inmunodeficiencia suele diagnosticarse en los primeros años de vida en los varones que presentan infecciones de repetición, sobre todo bacterianas.

Palabras clave

Inmunodeficiencias, infecciones, agammaglobulinemia

Abstract

Title: X-linked agammaglobulinemia: XLA

Primary immunodeficiencies are a group of highly complex congenital diseases that can present in the form of humoral immunodeficiency, cellular immunodeficiency or both. This differentiation, however, is more academic than real since, in the immune system, there is no dissociation between the humoral and cellular arms; rather, the two work together to effectively combat infectious processes. Infection is the most common clinical manifestation in immunodeficiencies. X-linked agammaglobulinemia (XLA) was the first congenital immunodeficiency to be described. It is characteristically diagnosed in the first years of life in boys who present recurrent bacterial infections.

Keywords

Inmunodeficiencies, infections, agammaglobulinemia

6

Introducción

Durante la gestación, nos encontramos en un ambiente estéril, pero, al nacer, entramos en contacto con miles de microorganismos que se encuentran en el medio ambiente, que son colonizados por multitud de flora microbiana. La mayoría de la flora que nos coloniza no es patogénica, aunque también hay microorganismos patogénicos que favorecen la producción de memoria inmunológica.

Siempre que exista un correcto balance entre el estado inmunitario y la virulencia del patógeno se producirá el correcto procesamiento de la infección, pasando como un episodio más en el *pedigree* microbiológico del recién nacido.

Cuando se producen infecciones recurrentes, persistentes, que no responden a tratamiento antibiótico, o de gran gravedad, hay que sospechar la existencia de una inmunodeficiencia; si, además, éstas se producen durante la infancia, lo más probable es que se trate de una inmunodeficiencia de tipo congénito.

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) es una de las causas más frecuentes de inmunodeficiencia primaria diagnosticada durante los primeros 2 años de vida, junto con la

hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia; el diagnóstico después de esta edad es infrecuente¹.

La ALX fue la primera inmunodeficiencia descrita, a cargo de Bruton² en 1952. Suele aparecer en varones con ausencia o niveles muy bajos de inmunoglobulinas (Ig), hipogammaglobulinemia en sangre periférica (IgG por debajo 200 mg/mL, y niveles IgM e IgA menores de 20 mg/mL) y con un escaso recuento de linfocitos B (menos de 5 células/1.000 linfocitos totales) y de células plasmáticas; además, en un 25% de los casos asocia neutropenia. Las células plasmáticas y los centros germinales están ausentes y, por tanto, las amígdalas son pequeñas y no se palpan los ganglios linfáticos¹. Es una inmunodeficiencia hereditaria causada por una mutación en el gen que codifica la tirosinasa de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase* [BTK]), que se encuentra en el brazo largo del cromosoma X. La BTK es crítica para la maduración de las células pre-B a células B maduras.

Como es de esperar, las patologías más frecuentes son las infecciones producidas en los primeros meses de vida, sobre todo por bacterias encapsuladas, debido a que el defecto es fundamentalmente humoral, o sea, de anticuerpos, y pueden dar lugar a complicaciones graves que pueden comprometer la vida del paciente.

TABLA 1

Tipos de deficiencia primaria de anticuerpos

- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
- Agammaglobulinemia autosómica recesiva
- Inmunodeficiencia con aumento de IgM
- Inmunodeficiencia variable común
- Deficiencia selectiva de subclases de IgG
- Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
- Deleciones genéticas de la cadena pesada de las Ig
- Deficiencia de la cadena K autónoma recesiva
- Hipogammaglobulinemias selectivas, IgA o de las subclases de IgG
- Deficiencia de anticuerpos con niveles de Ig normales o elevados

La agammaglobulinemia de Bruton se ha clasificado dentro de las deficiencias primarias de anticuerpos, entre las que se engloban las que se describen en la tabla 1³.

Manifestaciones clínicas

Los niños afectados por este tipo de inmunodeficiencia presentan los primeros síntomas de enfermedad en los primeros 6-9 meses de vida, cuando los anticuerpos maternos transferidos por vía placentaria se agotan, ya que por la ausencia de linfocitos B no hay posibilidad de una adecuada formación de anticuerpos, aunque a veces las primeras manifestaciones pueden aparecer en etapas más tardías, entre los 5 y los 7 años de vida.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones bacterianas de repetición, ya sea del tracto digestivo, del aparato respiratorio o del área otorrinolaringológica. Las localizaciones más frecuentes de las infecciones son el oído medio y el tracto respiratorio (60-87%): catarros, sinusitis, bronquitis, mastoiditis, neumonías e infecciones de repetición, procesos que, sin tratamiento, terminan comprometiendo la función ventilatoria pulmonar⁴. Los patógenos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas*⁵.

Los síntomas gastrointestinales, en particular la diarrea, se producen aproximadamente en un 35% de los casos, acompañados o no de un síndrome de malabsorción. También se han descrito casos extremos en que aparecen abscesos perirrectales, aunque es la forma más infrecuente. Los síntomas gastrointestinales pueden ser producidos por infestación con *Giardia lamblia* o *Campylobacter*; este último un germen implicado en las enteritis recurrentes, tanto en la ALX como en la inmunodeficiencia variable común (IDVC).

En un 20% de los casos los pacientes presentan manifestaciones articulares, como la artritis. Suele ser una artritis aséptica, que en la mayoría de los casos tiene un origen desconocido y se caracteriza por afectar a grandes articulaciones, con presencia de edema y disminución de la motilidad, aunque con poco dolor. A pesar de que la mayoría de ellas son asépti-

cas, se han descrito artritis por *Mycoplasma* detectado en el líquido sinovial.

La infección del sistema nervioso central, sobre todo en forma de meningoencefalitis, está producida por patógenos virales; aunque es una infección rara en otro tipo de inmunodeficiencias, es una de las más graves que pueden aparecer en la ALX, a menudo mortal a medio o corto plazo, aunque el pronóstico de estos pacientes ha variado en los últimos años gracias a la aparición de antivirales de amplio espectro⁶. Esta entidad clínica tiene una gran susceptibilidad a infecciones por enterovirus, sobre todo *Echovirus*. Aunque el defecto inmunitario parece limitado al brazo humoral, y que en principio la inmunidad frente a virus debería estar conservada, no se puede olvidar que un mecanismo de protección frente a la infección por virus es la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. La infección por enterovirus produce cuadros de meningoencefalitis o poliomiéлитis en un número significativo de casos; de hecho, es la causa de mayor mortalidad en la serie publicada de Hermaszewski y Webster⁷.

Base molecular

Esta entidad está producida por un trastorno que acontece en el desarrollo madurativo de los linfocitos B, y el resto de las líneas linfocitarias son «normales». El desarrollo normal del linfocito B se produce siguiendo diferentes pasos madurativos, desde que la célula *stem* pluripotente pasa a ser precursor linfoide, y de ahí madurarán todas las líneas linfocitarias, como el linfocito T, el linfocito B y las células *natural killer* (NK). Desde el precursor linfoide hasta la célula B madura debe pasar primero de célula pro-B, célula pre-B, célula B inmadura y, por último, a célula B madura, que es la que tiene la capacidad de producir Ig o anticuerpos. En la enfermedad de Bruton se produce un bloqueo en el paso de célula pre-B a linfocito B maduro; presenta células pre-B en su médula ósea pero no hay linfocitos B maduros en sangre periférica, por lo que no es posible la producción de ninguno de los isotipos de Ig¹.

En 1993, se identificó la mutación responsable del ALX, en un gen que codifica para la tirosinasa BTK. El gen defectivo en la ALX está localizado en el brazo largo del cromosoma X, Xq21.3. Este gen codifica una cinasa específica de residuos de tirosina (BTK), que se expresa en los leucocitos polimorfonucleares y los linfocitos B, pero se ha observado que es esencial para el desarrollo del linfocito B. En el individuo sano, el receptor del linfocito pre-B traduce señales intracelulares, vía BTK, indispensables para pasar al siguiente estado madurativo (linfocito B maduro)^{8,9}. Es una enfermedad que padecen los varones en toda su extensión, y las mujeres son simples portadoras asintomáticas.

Se han descrito varias mutaciones del gen de la BTK: diferentes niveles de expresión de la BTK que se corresponden con distintos fenotipos clínicos^{10,11}.

Hay pacientes con el fenotipo característico, con ausencia total de Ig y de células B, y otros con un fenotipo intermedio, con concentraciones de IgM del 20-25% del valor normal y células B circulantes detectables. Los fenotipos atípicos de la enfermedad, que tienen una ausencia total de la expresión de la BTK, sugieren la existencia de otros mecanismos compensatorios de la ausencia de la proteína, como otros genes implicados, o factores ambientales que pueden influenciar el patrón de expresión de la BTK^{12,13}.

Hay un pequeño grupo de pacientes con ALX que asocian un defecto de la hormona del crecimiento, y el análisis genético demuestra que se producen mutaciones contiguas, ya que estos genes se encuentran próximos a este cromosoma¹⁴.

Además, un 10% de los pacientes con agammaglobulinemia no tiene la mutación BTK, y aproximadamente la mitad de ellos son de sexo femenino¹⁵; es el denominado «fenotipo ALX». Este cuadro correspondería con una forma de transmisión de enfermedad autosómica recesiva. La European Society of Immunodeficiency (ESID) la define como una enfermedad establecida en varones o mujeres con menos de un 2% de células B CD19+, que no presentan la mutación BTK pero tienen todos los parámetros siguientes¹⁶:

- Infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida.
- Niveles de Ig 2 desviaciones estándares (DE) por debajo de los niveles normales para su edad.
- Ausencia de isohemaglutininas.

Diagnóstico

El diagnóstico se ha de sospechar en el contexto de un paciente varón, en la mayoría de los casos entre los 6 meses y los 2 años de vida, que comienza con clínica de infecciones de repetición, o de mayor duración o virulencia que en la población infantil normal. Se constatan unos niveles de todos los isotipos de Ig en sangre periférica muy bajos o indetectables, ausencia de linfocitos maduros B circulantes y mutación en el gen de la BTK. Como los niños en los primeros meses de vida tienen la IgG que ha pasado la barrera placentaria, por tanto, materna, la determinación más útil para el diagnóstico en estas etapas es la determinación de células B en sangre periférica. Por esta misma razón, la funcionalidad de las células B en los niños ha de estudiarse mediante técnicas que determinen las IgM, como las isohemaglutininas. Según los criterios de la ESID, el diagnóstico puede ser definitivo, probable o posible (tabla 2)¹⁶.

Manejo clínico

En el manejo de una inmunodeficiencia es crucial el control de las infecciones, porque son el problema de mayor entidad. El tratamiento principal en las agammaglobulinemias e hipo-

TABLA 2

Criterios diagnósticos de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X de la European Society of Immunodeficiency

Definitivo

- Varón con menos del 2% de células B CD19+ y al menos una de las siguientes premisas:
 - Mutación en BTK
 - Ausencia de ARN mensajero BTK mediante análisis en neutrófilos o monocitos
 - Ausencia de proteína BTK en monocitos o plaquetas
 - Primos, tíos o sobrinos maternos con menos del 2% de células B CD19+

Probable

- Varón con menos del 2% de células B CD19+, en el cual todas las siguientes premisas sean positivas:
 - Infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida
 - Niveles de IgG, IgA e IgM más de 2 DE por debajo de los valores normales para la edad
 - Ausencia de isohemaglutininas y/o escasa respuesta en la producción de anticuerpos frente a vacunas
 - Excluidas otras causas posibles de hipogammaglobulinemia (tabla 3)

Posible

- Varón con menos del 2% de células B CD19+, en el cual estén excluidas otras causas posibles de hipogammaglobulinemia (tabla 3) y tenga al menos una de las siguientes premisas positivas:
 - Infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida
 - Niveles de IgG, IgA e IgM más de 2 DE por debajo de los valores normales para la edad
 - Ausencia de isohemaglutininas

Diagnóstico diferencial

- Con todas las causas de inmunodeficiencias de la tabla 3 y en especial:
 - Deficiencia de la cadena pesada mu
 - Deficiencia de lambda 5
 - Deficiencia de IgA

BTK: tirosinasa de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*); DE: desviación estándar.

gammaglobulinemias es el reemplazo de anticuerpos con Ig de origen humano, como terapia sustitutiva. La vía de administración usada habitualmente es la intravenosa (GGIV), aunque hay una vía alternativa de administración muy utilizada en otros países europeos, como el Reino Unido, que es la subcutánea (GGSC). Esta forma de administración estaría especialmente indicada en niños por el mal acceso venoso en los menores, y además les permite una mayor movilidad¹⁷. En la actualidad parece no haber diferencias entre ambas vías de administración para el mantenimiento de niveles óptimos séricos de Ig en sangre periférica¹⁸. El mantenimiento de unas cifras de Ig en los valores normales según la edad en la

Causas de hipogammaglobulinemia

Diagnóstico diferencial de hipogammaglobulinemia

Hipogammaglobulinemia inducida por fármacos

- Agentes antimaláricos
- Captopril
- Carbamacepina
- Glucocorticoides
- Sales de oro
- Fenclufenaco
- Penicilamina
- Fenitoína
- Sulfasalacina

Alteraciones genéticas

- Ataxia-telangiectasia
- Inmunodeficiencia combinada grave en forma autosómica
- Inmunodeficiencia por hiper-IgM
- Deficiencia de transcobalamina II asociada a hipogammaglobulinemia
- Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Asociado a infección por el virus de Epstein-Barr (VEB)
- Inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X
- Algunas alteraciones metabólicas
- Anomalías cromosómicas
- Síndrome del cromosoma18q
- Monosomía 22
- Trisomía 8
- Trisomía 21

Enfermedades infecciosas

- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Rubéola congénita
- Infección congénita por citomegalovirus
- Infección congénita por *Toxoplasma gondii*
- VEB

Procesos malignos

- Leucemia linfocítica crónica
- Timoma e inmunodeficiencia
- Linfomas no hodgkinianos
- Enfermedades malignas de la estirpe B

Procesos sistémicos

- Inmunodeficiencia por catabolismo excesivo de Ig
- Inmunodeficiencia por excesiva pérdida de Ig (nefrosis, quemaduras graves, linfangiectasias, diarrea grave)

mayoría de los pacientes se alcanza con una dosis de aproximadamente 400-600 mg/kg cada 21 días, aunque depende de cada uno de ellos, del catabolismo de las Ig y de la presencia de algún proceso agudo en ese momento¹⁹.

En el tratamiento con GGIV pueden aparecer reacciones adversas. Las más frecuentes son cefaleas, náuseas, vómitos, mialgias y aumento de la temperatura corporal, que se controlan con enlentecimiento de la infusión y tratamiento sintomático.

Las efectos más graves suelen ser el dolor torácico y las reacciones a anafilactoides, que aunque infrecuentes son de gran gravedad, lo cual requiere que el personal supervisor de estas infusiones esté entrenado en el manejo de estas entidades, ya que pueden comprometer la vida del paciente^{20,21}.

Respecto a las reacciones adversas GGSC, se producen fundamentalmente un eritema y el aumento de la temperatura en la zona de infusión; prácticamente las mismas que con las GGIV¹⁸.

En todos los pacientes con ausencia de Ig es muy importante el uso de GGIV o GGSC sin IgA y, en el caso de transfusiones sanguíneas, hay que hacerlo con lavados y preparados libres de IgA para evitar las reacciones anafilácticas³. Tras el inicio de las infusiones de gammaglobulinas, se produce una significativa mejoría clínica de los pacientes; por ello, son cruciales la estrecha monitorización de los niveles de Ig en sangre periférica y las revisiones clínicas exhaustivas para el rápido control y tratamiento de las posibles manifestaciones clínicas que puedan aparecer a lo largo de la vida de estos pacientes.

En general, con un tratamiento antibiótico adecuado y con las correspondientes dosis de Ig, los pacientes alcanzan una óptima calidad de vida y pueden hacer una vida prácticamente normal.

En el tratamiento con gammaglobulinas, así como con el resto de hemoderivados, se ha de tener presente que puede haber un riesgo de transmisión de virus; así, los preparados deben elaborarse mediante un correcto proceso de inactivación de determinados virus, como el de la hepatitis o el de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Seguimiento y pronóstico

La monitorización de los niveles de Ig debe ser estrecha, manteniendo unos valores preinfusionales por encima de 500 mg/mL, aunque el parámetro que debe primar son los signos clínicos del paciente.

La revisión periódica de los parámetros hepáticos, como las enzimas, es obligada para diagnosticar las posibles infecciones y establecer el control del estado del hígado. Se solicitará la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de estos virus, ya que la serología no es lo más adecuado en una inmunodeficiencia de anticuerpos.

Se deben realizar controles periódicos con radiografías de tórax o tomografía computarizada, ya que pueden producirse infecciones respiratorias asintomáticas que pueden dar lugar a alteraciones pulmonares del tipo de las bronquiectasias, origen de infecciones recurrentes; además, si es necesario, se realizará una espirometría para valorar la capacidad ventilatoria pulmonar.

En la meningoencefalitis por enterovirus –para la cual hasta hace pocos años no se disponía de un antiviral efectivo, y en

realidad era la infección que marcaba el pronóstico de estos pacientes—, actualmente el pleconaril, un antiviral de amplio espectro, ha demostrado ser efectivo, consiguiendo negativizar la PCR para el virus en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con esta enfermedad, asociado a altas dosis de GGIV o gammaglobulina intratecal, lo que mejora su pronóstico^{6,22}.

El pronóstico de las inmunodeficiencias está determinado por el momento del diagnóstico, ya que así se instaurará de forma temprana el tratamiento sustitutivo con gammaglobulina evitando el deterioro continuo de órganos como el pulmón por infecciones continuas y recurrentes.

Como en otras inmunodeficiencias, es fundamental el control clínico y analítico para el diagnóstico y el tratamiento de alteraciones autoinmunes, neumopatía intersticial linfóide o desarrollo de linfomas, que son complicaciones muy temidas y ensombrecen el pronóstico de estos pacientes²³.

Además, no se debe olvidar que algunos pacientes diagnosticados de síndrome variable común, con nulos o escasos linfocitos B circulantes, pueden ser en realidad ALX, o que otros, con diagnóstico de ALX o de forma variable común pueden ser síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X, lo que evidentemente puede variar su pronóstico.

En resumen, la ALX es una inmunodeficiencia muy compleja, con una ausencia absoluta de Ig en sangre periférica debida a un bloqueo en el desarrollo del linfocito B. Esta inmunodeficiencia se caracteriza por cursar con infecciones bacterianas recurrentes y una especial susceptibilidad a la infección por enterovirus. En esta entidad, el diagnóstico precoz determina el pronóstico y su posterior desarrollo, que conlleva medidas terapéuticas oportunas que preserven la salud del paciente, con una calidad de vida aceptable.

En la actualidad, los nuevos avances en terapia génica desempeñan un papel muy importante, que prometen un futuro muy esperanzador, así como el diagnóstico en portadores sanos de la mutación para un correcto consejo genético²⁴.

Bibliografía

1. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. Essential of clinical immunology. Oxford: Oxford University Press, 1996.
2. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9(6): 722-728.
3. Rich R. Clinical immunology. Principles and Practice. Mosby, 1996.
4. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5 (Supl A): 225-233.
5. Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician*. 2003; 68(10): 2.001-2.008.
6. Webster AD. Pleconaril: an advance in the treatment of enteroviral infection in immuno-compromised patients. *J Clin Virol*. 2005; 32(1): 1-6.
7. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med*. 1993; 86(1): 31-42.
8. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993; 361(6409): 226-233.
9. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell*. 1993; 72(2): 279-290.
10. Broides A, Yang W, Conley ME. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 2006; 118(2,3): 195-200.
11. Conley ME, Broides A, Hernández-Trujillo V, Howard V, Kanegane H, Miyawaki T, et al. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol Rev*. 2005; 203: 216-234.
12. Gaspar HB, Lester T, Levinsky RJ, Kinnon C. Bruton's tyrosine kinase expression and activity in X-linked agammaglobulinemia (XLA): the use of protein analysis as a diagnostic indicator of XLA. *Clin Exp Immunol*. 1998; 111(2): 334-338.
13. Gaspar HB, Ferrando M, Caragol I, Hernández M, Bertran JM, De Gracia X, et al. Kinase mutant Btk results in atypical X-linked agammaglobulinemia phenotype. *Clin Exp Immunol*. 2000; 120(2): 346-350.
14. Conley ME, Burks AW, Herrod HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1991; 119(3): 392-397.
15. Conley ME, Sweinberg SK. Females with a disorder phenotypically identical to X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 1992; 12(2): 139-143.
16. European Society of Immunodeficiency E. Diagnostic criteria of primary immunodeficiency. Disponible en: www.esid.org
17. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child*. 1998; 79(1): 48-51.
18. 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*. 2000; 20(2): 94-100.
19. Chapel H. Intravenous immunoglobulin therapy. *QJM*. 1996; 89(9): 641-643.
20. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf*. 1993; 9(4): 254-262.
21. Brennan VM, Salome-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2003; 133(2): 247-251.
22. Von der Wense A, Herrmann B, Deppermann R, Harms F, Wehinger H. Intrathecal interferon therapy in chronic echovirus meningoencephalitis in Bruton type agammaglobulinemia. *Klin Padiatr*. 1998; 210(2): 51-55.
23. Oertel SH, Riess H. Immunosurveillance, immunodeficiency and lymphoproliferations. *Recent Results Cancer Res*. 2002; 159: 1-8.
24. Bonilla FA, Geha RS. 2. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2 Suppl): S435-S441. Review.