

Infecciones por *Mycobacterium* y *Salmonella* en pacientes con inmunodeficiencias asociadas al circuito IL-12/IL-23-IFN- γ : aspectos biológicos y clínicos

¹Sigifredo Pedraza, doctor en ciencias,
²Ruth Aldana, médico pediatra neumóloga,
³María Teresa Herrera, M. en C.,
³Martha Torres, Dra. en C.,
⁴Jacinta Bustamante, MD, PhD

Fecha de aceptación: marzo 2007

Resumen

El síndrome de susceptibilidad mendeliana a las infecciones micobacterianas (MSMD, por sus siglas en inglés) es una inmunodeficiencia primaria atípica debida a defectos en la inmunidad mediada por IFN- γ , que predispone a las personas que la padecen principalmente a infecciones de bacterias intracelulares de los géneros *Mycobacterium* y *Salmonella*. En estos pacientes, las infecciones localizadas o diseminadas por BCG vacunal son comunes. Las mutaciones conocidas que causan MSMD abarcan a los genes que controlan la producción de IFN- γ (IL12B e IL12RB1) o la respuesta a esa citocina (IFNGR1, IFNGR2 y STAT1). En este artículo se discuten los aspectos biológicos y clínicos de estas inmunodeficiencias y se presentan puntos clave en la identificación de los pacientes que se estudian para diagnóstico de MSMD.

Palabras clave: *inmunodeficiencias primarias, infecciones por Mycobacterium y Salmonella, inmunidad mediada por interferón gamma (IFN- γ) e interleucina 12 (IL-12), mutaciones.*

Abstract

Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases (MSMD) constitutes an atypical Primary Immunodeficiency caused by defects in IFN- γ -mediated immunity, making affected individuals especially prone to infections by intracellular *Mycobacterium* and *Salmonella* bacteria. Localized or disseminated BCG infections, as a consequence of vaccination, are common in affected individuals. The known mutations in persons with MSMD are found in genes controlling IFN- γ production (IL12B and IL12RB1) or genes driving the response to IFN- γ (IFNGR1, IFNGR2 and STAT1). This review paper deals with the biological and medical aspects of MSMD and highlights practical points to identify patients to be diagnosed with these immunodeficiencies.

Keywords: *primary immunodeficiency, Mycobacterium and Salmonella infections, interferon gamma (IFN- γ) and interleukin 12 (IL-12)-mediated immunity, mutations.*

Introducción

Inmunodeficiencias primarias

En el ser humano, las enfermedades infecciosas ocurren cuando los microorganismos que las causan superan las barreras inmunológicas de la persona. Sin embargo, la dinámica en la relación huésped-parásito condiciona el curso de la infección y el hecho de que persista o se elimine al agente infeccioso depende,

por una parte, de factores ambientales y del agente infeccioso (por ejemplo, virulencia y carga del microorganismo); y, por otra, de quién lo hospeda y en qué condiciones se encuentra su sistema inmune, que puede ser capaz de enfrentar al invasor y eliminarlo sin sufrir síntomas o alteraciones, o bien se puede establecer la infección y producir enfermedad.

¹ Departamento de Investigaciones Inmunológicas, INDRE. ² Departamento de Neumología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

³ Departamento de Microbiología, INER, Secretaría de Salud. ⁴ Laboratorio de Genética Humana de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina Necker, Universidad René Descartes INSERM U550, París, Francia, U. E.

* Adscripción actual: Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Las inmunodeficiencias son defectos en el sistema inmune que lo incapacitan para eliminar a algún(os) microorganismos y lo hacen propenso a ciertas infecciones o enfermedades en particular. Las inmunodeficiencias primarias clásicas (IDP) se determinan genéticamente y quienes las padecen son susceptibles de sufrir múltiples infecciones, desde virales hasta protozoarios, abarcando tanto organismos de baja virulencia como los muy virulentos. Actualmente se conocen más de 100 IDP —la mayoría unigénicas— que pueden afectar la respuesta de linfocitos T o B, o ambas, lo que provoca deficiencias en la producción de anticuerpos, deficiencias en la función de células fagocíticas o en proteínas del sistema del complemento, o defectos en elementos de regulación de la respuesta inmune.¹⁻³ En el presente artículo se revisan los aspectos biológicos y clínicos de un grupo particular de IDP que predispone sobre todo a infecciones por bacterias intracelulares de los géneros *Mycobacterium* y *Salmonella*. El propósito es que el médico general, el pediatra, el infectólogo, el neumólogo o médicos con otras especialidades identifiquen a los pacientes que potencialmente tienen este tipo de inmunodeficiencias y busquen el diagnóstico molecular preciso para mejorar el tratamiento de las infecciones en dichos pacientes.

Circuito IL-12/IL-23/IFN- γ y susceptibilidad a infecciones por *Micobacterium* y *Salmonella*

El Síndrome de Susceptibilidad Mendeliana a las Infecciones Micobacterianas" (SSMIM, mejor conocido por sus siglas en inglés como MSMD: (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases) es una inmunodeficiencia atípica en la que las personas afectadas enferman con más frecuencia por infecciones con BCG (bacilo de Calmette-Guérin, cepa vacunal de *M. bovis*), micobacterias ambientales (normalmente de baja virulencia) y *Salmonella* extraintestinales, sin que tengan predisposición a desarrollar otras infecciones. Existe información electrónica abierta sobre MSMD en OMIM 209950 en: *Online Mendelian Inheritance in Man*, base de datos para uso de profesionales de la salud y de la investigación,⁴ (que se puede consultar en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>), donde se encuentra información sobre enfermedades hereditarias, sus genes, información médica y referencias bibliográficas. Se le llama susceptibilidad mendeliana porque, como se deben a

defectos en un solo gen, éstos se heredan siguiendo las leyes de la herencia de Mendel.⁵ Sin embargo, debido a que los pacientes con este tipo de IDP enferman de infecciones por micobacterias y además por *Salmonella*, recientemente se propuso el término más general e inclusivo de "errores innatos en la inmunidad mediada por IL-12/IL-23 e IFN- γ ".⁶

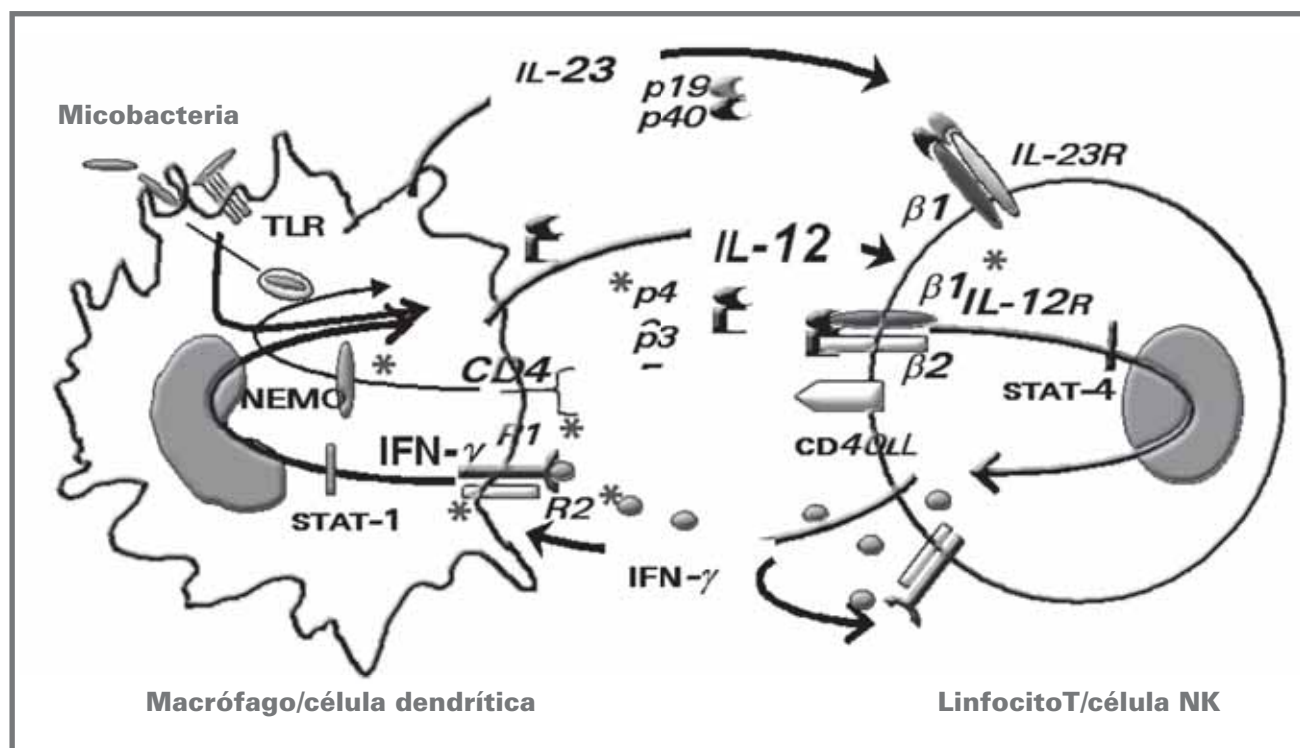
Cuando la micobacteria la fagocitan los macrófagos o cuando se reconocen algunos de sus componentes por medio de receptores de la inmunidad innata, como receptores para manosa o receptores semejantes a Toll (TLRS), se induce la transcripción de distintos genes y la producción de IL-12 (formado por las subunidades p35 + p40) que se secreta. Esta vía de producción de IL-12 es la que depende del microbio, pero existe una segunda vía por la interacción del par de ligandos CD40 (que se expresa en macrófagos y células dendríticas) y CD40-L que se manifiesta en la membrana de células T activadas. Esta vía depende de *NEMO* y cuando hay mutaciones que afectan a esta proteína, la señalización deficiente causa una baja producción de IL-12 (ver más adelante en el apartado "Mutaciones en *NEMO*"). IL-12 se une a su receptor formado por las cadena proteicas $\beta 1$ y $\beta 2$ que se encuentra en la membrana de linfocitos T y células NK donde, mediante la vía de señalización intracelular de Stat-4, se induce la producción de IFN- γ . El IFN- γ producido y secretado se une a su receptor (formado por las cadenas IFN γ R1 e IFN γ R2) en el macrófago para inducir la activación por la vía de Stat-1 y para aumentar la capacidad microbicida del macrófago. De ese modo, IL-12 e IFN- γ forman un circuito interdependiente (figura 1) que, según se ha observado, es importante en la inmunidad hacia bacterias intracelulares como *Mycobacterium* y *Salmonella*. Existen otras moléculas que participan en el circuito, como IL-23 —que se muestra en la figura 1— y otras que no aparecen, como IL-18 e IL-27,⁷ aquí se hará énfasis sólo en los genes correspondientes a las proteínas de ese circuito en las que se han encontrado mutaciones en pacientes con MSMD. Las otras consecuencias de la activación del macrófago son la presentación de antígenos en el linfocito T y la expresión de moléculas de coestimulación que participan en esta interacción con el linfocito T. La producción de IL-12 induce la respuesta celular Th1, de modo que la activación inicial del macrófago por mecanismos de inmunidad innata promueve mecanismos específicos de inmunidad adaptativa.

Las proteínas que participan en el eje o circuito IL-12/IL-23-IFN- γ (figura 1) están codificadas por genes que pueden sufrir mutaciones y también es posible que causen alteraciones o defectos parciales o totales en esas proteínas. Cinco genes autosomales fueron

hallados responsables de este síndrome (IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, STAT-1) y sus mutaciones producen una alteración de la inmunidad mediada por el IFN- γ (figura 1). IFNGR1 e IFNGR2 codifican para las cadenas IFN- γ R1 e IFN- γ R2 del receptor para el IFN- γ ; STAT1, que codifica una molécula indispensable para la vía de señalización del IFN- γ ; IL12P40, que codifica para la subunidad p40 de IL-12 e IL-23; e IL12RB1, que codifica la cadena β 1 del receptor para IL-12 e IL-23, expresada en los linfocitos T y células NK. Las mutaciones en IFNGR1, IFNGR2 y STAT-1

alteran la respuesta celular al IFN- γ mientras que las mutaciones en los genes IL12BB e IL12RB1 alteran la producción de IFN- γ . El tipo de mutación recesiva/dominante, hipomorfa (función residual) /amorfa (función nula) y su asociación con la falta de expresión de la proteína/expresión anómala de la proteína, llevan a un alto grado de heterogenicidad alélica, lo que las hace responsables de catorce trastornos genéticos diferentes. Los defectos conocidos en el circuito IL-12/IL-23-IFN- γ con su modo de herencia se resumen en el cuadro 1.

Figura 1
El circuito IL-12/IL-23-IFN- γ y los defectos asociados con MSMD



En la respuesta inmune contra bacterias intracelulares como *Mycobacterium* o *Salmonella*, son críticas tanto la producción de IFN- γ como la respuesta a esta citocina. En pacientes con MSMD se han encontrado mutaciones que afectan los componentes de este circuito que se señalan en la figura con un asterisco. Nótese que IL-12 e IL-23 tienen en común la subunidad p40 y sus receptores comparten también la cadena β 1.

Por su abundancia, los defectos más comunes en pacientes con MSMD son mutaciones en IL12RB1 con 40% de todos los casos conocidos y llevados al

diagnóstico molecular; 39% se debe a mutaciones en IFNGR1, 9% en IL12B, 5% los de STAT1, 4% los de IFNGR2 y 3% los pacientes con defectos en NEMO.

Cuadro 1
Genes en los que se encontraron mutaciones en
pacientes con MSMD y sus defectos asociados

Gen	Herencia	Defecto	Proteína
IFN-GR1	AR AR AD AR	C C P P	E + E - E + E +
IFN-GR2	AR AR AR	C C P	E + E - E +
STAT-1	AD AD	P P	E +, P - E +, B -
IL-12B	AR	C	E -
IL-12RB1	AR AR	C C	E - E +
NEMO	X-R	P	E +

ar = Autosómico recesivo

ad = Autosómico dominante

x-r = Recesivo ligado al cromosoma X

c = Defecto completo

p = Defecto parcial

e + = Expresión de la proteína

e - = Sin expresión de la proteína

e+, p- = Expresión de la proteína sin fosforilación en la activación vía ifn-γ

E+, B- = Expresión de la proteína sin unión al ADN en la activación vía IFN-γ

1. Defectos en la producción de IFN-γ

El IFN-γ es una citocina pleiotrópica producida por distintas células —principalmente por linfocitos T y células NK— que también ejerce efectos sobre muchas células que tienen receptor para IFN-γ (IFN-γR), entre ellas están los monocitos y los macrófagos. El macrófago, al ser activado por IFN-γ, enciende diversos genes que en conjunto lo habilitan y aumentan su capacidad microbicida. La producción deficiente de IFN-γ reduce la capacidad microbicida de los macrófagos y, por tanto, en los casos de infecciones por *Mycobacterium* o *Salmonella*, aunque los pacientes reciban los antibióticos adecuados (dado que su sistema inmune no les ayuda a eliminar completamente la infección), es más o menos común que los tratamientos fracasen y que ocurran reinfecciones. En estos pacientes, las infecciones por *Salmonella* no tifoide con frecuencia son extraintestinales, persis-

tentes o recurrentes y es difícil que respondan con tratamiento farmacológico.

En la mayoría de los casos, la producción deficiente de IFN-γ se debe a mutaciones en la cadena β1 del receptor para IL-12 o a mutaciones en el gen que codifica para la IL-12 (figura 1).

1.1. Deficiencia en la producción de IL-12. Mutaciones en el gen IL12B

La IL-12 funcional (p70) la producen los macrófagos y las células dendríticas y está formada por dos cadenas de proteína (p35 y p40) codificadas por sus respectivos genes IL-12A E IL-12B. La IL-12 se une a su receptor formado por cadenas β1 y β2 en células T y NK e induce la producción de IFN-γ. Los 20 pacientes con mutaciones IL12B pertenecen a países africanos y asiáticos, como Arabia Saudita, India, Túnez, Pakistán y Malasia, y comprenden cinco mutaciones distintas en el gen IL-12B.⁶ Todos estos pacientes que no producían IL-12p40 sufrían enfermedad por BCG cuando recibieron dicha vacuna; la mitad de ellos también padecían salmonelosis (por ejemplo, por *Salmonella enteritidis* o por *S. paratyphi*) y algunos tuvieron infecciones por micobacterias ambientales, mientras que sólo en un caso se informó infección por *Nocardia asteroides*, típica infección bacteriana oportunista que suele atacar a niños, ancianos o personas inmunocomprometidas.^{8,9} De estos 20 pacientes, por lo menos siete murieron a causa de infecciones, mientras que los que sobrevivieron respondieron bien al tratamiento farmacológico. Por tanto, los pacientes con mutaciones en IL-12B clínicamente se caracterizan por la heterogeneidad en la ocurrencia y la severidad de las infecciones, su pronóstico es bueno en general y se pueden beneficiar con el tratamiento combinado de antibióticos más IFN-γ recombinante.

1.2. Defectos en el receptor de IL-12. Mutaciones en el gen IL-12RB1

El receptor para IL-12 está formado por dos cadenas (β1 y β2) codificadas por sus respectivos genes IL-12RB1 e IL-12RB2. Hasta la fecha, los defectos que se han encontrado en el receptor para IL-12 están sólo en la cadena β1. Las mutaciones del gen IL-12RB1 son las que se han localizado con mayor frecuencia (40%) entre 220 pacientes con MSMD de

todo el mundo (de más de 40 países en los cinco continentes) donde se ha determinado el defecto genético.⁶ A partir de que se describieron los primeros pacientes con mutaciones en IL-12RB1, desde 1998 a la fecha, se han comprobado más de 40 mutaciones distintas. Todas las mutaciones en IL-12RB1 son recesivas nulas, es decir, se manifiestan sólo en la condición homocigota o heterocigota compuesta y con abolición de la funcionalidad. Estas mutaciones son muy diversas, desde cambios de una sola base que se traducen como cambios en aminoácidos —o cambios en el marco de lectura o en los sitios de procesamiento exón-intrón—, por lo que no se lleva a cabo de manera adecuada el procesamiento y maduración del RNA y, por tanto, la proteína no se traduce ni se expresa; también hay inserciones, microdeleciones o deleciones largas. Es interesante mencionar que se ha informado la mutación de una deleción de más de 12 000 nucleótidos en este gen (con lo que se eliminan los exones del 8 al 13), pero a pesar de ello, se produce una proteína $\beta 1$ trunca a la que le faltan 234 aminoácidos, es decir, que se expresa en membrana pero no es funcional.¹⁰

La mayoría de este grupo de pacientes ha padecido enfermedad por BCG como consecuencia de la vacunación y aproximadamente la mitad de ellos también ha tenido infecciones por *Salmonella*. En un caso aislado de este grupo de pacientes con mutación en el gen IL-12RB1, se encontró infección por *paracoccidioides brasiliensis*:¹¹ hongo dimórfico facultativo intracelular cuya infección se adquiere por inhalar conidias, las cuales en su ciclo de vida se transforman en levaduras que se instalan en el pulmón y producen lesiones granulomatosas, que recuerdan los casos de histoplasmosis en pacientes con defectos en el receptor para IFN- γ .¹² Esto implica que el parecido biológico entre *Paracoccidioides*, *Histoplasma* y *Mycobacterium* inducen una respuesta inmune equivalente, y en la clínica también se presentan con características equivalentes. Sin embargo, aun en el caso citado del paciente brasileño con paracoccidioidomicosis —quien tuvo la infección fúngica ya adulto—, éste sufrió de enfermedad por BCG e infecciones por *Salmonella* en la etapa infantil, mismas que fue difícil eliminar con tratamiento farmacológico. Recientemente se identificó un paciente de Turquía con otra mutación en IL-12RB1 (mutación puntual que causó el cambio de un aminoácido en la cadena $\beta 1$ del receptor), con vasculitis cutánea leucocitoclástica, secundaria a infecciones por BCG, *M. chelonae* y *Salmonella enteritidis*, que fueron eliminadas sólo después de tratamiento farmacológico más IFN- γ recombinante.¹³ En México, nuestro

grupo de investigación encontró la misma mutación en IL-12RB1 (1791 + 2 T > G) en dos familias distintas, no emparentadas, de dos poblaciones del Estado de México, donde los casos índice tuvieron infección y enfermedad diseminada por BCG, lo que produjo la muerte de dos pacientes. Los detalles de este trabajo se encuentran en un artículo en proceso de revisión.¹⁴

Analizando el curso clínico de la enfermedad en 41 pacientes con mutaciones en IL-12RB1 y sus familias, Fieschi y sus colegas llegaron a la conclusión de que la penetrancia de este defecto —es decir, la proporción de individuos que enferman (fenotipo) en relación con los que tienen la mutación (genotipo)— es baja o incompleta, la mortalidad observada es de sólo 17% y el pronóstico general de los pacientes afectados, quienes sufren de infecciones micobacterianas o por *Salmonella*, es bueno.¹⁵

En resumen, es definitivo que las infecciones por *Mycobacterium* y *Salmonella* son las más comunes en pacientes con defectos en el gen para la cadena $\beta 1$ del IL-12R, se suelen presentar en niños antes de los 12 años de edad y aunque la mayoría de los casos de infecciones micobacterianas son por *Mycobacterium no-tuberculosis*, se han observado algunos casos de tuberculosis (Tb) en pacientes con estas mutaciones.¹⁶⁻¹⁸ Dado que, en general, clínicamente la Tb infantil es distinta de la Tb en el adulto, se sugiere que por lo menos una fracción de los casos de Tb pediátrica puede deberse a inmunodeficiencias causadas por mutaciones en IL-12RB1.¹⁹

Los pacientes con defectos en la producción de IL-12 o en su receptor, cuando tienen infecciones por *Salmonella* o *Mycobacterium*, en general se benefician con tratamiento de IFN- γ recombinante además de los antibióticos. No es necesario el tratamiento de por vida de IFN- γ , sólo hasta que se resuelvan las infecciones.

2. Defectos en la respuesta a IFN- γ

Mutaciones en los genes para el A. receptor de IFN- γ

2.1. Mutaciones en el gen IFNGR1

La respuesta a IFN- γ depende de la funcionalidad íntegra de su receptor, el cual está formado por las cadenas 1 y 2 (IFN- γ R1 e IFN- γ R2)

y se expresa en muchas células nucleadas humanas. La cadena 1 es la que une al IFN- γ producido por linfocitos T o células NK (figura 1) y la cadena 2 se agrega a este complejo para participar en la señalización intracelular vía STAT-1, encendiendo diversos genes que participan en la activación del macrófago que los habilita para matar microorganismos intracelulares, como las micobacterias.

Las mutaciones en el gen IFNGR1, que codifica para la cadena 1 del receptor, fueron las primeras que se identificaron en pacientes con el tipo de inmunodeficiencias descritas aquí.^{20, 21} A la fecha se han identificado 30 distintas mutaciones de este gen en más de 80 pacientes de 28 países,⁶ mutaciones que pueden ser autosómicas recesivas y donde la proteína IFN- γ R1 se expresa o no en la superficie de las células (cuadro 1); pero también se conocen mutaciones autosómicas dominantes, es decir, que se expresan y causan enfermedad aunque sólo haya mutación en un alelo afectado (individuos heterocigotos).²² Cuando se estudia a estos pacientes en el laboratorio, sus células no responden *in vitro* a la estimulación con IFN- γ en diferentes grados: las células de quienes tienen defecto total no responden en lo absoluto a la estimulación con IFN- γ en ninguna dosis, mientras que las de quienes tienen defecto parcial sólo responden a altas dosis de esa citocina.

En los pacientes con mutaciones en IFNGR1, también las infecciones más comunes que se han observado son por BCG en niños vacunados o no, micobacterias ambientales (por ejemplo, *M. avium*, es la más identificada en estos pacientes, otras menos frecuentes son *M. chelonae* y *M. fortuitum*) y, en contraste, la otra bacteria intracelular común en pacientes con defectos en la producción de IL-12 o su receptor, *Salmonella sp.*, ha sido aislada en pocos casos en pacientes con este padecimiento (sólo en 5% de los casos). En general, el curso de las infecciones es peor para los pacientes con mutaciones recesivas en términos de mayor número de infecciones, más frecuencia de infecciones por micobacterias ambientales de crecimiento rápido, menos tiempo sin infecciones y, aunque en casos aislados, la presencia de infecciones distintas a micobacterias o *Salmonella*, como las ocasionadas por citomegalovirus, herpesvirus y

Listeria (y revisado en ^{23, 24}). Otra particularidad de los pacientes con mutación dominante en IFNGR1 es que se han visto casos de osteomielitis por micobacterias.

Los cinco pacientes conocidos con defecto parcial recesivo en IFN- γ son de origen portugués, polaco y chileno y en todos se encontró la misma mutación I87T (la isoleucina que normalmente se halla en la posición 87 de la cadena 1 del IFN- γ R es remplazada por una treonina, debido a una mutación puntual).^{25, 26} Esta mutación permite la expresión en membrana de IFNGR1 pero tiene un defecto funcional: *in vitro* las células de esos pacientes responden a la estimulación sólo con grandes cantidades de IFN- γ . Las características clínicas de dichos pacientes han sido variables: en dos hermanos con la mutación I87T, uno tuvo infección y enfermedad por BCG con granulomas tuberculoideos y sanó con tratamiento farmacológico, más tarde tuvo infección diseminada por *Salmonella enteritidis* que llevó mucho tiempo en eliminarse con amoxicilina; en contraste, su hermana que no fue vacunada con BCG, tuvo Tb pulmonar a los 3 años de edad y respondió bien al tratamiento antituberculosis. Por otra parte, y a diferencia de los pacientes mencionados, la enferma polaca con esa mutación fue vacunada con BCG al nacimiento y no tuvo infección sino hasta los 20 años de edad, entonces tuvo una infección diseminada por *M. avium* que afectó huesos, pulmón y cerebro y fue curada con fármacos antituberculosis más IFN- γ recombinante.

En cambio, la ausencia completa de IFN- γ R1 es una condición muy severa. En estos pacientes la enfermedad por BCG suele ser diseminada, no hay formación de granulomas (granulomas lepromatoides), la muerte ha ocurrido antes de los 10 años de edad en 55% de los pacientes con defecto total recesivo²⁴ y son muy comunes las infecciones por micobacterias ambientales de crecimiento rápido, como *M. avium*.

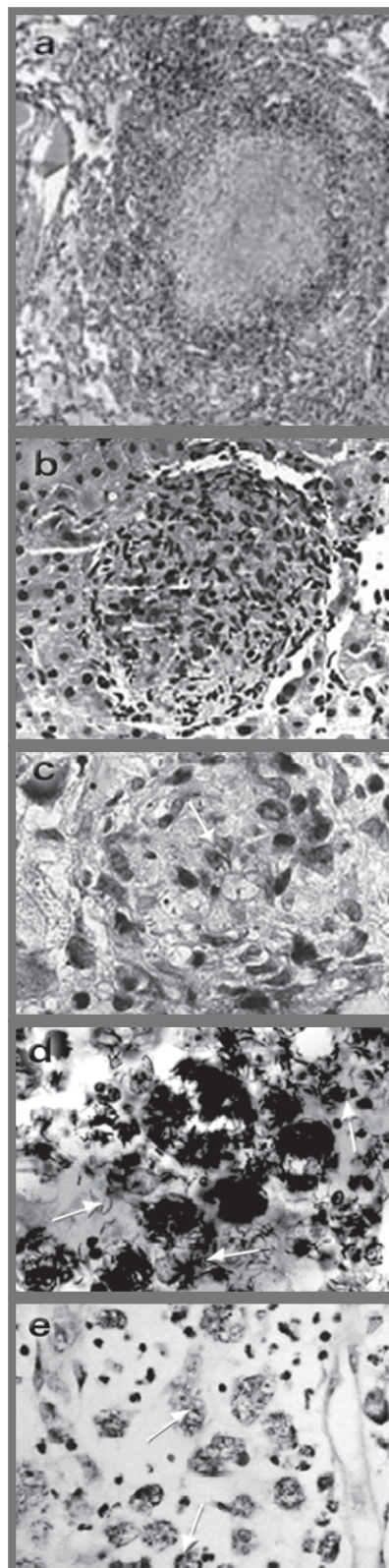
Las mutaciones en el gen IFNGR1 suelen ser más severas que las conocidas en IL-12B o IL-12RB1, su penetrancia es prácticamente total y la edad promedio en que se presenta la primera infección es poco después de los 3 años.

Sin embargo, el pronóstico es distinto para las mutaciones que causan defecto parcial o total, ya que los primeros pueden sobrevivir a las infecciones con tratamiento farmacológico más IFN- γ recombinante. Quienes tienen defecto total no responden al IFN- γ , el pronóstico es malo y el tratamiento alternativo para algunos de estos pacientes es el trasplante de médula ósea, con una probabilidad de éxito (que corresponde con la observada en la práctica) de alrededor de 25%.^{27, 28}

2.2. Mutaciones en el gen IFNGR2

La cadena 2 del receptor de IFN- γ (IFN- γ R2) en los macrófagos se une a la cadena 1 después de que ésta junto al IFN- γ , que proviene de linfocitos T o células NK, y participa en la señalización intracelular vía STAT-1 para activar al macrófago. El IFN- γ R2 se expresa en niveles bajos en la membrana del macrófago, pero su expresión aumenta con la activación. El gen que codifica para dicha proteína es IFNGR2 y se han encontrado mutaciones en este gen sólo en nueve pacientes con MSMD de los 220 diagnosticados hasta la fecha, constituyendo así la quinta causa del síndrome.⁶ Los pacientes con mutaciones en IFNGR2 presentan tanto defectos parciales como totales en la proteína, provienen de familias consanguíneas de distintas partes del mundo (Portugal, Austria, Irán, Arabia Saudita) que han tenido en común una historia clínica de infecciones y enfermedades recurrentes por micobacterias como *M. bovis* (BCG), *M. abscessus*, *M. avium* y *M. fortuitum*. La paciente descrita por R. Doffinger,²⁹ en su niñez enfermó por BCG y a los 16 años tuvo una infección por *M. abscessus*, padecimientos que fueron curados con antibióticos, pero la última infección sólo fue resuelta por completo cuando se agregó IFN- γ recombinante al tratamiento. En esta paciente la cadena IFN- γ R2 se expresaba en sus células pero el receptor no era funcional y no había respuesta adecuada al IFN- γ . Sin embargo, la paciente sí formó granulomas tuberculoideos cuando tuvo las infecciones por BCG y por *M. abscessus* (figura 3), lo cual refuerza la importancia de conocer el tipo de granuloma en los pacientes con MSMD como un indicador de la severidad de la infección y del pronóstico.

Figura 3
Granulomas tipo 1 (a, b, y c) y tipo 2 (d y e)
en infecciones micobacterianas



En a y b se muestran granulomas tipo 1 (tuberculoide) en ganglios (tinción de hematoxilina-eosina), bien estructurados y definidos con células gigantes y epiteloideas e infiltrado de linfocitos. En c, la tinción de Ziehl-Nielsen muestra escasos bacilos señalados con una flecha. En d y e se muestran granulomas tipo 2 (lepromatoide) en vejiga y piel, respectivamente, con estructura no definida, sin células epiteloideas y abundantes bacilos señalados con flechas (imágenes tomadas con autorización de medscape.com [http://www.medscape.com/viewarticle/410230]. Ver referencia 38).

Un aspecto muy interesante que surgió recientemente del estudio de pacientes con mutaciones en IFNGR2, es el hallazgo de una mutación que causa una proteína no-funcional que tiene un sitio adicional de glicosilación, lo que aumenta su peso molecular (por los carbohidratos adicionales); y también es interesante que ese defecto es reversible —al menos *in vitro*— con tratamientos que eliminan los carbohidratos.³⁰ Esto abre una nueva posibilidad en el tratamiento de otras enfermedades, en las que se conoce que hay mutaciones que afectan sitios de glicosilación, ya que en las bases de datos de mutaciones en el ser humano se han encontrado al menos 77 de ellas (1.4% del total de las mutaciones conocidas en éste) que parecen equivalentes a la hallada para IFNGR2.³⁰

B. Mutaciones en elementos de señalización intracelular

2.3. Mutaciones en el gen STAT-1

Los IFNS tipo I (α y β) y tipo II (γ) envían su señal intracelular de activación a través de la molécula STAT-1 (signal transducer and activator of transcription-1, (figura 1), encendiendo por esa vía distintos genes que son importantes para la activación del macrófago en la eliminación de bacterias intracelulares, como *Mycobacterium*, y en otras células inducen genes para el control de diversas infecciones virales.

Recientemente, en dos familias alemanas con casos índice de MSMD se encontraron mutaciones en el gen STAT-1 (con infecciones por BCG, *M. avium* y *M. tuberculosis* que respondieron al tratamiento farmacológico) que sólo afectan la respuesta a IFN- γ pero no a IFN- α , por lo que las personas afectadas por la mutación dominante (que en consecuencia se manifiesta en los individuos heterocigotos) tienen respuesta normal a infecciones virales. En estos pacientes, las mutaciones en STAT-1 causan cambios de aminoácidos en la proteína STAT-1 que permiten que se exprese, pero que no se pueda unir al ADN en la secuencia de activación específica de

IFN- γ , por lo que no hay activación de esa vía y la inmunidad a micobacterias se ve afectada.³¹

Otras mutaciones dominantes en STAT-1 encontradas en pacientes con MSMD afectan la fosforilación de la proteína STAT-1, lo que daña la respuesta a IFN- γ pero no a IFN- α o β ; esos pacientes tuvieron infecciones por BCG y *M. avium* pero no virales.³²

En contraste, las mutaciones en STAT-1 que provocan la deficiencia completa de la proteína, también dañan la respuesta a los IFN- α , β , y γ . Los pacientes afectados tuvieron infecciones por BCG posvacunal y sanaron con antibióticos, pero después desarrollaron infecciones virales por *Herpes simplex* (un virus de ADN que normalmente es de muy baja virulencia en población abierta) que fueron fatales.³³ Estas mutaciones provocan una inmunodeficiencia severa que no forma parte del MSMD.

2.4. Mutaciones en NEMO

NEMO (NF-KB essential modulator) es una molécula intracelular que participa en la activación celular por la vía de NF-KB, la cual se activa en la respuesta inflamatoria por citocinas, como TNF- α e IL-1 β , y por diferentes productos de microorganismos que reconocen los receptores de la inmunidad innata. Las mutaciones amorfas en el gen *NEMO* causan *Incontinentia pigmenti* en las mujeres y son fatales en los hombres (los fetos varones no son viables).³⁴ Las mutaciones hipomorfas en *NEMO* (25 en total conocidas a la fecha, en 43 pacientes) se encuentran asociadas con distintos fenotipos de desarrollo (es decir, con variaciones en características fenotípicas durante el crecimiento de los niños) celular y clínico en los pacientes que las padecen como: **1)** EDA-ID —displasia anhidrótica ectodermal con inmunodeficiencia—, en la que los pacientes carecen de algunos dientes o los tienen cónicos, no cuentan con glándulas sudoríparas y tienen cabello escaso y padecen diversas infecciones, incluidas algunas por micobacterias; **2)** O-L-EDA-ID asociado a osteopetrosis y/o linfedema; y **3)** ID pura sin que se observe asociación de defectos fenotípicos en el desarrollo del individuo. Asimismo, se han encontrado dos mutaciones en *NEMO* en un síndrome asociado con el cromosoma X en pacientes

con MSMD, que constituyen las mutaciones conocidas menos frecuentes en los pacientes con MSMD.⁶

Las mutaciones en *NEMO* (E315A y R319Q) asociadas con MSMD tienen un particular fenotipo celular: la vía microbio dependiente se encuentra intacta, es decir, la sangre de esos pacientes es normal cuando se activa por BCG y citocinas como IL-12 e IFN- γ ; en cambio, cuando las células sanguíneas mononucleares se activan por PHA o CD3, vía T-dependiente, existe un defecto en la producción de IL-12 y de manera secundaria de IFN- γ . En un sistema de cocultivo entre monocitos y linfocitos T activados por la PHA o CD3, el defecto es evidente en los monocitos ya que no pueden producir IL-12. Estas mutaciones en *NEMO* producen una señalización deficiente en la activación por la vía de CD40-CD40L, ya que según un modelo de la proteína *NEMO*, las mutaciones producirían una ruptura del puente salino que sirve para que interactúen con la vía CD40.³⁵ La respuesta al tratamiento farmacológico o combinado con IFN- γ en pacientes con estas mutaciones en *NEMO* es variable y los pacientes tuvieron en común infecciones por micobacterias.

Factores relacionados con la posibilidad de defectos genéticos en el circuito IL-12/IL-23/IFN- γ

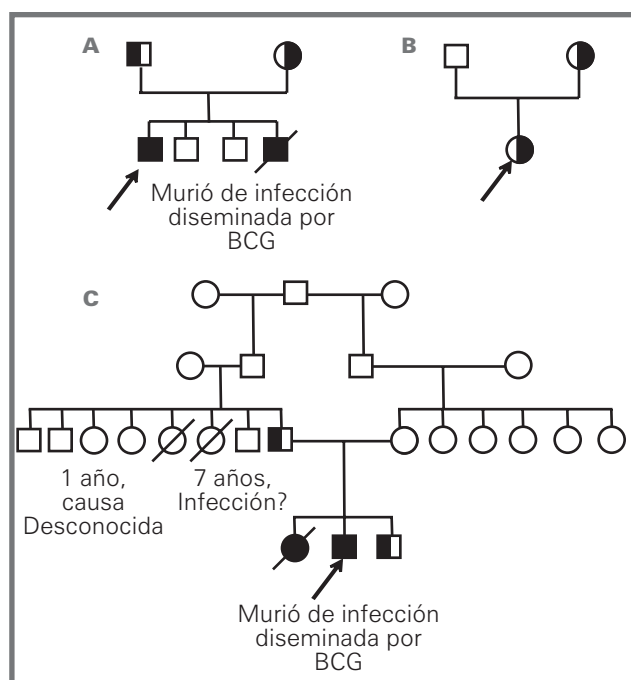
Las mutaciones mencionadas en la sección anterior, y que se resumen en el cuadro 1, son la causa primaria de las inmunodeficiencias en pacientes con MSMD. Se cree que la frecuencia con que ocurren estas mutaciones es baja, pero no existe un estudio en el que se hayan obtenido o estimado dichas frecuencias. El conocimiento de la causa y la biología de estas inmunodeficiencias apenas tiene 10 años de desarrollo, aún hay cosas que no se saben y el descubrimiento de nuevos genes asociados está en desarrollo.³⁶ Por lo anterior, la interacción entre las observaciones clínicas hechas por los médicos en “*el mundo real de los pacientes*” y su interacción y colaboración con científicos que trabajan “*en el mundo real del laboratorio*” al estudio de la biología de estas IDP es muy importante para el diagnóstico, tratamiento oportuno y adecuado de estos pacientes y para

la generación de nuevos conocimientos importantes en sí mismos y con posible aplicación clínica.

Los casos de pacientes candidatos a estudiarse con posible MSMD y sus familias, deben seleccionarse tomando en cuenta los siguientes aspectos:

- A. **Reacción adversa a la vacunación con BCG:** Éste puede ser un primer e importante marcador, es posible que el paciente presente BCG-itis, la cual constituye una reacción inflamatoria local que se manifiesta en abscesos subcutáneos o linfadenitis local que puede supurar y eventualmente diseminarse (BCG-osis) a pesar del tratamiento farmacológico. En la mayoría de los casos la linfadenitis ocurre después de dos o tres meses de que se aplicó la vacuna. Es necesario asegurarse de que no hubo un error de sobredosis al aplicar la vacuna.
- B. **Antecedentes familiares de tuberculosis, salmonelosis, BCG-itis, BCG-OSIS o muerte infantil por enfermedad.** Es posible que estos datos muestren que el caso índice en estudio se deba a algún defecto genético que deriva en una inmunodeficiencia. Se recomienda hacer un árbol genealógico lo más completo posible del caso índice donde se hagan las anotaciones correspondientes de enfermedades infecciosas y/o muerte infantil asociada con infecciones o de causa desconocida. Estos datos indicarán, por una parte, si las enfermedades infecciosas ocurrieron en la familia siguiendo un posible patrón de herencia, y por otra, informarán sobre los patógenos a los que probablemente ha estado expuesto el paciente.
- C. **Consanguineidad.** Algunas mutaciones causantes de MSMD son autosómicas recesivas y la formación de parejas consanguíneas aumenta la probabilidad de frecuencia de homocigotos para diversos genes en su descendencia. Además, en pueblos o comunidades pequeñas genéticamente aisladas (como algunas poblaciones rurales de México), aunque no haya consanguineidad conocida, se pueden formar parejas que comparten un gen mutado de algún ancestro común. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no todos los casos de MSMD se relacionan con la consanguineidad, también se presentan casos en familias no consanguíneas y, más aún, hay mutaciones dominantes o ligadas al cromosoma X (figura 2).

Figura 2
Segregación de mutaciones en distintas familias con casos de MSMD



En A se presenta el árbol genealógico simplificado de una de las familias mexicanas estudiadas y caracterizadas por nuestro grupo, con mutación en *IL-12RB1*. El caso índice es un niño de 13 años, tuvo infección por BCG posvacunal y a los 10 años de edad infección abdominal por micobacteria. No se conoce consanguineidad en esta familia, aunque ambos padres son de un pueblo de alrededor de 5 000 habitantes; el cuarto hijo murió de ecdosis. B corresponde a una familia con mutación dominante que causa defecto parcial en *IFNGR1* (familia B²²), afecta a la madre y a la hija con infecciones por BCG y osteomielitis por *M. avium*, y respondieron a tratamiento con antibióticos + IFN- γ . El árbol C corresponde a una familia consanguínea de Turquía (los padres, unidos por línea doble, son primos), con una mutación en *IL-12RB1* distinta a la familia mexicana (adaptado de³⁹). El caso índice tuvo infecciones recurrentes por *Salmonella* y se indican otros antecedentes familiares de importancia clínica. Negro = mutante homocigoto; blanco = silvestre homocigoto; blanco y negro = mutante heterocigoto. La flecha indica los casos índice y la línea diagonal, que la persona murió.

D. Tipo de granuloma. En infecciones por *Mycobacterium* o *Salmonella* (también por hongos como *Histoplasma* o *Paracoccidioides*), la formación de un buen granuloma es indicativo de la eficiencia del sistema inmune para contener y controlar la infección. El granuloma tuberculoide es de buen pronóstico mientras que el lepromatoide, no definido del todo y con muchas bacterias, es de mal pronóstico (figura 2).^{9, 37, 38} Cuando se toma una biopsia del paciente (puede ser de ganglio pero también de piel, hígado, bazo o pulmón, según la infección) se

debe preservar una parte de la muestra en solución salina para el cultivo y el resto se procesa para los estudios histopatológicos.

E. Tratamiento adecuado. Las infecciones por *Mycobacterium sp* o *Salmonella sp* en pacientes con MSMD suelen ser de difícil tratamiento farmacológico y son persistentes o recurrentes. Se requiere la intervención de médicos con experiencia en el manejo de estos pacientes. Los enfermos con deficiencia completa de IFNGR o IFNGR2 reciben trasplante de médula ósea además de tratamiento antibiótico prolongado. En cambio, el resto de defectos requiere siempre de un tratamiento antibiótico prolongado combinado con IFN- γ una vez hecho el diagnóstico.

Conclusión

Las infecciones infantiles por *Mycobacterium* y/o *Salmonella* de baja virulencia, así como algunos casos de tuberculosis pulmonar, se pueden deber a inmunodeficiencias primarias con mutaciones en elementos del eje o circuito IL-12/IL-23/IFN- γ , para lo cual el médico debe estar alerta para identificar estos casos con el objetivo de dar un diagnóstico preciso y en consecuencia dar un manejo y tratamiento adecuado. Hay elementos clínicos ya señalados en este artículo que se deben indagar en los casos sospechosos, antes de pedir la colaboración del investigador de laboratorio para el diagnóstico, que no son pruebas de rutina. También es necesario descartar si la causa de la inmunodeficiencia aparente se debe a infección por VIH o si el diagnóstico puede corresponder a otras IDP cuyas características son distintas a las descritas aquí para MSMD. En cualquier caso, el apoyo de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico es fundamental para el clínico.

Bibliografía

1. Bonilla, F. A y R. S. Geha, 12. "Primary immunodeficiency diseases", *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: S571-S581.
2. Notarangelo, L., J.-L. Casanova, M. E. Conley, H. Chapel, A. Fischer, J. Puck *et al.*, "Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005", *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117: 883-896.
3. Casanova, J.-L., C. Fieschi, J. Bustamante, J. Reichenbach, N. Remus, H. von Bernuth *et al.*, "From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies", *J Allergy Clin Immunol*, 116, 2005, pp. 426-430.
4. Hamosh, A., A. F. Scott, J. S. Amberger, C. A. Bocchini y V. A. McKusick, "Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders", *Nucleic Acids Res*, 33, 2005, pp. D514-517.
5. Casanova, J.-L. y L. Abel, "Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model", *Annu Rev Immunol*, 20, 2002, pp. 581-620.
6. Filipe-Santos, O., J. Bustamante, A. Chapgier, G. Vogt, L. de Beaucoudrey, J. Feinberg *et al.*, "Inborn errors of il-12/23 and ifn-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features", *Semin Immunol*, 18, 2006, pp. 347-361.
7. Rosenzweig, S. D. y S. M. Holland, "Defects in the interferon-gamma and interleukin-12 pathways", *Immunol Rev*, 203, 2005, pp. 38-47.
8. Janssen, R., A. van Wengen, E. Verhard, T. de Boer, T. Zomerdijs, T. H. Ottenhoff *et al.*, "Divergent role for tnfr-alpha in ifn-gamma-induced killing of *Toxoplasma gondii* and *Salmonella typhimurium* contributes to selective susceptibility of patients with partial ifn-gamma receptor 1 deficiency", *J Immunol*, 169, 2002, pp. 3900-3907.
9. Picard, C., C. Fieschi, F. Altare, S. Al-Jumaah, S. Al-Hajjar, J. Feinberg *et al.*, "Inherited interleukin-12 deficiency: il12b genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds", *Am J Hum Genet*, 70, 2002, pp. 336-348.
10. Fieschi, C., M. Bosticardo, L. de Beaucoudrey, S. Boisson-Dupuis, J. Feinberg, O. F. Santos *et al.*, "A novel form of complete IL-12/IL-23 receptor beta1 deficiency with cell surface-expressed nonfunctional receptors", *Blood*, 104, 2004, pp. 2095-2101.
11. Moraes-Vasconcelos, D., A. S. Grumach, A. Yamaguti, M. E. Andrade, C. Fieschi, L. Beaucoudrey *et al.*, "Paracoccidioides brasiliensis disseminated disease in a patient with inherited deficiency in the beta1 subunit of the interleukin (il)-12/il-23 receptor", *Clin Infect Dis*, 41, 2005, pp. e31-37.
12. Zerbe, C. S. y S. M. Holland, "Disseminated histoplasmosis in persons with interferon-gamma receptor 1 deficiency", *Clin Infect Dis*, 41, 2005, pp. e38-41.
13. Kutukculer, N., F. Genel, G. Aksu, B. Karapinar, C. Ozturk, C. Cavusoglu *et al.*, "Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a child with interleukin-12 receptor beta-1 deficiency", *J Pediatr*, 148, 2006, pp. 407-409.
14. Pedraza, S., M. T. Herrera, R. Aldana, M. Neumann, Y. González, F. Espinosa, E. Sada, L. de Beaucoudrey, J.-L. Casanova y M. Torres, "Two case reports of bcg infection and disease associated with a point-mutation in the IL-12/IL-23 receptor beta 1 chain in Mexican patients: Is there a 'geographical hot-spot zone' for this immunodeficiency?", en revisión.
15. Fieschi, C., S. Dupuis, E. Catherinot, J. Feinberg, J. Bustamante, A. Breiman *et al.*, "Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications", *J Exp Med*, 2003; 197: 527-535.
16. Altare, F., A. Ensser, A. Breiman, J. Reichenbach, J. E. Baghdadi, A. Fischer *et al.*, "Interleukin-12 receptor beta1 deficiency in a patient with abdominal tuberculosis", *J Infect Dis*, 2001; 184: 231-236.
17. Caragol, I., M. Raspall, C. Fieschi, J. Feinberg, M. N. Larrosa, M. Hernández *et al.*, "Clinical tuberculosis in 2 of 3 siblings with interleukin-12 receptor beta1 deficiency", *Clin Infect Dis*, 2003; 37: 302-306.
18. Ozbek, N., C. Fieschi, B. T. Yilmaz, L. de Beaucoudrey, B. Demirhan, J. Feinberg *et al.*, "Interleukin-12 receptor beta 1 chain deficiency in a child with disseminated tuberculosis", *Clin Infect Dis*, 2005; 40: e55-58.
19. Alcais, A., C. Fieschi, L. Abel y J.-L. Casanova, "Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases", *J Exp Med*, 2005; 202: 1617-1621.
20. Jouanguy, E., F. Altare, S. Lamhamedi, P. Revy, J. F.

- Emile, M. Newport *et al.*, "Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection", *N Engl J Med*, 335, quién la publica y dónde 1996, pp. 1956-1961.
21. Newport, M. J., C. M. Huxley, S. Huston, C. M. Hawrylowicz, B. A. Oostra, R. Williamson *et al.*, "A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection", *N England J Med*, 1996; 335: 1941-1949.
22. Jouanguy, E., S. Lamhamedi-Cherradi, D. Lammas, S. E. Dorman, M. C. Fondaneche, S. Dupuis *et al.*, "A human ifngr1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection", *Nat Genet*, 1999; 21: 370-378.
23. Roesler, J., B. Kofink, J. Wendisch, S. Heyden, D. Paul, W. Friedrich *et al.*, "Listeria monocytogenes and recurrent mycobacterial infections in a child with complete interferon-gamma-receptor (ifngamma1) deficiency: mutational analysis and evaluation of therapeutic options", *Exp Hematol*, 1999;27: 1368-1374.
24. Dorman, S. E., C. Picard, D. Lammas, K. Heyne, J. T. van Dissel, R. Baretto *et al.*, "Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies", *Lancet, J Interferon Cytokine Res*, 2004; 364: 2113-2121.
25. Jouanguy, E., F. Altare, S. Lamhamedi-Cherradi, J.-L. Casanova, "Infections in ifngr-1-deficient children", 1997; 17: 583-587.
26. Remiszewski, P., B. Roszkowska-Sliz, J. Winek, A. Chappier, J. Feinberg, R. Langfort *et al.*, "Disseminated Mycobacterium avium infection in a 20-year-old female with partial recessive ifngamma1 deficiency", *Respiration: Int J of Thoracic Med*, 2006; 73: 375-378.
27. Reuter, U., J. Roesler, C. Thiede, A. Schulz, C. F. Classen, U. Oelschlagel *et al.*, "Correction of complete interferon-gamma receptor 1 deficiency by bone marrow transplantation", *Blood*, 2002; 100: 4234-4235.
28. Roesler, J., M. E. Horwitz, C. Picard, P. Bordigoni, G. Davies, E. Koscielniak *et al.*, "Hematopoietic stem cell transplantation for complete ifn-gamma receptor 1 deficiency: a multi-institutional survey", *J Pediatr*, 2004; 145: 806-812.
29. Doffinger, R., F. Altare y J.-L. Casanova, "Genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial infection", *Microbes and Infection*, 2000; 2: 1553-1557.
30. Vogt, G., A. Chappier, K. Yang, N. Chuzhanova, J. Feinberg, C. Fieschi *et al.*, "Gains of glycosylation comprise an unexpectedly large group of pathogenic mutations", *Nat Genet*, 2005; 37:692-700.
31. Chappier, A., S. Boisson-Dupuis, E. Jouanguy, G. Vogt, J. Feinberg, A. Prochnicka-Chalufour *et al.*, "Novel stat-1 alleles in otherwise healthy patients with mycobacterial disease", *Plos Genet*, 2006; 2: e131.
32. Dupuis, S., C. Dargemont, C. Fieschi, N. Thomassin, S. Rosenzweig, J. Harris *et al.*, "Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human stat-1 mutation", *Science*, 2001; 293: 300-303.
33. Dupuis, S., E. Jouanguy, S. Al-Hajjar, C. Fieschi, I. Z. Al-Mohsen, S. Al-Jumaah *et al.*, "Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human stat-1 deficiency", *Nat Genet*, 2003; 33: 388-391.
34. Smahi, A., G. Courtois, P. Vabres, S. Yamaoka, S. Heuertz, A. Munnich *et al.*, "Genomic rearrangement in nemo impairs nf-kappa activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (ip) Consortium", *Nature*, 2000; 405: 466-472.
35. Filipe-Santos, O., J. Bustamante, M. H. Haverkamp, E. Vinolo, C. L. Ku, A. Puel *et al.*, "X-linked susceptibility to mycobacteria is caused by mutations in nemo impairing cd40-dependent il-12 production", *J Exp Med*, 2006; 203: 1745-1759.
36. Bustamante, J., C. Picard, C. Fieschi, O. Filipe-Santos, J. Feinberg, C. Perronne *et al.*, "A novel X-linked recessive form of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease", *J Med Genet*, 2007; 44: e65.
37. Altare, F., A. Durandy, D. Lammas, J. F. Emile, S. Lamhamedi, F. Le Deist *et al.*, "Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency", *Science*, 1998; 280: 1432-1435.
38. Emile, J. F., N. Patey, F. Altare, S. Lamhamedi, E. Jouanguy, F. Boman *et al.*, "Correlation of granuloma structure with clinical outcome defines two types of idiopathic disseminated bcg infection", *J Pathol*, 1997; 181: 25-30.
39. Sanal, O., T. Turul, T. de Boer, E. van de Vosse, I. Yalcin, I. Tezcan *et al.*, "Presentation of interleukin-12/23 receptor beta1 deficiency with various clinical symptoms of Salmonella infections", *J Clin Immunol*, 2006; 26: 1-6.

Agradecimientos

A los pacientes y sus familias que han sido estudiados en México, agradecemos su colaboración. Al profesor Jean-Laurent Casanova por su gentileza en la colaboración con el diagnóstico de nuestros pacientes y por su permiso para el uso de fotos publicadas en sus artículos.