

TỔNG QUAN VỀ SUY GIẢM MIỄN DỊCH TIỀN PHÁT

Lê Thị Minh Hương¹

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy giảm miễn dịch tiên phát (SGMDTP): là một nhóm gồm các bệnh di truyền đặc trưng bởi sự giảm hoặc mất chức năng của một hoặc nhiều thành phần của hệ thống miễn dịch. SGMDTP có thể biểu hiện từ thời kỳ sơ sinh cho đến khi trưởng thành, nên việc chẩn đoán cũng như điều trị vẫn còn là một thách thức lớn. Hầu hết các bệnh này sẽ kéo dài suốt cuộc đời, nên việc chẩn đoán chính xác bệnh trước khi áp dụng các biện pháp điều trị là rất quan trọng.

II. NỘI DUNG

Hơn 200 bệnh lý SGMDTP khác nhau đã được công nhận bởi tổ chức Y tế thế giới về các bệnh suy giảm miễn dịch [1] và danh sách này càng ngày càng gia tăng lên 330 công bố năm 2017.

2.1. Dịch tễ:

Tỷ lệ lưu hành chưa rõ, đây là nhóm bệnh chưa được phát hiện và chẩn đoán kịp thời. Theo số liệu của JMF (2016) số lượng bệnh nhân SGMDTP toàn cầu khoảng 85,000 người [2]. Tại Mỹ khoảng 86 người mắc bệnh SGMDTP trên 100.000 dân, châu Âu tỷ lệ này khoảng 5.4 trên 100.000 người. Chưa có số liệu tỷ lệ mắc SGMDTP ở Việt Nam.

2.2. Nguyên nhân:

- SGMDTP do nhiều rối loạn khác nhau của hệ miễn dịch như rối loạn

chức năng hoặc/và thiếu hụt nồng độ immunoglobulin, tế bào T, tế bào B, tế bào giết tự nhiên (NK), bạch cầu hạt, bạch cầu đơn dòng và bổ thể.

- Phần lớn SGMDTP có di truyền: Gần 330 các lỗi của gen của hệ miễn dịch được phát hiện là nguyên nhân gây SGMDTP, con số này tăng theo sự phát triển của các kỹ thuật chẩn đoán ví dụ: XLA, suy giảm miễn dịch trầm trọng kết hợp (SCID) và hội chứng Wiskott- Aldrich...

- PID không di truyền theo cách có thể dự đoán: Ví dụ, > 90% bệnh nhân COVID không có tiền sử gia đình có người bị suy giảm miễn dịch.

2.3. Phân loại:

Năm 2015, hội đồng các nhà miễn dịch học thế giới đã họp thống nhất phân loại SGMDTP thành 9 nhóm chính [3]:

- Suy giảm miễn dịch dịch thể và tế bào
- Suy giảm miễn dịch kết hợp với các hội chứng riêng biệt
- Các thiếu hụt chủ yếu là kháng thể
- Các bệnh rối loạn điều hòa miễn dịch
- Thiếu hụt số lượng và/ hoặc chức năng thực bào
- Các bất thường hệ miễn dịch tự nhiên
- Bệnh tự viêm
- Thiếu hụt bổ thể
- SGMDTP liên quan đến sự sao hình

¹ Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Minh Hương. Email: ???

Ngày nhận bài: 01/11/2018; Ngày phản biện khoa học: 15/11/2018; Ngày duyệt bài: 26/11/2018

2.4. Các dấu hiệu nghi ngờ bệnh nhân bị mắc bệnh SGMDTP

Tùy theo lứa tuổi mà có các khuyến cáo khác nhau của các hiệp hội suy giảm miễn dịch tiên phát ở trên thế giới.

12 dấu hiệu cảnh báo cho trẻ < 1 tuổi [4]

- Nhiễm trùng nặng và/hoặc kéo dài do nấm, nhiễm virus hoặc vi khuẩn
- Biến chứng bất thường khi tiêm vaccine phòng lao; biến chứng sau tiêm vaccine sống như virus bại liệt và Rota
- Biểu hiện viêm tự miễn khác
- Nhiễm khuẩn huyết không phân lập được vi khuẩn
- Tiêu chảy kéo dài
- Chàm nặng
- Tim bẩm sinh (bất thường động mạch lớn)
- Chậm liền rốn (> 30 ngày)
- Tiền sử gia đình có người SGMD hoặc tử vong sớm do nhiễm trùng
- Giảm số lượng tế bào Lympho dai dẳng (<2500 tế bào/mm³)
- Hạ Calci máu ± co giật
- Không có bóng tuyến ức trên phim X-quang

10 dấu hiệu cảnh báo của JMF năm 2009 [5]

- Ít nhất 4 lần nhiễm trùng tai trong một năm
- Ít nhất 2 lần viêm xoang nặng trong một năm
- Ít nhất 2 tháng dùng kháng sinh với hiệu quả thấp
- Ít nhất 2 lần viêm phổi trong một năm
- Chậm tăng cân hoặc phát triển
- Absces dưới da, absces các cơ quan nội tạng tái phát
- Nhiễm nấm miệng hoặc nấm da dai dẳng

- Cần KS đường tiêu hóa điều trị nhiễm trùng

- Ít nhất 2 bệnh nhiễm trùng sâu bao gồm nhiễm khuẩn huyết

- Tiền sử gia đình có suy giảm miễn dịch

2.5. Chẩn đoán

Chẩn đoán SGMDTP ở trẻ em là thách thức lớn. Đặc điểm lâm sàng thường gặp nhất là tình trạng nhiễm trùng tái diễn. Xuất hiện bệnh SGMDTP từ sau sinh hoặc trong thời kỳ trẻ em (70%), nhưng cũng có bệnh đến tuổi trưởng thành mới được phát hiện và chẩn đoán.

Về tiền sử gia đình: Cần nghi đến SGMDTP ở những trẻ có tiền sử gia đình mắc các rối loạn điều hòa miễn dịch khác hoặc mẹ có tiền sử nhiều lần sảy thai hoặc anh chị em ruột tử vong sớm do nhiễm trùng nặng.

Khám lâm sàng: Ngoài các dấu hiệu nhiễm trùng thì hầu hết trẻ bình thường. Có thể phát hiện vài biểu hiện bên ngoài của một số bệnh lý hoặc hội chứng có đi kèm với SGMDTP (chàm, bộ mặt bất thường trong hội chứng DiGeorge...).

Xét nghiệm: Sự chưa trưởng thành của hệ miễn dịch ở trẻ em dẫn đến những khó khăn trong việc đánh giá phân tích kết quả các xét nghiệm miễn dịch. Xét nghiệm miễn dịch cơ bản có thể bình thường, đôi khi bất thường nhưng vẫn khó phân biệt giữa các bệnh lý SGMDTP khác nhau do những xét nghiệm chuyên sâu chưa thực hiện được ở trẻ nhỏ và đặc biệt không phải trung tâm y tế nào cũng có thể triển khai được.

Xét nghiệm miễn dịch để chẩn đoán SGMDTP được trình bày ở bảng 1.

Những bệnh nhân có kết quả bất thường/nghi ngờ cần được hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa miễn dịch. Biểu hiện của bệnh có thể tiến triển theo thời gian do vậy sự theo dõi và

Bảng 1. Các xét nghiệm đánh giá hệ miễn dịch[6]

Loại SGMD	Xét nghiệm	Ý nghĩa xét nghiệm	Bệnh lý
Đại thực bào	Công thức BC	Số lượng BC trung tính máu ngoại vi	SNC, LAD-1
	Tủy đồ	Hút và sinh thiết tủy xương	SNC
	DHR assay	Oxy hóa dihydrorhodamine bởi superoxide	CGD
	CD18	Đếm CD18 bằng Flow cytometry	LAD-1
Bổ thể	CH50	Chức năng bổ thể đường cổ điển	Rối loạn bổ thể
	AH50	Chức năng bổ thể đường nhánh	Rối loạn bổ thể
Tế bào B	Nồng độ Ig	Định lượng IgA, IgG, IgM huyết thanh	XLA, CD40L, SCID, 22Q11.2DS, WAS,..
	Panel tế bào B	Xác định dưới nhóm của tế bào B trưởng thành bằng Flow cytometry	XLA, CD40L, SCID, 22Q11.2DS, WAS,
	Đáp ứng kháng thể	Đáp ứng kháng thể với vaccine polysaccharide và protein	XLA, CD40L, SCID, 22Q11.2DS, WAS, IPEX
Tế bào T	Công thức BC	Số lượng tế bào lympho máu ngoại vi	SCID, XLA, 22Q11.2DS
	Dưới nhóm tế bào lympho	Tế bào T, B, NK	XLA, SCID, 22Q11.2DS, WAS, IPEX
	TREC	Sàng lọc suy giảm tế bào T	SCID, 22Q11.2DS, WAS
	Kích thích mitogen	Đánh giá chức năng tế bào T	SCID, 22Q11.2DS, WAS,
	Kích thích kháng nguyên	Đánh giá chức năng tế bào T	SCID, 22Q11.2DS, WAS,
	HIV	PCR HIV	Nhiễm HIV
Tự miễn/viêm tự miễn	BC ưa acid và IgE	Đánh giá số lượng BC ưa acid và nồng độ IgE	WAS, Omenn syndrome, IPEX, CINCA

SCN: Giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh; CGD: Bệnh u hạt mạn tính; LAD: Suy bám dính bạch cầu; XLA: Không có gammaglobulin liên kết NST X; CD40L: Hội chứng tăng IgM liên kết với NST X; SCID: Thiếu hụt tế bào T nặng/suy giảm miễn dịch kết hợp; 22Q11.2DS: Hội chứng xóa 22q11.2; WAS: Hội chứng Wiskott-Aldrich; IPEX: CINCA

đánh giá lại những bệnh nhân có nguy cơ cao nhưng kết quả xét nghiệm ban đầu âm tính là rất cần thiết.

Xét nghiệm phân tích gen sẽ được triển khai sau khi đánh giá tổng hợp về tiền sử, lâm sàng, xét nghiệm cơ bản miễn dịch và định hướng gen có thể bị đột biến.

2.6. Một số bệnh SGMDTP biểu hiện ở trẻ em

Hơn 300 bệnh lý SGMDTP khác nhau đã được công nhận bởi tổ chức y tế thế giới. Trong phần này chúng tôi không liệt kê toàn bộ các bệnh lý SGMDTP mà tập trung mô tả những rối loạn miễn dịch thường gặp và có thể biểu hiện sớm ở giai đoạn trẻ em.

- Rối loạn hệ miễn dịch bẩm sinh:

+ *Giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh (Severe congenital neutropenia-SCN)[7]*

Giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh là giảm số lượng bạch cầu trung tính trong máu ngoại vi (dưới 500 tế bào/ml), ngừng trưởng thành của tế bào tiền thân dòng tủy trong tủy xương, dẫn đến nhiễm khuẩn tái phát. Tỷ lệ mắc ước tính là một đến hai trường hợp trên một triệu. Chẩn đoán SCN thường đặt ra sau khi làm xét nghiệm công thức máu ngẫu nhiên hoặc do biểu hiện nhiễm trùng huyết, áp xe da, viêm lợi, viêm loét nhau chu và/hoặc sốt tái phát. Chẩn đoán xác định nhờ sinh thiết tủy xương và di truyền. Hầu hết bệnh do đột biến gen liên kết với X, cũng có thể di truyền NST thường, 50-60% bệnh nhân có một đột biến ELANE. Trước khi có thuốc kích bạch cầu hạt, giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh có tỷ lệ tử vong cao. Điều trị với yếu tố kích thích bạch cầu hạt (G-CSF) giúp bệnh nhân cải thiện. 10% bệnh nhân không đạt được số lượng bạch cầu mong muốn mặc dù đã tăng liều G-CSF tối đa.

Những bệnh nhân này cần được xem xét ghép tế bào gốc tạo máu.

+ *Suy bám dính bạch cầu - leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1)[8]*

Để làm liền vết thương, bạch cầu trung tính sẽ đến vị trí tổn thương dọc mép vết thương và bám dính vào vị trí tổn thương tạo thành hàng rào. Khiếm khuyết các protein cho quá trình bám dính này gặp trong bệnh LAD. LAD-type 1 là một bệnh di truyền lặn NST thường. Biểu hiện của LAD-1 là viêm rốn, chậm rụng rốn, chậm liền vết thương, nhiễm trùng do vi khuẩn và nấm nặng và tái phát. Chẩn đoán của LAD-1 dựa vào số lượng CD18, xét nghiệm gen ITGB2. Điều trị bao gồm điều trị và dự phòng nhiễm trùng. Ở những bệnh nhân nặng xem xét ghép tế bào tạo máu. Các thể LAD khác như LAD-2 và LAD-3 hiếm gặp hơn và ít khi biểu hiện ở giai đoạn sơ sinh [8]

+ *Suy giảm bổ thể - complement deficiencies*

Rối loạn của hệ thống bổ thể dẫn đến tình trạng nhiễm trùng tái phát, đặc biệt là vi khuẩn có vách như *Neisseria meningitidis*, đồng thời cũng có thể dẫn đến các bệnh lý tự miễn. Sàng lọc bệnh nhân bao gồm các xét nghiệm chức năng bổ thể theo con đường cổ điển (CH50) hoặc thay thế (AH50).

- Rối loạn miễn dịch dịch thể

+ *Không có gammaglobulin liên kết NST X (XLA)[9]*

Không có gammaglobulin máu là bệnh lý liên quan đến số lượng/chức năng tế bào lympho B, hay gặp nhất là do khiếm khuyết gen Bruton tyrosine kinase (BTK) liên kết nhiễm sắc thể giới tính X. Tuy nhiên các rối loạn di truyền liên quan nhiễm sắc thể thường cũng đã được báo cáo. Tỷ lệ mắc ở Mỹ 1:190000 trẻ nam sinh sống. Biểu hiện tình trạng nhiễm trùng hô hấp nặng và tái diễn, bắt đầu xuất hiện từ 3 đến 18 tháng tuổi. Xét

nghiệm KRECs sàng lọc khuyết khuyết tế bào B, đếm số lượng lympho CD19, phân tích gen có thể chẩn đoán XLA sớm. Ngày nay, điều trị thay thế truyền IGIG hàng tháng kết hợp với kháng sinh điều trị nhiễm trùng cải thiện tỷ lệ tử vong cũng như chất lượng cuộc sống của người bệnh XLA.

+ *Hội chứng tăng IgM liên kết với NST X (CD40 ligand -CD40 L)[10]*

Hội chứng tăng IgM liên kết NST giới tính X do đột biến gen CD40L dẫn đến không sản xuất IgA, IgG và IgE, sản xuất bình thường hoặc tăng sản xuất IgM, thiếu tế bào B nhớ. Hậu quả gây lên nhiễm trùng cơ hội bao gồm viêm phổi do jirovecii, Toxoplasma gondii và Mycobacteria. Chẩn đoán thực hiện bằng đánh giá các biểu hiện CD40L trên tế bào T kích hoạt. Điều trị bao gồm truyền thay thế IgG, dự phòng nhiễm trùng bằng trimethoprim-sulfamethoxazole, ghép tế bào gốc trong trường hợp nặng. Đột biến gen CD40 L gặp trong 70% các trường hợp tăng IgM.

- Rối loạn miễn dịch tế bào

+ *Thiếu hụt tế bào T nặng/suy giảm miễn dịch kết hợp (Severe T-cell deficiency/combined immunodeficiencies - SCID)[11]*

Suy giảm miễn dịch kết hợp bao gồm một nhóm các đột biến di truyền dẫn đến suy giảm đáng kể số lượng hoặc chức năng của tế bào T. Trong một số trường hợp, tế bào B cũng có những khiếm khuyết dẫn đến suy giảm miễn dịch dịch thể. Trong những trường hợp khác, tế bào B có thể có khả năng miễn dịch dịch thể bình thường, nhưng không thể sản xuất kháng thể chức năng do thiếu giúp đỡ của các tế bào T. Vì vậy, tất cả các bệnh nhân thiếu chức năng tế bào T đều được coi là suy giảm miễn dịch kết hợp cả dịch thể (lympho B) và tế bào (lympho T).

SCID xảy ra với tỷ lệ 1:58000 ca sinh sống tại Mỹ. Đây là nhóm bệnh không đồng nhất, hiện nay đã xác định được trên 20 gen đột biến gây ra SCID. Phân loại SCID dựa trên sự hiện diện, hay vắng mặt của tế bào B và NK. Hầu hết trẻ sơ sinh bị mắc SCID sẽ không có hình ảnh bất thường khi sinh. Tuy nhiên, các triệu chứng xuất hiện rất sớm bao gồm nhiễm trùng nặng đe dọa tính mạng, chậm lớn, viêm tiểu phế quản tái diễn mãn tính, tiêu chảy mãn tính và các phản ứng bất lợi khi tiêm chủng như lao toàn thể sau tiêm BCG. Bệnh nhân SCID có nguy cơ tử vong do nhiễm trùng rất cao. Hầu hết trẻ tử vong trước 1 tuổi nếu không được chẩn đoán.

Cần phải nghĩ đến SCID ở những trẻ có tiền sử gia đình anh/chị em mắc SCID, tử vong sớm không rõ nguyên nhân hoặc do nhiễm trùng nặng, mắc bệnh lý tự miễn, bố mẹ kết hôn cận huyết để làm xét nghiệm sàng lọc TREC giúp chẩn đoán sớm.

Hầu hết các bệnh lý SCID cần điều trị bằng ghép tế bào gốc tạo máu. Kết quả điều trị phụ thuộc vào tình trạng nhiễm trùng trước đó. Bệnh nhân SCID liên kết với X (IL2R-gamma đột biến) và thiếu ADA đang được thử nghiệm lâm sàng với liệu pháp gen. Liệu pháp Enzyme cho thiếu ADA có thể cải thiện chức năng miễn dịch.

- Các hội chứng có đi kèm suy giảm miễn dịch[12]

+ *Hội chứng xóa 22q11.2 (22q11.2 DS)*

Hội chứng xóa 22Q11.2 là bệnh lý di truyền trội do mất đoạn q11.2 của NST 22. Tỷ lệ mắc là từ 1: 9700 đến 1: 3900 trẻ sinh sống. Vùng bị mất có thể có đến 40 gen và những gen gây bệnh vẫn chưa được xác định rõ ràng. Biểu hiện lâm sàng tổn thương nhiều cơ quan, được mô tả với các hội chứng: Hội chứng DiGeorge, hội chứng Shprintzen và hội chứng mặt bất thường conotruncal.

Sự thiếu hụt miễn dịch trong 22Q11.2DS bất sản tuyến ức biểu hiện với kiểu hình T-B+NK+. Bệnh nhân cần được điều trị giống như SCID. Đa số bệnh nhân thiếu sản tuyến ức sẽ có biểu hiện suy giảm miễn dịch một phần hoặc có 20% số bệnh nhân không có bất thường miễn dịch. Trẻ có khả năng miễn dịch một phần thường bị nhiễm trùng đường hô hấp trên, tình trạng này có thể cải thiện dần theo tuổi. Bệnh lý tự miễn cũng hay gặp.

22Q11.2DS có thiếu sản tuyến ức sẽ có TREC_s rất thấp. Để chẩn đoán cần chụp X-quang ngực quan sát tuyến ức, nhiễm sắc thể và xét nghiệm về miễn dịch.

+ Hội chứng Wiskott-Aldrich (WAS)[13]

Hội chứng Wiskott-Aldrich là tình trạng suy giảm miễn dịch thứ phát do đột biến gen WS, nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể X (Xp11.22-p11.23), làm giảm hoặc không có protein WAS (WASP) và dẫn đến các rối loạn tương tác giữa các tế bào, điều tiết miễn dịch, tín hiệu tế bào và gây độc tế bào. Bệnh nhân có chàm dai dẳng, giảm tiểu cầu và thường xuyên nhiễm trùng do virus herpes, vi khuẩn, nấm, và *Pneumocystis jirovecii*. Lymphoma là một biểu hiện phổ biến với tiên lượng thường kém.

Chẩn đoán bao gồm xác định các WASP trong tế bào phân tích đột biến gen WS. Điều trị bao gồm chăm sóc hỗ trợ, điều trị nhiễm trùng và truyền tiểu cầu khi cần. Chỉ định cắt lách còn tranh cãi. Ghép tế bào gốc chỉ định cho những bệnh nhân nặng. Liệu pháp gen cũng là một lựa chọn với kết quả ban đầu đầy hứa hẹn.

2.7. Chăm sóc và điều trị trẻ em mắc SGMDTP

- Cách ly và dự phòng nhiễm trùng

Trẻ nghi ngờ suy giảm miễn dịch cần cách ly trong một môi trường vô trùng. Dựa vào độ tuổi, tình trạng sức khỏe và khả năng thực hiện của gia đình bệnh nhân để quyết định cách ly tại nhà hay tại bệnh viện. Cần phải có một kế hoạch để phòng ngừa và phát hiện sớm sốt cũng như các biểu hiện khác của nhiễm trùng. Ngoài cách ly, bệnh nhân cũng nên được chỉ định kháng sinh, kháng virus, kháng nấm dự phòng phù hợp với từng thể suy giảm miễn dịch.

- Điều trị bổ sung kháng thể IgG:

Có thể có thể chỉ định trong một số khiếm khuyết miễn dịch, đặc biệt là đối với suy giảm miễn dịch dịch thể và suy giảm miễn dịch tế bào. Nồng độ tối thiểu của IgG duy trì khác nhau phụ thuộc loại suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, nói chung, globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch (IVIG) nên được dùng để duy trì một nồng độ IgG nền lớn hơn 500-800 mg/dL, mà thường có thể được thực hiện với liều IVIG 400-500 mg/kg mỗi 3-4 tuần [90].

- **Ghép tế bào gốc:** chỉ định một số bệnh như SCID, WAS và CD40 L thể nặng. Hiệu quả khá khả quan. Tuy nhiên phụ thuộc vào thời điểm, mức độ hòa hợp HLA và các biến chứng trong và sau ghép. Hiện nay chỉ định được mở rộng cho nhiều nhóm bệnh SGMDTP khác.

- **Enzyme, Gen therapy:** đang thử nghiệm cho một số bệnh tại vài trung tâm lớn trên thế giới.

- Tiêm phòng:

Tiêm chủng ở bệnh nhân nghi ngờ SGMDTP cần phải thực hiện hết sức cẩn trọng và yêu cầu theo dõi sát sao. Vaccine bất hoạt tương đối an toàn, có thể tiêm phòng cho hầu hết bệnh nhân SGMDTP nhưng nói chung là không hiệu quả ở những bệnh nhân SGMD dịch thể nặng và bệnh nhân SGMD tế bào. Vaccine giảm độc lực, bao gồm cả

rotavirus và BCG cần phải tránh cho tất cả bệnh nhân SGMDTP nặng[14]. Tiêm phòng vaccine sống nên được cân nhắc và tham khảo ý kiến của chuyên khoa miễn dịch. Đối với bệnh nhân có rối loạn bỏ thể được khuyến cáo tiêm chủng như thường lệ và được đề nghị đặc biệt chú trọng tiêm vaccine phế cầu và não mô cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Richard Stiehm, Hans D. Ochs, Jerry A Winkelstein (2011), Immunologic Disorders in Infants and Children”, *Elsevier Saunders*, chapter 12, pp357-369.
2. V. Modell, F. Modell et al. (2016). *Primary immunodeficiencies worldwide an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network*.
3. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the IUIS Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*, 35 (8), 696-726
4. M. Carneiro-Sampaio et al. (2011). A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatric Allergy and Immunology*, 22, 345-346
5. Primary immunodeficiencies worldwide from the Jeffrey Modell Centers Global Network 2009.
6. Walkovich, K. and J.A. Connelly, Primary immunodeficiency in the neonate: Early diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016. 21(1): p. 35-43.
7. Alister C.Ward, David C.Dale (2009), ”Genetic and molecular diagnosis of severe congenital neutropenia”, *Curr Opin Hematol*, 19(1): 43 - 49.
8. Van de Vijver, E., T.K. van den Berg, and T.W. Kuijpers, Leukocyte adhesion deficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013. 27(1): p. 101-16, viii.
9. Alessandro Plebani, Annarosa Soresina, Roberto Rondelli (2002) “Clinical, Immunological, and Molecular Analysis in a Large Cohort of Patients with X-Linked Agammaglobulinemia: An Italian Multicenter Study”, *Clinical Immunology*, Vol. 104, No. 3, 221-230.
10. Davies, E.G. and A.J. Thrasher, Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol*, 2010. 149(2): p. 167-80.
11. Kwan, A. and J.M. Puck, History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol*, 2015. 39(3): p. 194-205.
12. Pereira, E. and R. Marion, Chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Rev*, 2015. 36(6): p. 270-2; discussion 272.
13. Buchbinder, D., D.J. Nugent, and A.H. Phillipovich, Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet*, 2014. 7: p. 55-66.

14. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency, F., et al., Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 133(4): p. 961-6.