

## Disseminated infection caused by the bacillus Calmette-Guérin vaccine and SARS-CoV-2 coinfection in a patient with IL-12 receptor $\beta$ 1 subunit deficiency

### Infección diseminada por vacuna con bacilo de Calmette-Guérin y coinfección por SARS-CoV-2 en paciente con deficiencia de la subunidad $\beta$ 1 del receptor de IL-12

Jesús Gerardo Allen-Manzur,<sup>1</sup> Sara Elva Espinosa-Padilla,<sup>2</sup> Jacinta Bustamante,<sup>3</sup> Lizbeth Blancas-Galicia,<sup>2</sup> Elizabeth Mendieta-Flores<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Inborn errors of immunity manifest with a greater susceptibility to infections, autoimmunity, autoinflammatory diseases, allergies, or malignancies. One of these is the mendelian susceptibility to mycobacterial disease. The most frequent etiology is the complete autosomal recessive deficiency of the  $\beta$ 1 subunit of the interleukin 12 receptor.

**Case report:** A female patient who, by the age of six months, started with a nodular lesion in the right shoulder and ipsilateral axillary adenitis after the bacillus Calmette-Guérin vaccine was applied. Later, she developed a cutaneous fistula in the anterior thorax, the inframammary region, and chronic recidivant suppurative lymphadenitis. A disseminated infection caused by *Mycobacterium bovis* was diagnosed, therefore, individualized pharmacological treatment was required due to failure with the primary treatment. The patient was diagnosed with deficiency in the  $\beta$ 1 subunit of the interleukin 12 receptor at age six. During her last hospitalization, she presented fever, cough, and tachypnea, and SARS-CoV-2 was detected by quantitative polymerase chain reaction. The patient has had a favorable evolution.

**Conclusion:** In patients with disseminated infections caused by bacillus Calmette-Guérin vaccination or by environmental mycobacteria, there should be suspicion of an inborn error of immunity and the patient should be referred to a third level hospital for an early immunological assessment.

**Key words:** Primary immunodeficiency diseases; Bacillus Calmette-Guérin vaccine; Mycobacteria; Coronavirus infections

Este artículo debe citarse como: Allen-Manzur JG, Espinosa-Padilla SE, Bustamante J, Blancas-Galicia L, Mendieta-Flores E. Infección diseminada por vacuna con bacilo de Calmette-Guérin y coinfección por SARS-CoV-2 en paciente con deficiencia de la subunidad  $\beta$ 1 del receptor de IL-12. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):401-407

#### ORCID

Jesús Gerardo Allen-Manzur, 0000-0002-7730-0621; Sara Elva Espinosa-Padilla, 0000-0003-4859-3151; Jacinta Bustamante, 0000-0002-3439-2482; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864; Elizabeth Mendieta-Flores, 0000-0001-7570-7471

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Universidad París Descartes, Instituto de Enfermedades Genéticas, París, Francia

Correspondencia: Elizabeth Mendieta Flores.  
dra.mendiet@gmail.com

Recibido: 2020-08-11

Aceptado: 2020-09-09

DOI: 10.29262/ram.v67i4.798



## Resumen

**Antecedentes:** Los errores innatos de la inmunidad se manifiestan con una mayor susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, enfermedades autoinflamatorias, alergia o malignidad. Uno de estos es la susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas. La etiología más frecuente es la deficiencia completa autosómica recesiva de la subunidad  $\beta 1$  del receptor de interleucina 12.

**Caso clínico:** Paciente que comenzó a los seis meses de edad con una lesión nodular en hombro derecho y adenitis axilar ipsolateral posterior a la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin. Posteriormente desarrolló una fistula cutánea en tórax anterior, región inframamaria y linfadenitis supurativa crónica recidivante. Se diagnosticó infección diseminada por *Mycobacterium bovis*, por lo que requirió tratamiento farmacológico individualizado debido al fracaso con el tratamiento primario. La paciente fue diagnosticada con deficiencia de la subunidad  $\beta 1$  del receptor de interleucina 12 a los seis años. Durante su última hospitalización presentó fiebre, tos y taquipnea, detectándose SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. La paciente evolucionó favorablemente.

**Conclusión:** En los pacientes con infecciones diseminadas por la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin o micobacterias ambientales, debe sospecharse un error innato de la inmunidad y derivarlos a tercer nivel de atención para la evaluación inmunológica temprana.

**Palabras clave:** Enfermedades de inmunodeficiencia primaria; Vacuna con bacilo de Calmette-Guérin; Infecciones por coronavirus; Micobacterias

## Abreviaturas y siglas

BCG, vacuna con bacilo de Calmette-Guérin

EII, errores innatos de la inmunidad

IFN- $\gamma$ , interferón gamma

Ig, inmunoglobulina

IL, interleucina

IL-12R $\beta 1$ , subunidad  $\beta 1$  del receptor de interleucina 12

## Antecedentes

Conforme la clasificación del Comité de Expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas, los errores innatos de la inmunidad (EII), también conocidos como inmunodeficiencias primarias, se manifiestan con una mayor susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, enfermedades autoinflamatorias, alergia o malignidad. Los EII son causados por variantes patológicas monogénicas germinales que resultan en pérdida de la expresión, pérdida de la función o ganancia de la función de la proteína expresada.<sup>1</sup>

La vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) contiene *Mycobacterium bovis* vivo atenuado y se utiliza en algunos países, incluyendo México, para prevenir las formas graves de tuberculosis en niños; la administración se realiza antes del primer año. Los individuos con EII, como inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiperinmunoglobuli-

na M o enfermedad granulomatosa crónica pueden desarrollar infecciones diseminadas posterior a la inmunización con BCG.<sup>2</sup> Otro de estos EII es la susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas, una condición rara que se define por la susceptibilidad selectiva a micobacterias poco virulentas, incluidas la de la vacuna BCG y micobacterias ambientales. Los individuos con este EII también presentan infecciones invasivas por microorganismos intramacrofágicos, como *Salmonella*, o infecciones mucocutáneas por especies de *Candida*. Las formas más severas producen infecciones diseminadas, persistentes por micobacterias y que ponen en riesgo la vida; en sus formas tenues pueden ser clínicamente silentes debido a una penetrancia incompleta. Se han observado otras manifestaciones clínicas como síndrome de activación macrofágica y vasculitis.<sup>3</sup>

El primer caso de susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas se publicó en 1996; se trataba de una niña con padres consanguíneos, en quien se determinó una deficiencia de la cadena 1 del receptor del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ).<sup>4,5</sup>

Los pacientes con este tipo de inmunodeficiencia, aislada o sindrómica mostraron una heterogeneidad genética considerable, con mutaciones en 16 genes diferentes (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *JAK1*, *IRF8*, *SPPL2A*, *IL12B*, *IL12RB*, *IL12RB2*, *IL23R*, *ISG15*, *TYK2*, *RORC*, *CYBB*, y *NEMO*), con un mecanismo patogénico común: el deterioro en la producción o en la respuesta a IFN- $\gamma$ .<sup>6,7</sup> La etiología más frecuente es la deficiencia completa de la subunidad  $\beta 1$  del receptor de interleucina 12 (IL-12R $\beta 1$ ), con herencia autosómica recesiva. La deficiencia completa de IL-12R $\beta 1$  tiene penetrancia clínica incompleta, es decir, los pacientes son asintomáticos de susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas. Algunos pacientes pueden presentar salmonelosis extradigestiva o tuberculosis, aunque no existan antecedentes familiares de infección por micobacterias ambientales o BCG.<sup>8</sup>

La interleucina (IL) 12 y la IL-23 actúan aumentando la producción de IFN- $\gamma$ , activan a los macrófagos, generan respuestas mediadas por linfocitos T citotóxicos y TH1, suprimen la producción de inmunoglobulina G1 e inmunoglobulina E y originan una resistencia a infecciones bacterianas y parasitarias.<sup>9</sup> ISG15 también participa en la producción de IFN- $\gamma$ . Cabe mencionar que este último es una citocina esencial para la defensa contra infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>10</sup> Los receptores funcionales de IL-12 son expresados principalmente en los linfocitos T y células *natural killer* activadas. Se requiere la coexpresión de las dos subunidades,  $\beta 1$  y  $\beta 2$ , para la unión y señalización de alta afinidad de IL-12. La fracción IL-12R $\beta 1$  también se combina con el receptor de IL-23 para formar el complejo IL-23R. IL-12 e IL-23 activan las quinasas Janus 2 y tirosina quinasa 2, que a su vez activan varias proteínas STAT4.<sup>11</sup> Presentamos el caso de una paciente originaria de México con este error innato de la inmunidad.

### Caso clínico

Niña de seis años, originaria de Metepec, Estado de México, hija única y cuya crianza es asegurada por la abuela materna. Se desconoce si existe consangui-

nidad en su familia. La paciente fue inmunizada con la vacuna BCG al nacer de acuerdo con el esquema de vacunación mexicano. A los seis meses de edad recibió atención médica por el aumento de volumen en la región axilar derecha, 15 días después se sumó una lesión nodular en el hombro ipsolateral, clasificada como adenitis axilar, sin respuesta a tratamientos. A los 18 meses desarrolló datos de linfadenitis supurativa y fistulización hacia el hemitórax, brazo y región inframamaria derecha, que fue refractaria a tratamiento médico y quirúrgico. A los dos años se agregaron lesiones dermatológicas papulares, violáceas, palpables con centro purpúrico, recidivantes, localizadas en el abdomen y extremidades pélvicas, que se acompañaban de artralgias. El informe histopatológico reportó vasculitis leucocitoclástica, con lo que se concluyó que se trató de púrpura de Henoch-Schönlein. El último evento de este tipo por el que la paciente requirió hospitalización fue a los cuatro años.

Fue hospitalizada por dos neumonías, la primera a los tres años por virus sincitial respiratorio; la segunda a los cinco años por influenza AH1-2009, ocasión en la que necesitó ventilación mecánica. Otras manifestaciones que presentó fueron candidiasis oral crónica, varicela no complicada, absceso de tejidos blandos en región femoral izquierda y artritis séptica de rodilla ipsolateral, sin detección de microorganismo.

Por la fistula cutánea en el tórax anterior, la región inframamaria y la linfadenitis supurativa crónica recidivante, se realizó biopsia de ganglio axilar (figura 1) que mostró inflamación aguda abscedada y xantogranulomatosa. Tanto en la biopsia de ganglio axilar como en el lavado bronquioalveolar se detectaron bacilos resistentes al alcohol ácido por tinción de Ziehl-Neelsen; en el cultivo se identificó desarrollo de *Mycobacterium bovis*, cepa vacunal. La tomografía axial computarizada mostró imágenes compatibles con hepatomegalia, esplenomegalia, y adenomegalias cervicales, torácicas, mediastinales, retroperitoneales e inguinales. Se inició tratamiento para tuberculosis diseminada con rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida durante seis meses. Al no haber respuesta y por mayor afección pulmonar, se consideró infección por micobacterias atípicas, por lo que se agregó claritromicina y ciprofloxacino, sin mejoría.

Ante esta evolución, su historial médico, las infecciones por diferentes agentes infecciosos y la



Figura 1. Lesión cutánea localizada en región supraclavicular derecha caracterizada por bordes irregulares mal delimitados, no elevados, afrontado, sin datos de inflamación y necrosis, sobre una base color marrón. En región inframamaria derecha, úlcera bien circunscrita de bordes regulares y tejido por cicatrizar. Brazo derecho y tórax anterior con múltiples costras hemáticas secundarias a exantema por varicela.

falta de respuesta a múltiples tratamientos, fue enviada para valoración al servicio de inmunología, donde se realizó comenzó protocolo de estudio de inmunodeficiencia. Los tamizajes para virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr fueron negativos. Los estudios complementarios mostraron hemograma con hemoglobina de 10.1 g/dL (10.7-14.7 g/dL), leucocitos de 4500 células/mm<sup>3</sup> (5500-15 500 células/mm<sup>3</sup>), linfopenia por 700 células/mm<sup>3</sup> (1800-8400 células/mm<sup>3</sup>) y plaquetas de 272 000 (150-400 × 10<sup>9</sup>/L). Los primeros estudios inmunológicos para evaluar un posible EII mostraron hipergammaglobulinemia (inmunoglobulina [Ig] G 3382 mg/dL [468-1233 mg/dL], IgA 415 mg/dL [23-116 mg/dL] e IgM 489 mg/dL [27-148 mg/dL]), así como una producción normal de radicales libres de oxígeno por la técnica de dihidrorodamina, por lo que se descartó inmunodeficiencia común variable y enfermedad granulomatosa crónica.

Debido a infección diseminada por *Mycobacterium bovis*, cepa vacunal, sin respuesta a tratamiento y al excluir otras causas, se sospechó un defecto de la inmunidad mediada por el IFN- $\gamma$ , específicamente una deficiencia de IL-12R $\beta$ 1, por la presencia de vasculitis leucocitoclástica y candidiasis oral crónica. Para descartar este defecto, las células mononucleares de la paciente y de un testigo sano se cultivaron con fitohematoaglutinina; 48 horas después

se cuantificó el receptor IL-12R $\beta$ 1 por citometría de flujo. La paciente no expresó el receptor IL-12R $\beta$ 1 en dos pruebas (figura 2).

Ante la alteración descrita se realizó el análisis del exoma, con el que se identificó una variante patogénica homocigota en el gen *IL12RB1*, c.1791+2T>G/1791+2T>G, la cual ya fue reportada previamente en la literatura.<sup>12</sup> La abuela materna fue portadora heterocigota. Tanto el resultado funcional como el genético apoyaron el diagnóstico de una deficiencia autosómica recesiva completa del receptor IL-12-R $\beta$ 1. El diagnóstico definitivo se realizó a los seis años. El análisis de farmacoresistencia mostró una cepa BCG resistente a múltiples fármacos, por lo que se inició tratamiento antifímico individualizado en fase intensiva con levofloxacino, linezolid, cicloserina, clofazimin y delamanid, el cual continuaba hasta el momento de este informe. La respuesta clínica fue favorable, con cierre y cicatrización de las fistulas que iniciaron a los 18 meses de edad. La paciente recibió, además, profilaxis con itraconazol y trimetoprima/sulfametoxazol, ambos a dosis de 5 mg/kg/día.

Durante su último internamiento cursó con ataque al estado general, accesos de tos seca, taquipnea, desaturación de oxígeno en 89 a 90 % obtenida con pulsioximetría, fiebre cuantificada de 38.1 °C. Al encontrarse previamente con respuesta clínica adecuada con el manejo antifímico individualizado,

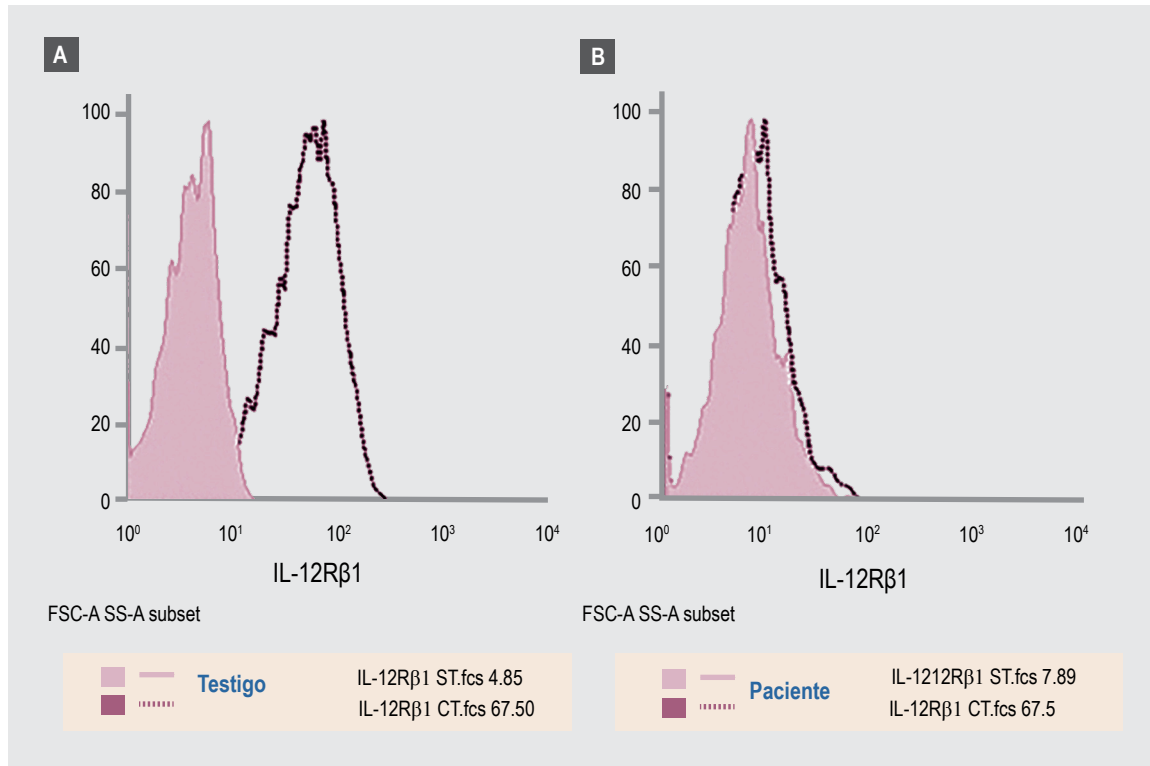


Figura 2. Medición de la expresión de receptor IL-12Rβ1. Las células mononucleares estimuladas con fitohemaglutinina durante 72 horas, se tiñeron con anticuerpo monoclonal contra IL-12Rβ1. En el testigo sano (A) y en la paciente (B) se comparan los histogramas de las células sin tinción (ST) y con anticuerpo (CT). La paciente tuvo ausencia de expresión del receptor IL-12Rβ1.

se sospechó sobreinfección por un nuevo patógeno. Por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa se detectó SARS-CoV-2. Recibió solo manejo de soporte con oxígeno suplementario con mascarilla reservorio a 3-5 L/minuto, con lo que se logró saturación de oxígeno de 93 %, así como manejo antipirético con 15 mg/kg de paracetamol cada 6 horas, con mejoría. La paciente regresó a su domicilio a los 12 días. La negativización del ácido ribonucleico viral para COVID-19 ocurrió 29 días después, si bien se detectó nuevamente SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en muestras naso y orofaríngea.

## Discusión

Presentamos la evolución clínica de una paciente con deficiencia completa de IL-12 Rβ1 y resaltamos la

importancia del reconocimiento de este EII, el cual debe ser considerado por los médicos de primer y segundo nivel en presencia de reacciones adversas anómalas a la inmunización con BCG o la infección por micobacterias ambientales, así como otras infecciones agregadas. Desafortunadamente, el retraso de referencia a un nivel de atención especializado para el manejo inmunológico, así como la falta de acceso al tratamiento con IFN-γ pudo influir en el desarrollo de tuberculosis diseminada resistente a múltiples fármacos y la presencia de otras complicaciones infecciosas.

La deficiencia de IL-12Rβ1, presenta las siguientes características clave:<sup>13</sup>

- Las infecciones aparecen típicamente en la infancia; el inicio de las manifestaciones clínicas de la paciente fue a los seis meses de edad.

- La recurrencia de las infecciones por micobacterias es rara.
- La infección por BCG protege contra infecciones por micobacterias ambientales.
- La penetrancia clínica es incompleta, ya que hasta 45 % de los hermanos afectados son asintomáticos.
- Los pacientes tienen resistencia a otros agentes infecciosos diferentes a *Mycobacterium* y *Salmonella*.

En algunos pacientes con deficiencia de IL-12Rβ1 se ha reportado una asociación entre infección por *Salmonella* y vasculitis leucocitoclástica.<sup>14</sup> La paciente presentó púrpura vascular recurrente desde los dos hasta los cuatro años. A pesar de que no se logró aislar en cultivo, no se excluye la infección por especies de *Salmonella*.

Ante la sospecha clínica de deficiencia de IL-12Rβ1 en niños o adultos con infecciones por micobacterias graves o diseminadas causadas por BCG, *Mycobacterium tuberculosis* o *Salmonella*, solas o en combinación con otros patógenos intracelulares o virus, sin otra manifestación clínica, se deben realizar las pruebas diagnósticas de tamizaje. Previamente se deben descartar inmunodeficiencias secundarias u otros EII más frecuentes, que predisponen a infecciones por micobacterias como inmunodeficiencias combinadas graves, otras inmunodeficiencias combinadas y enfermedad granulomatosa crónica.<sup>2</sup>

Para el diagnóstico de deficiencia de IL-12 Rβ1 se evalúa la producción de IFN-γ. El ensayo fue establecido por Feinberg *et al.* y consiste en la cuantificación en sangre periférica de IFN-γ, así como de IL-12 posterior a la estimulación con BCG. Los

pacientes con defectos en estas vías no producen IFN-γ. También se puede valorar la expresión del receptor de IL-12Rβ1 en células mononucleares de sangre periférica tras 72 horas de estimulación con fitohemaglutina; 99 % de las variantes patogénicas del gen de IL-12 Rβ1 no presentan expresión del receptor. El diagnóstico definitivo se establece a través de la secuenciación Sanger, secuenciación de nueva generación o análisis del exoma.<sup>15</sup>

El tratamiento permanece en debate. En casos aislados se ha reportado el uso de IFN-γ a una dosis estándar de 50 μg/m<sup>2</sup>.<sup>16</sup> En un caso solo se logró respuesta terapéutica con dosis elevadas de hasta 200 μg/m<sup>2</sup>, sin embargo, los efectos colaterales a estas dosis son más comunes.<sup>17</sup> Si bien, el IFN-γ se considera seguro y se recomienda su administración temprana en poblaciones pediátricas, no existen investigaciones que demuestren su seguridad y eficacia.<sup>16</sup> Por otro lado, se ha reportado el uso de antimicrobianos profilácticos en la deficiencia de IL-12 Rβ1 de presentarse infecciones por salmonella.<sup>18</sup> Debe evitarse la profilaxis contra micobacterias, ya que puede provocar resistencia a los antifímicos.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con deficiencia de IL-12Rβ1 se ha reportado en casos excepcionales.<sup>19</sup>

Finalmente, al momento de esta publicación no se habían documentado casos de sobreinfección con SARS-CoV-2 en individuos con este defecto; la evolución respecto a la misma en la paciente descrita fue adecuada. Son necesarios análisis adicionales del exoma para descartar si otra deficiencia (por ejemplo, alteración de la inmunidad de interferón tipos I-III) explica la instalación de esta enfermedad viral.

## Referencias

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Etzioni A, Franco JL, et al. Correction to: human Inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):65. DOI: 10.1007/s10875-020-00763-0
2. Reed B, Dolen WK. The child with recurrent mycobacterial disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):44. DOI: 10.1007/s11882-018-0797-3
3. Rosain J, Kong XF, Martínez-Barricarte R, Oleaga-Quintas C, Ramírez-Alejo N, Markle J, et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. *Immunol Cell Biol.* 2019;97(4):360-367. DOI: 10.1111/imcb.12210
4. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1956-1961. DOI: 10.1056/NEJM199612263352604

5. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Levin M, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1941-1949. DOI: 10.1056/NEJM199612263352602
6. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):993-1000. DOI: 10.1007/s00439-020-02120-y
7. Kerner G, Rosain J, Guérin A, Al-Khabaz A, Oleaga-Quintas C, Rapaport F, et al. Inherited human IFN- $\gamma$  deficiency underlies mycobacterial disease. *J Clin Invest.* 2020;130(6):3158-3171. DOI: 10.1172/JCI135460
8. Martínez-Barricarte R, Markle JG, Ma CS, Deenick EK, Ramírez-Alejo N, Mele F, et al. Human IFN-gamma immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23. *Sci Immunol.* 2018;3(30):eaau6759. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau6759
9. Trinchieri G. Interleukin-12: a cytokine at the interface of inflammation and immunity. *Adv Immunol.* 1998;70:83-243. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60387-9
10. Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med.* 1993;178(6):2249-2254. DOI: 10.1084/jem.178.6.2249
11. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, Vogt G, de Beaucoeur L, Feinberg J, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol.* 2006;18(6):347-361. DOI: 10.1016/j.smim.2006.07.010
12. Van de Vosse E, Haverkamp HM, Ramírez-Alejo N, Martínez-Gallo M, Blancas-Galicia L, Metin A, et al. IL-12R $\beta$ 1 deficiency: mutation update and description of the IL12RB1 variation database. *Hum Mutat.* 2013;34(10):1329-1339. DOI: 10.1002/humu.22380
13. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Feinberg J, Boisson-Dupuis S, et al. Revisiting human IL-12R $\beta$ 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(6):381-402. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181fdd832
14. Rosain J, Oleaga-Quintas C, Deswarte C, Verdin H, Marot D, Syridou G, et al. A variety of Alu-mediated copy number variations can underlie IL-12R $\beta$ 1 deficiency. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):617-627. DOI: 10.1007/s10875-018-0527-6
15. Esteve-Solé A, Sologuren I, Martínez-Saavedra MT, Oleaga-Quintas C, Martínez-Barricarte R, Juan M, et al. Laboratory evaluation of the IFN-gamma circuit for the molecular diagnosis of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(3):184-204. DOI: 10.1080/10408363.2018.1444580
16. Holland SM. Treatment of infections in the patient with Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. *Microbes Infect.* 2000;2(13):1579-1590. DOI: 10.1016/s1286-4579(00)01314-9
17. Alangari AA, Al-Zamil F, Al-Mazrou A, Al-Huhsen S, Boisson-Dupuis S, Kambal A, et al. Treatment of disseminated mycobacterial infection with high-dose IFN- $\gamma$  in a patient with IL-12R $\beta$ 1 deficiency. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:691956. DOI: 10.1155/2011/691956
18. Tan C, Metin A, Keskin Ö, Tezcan İ, Sanal Ö, Çağdaş-Ayvaz D, et al. Clinical and genetic features of IL12R $\beta$ 1 deficiency: single center experience of 18 patients. *Turk J Pediatr.* 2016;58(4):356-361. DOI: 10.24953/turkjped.2016.04.002
19. Patel S, Uppuluri R, Ravichandran N, Vellaichamy-Swaminathan V, Melacorde-Ramanan K, Raj R, Ravichandran N. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease-Challenges in hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(5):e28187. DOI: 10.1002/pbc.28187