

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



« 06 » *июль* 2014

УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



« 06 » *июль* 2014

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
ВИСКОТТА - ОЛДРИЧА**

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

*Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН*

*Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.*

Ответственный исполнитель: Щербина Анна Юрьевна,-профессор, заведующий отделом клинической иммунологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проходило на сайте НОДГО, педиатрических, иммунологических, гематологических национальных форумах в 2013-2014гг

СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

Нозологическая группа: Первичные иммунодефициты

Код по МКБ-10: D82.0

Нозологические единицы: Синдром Вискотта-Олдрича

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Вискотта- (СВО) – X сцепленный комбинированный иммунодефицит, для которого, помимо иммунологических нарушений, характерны тромбоцитопения с малым размером тромбоцитов и атопический дерматит.

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Синдром Вискотта –Олдрича – X-сцепленное заболевание, страдают лица мужского пола. Однако есть сообщения о единичных случаях заболевания девочек (связанные с неслучайной инактивацией здоровой X-хромосомы). В популяции СВО встречается с частотой 1 на 250 000 мальчиков.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

На данный момент СВО является заболеванием с поражением единственного гена *WASP*, располагающегося на Xp11.23. Белок *WASP* экспрессируется исключительно в клетках гематопоэтического ряда. СВО необходим для реорганизации клеточного цитоскелета, что играет важную роль в таких функциях

клетки, как формирование иммунологических синапсов, движение клеток, а также перемещение белков внутри клетки. Мутации гена приводят к значительному снижению или полному отсутствию белка WASP. Степень выраженности проявлений варьирует между больными, и частично коррелирует с концентрацией белка в клетках, что в свою очередь, зависит от локализации и вида мутации.

Имеющиеся исследования позволяют предположить, что тромбоцитопения при СВО в основном связана с повышенным разрушением тромбоцитов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация

На данный момент не существует единой классификации СВО. Наиболее часто используемой является балльная система, описанная в обзоре Ochs 1998. Эта система основывается на утверждении, что у всех больных СВО присутствует микротромбоцитопения, и что у большинства, если не у всех больных развивается иммунодефицит разной степени выраженности. Отсутствие экземы в анамнезе или легкая, поддающаяся лечению экзема и легкие, не частые инфекции, проходящие без осложнений соответствуют легкому течению СВО (1-2 балла). Тяжелая экзема, рекуррентные инфекции, не поддающиеся лечению, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования характерны для так называемого классического СВО, который оценивается в 3 - 4 балла (среднетяжелый) и 5 баллов (тяжелый).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиника

Тяжесть проявлений заболевания у больных с СВО варьирует от интермиттирующей тромбоцитопении с минимальными геморрагическими проявлениями до тяжелого заболевания с выраженным инфекционным и аутоиммунным синдромами. Таким образом, на настоящий момент не удалось установить четкой корреляции между тяжестью заболевания и типом мутации. Расхождения между несколькими группами исследователей могут объясняться отсутствием четкой классификации СВО и, как следствие этого, исследователи классифицируют больных со сходной выраженностью болезни по-разному. Тем не менее, в целом большинство миссенс мутаций во 2 экзоне сопровождаются легким течением заболевания, нонсенс и СРС мутации ведут к тяжелому СВО.

Геморрагический синдром

Средний возраст постановки диагноза СВО по данным исследования 1994 года составляет 21 месяц, и у 90% больных геморрагический синдром присутствует в момент постановки диагноза. Поскольку тромбоцитопения, как правило, отмечается с рождения, заболевание может манифестировать кровотечениями из пупочной ранки, а также такими симптомами, как мелена, эпистаксис, гематурия, петехиальная сыпь, а также жизнеугрожающими внутричерепными и гастроинтестинальными кровотечениями. В 1994 г. кровотечения были отмечены как основная причина летальности при СВО.

У некоторых больных с СВО тромбоцитопения и геморрагические проявления являются единственными симптомами заболевания, и на протяжении многих лет, до выявления гена, ответственного за данный синдром, этих больных относили в группу X-сцепленной тромбоцитопении. При более тщательном обследовании у некоторых из них удавалось выявить лабораторные нарушения иммунного ответа при отсутствии или минимальных клинических проявлениях иммунодефицита.

Экзема или атопический дерматит различной степени выраженности проявляется, как правило, на первом году жизни и часто сопровождается местным инфицированием. У больных с легким течением СВО экзема может отсутствовать или носить легкий, преходящий характер.

Инфекционные проявления

У большинства больных СВО с возрастом проявляются прогрессирующие признаки иммунодефицита. Вследствие нарушений гуморального и клеточного иммунитета, у больных со среднетяжелым или тяжелым течением СВО наблюдаются частые инфекции, которые нередко встречаются в первые шесть месяцев жизни. Из них наиболее распространены воспаление среднего уха (78%), синуситы (24%) и пневмония (45%). У 24% больных наблюдался сепсис, у 7% менингит и инфекции ЖКТ у 13%. Наиболее частыми возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. carinii*, *C. albicans*. Реже встречаются вирусные инфекции, в первую очередь цитомегаловирусные поражения глаз, легких, других органов. Грибковые заболевания встречаются редко. У больных с легким течением СВО упоминания о частых инфекциях могут отсутствовать.

Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные нарушения наблюдаются у 40% больных СВО. Наиболее часто встречаются гемолитическая анемия, васкулиты и поражение почек. Аутоиммунные

нарушения характерны для тяжелого течения болезни. Некоторые больные развивают более одного аутоиммунного заболевания. Часто больные СВО развивают иммунную тромбоцитопению.

Злокачественные новообразования

Злокачественные новообразования чаще развиваются у взрослых или подростков с СВО, но могут встречаться и у детей. Средний возраст развития злокачественных новообразований у больных СВО составляет 9,5 лет. Ранее у больных СВО старше 5 лет частота опухолевых заболеваний составляла в среднем 18-20%. Большинство опухолей имеют лимфо-ретикулярное происхождения, среди них чаще всего встречаются неходжкинские лимфомы. Лимфомы часто имеют экстра-нодальную локализацию и характеризуются неблагоприятным прогнозом.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи повторных тяжелых инфекций и\или смертей мальчиков в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний и\или кровотечений.

При опросе родителей следует уточнить сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления геморрагического синдрома (кожная сыпь, кровотечения, стул с кровью), инфекционных заболеваний у ребенка, наличия и выраженности атопического дерматита, сроки и частоту госпитализаций в стационары. Необходимо выяснить наличие проблем со стулом: диарейного синдрома, гемоколита.

Физикальное обследование

Оценка физического развития.

Пациенты с СВО могут отставать в росте

Осмотр кожных покровов.

Важно обратить внимание на наличие петехий, экхимозов, проявлений атопического дерматита, наличия инфицированных очагов.

Пальпация групп периферических лимфоузлов

Оценить размеры, консистенцию, болезненность периферических лимфоузлов.

Для больных с СВО характерна локализованная или генерализованная лимфоаденопатия.

Пальпация печени, селезенки

У больных с СВО нередко отмечается гепатоспленомегалия.

Лабораторная диагностика

Лабораторная патология

Как было сказано выше, наиболее постоянным проявлением СВО является тромбоцитопения со снижением объема тромбоцитов. Сниженный объем тромбоцитов является практически уникальным симптомом, позволяющим проводить дифференциальный диагноз с другими тромбоцитопениями. Проводить определение функциональных характеристик тромбоцитов в условиях клинической лаборатории не рекомендуется, так как это исследование усложнено уменьшенным объемом тромбоцитов больных СВО.

Иммунные нарушения при СВО включают в себя нарушения как гуморального, так и клеточного звена. Нарушения Т-клеточного иммунитета включают в себя в первую очередь, лимфопению, которая отмечается у больных СВО с раннего возраста. В большей степени у больных снижены CD8 лимфоциты. Кроме того, у больных СВО отмечаются снижение реакции на митогены, снижение пролиферации в ответ на стимуляцию аллогенными клетками и моноклональными антителами к CD3, нарушение реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на специфические антигены. Реакции гиперчувствительности замедленного типа нарушены у 90% больных. В гуморальном звене отмечается умеренное снижение В-лимфоцитов, снижение уровня IgM, нормальный или сниженный уровень IgG, повышение IgA и IgE. Интересной особенностью иммунного статуса больных СВО является относительное и абсолютное повышение натуральных киллеров. Существуют данные, что этот факт имеет патогенетическое значение.

Для СВО также характерна неспособность больных синтезировать антитела к полисахаридным антигенам. Впервые этот дефект был описан как отсутствие у этих больных изогемагглютининов. Позже было показано, что больные с СВО неспособны продуцировать антитела в ответ на такие антигены, как пневмококковые полисахариды, липополисахарид VI *E.coli*, антигены сальмонеллы.

Исследование внутриклеточной экспрессии белка WASP позволяет не только с большой долей вероятности подтвердить диагноз, и предположить прогноз заболевания в

зависимости от его концентрации. Больные с наличием экспрессии белка WASP имеют более благоприятный прогноз.

Клинический анализ крови

Отмечается тромбоцитопения, нередко умеренная лимфопения. В анализах крови нередко выявляется анемия, генез которой неясен.

Биохимический анализ крови с обязательным исследованием мочевины, креатинина, билирубина, АлТ, АсТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы – для оценки поражения внутренних органов.

Исследование иммуноглобулинов крови и фенотипирование лимфоцитов достаточно неспецифично при СВО, однако иногда отмечаются типичные изменения (см. выше).

Учитывая комбинированный иммунодефицит, необходимо контролировать вирусные инфекции, в первую очередь, цитомегаловирусную виремию, для чего рекомендовано использовать качественную ПЦР.

Карпология и кал на скрытую кровь при подозрении на гемоколит.

Проведение молекулярно-генетического анализа

Анализ на выявление мутации гена СВОР проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования продуктов.

Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства для выявления спленомегалии.

Компьютерная томография органов брюшной и грудной полости – по показаниям.

При наличии острой инфекционной симптоматики – рентгенография грудной клетки, придаточных пазух носа в динамике.

Другие инструментальные исследования – при наличии соответствующих клинических показаний.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

Так как для СВО характерен широкий спектр клинических проявлений, то этот диагноз должен рассматриваться у всех мальчиков с кровотечениями, врожденной или рано выявленной тромбоцитопенией. Инфекции и иммунологические нарушения могут отсутствовать или, наоборот, быть ярко выраженными. У некоторых больных могут развиваться аутоиммунные заболевания.

Согласно диагностическому консенсусу, принятому ESID (Европейским обществом иммунодефицитов) абсолютным критерием постановки диагноза СВО является выявление значительного снижения концентрации белка СВОР в клетках крови и/или выявление мутации гена.

Было описано несколько случаев СВО у девочек. Было обнаружено, что девочки с симптомами СВО являлись гетерозиготами по мутации в гене WASP. Авторы предположили, что проявления СВО у девочек было обусловлено случайным совпадением двух событий: мутацией в гене СВО и нарушением инактивации X-хромосомы.

Известно несколько случаев с активирующей мутацией WASP, результатом которой является тяжелая врожденная нейтропения. В этом случае не было отмечено тромбоцитарных или других дефектов, характерных для классического СВО.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз должен проводиться с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, которая может являться как самостоятельным заболеванием, так и сопровождать течение других иммунодефицитных состояний (например, гипер-IgM синдром). Кроме того, необходимо исключать другие X-сцепленные заболевания, сопровождающиеся тромбоцитопенией, например, X-сцепленная тромбоцитопения с талассемией. X-сцепленный врожденный дискератоз характеризуется пигментными нарушениями, лейкоплакией, повышенной частотой опухолей, атрезией слезных желез, анемией и тромбоцитопенией.

Терапевтическая стратификация

Все больные с синдромом Вискотта-Олдрича являются кандидатами для проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток (ТГСК), как единственного куративного метода данного заболевания. При легком течении заболевания, проявляющимся изолированной тромбоцитопенией, возможно консервативное ведение больного. При отказе от ТГСК при тяжелом течении заболевания, а также на период подготовки к ТГСК с момента постановки диагноза больные СВО должны получать постоянную заместительную терапию ВВИГ, по показаниям профилактическую терапию антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми препаратами.

При возникновении инфекции на фоне профилактической терапии необходимо немедленное назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, как правило парэнтерально.

Терапия

Терапия

Первым выбором в лечении СВО является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Выживаемость больных СВО после ТГСК от HLA-идентичных доноров достигает 80%.

Спленэктомия снижает вероятность кровотечений, но сопровождается повышенным риском септицемии и в настоящее время не рекомендуется.

Хорошо себя зарекомендовала терапия агонистом тромбопоэтиновых рецепторов ромипластином, что является хорошей альтернативой коррекции тромбоцитопении. Препарат используется в дозе 9-10 мг\кг 1 раз в неделю.

Переливания тромбоцитов следует избегать, если у больного нет серьезной угрозы для жизни и кровотечение может быть остановлено консервативными способами. Кровоизлияния в ЦНС требуют немедленного переливания тромбоцитов. Тромбоциты и другие продукты крови должны подвергаться облучению перед переливанием для предотвращения в реакции трансплантат против хозяина.

Так как у больных СВО наблюдается нарушение продукции антител в ответ на многие разновидности антигенов, то профилактическое лечение с помощью внутривенного переливания иммуноглобулинов (ВВИГ) показано практически всем больным СВО, она проводится в стандартных дозах 400-600 мг\кг 1 раз в 4 недели, независимо от уровня IgG.

Дерматит может требовать комплексного лечения с применением антибиотиков. Стероидные мази и крема обычно эффективны в его лечении, однако иногда может потребоваться проведение коротких курсов системных стероидов. Нередко применение антибиотиков приводит к улучшению симптомов экземы, что говорит о влиянии бактериального фактора на ее развитие. Необходимо принимать во внимание наличие пищевой аллергии и соответственно корректировать диету.

В случае развития аутоиммунного компонента высокие дозы ВВИГ и системных стероидов могут дать положительный результат, затем доза стероидов может быть снижена.

ТГСК

Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гаплоидентичного донора по стандартной методике, с использованием протоколов кондиционирования, разработанных для СВО.

Генная терапия

В настоящее время идут активные клинические исследования, которые дадут возможность применения генной терапии в терапии СВО.

Особенности терапии инфекционных осложнений

Развитие тяжелых инфекций требует терапии антибиотиками широкого спектра действия, исключения вирусной природы заболевания.

Требования к питанию и образу жизни пациентов

- Питание: стараться использовать пищу, прошедшую термическую обработку. Для питья использовать только бутылированную или кипяченую воду. Нельзя употреблять в пищу продукты, содержащие живые бактериальные и грибковые культуры (биокефиры, биоогурты, сыры с плесенью), продукты брожения и сквашивания (квашенная капуста, квас и др)
- При наличии аллергоанамнеза исключать причинно-значимые продукты
- В связи с тромбоцитопенией рекомендовано избегать травмоопасных ситуаций, контактных видов спорта, детям младшего возраста (1-4 года) носить пенополиуретановый шлем.

Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей.

Профилактическая терапия проводится амбулаторно, под контролем педиатра и врача-иммунолога. Однако первоначальное обследование и подбор терапии рекомендовано проводить в дневном или круглосуточном отделении (в зависимости от общего состояния) ЛПУ, которое должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции любой степени сложности. Кроме того, необходимо иметь в штате гастроэнтеролога, невропатолога, окулиста, ЛОР-врача. Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лабораторий.

ПРОГНОЗ

При успешной ТГСК прогноз в целом благоприятный, он во многом определяется тяжестью сформировавшихся к моменту ТГСК хронических очагов инфекции. Средняя продолжительность жизни больных СВО без проведения им ТГСК в настоящий момент она составляет 11 лет.

Больные с изолированной тромбоцитопенией имеют лучший прогноз, он зависит от возможности уменьшить риск кровотечений.

.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

После установления диагноза, подбора доз препаратов пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра (если есть должность – иммунолога) по месту жительства.

Профилактическая терапия проводится амбулаторно, длительно/пожизненно.

Больные и члены их семей должны быть обучены правилам индивидуальной гигиены.

Лабораторные исследования

- Общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в 2-3 месяца, по показаниям чаще.
- Биохимический анализ крови с определением активности печеночных ферментов, СРБ – 1 раз в 6 мес, чаще по показаниям
- Общий анализ мочи - 2 раза в год и при интеркуррентных заболеваниях

Инструментальные исследования.

- ЭКГ – 1 раз в год
- УЗИ брюшной полости – 1 раз в год
- Рентгенография грудной клетки – 1 раз в год

Периодичность осмотра специалистами, проводившими терапию.

Иммунолог осматривает пациента 1 раз в 3 месяца в первый год наблюдения, далее 1 раз в 6 мес. При частых\хронических инфекционных заболеваниях – чаще.

Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей.

Осмотр хирурга – 1 раз в год

Осмотр окулиста – 1 раз в 6 мес.

Осмотр стоматолога – 1 раз в год

Осмотр ЛОР врача – 1 раз в год

Вакцинация

Вакцинация не показана.

Возможность хирургического вмешательства

Ограничены числом тромбоцитов, перед вмешательством требуется терапия ромипластином или заместительная терапия тромбоконтрагентом.

Возможность ортодонтического лечения.

Не ограничены.

Основные положения при развитии других заболеваний.

В случае лихорадки и/или значимых очагов инфекции – срочная госпитализация в стационар, немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия парэнтерально.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОФОРМЛЕНИЮ ИНВАЛИДНОСТИ

Рекомендовано оформление инвалидности

СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Возможность пребывания в организованном коллективе.

На фоне профилактической терапии возможно пребывание в детском коллективе при условии избегания пациентами травмоопасных ситуаций.

Возможность путешествий, поездок за границу, пребывания в детском оздоровительном лагере

Ограничена эпидемиологической ситуацией и возможностью регулярной профилактической терапии.

Возможность нагрузок и занятий спортом.

Возможны бесконтактные виды спорта (плавание, др.).

Выбор профессии.

При отсутствии ТГСК избегать профессий, связанных возможными травмами, а также с необходимостью частых поездок с самолетах и поездах. Избежать работы в больших коллективах, работы, требующей длительного проезда в общественном транспорте. При успешной ТГСК ограничений нет.

Отношение к рождению детей.

Без ТГСК детородная функция обычно не страдает, после проведенной ТГСК возможно бесплодие.

Пренатальная диагностика и генетическое консультирование.

Семья больного СВО

Необходима пренатальная диагностика при всех последующих беременностях матери в данном или других браках. Необходимо тестирование на носительство мутации сестер больного, всех сестер матери детородного возраста, по показаниям – других родственников женского пола.

Больной СВО

Пренатальная диагностика не показана, так как риск заболевания у мальчиков отсутствует, у девочек составляет менее 0.1%. Риск носительства пораженного гена у дочерей больного составляет 50%, необходимо обследование до достижения детородного возраста, семейное консультирование.

Литература:

1. Кондратенко И.В., Галкина Е.В., Бологов А.А., Резник И.Б. Синдром Вискотта-Олдрича, особенности клинических проявлений и консервативной терапии. Педиатрия, 2001, 4, 29-34.
2. Corash, L., Shafer, B., & Blaese, R.M. Platelet-associated immunoglobulin, platelet size, and the effect of splenectomy in the Wiskott-Aldrich syndrome. Blood, 1985; 65, 1439-1443.
3. Derry, J.M.J., Ochs, H.D., & Francke, U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994; 78, 635-644.
4. Derry, J. M., J. A. Kerns, K. I. Weinberg, H. D. Ochs, V. Volpini, X. Estivill, A. P. Walker and U. Francke. WASP gene mutations in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. Hum. Mol. Genet. 1995. 4:1127.
5. Devriendt, K, Kim, AS, Mathijs, G, Frints, SG, Schwartz, M, Van Den Oord, JJ, Verhoef, GE, Boogaerts, MA, Fryns, JP, You, D, Rosen, MK, Vandenberghe, P. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. Nature Genetics 2001; 27:313.
6. Fearon ER, Kohn DB, Winkelstein JA, Vogelstein B, Blaese RM: Carrier detection in the Wiskott Aldrich syndrome. Blood. 1988; 72:1735-1739.

7. Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC, Ireland M, Kollman C, Pelz CJ, Casper JT, Cowan MJ, Edwards JR, Fasth A, Gale RP, Junker A, Kamani NR, Loechelt BJ, Pietryga DW. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. *Blood* 2001. 97:1598-1603.

8. Greer WL, Shehabeldin A, Schulman J, Junker A, Siminovitch KA. Identification of WASP mutations, mutation hotspots and genotype-phenotype disparities in 24 patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Human Genetics*. 1996; 98(6):685-90.

9. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) report. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Pai SY, Ballard B, Bauer SC, Bleesing JJ, Boyle M, Brower A, Buckley RH, van der Burg M, Burroughs LM, Candotti F, Cant AJ, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Dinauer MC, Dvorak CC, Filipovich AH, Fleisher TA, Bobby Gaspar H, Gungor T, Haddad E, Hovermale E, Huang F, Hurley A, Hurley M, Iyengar S, Kang EM, Logan BR, Long-Boyle JR, Malech HL, McGhee SA, Modell F, Modell V, Ochs HD, O'Reilly RJ, Parkman R, Rawlings DJ, Routes JM, Shearer WT, Small TN, Smith H, Sullivan KE, Szabolcs P, Thrasher A, Torgerson TR, Veys P, Weinberg K, Zuniga-Pflucker JC; workshop participants. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):335-34