

## Respuesta inmune humoral en pacientes cubanos con genodermatosis atendidos en el hospital pediátrico Juan Manuel Márquez.

### Humoral immune response in Cuban patients with genodermatosis treated at the pediatric hospital Juan Manuel Marquez.

Bárbara Torres Rives,<sup>I</sup> José Ángel Portal Miranda,<sup>II</sup> Yendry Mederos Benítez,<sup>III</sup>  
Goitybell Martínez Téllez,<sup>VI</sup> Araceli Lantigua Cruz,<sup>V</sup> Cira Rodríguez Pelier,<sup>VI</sup>  
Tania María González Vázquez,<sup>VII</sup> Liliam Marín Padrón.<sup>VIII</sup>

#### Resumen

Introducción: La integridad de la piel es fundamental para un buen funcionamiento del sistema inmune y una adecuada salud. Alteraciones del sistema inmune se describen en algunas genodermatoses, la morbitletalidad de estos pacientes está influenciada por disregulaciones del sistema inmune. El objetivo de este trabajo fue describir las manifestaciones clínicas y las alteraciones de la respuesta inmune humoral en pacientes cubanos con genodermatosis en edad pediátrica. Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La muestra estuvo constituida por 30 pacientes pediátricos con genodermatosis. La evaluación de la respuesta inmune incluyó la cuantificación de clases y subclases de inmunoglobulina mediante inmunodifusión radial simple y la determinación de los niveles de anticuerpos antitoxina tetánica y diftérica mediante ELISA. Resultados: Las infecciones recurrentes respiratorias (97%) fueron las manifestaciones clínicas de sospecha de disregulación inmune más frecuentes. El 63,3% de los pacientes presentó alteración de la respuesta inmune humoral estudiada. El déficit de IgA e IgG 4 fueron la clase y subclase de inmunoglobulina G más observadas. Todos los pacientes presentaron niveles protectores de anti toxina tetánica y el 33% de los pacientes presentaron niveles de antitoxina diftérica no adecuados para conferir protección. Conclusiones: En los pacientes con genodermatosis estudiados fue frecuente la presencia de infecciones y alteraciones de la respuesta inmune humoral, de ahí la importancia del estudio de los componentes del sistema inmune para lograr un mejor manejo de pacientes con esta enfermedad.

**Palabras clave:** Genodermatosis, inmunoglobulinas, respuesta inmune humoral, sistema inmune.

#### Abstract

Introduction: The integrity of the skin is essential for a properly functioning immune system and proper health. Immune system disorders are described in some genodermatoses, morbidity and mortality of these patients is influenced by dysregulations of the immune system. The aim of this study was to describe the clinical manifestations and the alterations of the humoral immune response in Cuban pediatric patients with genodermatosis. Methods: A cross-sectional study was conducted. The sample consisted of 30 pediatric patients with genodermatosis. The evaluation of the immune response involved quantifying immunoglobulin classes and subclasses by single radial immunodiffusion and determining levels of tetanus and diphtheria antitoxin antibodies by ELISA. Results: The recurrent respiratory infections (97%) were the clinical manifestations frequently suspected immune dysregulation. The 63,33% of patients had impaired humoral immune response studied. The deficit of IgA and IgG 4 were the most commonly identified class and subclass of immunoglobulin G. All patients had protective levels of anti tetanus toxin and 33% of patients did not show enough levels of diphtheria antitoxin to confer protection. Conclusions: In the studied patients with genodermatosis the presence of infections and impaired humoral immune response was common, hence the importance of studying the components of the immune system to achieve a better quality of life for patients with genodermatosis.

**Keywords:** Genodermatosis, immunoglobulins, humoral immune response, immune system.

<sup>I</sup> Especialista Segundo Grado en Inmunología. Master en Ciencias en Genética Médica. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. E-mail: [barbara.torres@infomed.sld.cu](mailto:barbara.torres@infomed.sld.cu).

<sup>II</sup> Especialista de Segundo Grado de MGI. Master en Ciencias en Longevidad Satisfactoria. Profesor Auxiliar. Escuela Nacional de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública. La Habana. Cuba.

## **Introducción**

La piel es un órgano complejo, su desarrollo está sujeto a un estricto control genético con la participación de una variada e importante cantidad de genes desde etapas tempranas de la gestación. La mayoría de las enfermedades de la piel están determinadas directa e indirectamente por el genotipo del individuo en interacción con el medio externo u otros factores internos del organismo. Sin embargo, en el sentido más estricto, cuando hablamos de *genodermatosis* nos referimos a procesos en los que las anomalías genéticas, tienen un papel predominante en la génesis de la enfermedad dermatológica, originando un cuadro clínico característico que con frecuencia sigue una herencia claramente mendeliana.<sup>1</sup>

Dentro de las numerosas funciones de la piel, además de constituir una barrera física a la invasión de microorganismos, constituye el sistema inmunitario cutáneo (SIC), lugar donde se promueve y regula la respuesta inmune con la participación de numerosas células como los linfocitos T dérmicos y otros linfocitos T CD4+ (Subtipo 1, TH1; subtipo 2, TH2; subtipo 17, TH17; y los linfocitos T reguladores, Treg), células inmunocompetentes, como las epiteliales, las cuales también sintetizan potentes péptidos antimicrobianos, así como citosinas y quimiocinas capaces de promover la inflamación y regular la misma. Encontramos además en este SIC, varias poblaciones de células dendríticas, como las células de Langerhans, protagonistas esenciales de la interconexión de la inmunidad innata con la inmunidad adaptativa.<sup>2</sup>

Se describen no pocas enfermedades genéticas donde coexisten alteraciones de la piel y del sistema inmune (síndrome Comel Netherton, síndrome Chediak Higashi, síndrome Griscelli tipo 2, síndrome Hermansky Pudlak tipo 2 y displasia ectodérmica

anhidrótica entre otras)<sup>3,4</sup> aun así, no siempre se conocen con exactitud las correlaciones genotipo/fenotipo, y en muchos casos en estos pacientes la morbilidad está influenciada por infecciones u otra disrupción del sistema inmune. Esto ocurre porque no siempre se estudian y diagnostican alteraciones inmunológicas, lo cual puede contribuir a mejorar el manejo de estos pacientes al diagnosticar y tratar oportunamente las alteraciones del sistema inmune que pudieran estar presentes, conociendo que la piel, órgano afectado en las genodermatoses, constituye el sistema inmunitario cutáneo. No se reporta en la literatura ningún estudio del sistema inmune en pacientes cubanos con genodermatosis en edad pediátrica.

Este estudio tuvo como objetivo describir las manifestaciones clínicas y la respuesta inmune humoral de pacientes cubanos con genodermatosis en edad pediátrica.

## **Material y Método**

Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos, en el que la muestra quedó conformada por todos los pacientes con genodermatosis, atendidos en la consulta de Genética Médica del Hospital “Juan Manuel Márquez” en La Habana, Cuba, en el período de 2013-2015. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó en ayunas la extracción de 5 mL de sangre venosa por punción, bajo estrictas normas de ética y bioseguridad, para la obtención del suero. Las variables asignadas para evaluar la respuesta inmune humoral en este estudio fueron las determinaciones de inmunoglobulinas G, A y M y subclases de inmunoglobulinas IgG 1, IgG 2, IgG 3 y IgG 4 mediante inmunodifusión radial simple (Binding Site, Birmingham, U.K.)<sup>5</sup>, y se evaluó además la respuesta de anticuerpos frente al toxoide tetánico y

<sup>III</sup> Residente de Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba

<sup>IV</sup> Master en Ciencias en Química Farmacéutica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>V</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>VI</sup> Licenciada en Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>VII</sup> Especialista en Medicina General integral. Master en Ciencias en Genética Médica. Profesor Auxiliar. Escuela Latinoamericana de Medicina, Policlínico Mártires del Corynthia. La Habana Cuba

<sup>VIII</sup> Licenciada en Tecnología de la Salud. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

diftérico según los procedimientos establecidos en el laboratorio de Inmunología del Centro Nacional de Genética Médica.<sup>6</sup>

Los parámetros evaluados se expresaron como variables cualitativas. Se expresaron los resultados de la investigación a través de frecuencias absolutas y relativas y así fueron considerados en el análisis.

Para el desarrollo de la investigación se cumplieron los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, que establece los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.<sup>7</sup> El presente trabajo forma parte de un proyecto de investigación aprobado por el comité de ética del CNGM.

El consentimiento informado de participación fue entregado a los pacientes en la consulta, con tiempo suficiente para decidir su participación y antes de las extracciones de sangre.

Como limitación de este estudio es válido mencionar la no determinación de subpoblaciones celulares debido a limitaciones tecnológicas, no obstante ante la sospecha clínica de alteración de la respuesta inmune celular se trató al paciente.

## Resultados

En la tabla 1 se resumen los pacientes evaluados según el tipo de genodermatosis que presentaron. La más frecuente con 8 casos fue la neurofibromatosis, seguido por el síndrome de Ehler-Danlos.

**Tabla 1.** Pacientes con Genodermatosis.

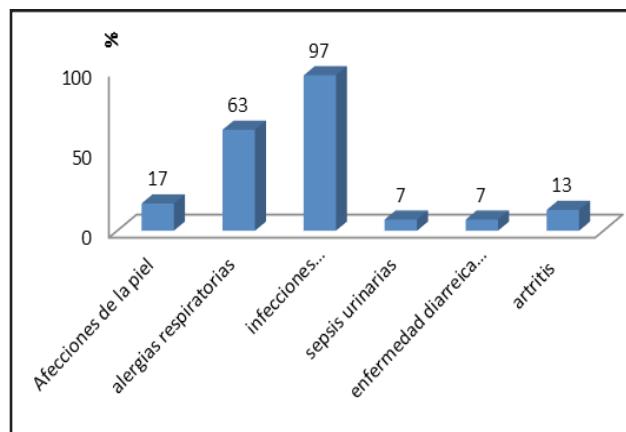
Genodermatosis	No. Pacientes
Albinismo oculomotor	1
Ataxia Telangiectasia	2
Displasia ectodérmica anhidrótica	3
Epidermolisis Bulosa	3
Síndrome Elher-Danlos	4
Esclerosis tuberosa	3
Ictiosis (Síndrome KID)	1
Hipomelanosis de Ito	2
Melanosis neurocutánea	1
Neurofibromatosis	8
Síndrome Waardenburg	2
<b>Total</b>	<b>30</b>

**Fuente:** Historias clínicas de los pacientes. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. Cuba.

La edad media de los pacientes fue de 6,8 años con un rango de edad de 8 meses a 16 años. La edad promedio del diagnóstico de las alteraciones inmunológicas fue de 5 años. Del total de pacientes con alteraciones de la respuesta inmune humoral, 68,4% tuvo 5 o menos años de edad. El 56,7% de los pacientes (17/30) fueron del sexo femenino.

Las infecciones recurrentes respiratorias (97%) fueron las manifestaciones clínicas de sospecha de dis regulación inmune más frecuentes presentadas por los pacientes del estudio, donde las infecciones respiratorias altas se presentaron en un 97% y las infecciones respiratorias bajas en un 43%. Las afecciones de la piel se encontraron en un 17% y la artritis en un 13%. (Figura 1)

**Figura 1.** Manifestaciones clínicas de sospecha de dis regulación de la respuesta inmune con genodermatosis.



El 40% de los pacientes presentó disminución de una o varias clases de inmunoglobulinas. El déficit de IgA (33,3%) fue la alteración más frecuente encontrada en la cuantificación de inmunoglobulinas, y se asoció mayormente con déficit de IgG (4 pacientes). Le siguió la asociación de déficit de IgA, IgG e IgM (2 pacientes) e IgA-IgM (1 paciente). Tres pacientes presentaron déficit solamente de IgA y uno de ellos tenía más de 4 años de edad. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Alteraciones de los niveles de inmunoglobulinas en sueros de pacientes con genodermatosis.

Enfermedades Genéticas	N	Número de pacientes con disminución de las inmunoglobulinas						Total
		IgG	IgA	IgM	IgG-IgA	IgA-IgM	IgG-IgA-IgM	
Albinismo oculomotor	1				1			1
Ataxia Telangiectasia	2		1		1			2
Displasia ectodérmica anhidrótica	3				1			1
Epidermolisis Bulosa	3			1				1
Síndrome Elher-Danlos	4							
Esclerosis tuberosa	3						1	1
Ictiosis (Síndrome KID)	1		1					1
Hipomelanosis de Ito	2							
Melanosis neurocutánea	1							
Neurofibromatosis	8	1	1		1	1	1	5
Síndrome Waardenburg	2							
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>12</b>

**Fuente:** Historias clínicas de los pacientes. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. Cuba.

**N:** Número de pacientes por enfermedades por enfermedad

El 20% de los pacientes presentó disminución de alguna subclase de inmunoglobulina G. El déficit de IgG 4 fue el más frecuente (4 pacientes) (Tabla 3). Todos los pacientes que presentaron déficit de alguna

subclase de inmunoglobulina tuvieron infecciones respiratorias altas recurrentes como rinitis, amigdalitis y otitis. El déficit de IgG2 e IgG4 se asociaron a respuesta deficiente frente al toxoide diftérico.

**Tabla 3.** Alteraciones de las subclases de inmunoglobulina G en pacientes con genodermatosis.

Enfermedades Genéticas	N	Número de pacientes con disminución de las subclases de inmunoglobulinas G						Total
		IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgG-1/ IgG3	IgG-2/ IgG4	
Albinismo oculomotor	1							
Ataxia Telangiectasia	2							1
Displasia ectodérmica anhidrótica	3							
Epidermolisis Bulosa	3							
Síndrome Elher-Danlos	4							
Esclerosis tuberosa	3				1			1
Ictiosis (Síndrome KID)	1					1		1
Hipomelanosis de Ito	2							
Melanosis neurocutánea	1							
Neurofibromatosis	8		1		1		1	3
Síndrome Waardenburg	2							
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>6</b>

**Fuente:** Historias clínicas de los pacientes. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. Cuba.

**IgG1:** Subclase de Inmunoglobulina G1, **IgG2:** Subclase de Inmunoglobulina G2, **IgG3:** Subclase de Inmunoglobulina G3, **IgG4:** Subclase de Inmunoglobulina G4.

**N:** Número de pacientes por enfermedades por enfermedad

El 36,7% de los pacientes presentó una respuesta deficiente a la vacunación contra el toxoide diftérico. El 66,7% (20) de los pacientes tuvo niveles de antitoxina tetánica para una protección confiable y el 33,3% niveles de antitoxina tetánica para una protección confiable de larga duración, ningún paciente presentó niveles de antitoxina no adecuados

para conferir protección (Tabla 4).

El 60% (19/30) de los pacientes tuvo niveles de antitoxina diftérica para una protección confiable, solo un paciente presentó niveles de antitoxina diftérica para una protección confiable de larga duración, y el 33,3% (10/30) presentó niveles de antitoxina diftérica no adecuados para conferir protección (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución de los pacientes con genodermatosis según los niveles de antitoxina tetánica y diftérica.

Enfermedades Genéticas	N	Número de pacientes según niveles de anti toxina tetánica			Número de pacientes según niveles de anti toxina diftérica		
		Niveles no adecuados para conferir protección	Niveles para una protección confiable	Niveles para una protección confiable de larga duración.	Niveles no adecuados para conferir protección	Niveles para una protección confiable	Niveles para una protección confiable de larga duración.
Albinismo oculomotor	1		1			1	
Ataxia Telangiectasia	2		1	1		2	
Displasia ectodérmica anhidrótica	3		2	1	2	1	
Epidermolisis Bulosa	3		3			3	
Síndrome Elher-Danlos	4		3	1		3	
Esclerosis tuberosa	3		1	2	1	2	
Ictiosis (Síndrome KID)	1		1		1	1	
Hipomelanosis de Ito	2		1	1	1	1	
Melanosis neurocutánea	1		1		1		
Neurofibromatosis	8		6	2	5	2	1
Síndrome Waardenburg	2		1	1		2	
<b>Total</b>	<b>30</b>		<b>21</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>18</b>	<b>1</b>

Fuente: Historias clínicas de los pacientes. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. Cuba.

N: Número de pacientes por enfermedad

De los 8 pacientes incluidos con neurofibromatosis, el 62,5% presentó disminución de al menos una clase de inmunoglobulina y 2 pacientes disminución de subclases de IgG2 y IgG4; además 5 pacientes presentaron niveles no protectores frente al toxoide diftérico. (Tabla 2, 3 y 4)

El 66,7 (20/30) de los pacientes recibió tratamiento con immunoestimulantes (Immunoglobulina humana normal al 10% y Factor de transferencia, ambos por vía intramuscular) y el 93% recibió tratamiento con antihistamínicos y vitaminoterapias.

De los pacientes incluidos en la presente investigación, 19 (63,3%) presentó alteración de alguna de las variables asignadas para evaluar la respuesta inmune humoral en este estudio.

El 50% de los pacientes presentó disminución de al menos un clase de inmunoglobulina G, A, M o subclase de IgG disminuida y el 23% mostró más de un isotipo o subclase de IgG afectadas.

## Discusión

El diagnóstico de inmunodeficiencia es casi siempre sugerido por recurrentes o inusuales infecciones y procesos inflamatorios o autoinmunes. Aunque existen signos de sospecha de inmunodeficiencia bien definidos a numerosos pacientes a pesar de estar hospitalizados, no se les realiza estudios immunológicos.<sup>8</sup>

Un alto porcentaje de pacientes con inmunodeficiencias presentan infecciones respiratorias altas y bajas, tal como se observó en este estudio, sin dejar de tener en cuenta que pueden existir factores anatómicos o no asociados que predispongan a estas infecciones como la presencia de enfermedad genética, la coexistencia de reflujo gastroesofágico, la asistencia a guarderías y la exposición al humo de tabaco entre otros.<sup>3,8</sup>

La asociación de infecciones respiratorias recurrentes e inmunodeficiencia es alta, por ejemplo, se reporta que las sinusitis recurrentes pueden aparecer de un

16 al 98% de los pacientes con inmunodeficiencia; en un estudio en pacientes con inmunodeficiencia variable común al menos las dos terceras partes de los pacientes habían tenido una o más neumonías previas al diagnóstico.<sup>4</sup>

Las alergias respiratorias fueron frecuentes, en la literatura se describe que es usual la presencia de complicaciones no infecciosas asociadas a inmunodeficiencias como alergias, procesos autoinmunes e inflamatorios y malignidades.<sup>8</sup>

En orden de frecuencia aparecen las afecciones de la piel y la artritis entre las manifestaciones clínicas más encontradas. Aunque todos los pacientes presentaron alteraciones cutáneas, precisamente por tener diagnóstico de genodermatosis, este porcentaje corresponde con infecciones de la piel y dermatitis atópica como signo de disregulación de la respuesta inmune. Berron-Ruiz y colaboradores<sup>9</sup> publicaron un estudio de 382 pacientes pediátricos donde el 79% de los casos las alteraciones cutáneas fueron la base para el diagnóstico inmunológico. A su vez Moin y coautores<sup>10</sup> reportaron que el 31,9% de niños estudiados presentó alteraciones cutáneas precediendo al diagnóstico de inmunodeficiencia.

Las manifestaciones de procesos autoinmunes en este estudio, estuvieron representadas por la artritis. Machado P, Sordet y otros autores reportaron que la artritis fue la manifestación autoinmune más común asociada a inmunodeficiencia, la cual puede ser de anticuerpos, como es el caso de los pacientes del estudio donde el 40 % de los mismos presentó déficit de alguna clase de inmunoglobulina.<sup>11,12</sup>

A pesar de los avances en los últimos 20 años en la caracterización clínica y molecular de pacientes con inmunodeficiencias, existe un subdiagnóstico o un retardo sustancial del diagnóstico con resultados adversos sobre la mortalidad y morbilidad de pacientes con inmunodeficiencias. Rezaei reportó que el 38% de los pacientes con inmunodeficiencia eran diagnosticados pasados los 5 años de edad, tal como se encontró en este estudio.<sup>8</sup>

Existen varias causas de hipogammaglobulinemias en la infancia: congénitas, debida a un defecto genético primario; secundaria a otros factores y las inmunodeficiencias transitorias o fisiológicas, debidas a inmadurez del sistema inmune. En ocasiones ocurren mutaciones no necesariamente en genes implicados en la función del sistema inmune, sino que acontecen en genes involucrados en procesos celulares esenciales, los cuales secundariamente, afectan múltiples linajes celulares u órganos, y el sistema inmune puede ser uno de ellos.<sup>13</sup>

Entre los tres y seis meses de edad, las inmunoglobulinas maternas transferidas al neonato,

decrecen provocando una hipogammaglobulinemia fisiológica; entre los 30 y 40 meses de edad los infantes espontáneamente comienzan a sintetizar sus propias inmunoglobulinas, de no ocurrir esto por un retraso en la maduración y producción de inmunoglobulinas, aparecen las inmunodeficiencias transitorias de la infancia (ITI), las cuales pueden prolongarse hasta los 4, 5 y hasta los 6 años de edad, esto puede explicar el porcentaje elevado de niños menores de 6 años con la respuesta inmune humoral afectada.<sup>14</sup> La mayoría de los niños de este estudio con alteraciones de la respuesta inmune deben clasificarse como ITI, según los criterios diagnósticos de los mismos y deben ser seguidos en el tiempo para tratamiento y reevaluar el diagnóstico si se mantienen las alteraciones pasados los 5 años de edad.

El déficit parcial de IgA puede cursar de forma asintomática o caracterizarse por infecciones sinopulmonares recurrentes, infecciones gastrointestinales, desórdenes alérgicos, autoinmunes y procesos malignos. De las hipogammaglobulinemias, el déficit de IgA es la inmunodeficiencia más común descrita, en nuestro estudio fue también la alteración más frecuente encontrada. Esta entidad tiene una incidencia variable, en dependencia del grupo étnico.<sup>15</sup> De los pacientes con este déficit, solo dos pacientes tenían mayores de 4 años de edad y tenían asociados displasia ectodérmica y ataxia telangiectasia, el resto tenían menores de 4 años de edad, por lo que se define como una ITI para seguimiento.

La frecuencia de déficit de subclases de inmunoglobulina del presente estudio es similar a lo reportado por otros autores como por ejemplo en un artículo referido a pacientes australianos fue del 19,4%; y un 26% en pacientes norteamericanos.<sup>16</sup>

El déficit de subclase de IgG más común en la edad pediátrica reportada es el déficit de IgG2, los resultados de esta investigación no coinciden con este dato, donde el déficit IgG4 fue el que predominó, contrario a lo que plantean otros autores. Los déficit de subclases de IgG pueden aparecer en individuos asintomáticos o no, todos los pacientes con genodermatosis presentaron signos de disregulación del sistema inmune con predominio de las infecciones.<sup>17</sup>

El déficit de IgG4 fue la subclase más frecuente. La literatura reporta que aunque puede presentarse en individuos con infecciones recurrentes del sistema respiratorio, en un elevado porcentaje de individuos sanos se han encontrado también bajos niveles de IgG4. Se ha descrito recientemente que el aumento de IgG4 es más severo que la deficiencia, donde se habla de un espectro de enfermedades asociadas a IgG4, como son pancreatitis autoinmune, enfermedad de Mikulicz, hipofisitis, tiroiditis de Riel,

neumonitis intersticial, nefritis intersticial, prostatitis, linfoadenopatías, fibrosis retroperitoneal, aneurismas aórtico inflamatorio y tumores.<sup>18</sup>

Las vacunas inducen una respuesta inmune capaz de eliminar los patógenos o neutralizar sus toxinas, y su empleo ha sido decisivo en la reducción de la mortalidad infantil por enfermedades inmunoprevenibles.<sup>19</sup> La respuesta frente a la vacunación es una herramienta útil para evaluar el nivel inmunitario poblacional teniendo en cuenta que en Cuba la cobertura nacional de vacunación se elevó a 90% a inicios de la década de los años 70.<sup>20</sup>

Todos los pacientes tuvieron niveles protectores de antitoxina tetánica, los bajos niveles de antitoxina tetánica para una protección confiable de larga duración de los pacientes estudiados, pueden deberse a la deficiente respuesta inmune humoral de estos pacientes, evidenciada porque más del 50% de los pacientes presentaron disminución de algún isotipo o subclase de inmunoglobulina. Aunque los reportes revisados en la literatura han sido realizados en niños sin enfermedad genética, Ochoa y colaboradores<sup>21</sup> en un estudio en recién nacidos y niños preescolares cubanos encontraron que la mayor parte de los niños estudiados presentaron niveles adecuados de antitoxina tetánica, entre ellos el 64,8% con niveles de protección de larga duración y 1,70% con valores no adecuados para conferir protección. De la Rosa y colaboradores<sup>20</sup> en un estudio de evaluación de la respuesta humoral ante vacunas de toxoide tetánico y diftérico en niños de 2 años, la respuesta detectada frente a la vacuna contra el tétanos fue muy satisfactoria, 100% de protección, coincidiendo con nuestros resultados.

La frecuencia de los niveles de antitoxina diftérica no adecuados para conferir protección fue alta y superior a la reportada por Ochoa y colaboradores donde el 17,6% de los niños preescolares cubanos presentaron niveles de antitoxina diftérica no adecuados para conferir protección. Los niveles de antitoxina diftérica para una protección confiable de larga duración de los pacientes estudiados distan mucho del 26,9% reportada por este mismo investigador, ya que solo un paciente con genodermatosis presentó niveles de protección de larga duración. Ochoa sugirió que los niveles de antitoxina diftérica son insuficientes en los recién nacidos, lo que los hace susceptibles a la difteria, a su vez expresaron que debía valorarse la introducción de la vacuna difteria-tétanos formulación para adultos en lugar de toxoide tetánico en el esquema cubano de vacunación y en aquellos países con niveles de antitoxina similares a las demostradas, los cuales se expresaron y referenciaron anteriormente en este estudio.<sup>21</sup> En otro estudio

cubano se reportó que alrededor del 30% de los pacientes presentaron niveles de antitoxina diftérica no adecuados para conferir protección, muy similar al encontrado en este estudio.<sup>20</sup> Las alteraciones en la respuesta inmune humoral de estos pacientes puede, además de lo planteado por los autores mencionados, interferir con los niveles elevados de no protección frente a la difteria.

Más de la mitad de los pacientes presentaron alteraciones de la respuesta inmune humoral, esto coincide con lo reportado en la literatura, donde el déficit de anticuerpos representa aproximadamente el 60% de todas las inmunodeficiencias, siendo éstas las más frecuentes.<sup>4</sup>

En la investigación la mayoría de los niños presentaron una ITI y en el resto de los pacientes, mayores de 5 años, las alteraciones del sistema inmune encontradas, se correspondían mayoritariamente con las enfermedades de base, como son la ataxia telangiectasia y la displasia ectodérmica.

En el albinismo oculomotor se describen mutaciones en el gen (11q14-q21) que codifica para la enzima tirosinasa que participa en la vía de la síntesis de melanina (OMIM # 203100). Es conocido que la melanina tiene como principal función la protección contra las radiaciones ultravioletas,<sup>21</sup> sin embargo en estudios *in vitro* se le ha conferido actividad anti viral contra el virus de la inmunodeficiencia humana. Se reporta que facilita la activación del complemento, y además se le atribuyen efectos inmunomoduladores.<sup>22</sup> Se han descrito varias enfermedades genéticas con manifestaciones clínicas de albinismo e inmunodeficiencias como por ejemplo Chediak Higashi, síndrome Griscelli, Hermansky-Pudlak, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar e inmunodeficiencia debido a mutaciones de la proteína p14 /LAMTOR.<sup>4,23</sup> Los defectos de la respuesta inmune humoral del paciente asociada a los efectos inmunomoduladores de la melanina pudieran explicar las recurrentes piodermitis que presentó el paciente. Se describen varios tipos de displasia ectodérmica asociadas con inmunodeficiencias, estando implicadas mutaciones en diferentes loci, dentro de las cuales las más frecuentes son las determinadas por la afectación de los genes NFkB e IKB alfa, quienes participan activamente en la regulación transcripcional de genes de citosinas en los linfocitos T y B que intervienen en la respuesta inmune. Dentro de este grupo de displasias ectodérmicas encontramos la displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia (OMIM # 300291), la displasia ectodérmica anhidrótica con linfedema, osteopetrosis e inmunodeficiencia (OMIM # 300301) y la displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (OMIM # 164008); además se

describen otras enfermedades con manifestaciones clínicas similares a la displasia ectodérmica así como inmunodeficiencias aisladas asociadas a mutaciones del gen *NFKB* (OMIM # 300636, OMIM # 300584, OMIM # 300640).<sup>24</sup> Las alteraciones de la respuesta inmune humoral encontradas en los pacientes del presente estudio coinciden con otros reportes en la literatura cuando hay afectación de la vía de *NFKB* (OMIM # 300584 y OMIM # 300291).

El síndrome KID, reportado en un paciente de este estudio, es una rara enfermedad ectodérmica congénita caracterizada por una queratitis vascularizante, lesiones cutáneas hiperqueratósicas y sordera (OMIM # 148210). El síndrome es causado por una mutación en el gen *GJB2* (13q12.11) que codifica para la conexina 26; esta proteína de membrana forma canales intercelulares, conocidos como uniones gap, los cuales permiten la comunicación entre las células que es esencial para el control de la diferenciación epidérmica y para la migración y proliferación de los queratinocitos, como consecuencia de esta mutación, se reportan alteraciones de la respuesta inmune con una predisposición a las infecciones virales, bacterianas y micóticas, las cuales pueden ser letales, se ha observado incremento de IgE e IgG, deficiencia en la quimiotaxis y proliferación de linfocitos y además existe un incremento potencial de la carcinogénesis de la epidermis.<sup>25</sup> La paciente incluida en el estudio presentó disminución de IgG A y subclase (Tabla 2 y 3).

Se reportan unas 30 entidades nosológicas distintas fenotípica y genéticamente de epidermolisis bullosa.<sup>26</sup> La paciente con epidermolisis simple, se recuperó de la hipogammaglobulinemia que presentó luego de tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana normal al 10%.<sup>27</sup> Los pacientes con esta enfermedad, presentan lesiones dermatológicas recidivantes y severas, las infecciones frecuentes que se presentan pueden originar secundariamente inmunodeficiencias. En la literatura no se encontraron reportes de asociación de alteraciones del sistema inmune en estos pacientes, aunque existen hallazgos en la epidermolisis bullosa simple con eritema circinado migratorio (EBS-MCE) donde la inmunidad celular juega un rol en la determinación de este fenotipo de epidermolisis.<sup>28</sup>

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es una enfermedad hereditaria generalizada de uno o más elementos del tejido conectivo clínicamente manifiesto por hiperelasticidad y fragilidad de la piel y vasos sanguíneos e hiperlaxitud articular. Se reporta además en algunas variantes de esta enfermedad predisposición a las caries y periodontitis. No se encontró en la literatura estudios ni reportes de casos

con variables inmunológicas estudiadas alteradas al igual que en este estudio.<sup>29</sup>

La esclerosis tuberosa, también llamada complejo de esclerosis tuberosa (CET o TSC, por su sigla en inglés) es causada por mutaciones en los genes *TSC1* (OMIM # 605284) y *TSC2* (OMIM # 191092) que codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente.<sup>30</sup> Las mutaciones en los genes *TSC1* y *TSC2* traen consigo la pérdida de función de Mtor (*mammalian Target of Rapamycin*), la familia de proteínas TOR tiene funciones pleiotrópicas y participa en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm y la traducción a proteína en respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales, interviene en la organización del citoesqueleto de actina, en el tráfico de membrana, degradación de proteínas, señalización de proteínas quinasas (PKC) y biogénesis del ribosoma, además mTOR regula rutas de señalización esenciales y está implicada en el acoplamiento del estímulo del crecimiento y la progresión del ciclo celular.<sup>31,32</sup> No encontramos en la literatura reportes de casos con variables del sistema inmune alteradas, contrario a las alteraciones encontradas en la respuesta inmune humoral en estos pacientes, aunque sí existen publicaciones recientes donde se demuestra que TSC (mTOR) actúan como un punto de control importante en el mantenimiento de la homeostasis inmune, ya que son cruciales en la regulación de la diferenciación y la respuesta inmune de células T y B, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos y células naturales asesinas. Por ejemplo, la inhibición de la vía mTOR en las células B produce un incremento de la apoptosis de sus precursores, con la consecuente disminución de la producción de anticuerpos.<sup>33</sup>

La neurofibromatosis tipo I (OMIM # 162200) pertenece al grupo de las rasopatías o enfermedades por alteraciones de la vía Ras/MAPK (proteína kinasa activada por mitógeno). Esta enfermedad se produce por mutaciones germinales en el gen *NFI* que se localiza en el cromosoma 17q11.2 y codifica una proteína de 2818 aminoácidos llamada neurofibromina.<sup>34</sup> Esta proteína regula en forma negativa a RAS. Las mutaciones en este gen producen pérdida de función de la neurofibromina y así un incremento en la forma activa de RAS y de la señalización por la vía RAS/MAPK.<sup>35</sup> En la neurofibromatosis se involucran también alteraciones de las vías mTOR, que como se expresó anteriormente determina funciones en el sistema inmune.<sup>36</sup>

La vía RAS/MAPK es esencial en la regulación del ciclo de vida de la célula, diferenciación, crecimiento y muerte celular. Las señales generadas en esta vía, se traducen en factores de crecimiento y pequeñas

moléculas del ambiente intracelular, que cuando existen genes mutados, causan variaciones en la expresión y activación de otros elementos de la cascada intracelular dando lugar a síndromes clínicos como es el caso de neurofibromatosis I, síndrome Legius, síndrome LEOPARD, síndrome Noonan, síndrome Costello, síndrome cardiofaciocutáneo, fibromatosis gingival, malformación capilar arteriovenosa y síndrome linfoproliferativo autoinmune.<sup>37</sup> En la literatura no se describen modificaciones de las variables inmunológicas analizadas en este estudio, pero sí que la integridad de la vía MAPK /Ras juega un papel fundamental en el buen funcionamiento de la respuesta inmune humoral y celular, específicamente en la producción de efectores como anticuerpos y citocinas.<sup>19</sup> Los mastocitos han sido implicados en la patogénesis de los neurofibromas en pacientes con neurofibromatosis contribuyendo a la iniciación, progresión y angiogénesis del tumor.<sup>38</sup> En los pacientes estudiados los procesos alérgicos fueron muy frecuentes, donde estas células juegan un importante papel, pudiendo estar relacionados con la patogénesis de la enfermedad.

William y Katherine<sup>39</sup> reportaron que en pacientes con neurofibromatosis tipo I, existían alteraciones en genes relacionados con el transporte de péptidos a las moléculas presentadoras de antígeno, los que facilitaba la evasión por la respuesta inmune de inmunovigilancia y predisponía a la malignidad en los tumores que desarrollaban estos pacientes a nivel del sistema nervioso central. Esta enfermedad agrupó el mayor número de pacientes con alteraciones de la respuesta inmune humoral.

La melanosis neurocutánea (OMIM # 249400) se caracteriza por la presencia de numerosos nevus cutáneos gigantes e infiltración melanocítica en el sistema nervioso central, frecuentemente en las leptomenínges. Es causada por una mutación somática en el gen *NRAS* (OMIM # 164790), locus 1p13.2 en el 94% de los casos, aunque se han reportado mutaciones en el gen *BRAF*, locus 7q34; ambos oncogenes involucrados en la vía de las MAPK.<sup>40</sup> En la literatura se han descrito casos de melanosis neurocutánea donde se asoció la dermatitis atópica y fenómenos autoinmunes,<sup>41</sup> no así alteraciones de la respuesta inmune humoral como la encontrada en este estudio.

El síndrome Waardenburg tipo 1, ocurre por mutaciones de pérdida de función de los genes de cajas pareadas humanos (*Pax 3* y *Pax 6*). En la región 2q35, donde se encuentra una de las variantes de esta enfermedad, se han identificado genes relacionados

con enfermedades del sistema inmune como es el caso de la inmunodeficiencia combinada severa con microcefalia con retardo del crecimiento y sensibilidad a las radiaciones, se localiza además otro gen (transportador divalente de iones), que cuando sufre modificaciones genéticas ocurren alteraciones del sistema inmune (OMIM # 600266, OMIM # 6002364). También en esa misma región se encuentran genes que codifican para el receptor de la quimiocina CXCR1, molécula importante en la respuesta inmune (OMIM # 146929). Los genes *Pax 5*, intervienen en el desarrollo de las células blancas del sistema inmune y los genes *Pax 9* en la organogénesis del timo, órgano esencial para la producción de linfocitos T.<sup>42</sup> No se han descrito alteraciones de la respuesta inmune humoral en pacientes con Waardenburg, coincidiendo con los resultados de la presente investigación, aunque los mismos presentaron infecciones recurrentes.

El uso de inmunoestimulantes resultó útil, pues hubo mejoría de los síntomas y no hubo complicaciones ni ingresos luego del tratamiento. Los resultados de esta investigación coinciden con lo publicado por otros autores donde la terapia dirigida a mejorar la respuesta inmune reduce la tasa de infecciones, los días de uso de antibióticos, días de fiebre y hospitalizaciones.<sup>43</sup> En la presente investigación, aunque limitada a la evaluación de la respuesta inmune humoral, se hizo evidente la importancia de prestar atención al sistema inmune en pacientes con genodermatosis. En muchas de las enfermedades estudiadas a pesar de que no siempre reportan alteraciones del sistema inmune, las manifestaciones de disregulación del mismo forman parte del cuadro clínico y en muchos casos se evidencia que el mecanismo etiopatogénico de las genodermatosis puede de alguna manera influir en el buen funcionamiento del sistema inmune, y además en algunas de las enfermedades estudiadas coinciden en la misma región cromosómica que genera la enfermedad, genes que codifican proteínas que participan en una respuesta inmune normal como se mencionó anteriormente.

Los resultados permiten concluir que las infecciones y alteraciones de la respuesta inmune humoral son frecuentes en los pacientes con genodermatosis estudiados, lo que lleva a recomendar que los pacientes con estas enfermedades deben ser interconsultados tempranamente con un especialista en inmunología para evaluar y tratar las alteraciones de la respuesta inmune que pudieran estar presentes para evitar complicaciones futuras y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Jiménez González R. Genodermatoses. 2014 [fecha de acceso 17: de agosto de 2015]. Disponible en: [http://www.lecciones-depediatria.com/hechos\\_detalle.php?id=448](http://www.lecciones-depediatria.com/hechos_detalle.php?id=448).
2. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunidad regional: respuestas inmunitarias especializadas en los tejidos epiteliales y con privilegio inmunitario. Inmunología celular y molecular. 7ma Ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2012.
3. Vries E, Driessens G. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. Eur J Pe. diatr. 2011;170:169-177.
4. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. Frontiers in Immunology. 2014; 5:162
5. Primary Immunodeficiency. Diagnostic Assays for the Investigation of Primary Immunodeficiency [internet] 2011. Disponible en: <http://info.thebindingsite.com/blog/?Tag=Primary+Immunodeficiency>
6. Rodríguez Pelier CV, Martínez Téllez G, Torres Rives B, Zúñiga Rosales Y, Alles Gustavo A, Martínez Perera A. Estandarización y validación de un ELISA para la cuantificación de antitoxina tetánica en suero humano. Rev haban cienc méd. 2013;12(4)
7. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. World Medical Association. Clinical Review & Education [en línea]. 2013[citado 18 de agosto de 2015]. Disponible en: [http://www.up.ac.za/media/shared/Legacy/sitefiles/file/45/2875/declarationofhelsinki\\_fortaleza\\_brazil2013.pdf](http://www.up.ac.za/media/shared/Legacy/sitefiles/file/45/2875/declarationofhelsinki_fortaleza_brazil2013.pdf)
8. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, Porras O, et al. Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice. Journal of Clinical Immunology. 2014; 34(1):10-22.
9. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children. Pediatr Dermatol. 2000;17:91-6.
10. Moin A, Farhoudi A, Moin M, Pourpak Z, Bazargan N. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2006;5:121-6.
11. Machado P, SantosA, Faria E, Silva J, Malcata A, Chieira C. Arthritis and X linked agammaglobulinemia. Acta Reumatol Port. 2008;33:464-7.
12. Sordet C, Cantagrel A, Schaeverbeke T, Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. Joint Bone Spine. 2005;72:503-14.
13. Ballow M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helbert M, et al. Immunodeficiencies. Clinical and Experimental Immunology. 2012;158 (Suppl. 1):14-22.
14. Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yildiz B, Azarsiz E, Kutukculer N. New laboratory findings in Turkish patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2010;9(4):237-43.
15. Yel L. Selective IgA Deficiency. J Clin Immunol. 2010;30:10-16
16. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG Subclasses and Allotypes: From Structure to Effector Functions. Frontiers in Immunology. 2014;5:520.
17. Sánchez-Ramos S. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. España: MARBÁN; 2013.
18. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. Annu Rev Pathol.2014;9:315-47.
19. La Rosa D, Montesino S, Bezos L, Gómez E, Valmaseda T, Alerm A, Ochoa R. Lactancia materna y respuesta humoral contra vacunas de toxoide tetánico y diftérico en niños de 2 años. Vaccimonitor. 2011;20(3):9-13.
20. Ochoa Azze RF, Martínez Rodríguez JC, Ferriol Marchena XR, Sotolongo Padrón FT. Niveles de antitoxina tetánica y diftérica en recién nacidos y niños preescolares cubanos. Rev Cubana Med Trop. 2006;58(1):44-9.
21. Valdivia-Silva J., Ramírez C. Melanocitos en vitílico y melanoma: una lección entre autoinmunidad e inmunidad tumoral. Dermatol Peru. 2013;23(3):155-162.
22. Eugenia Urán M, Elena Cano L. Melanina: implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero. Infect. 2008;12(2):358-377.
23. Dotta L, Parolini S, Prandini A, Tabellini G, Antolini M, Kingsmore SF, Badolato R. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:168.
24. García Martín P, Hernández Martín A, Torrelo A. Displasias ectodérmicas: revisión clínica y molecular. Actas Dermosifiliogr. 2013;104:451-70
25. Méndez Baca S I, Zamora Santos E, Juárez Navarrete L, Velásquez González E, Beirana Palencia A. Síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (KID). Comunicación de dos casos y revisión de la bibliografía. Dermatología Rev Mex. 2010;54(5):300-305
26. Simas Yamakawa Boeira VS, Sales Souza E, De Oliveira Rocha V, Dantas Oliveira P, Santos Paim de Oliveira M, Pedreira de Almeida Rêgo VR et al. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. An Bras Dermatol.

- 2013;88(2):185-98
27. Centro Para El Control Estatal de Medicamentos, equipos y dispositivos. CECMED. Resumen de las características del producto. Inmunoglobulina Humana Normal 10 % [en línea]. Cuba; 2013 [citado 30 sept 2015]. Disponible en: [http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp\\_ig\\_hn\\_10\\_2013-12-19.pdf](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_ig_hn_10_2013-12-19.pdf)
  28. Castiglia D, El Hachem M, Diociaiuti A, Carbone T, De Luca N, Pascucci M, Zambruno G, Cavani A. T-lymphocytes are directly involved in the clinical expression of migratory circinate erythema in epidermolysis bullosa simplex patients. *Acta Derm Venereol.* 2014 May;94(3):307-11.
  29. Taj FT, Sajjan VV, Singh D. Ehlers-Danlos syndrome. *Indian Dermatology Online Journal.* 2014; 5(Suppl 1):S68-S70.
  30. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#605284}: [último acceso: octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
  31. Curatolo, P., Bombardieri, R., Jozwiak, S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008;372:657-668.
  32. Machín R, Rodríguez Díaz Y, Vega Hernández M. La ruta mTOR como diana terapéutica. *BioCancer* (en línea). 2006;3. [citado 26 sept 2015] Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/194/la-ruta-mtor-como-diana-terapeutica>.
  33. HUI YANG, XIANGHUI WANG, YAN ZHANG, HUANRONG LIU, JIONGBO LIAO, KUN SHAO, et al. Modulation of TSC-mTOR Signaling on Immune Cells in Immunity and Autoimmunity. *J. Cell. Physiol.* 2014; 229:17–26.
  34. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#162200}: [último acceso: octubre de 2015]. Disponible en: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
  35. Fernández Venegas MS, Della Giovanna P. Genodermatoses relacionadas con la vía RAS/MAPK. *Arch. Argent. Dermatol.* 2011;61:185-190.
  36. Banerjee S, Crouse NR, Emnett RJ, Gianino SM, Gutmann DH. Neurofibromatosis-1 regulates mTOR-mediated astrocyte growth and glioma formation in a TSC/Rheb-independent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108(38):15996-16001.
  37. Stornetta RL, Zhu JJ. Ras and Rap Signaling in Synaptic Plasticity and Mental Disorders. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry.* 2011;17(1):54-78.
  38. Baratelli F, Le M, Gershman GB, French SW. Do mast cells play a pathogenetic role in neurofibromatosis type 1 and ulcerative colitis? *Exp Mol Pathol.* 2014 Apr;96(2):230-4
  39. Tidyman W, Rauen K. The RASopathies: Developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009 June;19(3):230–236.
  40. Van Engen-van Grunsven ACH, Kusters-Vandervelde H, Groenen PJTA, Blokx WAM. Update on Molecular Pathology of Cutaneous Melanocytic Lesions: What is New in Diagnosis and Molecular Testing for Treatment? *Frontiers in Medicine.* 2014;1:39.
  41. Leite Viana1 AC, Gontijo B, Vasques Bittencourt F. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):863-78.
  42. Torres Rives B, Martínez Téllez G, Lantigua Cruz A, Rodríguez Pelier C, Marin Padrón L, Tassé Vila D, Zuñiga Rosales Y. Manifestaciones clínicas y niveles de inmunoglobulinas en un grupo de pacientes con enfermedades genéticas. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2014;8(1):27-35.
  43. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, ChapeL H. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clinical and Experimental Immunology.* 2007;149:410-23.