

Inmunodeficiencia común variable. Un enfoque clínico

Lizbeth Blancas-Galicia,* Nadia Gisela Ramírez-Vargas,* Francisco Espinosa-Rosales*

*Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría.

**Common variable immunodeficiency.
A clinical approach**

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency (CVID) is an immunodeficiency characterized by an impaired ability to produce antibodies associated to multiple clinical phenotypes. The incidence is around 1/50,000 new borns. The age at diagnosis shows 2 peaks, between 1-5 and 16-20 years old. The failure is localized in partially mature B lymphocytes, affects antibody synthesis and class switch from IgM to IgG. Only in 10% of cases, a mutation has been detected, in the others, the genetic defect is unknown. The clinical manifestations are severe and recurrent infections, autoimmunity, gastrointestinal manifestations, lymphoid hyperplasia and a high risk to develop cancer. The most common clinical presentation consists in recurrent sinus-bronchial infections. Hemolytic anemia and thrombocytopenia are frequent autoimmune disorders. Diagnosis must be suspected in a patient with sinus-bronchial infections associated to the different clinical syndrome above described, also significant reduction of immunoglobulin G, reduction of immunoglobulin A or immunoglobulin M. The differential diagnosis of CVID is largely based on the exclusion of other antibody immune deficiencies. Mutation on TACI, ICOS, CD19, BAFF-R, MSH5 must be ruled out for molecular diagnosis. Immunoglobulin replacement therapy diminishes the risk of developing pulmonary complications.

Key words. Common variable immunodeficiency. Recurrent infections. Hypogammaglobulinemia.

RESUMEN

La inmunodeficiencia común variable es una inmunodeficiencia primaria, se caracteriza por una falla en la producción de anticuerpos asociada a múltiples fenotipos clínicos. Su incidencia se calcula que es de uno en 1:50,000 nacidos vivos. Presenta dos picos de inicio de la enfermedad, entre 1 a 5 y 16 a 20 años de edad. El defecto está localizado en la fase terminal de la maduración del linfocito B, afectando la producción de anticuerpos producidos por las células plasmáticas o el cambio de isotipo de Inmunoglobulina IgM a IgG. Sólo en 10% de los casos se ha detectado alguna mutación, el resto de los casos se han descrito como esporádicos. Dentro de las manifestaciones clínicas están las infecciones recurrentes y severas, autoinmunidad, manifestaciones gastrointestinales, síndrome linfoproliferativo y un mayor riesgo para desarrollar neoplasias. Las infecciones son más frecuentes a nivel respiratorio. La purpura trombocitopénica y la anemia hemolítica son los síndromes autoinmunes más frecuentes. El diagnóstico debe sospecharse en un paciente con susceptibilidad a infecciones respiratorias asociado a los síndromes clínicos descritos previamente, que presente disminución importante de IgG y disminución importante de al menos IgM o IgA. El diagnóstico diferencial debe hacerse con alguna inmunodeficiencia que curse con hipogammaglobulinemia. El diagnóstico molecular debe realizarse a través de descartar mutaciones en los genes de TACI, ICOS, CD19, BAFF-R, MSH5. El tratamiento oportuno de reemplazo con gammaglobulina y antibióticos evita las complicaciones respiratorias con las que pueden cursar estos pacientes.

Palabras clave. Inmunodeficiencia común variable. Infecciones recurrentes. Hipogammaglobulinemia.

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

Definición

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es una inmunodeficiencia primaria, que puede presentarse con múltiples fenotipos clínicos, se caracteriza por una falla en la producción de anticuerpos.

Epidemiología

La incidencia de la IDCV se ha calculado en alrededor de 1:25,000 a 1:75,000 nacidos vivos en las diferentes series de pacientes publicadas.¹⁻³

Se han descritos dos picos de inicio de la enfermedad, de 1 a 5 años y de 16 a 20 años de edad. No existe predominio de género.⁴ La mayoría de los pacientes con IDCV son caucásicos (50-70%), un menor porcentaje

mestizos (20%) y raros son los afectados de origen afroamericano (2%).⁵ En una cohorte iraní de 65 pacientes diagnosticados entre 24 y 537 meses de edad, encontraron que la supervivencia global a cinco años es de 60%.⁶ En un estudio realizado por Llobet, *et al.* en una cohorte de 16 niños entre siete meses y 16 años, encontraron que 60-69% fueron hombres. La edad de diagnóstico osciló entre siete meses y 15 años y la edad media de diagnóstico, 7.5 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento osciló entre dos y 112 meses siendo la media de 45 meses.^{7,8} En los Estados Unidos de América se reporta un retraso en el diagnóstico de entre cinco a seis años, mientras que en Europa es de alrededor de cuatro años.⁴

Tipo de herencia

Debido a la naturaleza polimórfica de esta enfermedad, ha sido difícil catalogarla en un patrón de transmisión hereditario específico, ya que la mayoría de los casos son esporádicos. Sólo en 10 a 15% de los casos se identifica un patrón de herencia definido.^{4,6,9}

Se han encontrado algunos datos que apoyan la presencia de factores hereditarios como son las familias con varios miembros afectados con IDCV o con deficiencia exclusiva de IgA, o los pacientes que debutan con deficiencia de IgA y evolucionan con el tiempo a IDCV.⁵

Patogenia

El defecto responsable de la IDCV está localizado en la fase terminal de la maduración del linfocito B, y afecta la producción de anticuerpos producidos por las células plasmáticas o el cambio de isotipo de IgM a IgG. La alteración es generalmente intrínseca a la población de células B aunque en algunos casos la función regulatoria de las células T puede estar afectada. A la fecha, se han encontrado mutaciones de 5 genes en pacientes con IDCV como son: TACI (Transmembrana activador and CAML interactor) o TNFRSF13B (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13B), ICOS (Inducible T-cell costimulator) BAFF-R (B cell activating factor receptor) o TNFRSF13C (Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13C), BAFF (B cell activating factor) (tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C), CD19,² y recientemente en MSH5.⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones

Entre las manifestaciones clínicas destacan la presencia de infecciones recurrentes (86%).⁵ Las

más frecuentes son a nivel respiratorio (57 a 81%) y gastrointestinal (57 a 77%), asociándose ambas en muchos casos.^{6,7}

Dentro de las infecciones respiratorias se ha reportado otitis media (63%), neumonía (85%) y sinusitis (66%).⁶ Los agentes patógenos aislados han sido principalmente bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* (30%) y *Hemophilus influenzae*.⁵⁻⁷ Se ha descrito además una susceptibilidad a micoplasma en estos pacientes.¹⁻⁶

Además, en diferentes estudios clínicos internacionales se ha reportado una mayor susceptibilidad a cursar con infecciones en otros órganos. Los porcentajes descritos son variables, infecciones cutáneas (26%), conjuntivitis (19%), meningitis (9 - 25%), sepsis (2-16%), pielonefritis (12%), mastoiditis (10%), osteomielitis (2%), artritis séptica (3%) y celulitis periorbital (3%).¹⁻⁶

En el caso de que los pacientes no sean diagnosticados y tratados de manera oportuna y adecuada, las infecciones pulmonares de repetición conducen a la aparición de bronquiectasias (31-34%) y bronquitis crónica (31%).⁷ Ambas predisponen a padecer infecciones graves por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.⁶

Las infecciones del tubo digestivo ocupan el segundo lugar después de las infecciones pulmonares. Los agentes infecciosos a este nivel son *Campylobacter jejuni*, Rotavirus y *Giardia lamblia*, siendo este último más frecuente en casos de diarrea (50%).⁵⁻⁷

Las infecciones virales no son frecuentes, pero se han reportado algunas infecciones por virus del herpes zoster, citomegalovirus y hepatitis C.^{2,10} En los pacientes con IDCV, la infección por herpes virus tipo 8 se ha asociado a la presencia de síndromes linfoproliferativos.^{11,12}

Se han reportado también infecciones por agentes oportunistas como *citomegalovirus*, *Pneumocystis jiroveci*, micobacterias atípicas y criptococo.¹²

Enfermedades autoinmunes

La asociación con enfermedad autoinmune en IDCV se ha reportado en 15 a 31% de los pacientes,^{1,5,7} las mujeres son más afectadas que los hombres. Las manifestaciones más frecuentes son la púrpura trombocitopénica y la anemia hemolítica autoinmune (5-16%). Algunos pacientes debutan con estos síndromes como primera manifestación de IDCV. Otras alteraciones autoinmunes informadas con menor frecuencia son la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, hígado e hipoparatiroidismo, anemia perniciosa, anemia

aplásica, alopecia areata, psoriasis, hepatitis autoinmune, vitiligo, cirrosis biliar primaria, enfermedad celíaca, diabetes mellitus insulino-dependiente y presencia de anticuerpos anti-IgA circulantes.^{2,5,7}

Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales están presentes en 50% de los casos con IDCV. Las más frecuentes son diarrea crónica y malabsorción intestinal.² Otros síndromes descritos han sido enfermedad inflamatoria intestinal, esprúe celíaco, linfangiectasia intestinal, enfermedad de Hirschsprung, hepatitis crónica, hepatitis aguda, quiste hepático y obstrucción de vías biliares.^{6,10} La biopsia intestinal de los pacientes con IDCV muestra atrofia de vellosidades junto con infiltración linfocitaria de la lámina propia (hiperplasia nodular linfoide).¹²

Enfermedades alérgicas

La IDCV se ha asociado a rinitis alérgica, asma, urticaria, eccema, alergia a medicamentos y anafilaxia.^{1,7,13}

Neoplasias

Los pacientes con IDCV tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas y sólidas (mama, próstata, ovario, piel y colon). Las más frecuentes son el linfoma de Hodgkin y cáncer de estómago con 30 a 50 veces mayor riesgo en comparación con la población general.^{2,5} La linfoproliferación maligna en pacientes con inmunodeficiencias primarias puede estar relacionada a la infección por virus Epstein Barr, defectos en la regulación inmune o inestabilidad genética.⁵

Síndrome linfoproliferativo

Los pacientes con IDCV presentan un síndrome linfoproliferativo, que se manifiesta con granulomas multisistémicos, y son una causa de incremento de la morbimortalidad. El pulmón es el órgano que se afecta con mayor frecuencia y severidad clínica. El hígado, ganglios linfáticos, riñón, medula ósea, cerebro, piel, bazo y tracto gastrointestinal pueden también estar involucrados y tener infiltrados por células inflamatorias. Clínicamente, los pacientes pueden presentar hepatoesplenomegalia y adenomegalias. También han sido descritos como cuadros parecidos a sarcoidosis, especialmente cuando se localizan en pulmón. La presencia de granulomas se

observa en 10 a 22% de los pacientes y la edad de presentación es entre los 18 y 34 años. Aunque los granulomas son más frecuentes en los adultos, un tercio de los pacientes pediátricos pueden presentarlos e incluso pueden ser el primer dato clínico de IDCV. Esta complicación se asocia con un retraso en el diagnóstico de la inmunodeficiencia y una disminución en la supervivencia. La prevalencia de autoinmunidad, particularmente anemia hemolítica autoinmune, es mayor (> 50%) en pacientes con IDCV y granulomas.^{2,14,15}

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Se reporta un retraso importante en el crecimiento y desarrollo en aproximadamente 16 a 28% de los pacientes, con mayor frecuencia en pacientes con síntomas atópicos o con intolerancia a alimentos. También se afecta el crecimiento en pacientes que han presentado diarrea crónica secundaria a infecciones gastrointestinales.^{1,16}

RESPUESTA A VACUNAS

Los pacientes con IDCV presentan una pobre respuesta a vacunas de antígenos polisacáridos y proteicos.^{6,8} Rezaei, *et al.*, en un estudio de 25 pacientes con IDCV, encontraron falta de títulos protectores posterior a la vacunación con la vacuna de meningococo. Los pacientes tuvieron mayor predisposición a infecciones a nivel pulmonar por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* a nivel pulmonar y a desarrollar bronquiectasias.¹⁷

DIAGNÓSTICO

Los siguientes criterios diagnósticos para la IDCV han sido descritos por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID por sus siglas en inglés) www.esid.org.¹⁸

Diagnóstico probable

Paciente de cualquier género con disminución importante de IgG (al menos 2 DS por debajo de la media para la edad) y disminución importante de al menos uno de los isotipos IgM o IgA, y que cumpla los siguientes tres criterios:

- Inicio de la inmunodeficiencia después de los dos años de edad.
- Ausencia de isohemaglutininas y pobre respuesta a vacunas.

- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

Diagnóstico posible

Paciente con disminución importante (de al menos 2DS por debajo de la media para la edad) en al menos de uno de los isotipos mayores (IgM, IgG e IgA), y que cumpla los siguientes tres criterios:

- Inicio de la inmunodeficiencia después de los dos años de edad.
- Ausencia de isohemaglutininas y pobre respuesta a vacunas.
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante recalcar que el diagnóstico de IDCV, especialmente en la infancia, sólo se puede realizar después de haber excluido otras inmunodeficiencias como síndrome de Hiper IgM, agammaglobulinemia ligada a X, síndrome linfoproliferativo ligado a X⁵ y específicamente en menores de 2 años de edad se debe excluir la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.⁶

Asimismo, cuando los niveles de inmunoglobulinas se encuentran disminuidos es necesario descartar causas secundarias de hipogammaglobulinemia, como quemaduras, enteropatías perdedoras de proteínas, proteinuria en rango nefrótico, neoplasias o debido al uso de medicamentos como captopril, cloroquina, primaquina, carbamazapina, fenitoína, fenclofenaco, sulfazalacina, sales de oro y penicilamina.⁴

LABORATORIO

Cuando la presentación clínica de un paciente es compatible con una inmunodeficiencia humoral, es necesario realizar estudios de laboratorio apropiados, como biometría hemática completa con diferencial, examen general de orina, perfil metabólico, inmunoglobulinas séricas incluyendo IgG, IgA, IgM, IgE y serología para virus inmunodeficiencia huma-

na. En casos seleccionados de acuerdo con el cuadro clínico, solicitar electrolitos en sudor, citometría de flujo para subpoblaciones linfocitarias y niveles de complemento sérico.⁴

Una vez que la clínica y los laboratorios básicos apoyan una IDCV, se deben cuantificar y clasificar las poblaciones celulares por citometría de flujo para determinar anormalidades en las diferentes subpoblaciones de los linfocitos B (Cuadro 1). El hallazgo de mutaciones en TACI, ICOS, CD19, BAFF-R, MSH5, ayudan a confirmar el diagnóstico; sin embargo, hay que recordar que existen aún casos en los que aún no se identifica una mutación genética a pesar del cuadro clínico característico de IDCV.^{4,9,19}

COMPLICACIONES

Las complicaciones en los pacientes con IDCV, son secundarias a las infecciones, autoinmunidad, granulomas y neoplasias que padecen. Los procedimientos quirúrgicos asociados son adenoidectomía, amigdalectomía, biopsias de ganglios, timpanocentesis, fenestración de senos paranasales, mastoidectomía, fistulas gastrointestinales y esplenectomía.^{1,2}

CAUSAS DE MUERTE

Las causas de muerte son linfoma, infecciones pulmonares crónicas asociadas a cor pulmonale, perforación intestinal, insuficiencia hepática o infecciones graves.^{6,12}

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en los pacientes con IDCV es la restitución con gammaglobulina humana intravenosa o subcutánea de 300-600 mg/kg/dosis, cada tres a cuatro semanas. La terapia con gammaglobulina intravenosa (GGIV) en pacientes con IDCV disminuye significativamente la incidencia de neumonías, admisiones hospitalarias por infecciones y previene la enfermedad pulmonar crónica.^{2,20}

Los antimicrobianos son parte integral del tratamiento de la IDCV, debido a que la GGIV por sí sola no es suficiente para prevenir o erradicar las infecciones activas.⁵

Cuadro 1. Subpoblaciones de Linfocitos B por citometría de flujo.

Célula B madura	(CD22+, CD27-) % del total de linfocitos B
Célula B de memoria	(CD22+, CD27+) % del total de linfocitos B
Célula B transicional	(CD19+, CD24+Hi, CD38+Hi) % del total de linfocitos B
Plasmablastos	(CD19+, CD24-, CD38+Hi) % del total de linfocitos B

El tratamiento para la autoinmunidad y neoplasia en los pacientes con IDCV es similar a la terapéutica convencional.

El tratamiento de los granulomas ha sido con esteroides, hidroxiclороquina, ciclofosfamida, metotrexato e infliximab, con respuesta variable y por lo general pobre.²

No se recomienda la administración de vacunas en pacientes que reciben terapia de reemplazo con gammaglobulina, como la vacuna anti-varicela y contra sarampión, rubéola y parotiditis, debido a que pueden ser inactivadas en presencia de anticuerpos neutralizantes contenidos en las formulaciones de inmunoglobulina. Las vacunas inactivadas pueden administrarse, sin embargo, no son efectivas debido a la deficiencia de anticuerpos. Se recomienda la vacuna inactiva de la influenza en forma anual, debido a que por lo general, no existen anticuerpos contra influenza en concentraciones protectoras en la gammaglobulina administrada.²

EXPERIENCIA DE LA INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE EN INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

En el Instituto Nacional de Pediatría hemos estudiado nueve casos con IDCV desde 1983. Siete fueron hombres y dos mujeres, la edad promedio de inicio de infecciones fue a los 4.3 años, la edad del diagnóstico fue en promedio a los 10.3 años, lo que se traduce en un retraso diagnóstico de seis años. Las infecciones más frecuentes fueron sinusitis, neumonía, otitis y gastroenteritis. Los agentes infecciosos aislados fueron *B. cepacia*, *S. aureus*, *S. viridians*, *H. influenza*, *S. pneumoniae*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. milleri* y *C. albicans*. Otras infecciones menos frecuentes fueron meningitis, sepsis, endocarditis y estomatitis. En dos pacientes diferentes se observó autoinmunidad manifestada como púrpura trombocitopénica idiopática y vitiligo. Dentro de las complicaciones, 44% tuvieron bronquiectasias. El nivel promedio de IgG fue 191(8.26-496) mg/dL, IgM 25.6 (1.9-160) mg/dL, IgA 24.4 (0.41-100) mg/dL. A todos se les administra gammaglobulina intravenosa mensual. Un paciente murió por sepsis y el resto ha sido seguido hasta los 18 años de edad.

CONSIDERACIONES FINALES

La inmunodeficiencia común variable representa un reto en el diagnóstico diferencial en el paciente con hipogammaglobulinemia. El desconocimiento

de la enfermedad explica la falta de diagnóstico oportuno y las complicaciones severas de los pacientes que logran sobrevivir. La difusión a nivel nacional entre los médicos de primer contacto mejoraría el panorama. La investigación básica en este campo ha dado luz al esclarecimiento de este síndrome. Se han descrito diferentes mutaciones en sólo 10% de los casos, lo cual refleja el trasfondo diverso en este cuadro clínico que aún queda por descubrir.

REFERENCIAS

1. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common variable immunodeficiency disorders in children: Delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr* 2009; 154(6): 888-94.
2. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: A new look at an old disease. *Lancet* 2008; 372: 489-502.
3. Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: Molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(3): 401-9.
4. Deane S, Selmi C, Naguwa SM, Teuber S, Gershwin E. Common variable immunodeficiency: Etiological and treatment issues. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 311-24.
5. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, Rizzo LV. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc* 2004; 76(4): 707-26.
6. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12(7): 825-32.
7. Llobet MP, Bertrán JM, Español T. Common variable immunodeficiency in children. *Allergol Immunopathol* 2002; 30(1): 42-6.
8. Aydogan M, Eifan AO, Gocmen I, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical and immunologic features of pediatric patients with common variable immunodeficiency and respiratory complications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(4): 260-5.
9. Blanco-Quirós A, Solís-Sánchez P, Garrote-Adrados JA, Arranz-Sanz E. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer. *Allergol Immunopathol*. 2006; 34(6): 263-75.
10. Salzer U, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency: The power of co-stimulation. *Semin Immunol* 2006; 18(6): 337-46.
11. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005; 202(4): 479-84.
12. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92(1): 34-48.
13. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, Chapel H. UK Primary Immunodeficiency Network. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(3): 410-23.

14. Malphettes M, Oksenhendler E, Galicier L, Fieschi C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Rev Med Interne* 2008; 29(1): 28-32.
15. Cunningham-Rundles C, Routes JM, Hostoffer R, Sullivan KE. Uncommon conundrum in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2005; 116(3): 208-10.
16. Aghamohammadi A, Pouladi N, Parvaneh N, Yeganeh M, Movahedi M, Gharagolou M, et al. Mortality and morbidity in common variable immunodeficiency. *J Trop Pediatr* 2007; 53(1): 32-8.
17. Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, Moin M, Pourpak Z, Nejati M, et al. Serum bactericidal antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccination as a basis for clinical classification of common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(4): 607-11.
18. European Society for Immunodeficiencies. esid.org
19. Piqueras B, Lavenu-Bomblé A, Bergeron-Van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, Prebré P, Schmitt C, Oksenhendler E. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol* 2003; 23: 385-400.
20. Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighpour L, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, Chavoshzadeh Z, Jadid L, Rezaei N, Moin M. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39(2): 114-20.

Reimpresos:

Dra. Lizbeth Blancas-Galicia

Unidad de Investigación de Inmunodeficiencias
 Instituto Nacional de Pediatría
 Insurgentes Sur 3700-C,
 Col. Insurgentes-Cuicuilco
 04530, México, D.F.
 Tel.: 1084-0900 ext.: 1701
 Fax: 1084-3892
 Correo electrónico: lbg73_2000@yahoo.com

Recibido: el 24 de noviembre de 2009.

Aceptado: el 31 de marzo de 2010.