

Inmunodeficiencia primaria combinada

Combined primary immunodeficiency

Maité Pérez Cutiño^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8677-0038>

Magela Rodríguez Prieto¹ <http://orcid.org/0000-0003-0424-9850>

José Ramón Acosta Torres¹ <https://orcid.org/0000-0003-4300-1487>

Imilla Casado Hernández² <https://orcid.org/0000-0002-5587-2362>

¹Hospital Pediátrico Docente Cerro. La Habana, Cuba.

²Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: mperezc@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades genéticas. Están constituidas por más de 200 enfermedades que tienen en común las infecciones recurrentes. La inmunodeficiencia combinada se caracteriza por episodios de sepsis recurrentes del aparato respiratorio, digestivo y de piel sobre todo por gérmenes oportunistas. El cuadro clínico es muy variable y se conocen múltiples fenotipos clínicos.

Objetivo: Evaluar las manifestaciones clínicas e inmunológicas de la inmunodeficiencia primaria combinada no grave a través de un caso.

Presentación de caso: Se trata un lactante de 8 meses de edad, masculino, blanco, que presentó múltiples infecciones respiratorias y digestivas, intolerancia a la leche, asociado a sibilancias recurrentes y manifestaciones exantemáticas. Tuvo varios ingresos incluso en terapia intensiva por sepsis grave y cumplió tratamientos con penicilinas, cefalosporinas, sulfas, fosfocina, vancomicina y metronidazol. El estudio inmunológico reveló una marcada disminución de las subpoblaciones linfocitarias y concentraciones disminuidas de la subclase de IgG4. Se estableció el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria del tipo combinada no grave. El tratamiento

utilizado incluyó gammaglobulina endovenosa y el factor de transferencia. Se confirmó una mejoría clínica evidente.

Conclusiones: Las infecciones recurrentes junto con los resultados de los estudios permitieron diagnosticar esta inmunodeficiencia primaria. El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno mejoran la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria; células T; células B; infecciones recurrentes.

ABSTRACT

Introduction: Primary immunodeficiencies are genetic diseases. They are made up of more than 200 diseases that have recurrent infections in common. Combined immunodeficiency is characterized by recurrent episodes of sepsis of the respiratory, digestive and skin system, especially opportunistic germs. The clinical picture is highly variable and multiple clinical phenotypes are known.

Objective: Assess the clinical and immunological manifestations of non-severe combined primary immunodeficiency through a case.

Case presentation: 8-month-old male, white infant who presented multiple respiratory and digestive infections, milk intolerance, associated with recurrent wheezing and exanthematic manifestations. He had several hospitalizations even in the intensive care service due to severe sepsis and completed treatments with penicillins, cephalosporins, sulfas, phosphocin, vancomycin and metronidazole. The immunological study revealed a marked decrease in lymphocyte subpopulations and decreased concentrations of the IgG4 subclass. The diagnosis of primary immunodeficiency of the non-severe combined type was established. The treatment used included intravenous gamma globulin and transfer factor. An evident clinical improvement was confirmed.

Conclusions: The recurrent infections together with the results of the studies allowed to diagnose this primary immunodeficiency. Early diagnosis and timely treatment improve the patient's quality of life.

Keywords: primary immunodeficiency; T cells; B cells; recurrent infections.

Recibido: 20/06/2021

Aceptado: 30/07/2021

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de trastornos genéticos que reflejan un déficit cuantitativo o cualitativo en uno o más componentes del sistema inmunológico y están

presentes desde el nacimiento. Estas entidades cursan con infecciones recurrentes y predisponen a enfermedades alérgicas, autoinmunes y cáncer.⁽¹⁾

Las IDP constituyen un grupo de más de 200 trastornos clínicos, siendo los más frecuentes el déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA) y la inmunodeficiencia variable común (IDVC). Según datos de cribado neonatal, se estima que la incidencia de la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) es mayor de la esperada, en 1/58 000 nacidos vivos. Los diferentes fenotipos de la IDCS son causados por mutaciones en los genes que participan en el desarrollo y la función de los linfocitos. Estos incluyen genes del receptor de antígenos de las células T y B, genes que codifican para las proteínas de señalización del receptor de células T, y en la diferenciación y maduración de las células T en el timo.^(1,2)

En algunos casos los defectos moleculares afectan solo al linfocito T, pero como el linfocito B requiere de cooperación celular para la producción de anticuerpos, una disfunción severa de la inmunidad celular afectará la humoral. Las células naturales asesinas (NK) están presentes en 50 % de los síndromes de inmunodeficiencia combinada severa en defensa contra las infecciones virales y bacterianas.^(1,2)

El tratamiento de las IDP generalmente incluye la terapia de reemplazo con dosis de inmunoglobulinas humanas, administradas por vía subcutánea o intravenosa. En el mundo la terapia de reconstitución inmune, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), reemplazo enzimático y la terapia génica, constituyen estrategias terapéuticas prometedoras que mejorarían la calidad de vida del paciente, aumentan la supervivencia y reducen la aparición de autoinmunidad, la cual suele presentarse en 30 % de estos pacientes.⁽³⁾

El objetivo de esta presentación es evaluar las manifestaciones clínicas e inmunológicas de la inmunodeficiencia primaria combinada no grave a través de un caso.

Presentación del caso

Lactante masculino blanco, de 8 meses de edad, con antecedentes familiares de hipertensión arterial y alergia respiratoria, referencias prenatales de infecciones vaginales y urinarias, parto eutócico sin complicaciones, buen peso al nacer, (2550 g) y un adecuado desarrollo psicomotor acorde a su edad. Desde su nacimiento presentó cuadros infecciosos recurrentes respiratorios altos y bajos, complicados y no complicados (6 episodios en 5 meses) asociado a manifestaciones de atopia, dado por eventos de tos y sibilancias recurrentes, gastroenteritis por intolerancia a la leche de vaca (suspensión de lactancia materna exclusiva desde 1 mes y medio). En el curso de los eventos respiratorios infecciosos, presentó manifestaciones exantemáticas y una ganancia de peso insuficiente. Por estos motivos tuvo varios ingresos y tratamientos con antimicrobianos (penicilinas, cefalosporinas de primera y tercera generación, sulfas, fosfocina, vancomicina y metronidazol).

Cumplió su esquema de inmunización, pero se recogió como antecedente importante, que después de la tercera dosis de la vacuna pentavalente, presentó un síndrome febril (38,5 °C) asociado a síntomas respiratorios (tos seca, irritativa y mantenida, obstrucción nasal y falta de aire) además de irritabilidad. Se ingresó por primera vez en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con el diagnóstico de bronquiolitis, para lo cual tuvo una respuesta adecuada.

A los tres días de egreso comenzó con fiebres de 39,0 °C, irritabilidad y manifestaciones respiratorias, (tos seca y pertinaz, polipnea) motivos por los que se reingresa y por la evolución tórpida se traslada para la UCIP con el diagnóstico de infección respiratoria nosocomial de posible etiología bacteriana. No tuvo una respuesta favorable a los antimicrobianos (cefalosporina, vancomicina y metronidazol). Hallazgos positivos en la exploración física fueron: mucosas hipocoloreadas y húmedas, adenopatías submaxilares de aspecto inflamatorio. Aparato respiratorio: polipnea, tiraje supraesternal FR: 56 por minuto.

Complementarios al diagnóstico

Hemograma (hemoglobina por el método manual de cianometahemoglobina: 9,6 g/L. Rango de referencia (RF) los 6 meses-6 años: 11g/L), hematocrito: 0,31 (RF en el sexo masculino: 0,41-0,54), leucograma (leucocitos: $13 \times 10^9/L$ (RF: $5-10 \times 10^9/L$), polimorfonucleares neutrófilos (PMN): 51 % (RF: 55-65 %), linfocitos: 45 % (RF: 25-40 %), eosinófilos: 3 % (RF: 1-3 %), monocitos: 2 % (RF: 3-8 %) y eritrosedimentación globular (VSG): 68 mm/por hora (RF: 3-10 mm en el sexo masculino).

Química sanguínea por espectrofotometría, modelo espectrofotómetro VS-850 de procedencia americana. Transaminasa glutámico pirúvico (TGP): 38 U/L (RF: 49 U/L); transaminasa glutámicooxalacética (TGO): 28 U/L (RF: 46 U/L); gammaglutamiltransferasa (GGT): 26 U/L (RF: 5-32 U/L); glicemia: 4,4 mmol/L (RF: 3,3-5,5 mmol/L); ácido úrico: 269 mmol/L (RF: sexo masculino: 237-392 mmol/L). Todos estos parámetros se encontraron dentro de límites normales.

Líquido cefalorraquídeo: aspecto transparente, células 5×10^6 , Pandy: negativo, proteínas: 0,1g/L (RF: 0,15-0,45 g/L); glucosa: 0,7 mmol/L (RF: 2,0-3,3 mmol/L).

Hemocultivos: negativos.

Cituria: negativa.

Exudado faríngeo: se detectó a través de la reacción en cadena de la polimerasa, (PCR) la presencia del virus sincitial respiratorio.

Radiografía de tórax: se observaron lesiones inflamatorias en ambos pulmones a predominio del hilio derecho.

Complementarios evolutivos

Hemograma: hemoglobina: 9,6 g/L (RF a los 6 meses-6 años: 11g/L), hematocrito: 0,30 (RF: en el sexo masculino: 0,41-0,54), leucocitos: $9,4 \times 10^9/L$ (RF: $5-10 \times 10^9/L$), linfocitos: 18 % (RF: 25-40

%), polimorfonucleares neutrófilos: 82 % (RF: 55-65 %) y VSG: 60 mm/por hora(RF:3-10 mm en el sexo masculino).

Líquido cefalorraquídeo: aspecto transparente, células 5×10^6 , Pandy: negativo. Proteínas: 0,1g/L (RF: 0,15-0,45 g/L); glucosa: 0,9 mmol/L (RF: 2,0-3,3 mmol/L)

Exámenes Inmunológicos:

Subpoblaciones linfocitarias: se utilizó el método de citometría de flujo a través del citómetro Gallios Beck ManCoulter de procedencia americana. Se realizó el análisis con el programa informático Kaluza en el Instituto de Hematología e Inmunología.

Resultados de la citometría de flujo:

- CD3⁺ CD4⁺ : 24,84 % (RF: 31-56 %)
- CD3⁺ CD8⁺: 9,58 % (RF: 12-24 %)
- CD19⁺: 55,90%(RF: 14-37%)

No se detectó trastorno de la fagocitosis expresado a los 15 y 60 min respectivamente, T¹⁵: 38,52 % (VN: 22,99 a 53,95 %), T⁶⁰: 19,60 % (VN: 6,63 a 28,43 %).

Cuantificación de clases y subclases de inmunoglobulinas: se utilizó el método de turbidimetría con el equipo ESPA PLUS de procedencia alemán en el Instituto de Hematología e Inmunología.

Los resultados son los siguientes:

- IgG: 13,2 (RF: 3,70-14 g/L)
- IgM: 1,03 (RF: 0,30-2,10 g/L)
- IgA: 1,68 (RF: 0,50-2,30 g/L)

Subclases de IgG:

- IgG₁: 6,40 (RF: 3,82-9,28 g/L)
- IgG₂: 5,9(RF: 2,41-7,00 g/L)
- IgG₃: 0,9(RF: 0,21-1,76 g/L)
- IgG₄: 0,012 (RF: 0,039-0,86 g/L).

El resto de las subclases en límites normales.

Discusión

Se realizó el diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria combinada no grave; teniendo en cuenta los antecedentes familiares, pre-, peri- y posnatales referidos en el interrogatorio a la madre del lactante, los eventos infecciosos recurrentes en el aparato respiratorio, digestivo y cutáneo, mayormente no severos, en el curso del último proceso infeccioso asociado a los cuidados sanitarios; a pesar de que hubo una respuesta tórpida, finalmente se constató una mejoría clínica con el tratamiento antimicrobiano con cotrimoxazol. Por otro lado, las características clínicas, el comienzo precoz de la sepsis, el episodio de una sepsis grave nosocomial con ingreso en UCIP y el hallazgo de una reacción posvacunal a la tercera dosis de la vacuna pentavalente, fueron las señales de alarma que permitieron sospechar este tipo de IDP.

El tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina intravenosa (Intacglobín) y el factor de transferencia (Hebertrans) resultó muy favorable, ya que se constató una respuesta clínica satisfactoria.

El diagnóstico de la inmunodeficiencia primaria del tipo combinada no severa debe plantearse en todo paciente que presente infecciones recurrentes de diferentes etiologías, principalmente por gérmenes oportunistas gramnegativos, en especial del aparato respiratorio, digestivo y piel. Los exantemas generalizados en los primeros meses de vida son, a veces, la primera manifestación de una IDP celular, en ocasiones grave.⁽⁴⁾ Aunque morfológicamente pueden ser similares a la dermatitis atópica, aparecen más precozmente y lo suele hacer a partir del segundo o tercer mes de vida, como se comportó en el caso que se presenta.

En ocasiones, los exantemas son debidos a reacciones injerto-contra huésped, debido al paso, durante el parto, de linfocitos T desde la madre hasta el niño, que no puede eliminarlos por carecer de inmunidad celular. Algunas de las IDP que se asocian casi siempre a manifestaciones cutáneas son: el síndrome Omenn, los síndromes de hiper-IgE y el síndrome de Wiskott-Aldrich.⁽⁵⁾ El estudio genético es muy importante para confirmación de estas enfermedades.

En Cuba no contamos con la investigación por biología molecular, lo que permitiría identificar el fenotipo específico de IDP, pero existen otras herramientas de laboratorio que apoyan el diagnóstico probable como son: las subpoblaciones linfocitarias, cuantificación de inmunoglobulinas y subclases, el complemento, isohemaglutininas, función fagocítica, respuesta de anticuerpos posvacunales, estudios de autoinmunidad, inmunofenotipo de enfermedades oncoproliferativas y ecografía tímica. Con estos complementarios se llega a un diagnóstico inmunológico probable imprescindible para comenzar el tratamiento oportuno.^(5,6)

En general, el *S. aureus* es la bacteria más frecuentemente aislada en las muestras microbiológicas de estos pacientes. Durante los episodios infecciosos también pueden aislarse: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophylus influenza*, enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa* y gérmenes oportunistas como *Pneumocystis jiroveci* y *Criptococcus*, causantes de neumopatías. Los pacientes pueden sobreinfectarse por *Aspergillus fumigatus* y *Pseudomona aeruginosa* multirresistente.⁽¹⁾

A diferencia de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), en el caso que se presenta, no se comprobó trastorno en la fagocitosis, alteración que se detecta en esta afección. Las células Th17 representan un patrón específico debido a la diferenciación del linfocito T e inducen una rápida y masiva infiltración del tejido afectado por granulocitos neutrófilos. Se ha reportado que este grupo celular está comprometido en esta afección y son muy importantes en el reclutamiento de neutrófilos y la adhesión celular, eventos claves en la inmunidad frente a patógenos. Por otra parte, el déficit en la producción de IL-12 (importante citosina proinflamatoria producida por los macrófagos y las células dendríticas), no favorece la activación de los macrófagos y por tanto sus potentes mecanismos microbicidas.⁽⁷⁾

Se deben descartar, además, otras IDP como la deficiencia de otras subclases de inmunoglobulinas G, la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A o la falta de respuesta de anticuerpos antipolisacáridos con concentraciones normales de inmunoglobulinas séricas. La falta de respuesta a la vacunación frente antígenos proteicos y polisacáridos y en muchas ocasiones, una linfopenia, ayudan a complementar el diagnóstico.⁽⁵⁾

Se descartó la inmunodeficiencia variable común ya que las manifestaciones clínicas que se constataron fueron de comienzo muy temprano, recurrentes y algunas de gran severidad; teniendo en cuenta la posible etiología de estas infecciones, en el paciente estudiado se pensó en enfermedades infecciosas por gérmenes oportunistas como el *Acinetobáctter*, *Pseudomona aeruginosa*, *Pneumocystis jirovecy*, que no se constataron por estudios de laboratorio. Los pacientes con IDVC no deben tener evidencia de deficiencia profunda de células T (< 10% en pacientes jóvenes y adultos). Varios estudios muestran que la pérdida de células T CD4+ vírgenes se correlacionan con las características clínicas de la IDVC.^(4,8)

En el estudio celular de las subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo, se constató una disminución de las células TCD3+/CD8+: 9,58 % (RF: 12-24 %) y de las células CD3+/CD4+: 24,84 % (RF: 31-56 %), así como un incremento de las células CD19+: 55,90 (RF: 14-37 %).⁽⁹⁾ Se constató disminución marcada de LTCD4+ y LTCD8+ así como un incremento de linfocitos B. Este resultado coincide con otro grupo de autores que describen una disminución de la inmunidad celular.^(4,8)

Aunque con mucha frecuencia no se repone el número de linfocitos, en todas las inmunodeficiencias de células T, hay una linfopenia que es, a veces, el primer signo de la enfermedad. Un recuento de linfocitos < 1500/μl en niños mayores de 5 años y < 2500 μL en los menores de un año de edad, debe ser comprobada en cualquier circunstancia, ya que puede ser el signo de una inmunodeficiencia celular grave. A veces, la linfopenia puede “estar oculta” por el paso de linfocitos T maternos durante el parto, que pueden persistir meses, incluso años, en el niño debido a su incapacidad inmune para eliminarlos.⁽⁶⁾

Los pilares terapéuticos se fundamentaron en la orientación de medidas profilácticas para el cuidado de la piel, mucosas y de las vías respiratorias. El tratamiento medicamentoso para la estimulación/modulación del sistema inmunológico y el control de las infecciones.

El tratamiento específico se realizó con inmunoglobulina intravenosa (Intacglobín, bulbo 2,5 g / 50 m/L) del laboratorio productor de la Empresa de Sueros y Productos Hemoderivados “Adalberto Pesant”, Cuba. Se administró este fármaco a razón de 200 mg/kg/día (dosis sustitutiva) durante 5 días, se repitió a los 15 días igual esquema.

Factor de transferencia, (Hebertrans bbo 1U) del laboratorio productor del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba. Se administró 0,5 ml subcutáneo 3 veces por semana durante 4 semanas, luego 2 veces por semana durante 4 semanas, semanal por 8 semanas y mensual por 8 semanas.

Antibioticoterapia (cefalosporina, vancomicina y cotrimoxazol).

Vitaminoterapia: sulfato de cinc (jarabe) 2,5 cc cada 12 h por 15 días, alternando con vitamina A y D2 (gotas) 10 gotas por día los restantes 15 días, se sugirió mantener este esquema por 3 meses continuos, vitamina C, 250 mg por día vitaminas del complejo B(jarabe) 3,5 cc por día, durante 12 semanas consecutivas.

Tras el tratamiento se constató una notable mejoría clínica; el paciente permaneció asintomático durante 6 meses. Las infecciones respiratorias digestivas y cutáneas disminuyeron.

En Cuba el tratamiento de elección en estos pacientes es el sustitutivo con inmunoglobulina humana combinado con el factor de transferencia. En la actualidad se utilizan preparaciones de aplicación intravenosa, con alto grado de seguridad en referencia a la posible transmisión de enfermedades, buena tolerancia y una vida media aproximada de 21 días. Las dosis recomendadas oscilan entre los 200-400 mg/kg de peso cada 2-4 semanas.⁽¹⁰⁾

En el mundo la terapia de reconstitución inmune; el TCPH, reemplazo enzimático o la terapia génica, corrige el defecto inmune y permite una mayor supervivencia. El pronóstico de éxito en el TCPH es de 95 % si los pacientes son diagnosticados oportunamente y trasplantados antes de los 3-5 meses de edad.⁽¹¹⁾

En general, es importante evaluar las manifestaciones clínicas e inmunológicas de los diversos inmunofenotipos de IDP y dentro de ellas de la inmunodeficiencia combinada no grave, así como tener un alto índice de sospecha de esta entidad clínica, ya que un retraso en su detección puede conducir a secuelas graves e incluso a la muerte del paciente. Ante su diagnóstico probable, se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento intensivo y enérgico de las infecciones de acuerdo a los protocolos establecidos.

Se puede concluir que las infecciones recurrentes junto con los resultados de los estudios permitieron diagnosticar la inmunodeficiencia primaria presentada. El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno mejoraron la calidad de vida del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Yañeza L, Lamaa P, Rivacoba C, Zamorano J, Marinovica MA. Inmunodeficiencias primarias en niños gravemente enfermos: a propósito de 3 casos clínicos. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88:1. DOI: <http://dx.Doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.07.011>
2. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, *et al.* Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2017 [acceso 07/05/2019];139:232. Disponible en: <https://openaccess.bezmialem.edu.tr/bitstream/handle/20.500.12645/10396/PIIS0091674916306248.pdf?sequence=1>
3. Marciano BE, Holland SM. Primary Immunodeficiency Diseases: Current and Emerging Therapeutics. *Front Immunol.* DOI: [10.3389/fimmu.2017.00937](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00937)
4. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, *et al.* International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allerg Clin Immunol Practice.* 2016 [acceso 22/06/2017];4(1):38-59. Disponible en: <https://www.jaci-inpractice.org/action/showPdf?pii=S2213-2198%2815%2900441-9>
5. Hernández MC, Espinosa RF, Espinosa PS, Hernández MA, Blancas GL. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx.* 2016 [acceso 03/03/2016];63:3. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4867/486755023009.pdf>
6. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, *et al.* Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014 [acceso 04/05/2017];140:1177. Disponible en: <https://www.nejm.org/DOI/full/10.1056/NEJMoa1401177>
7. Ponsford MJ, Klocperk A, Pulvirenti F, Dalm V, Milota T, Cinetto F *et al.* IgE in the allergy clinic - when is it primary immunodeficiency? *Allergy.* 2018 [acceso 07/05/2019];73:2122-36. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI/pdfdirect/10.1111/all.13578>
8. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, *et al.* Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 [acceso 03/03/2017];13:2. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/DOI/abs/10.1080/1744666X.2016.1224664?journalCode=ierm20>
9. Tosato F, Buccioli G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G, *et al.* Lymphocytes Subsets Reference Values in Childhood. *Cytometry (Part A).* 2015 [acceso 09/03/2015];81:5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI/pdfdirect/10.1002/cyto.a.22520>
10. Marasco C, Venturelli A, Rao L, Vacca A, Carratu M. Management of common variable immunodeficiency by subcutaneous IgG self-administration during pregnancy - a case report. *Clin Case Rep.* 2017 [acceso 11/05/2017];5:8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI/pdf/10.1002/ccr3.692>
11. Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Current Opin Hematol.* 2015 [acceso 06/05/2016];22:1. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2015/01000/Hyper_IgE_syndromes_recent_advances_in.4.aspx

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Maité Pérez Cutiño: autor principal, concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito.

Magela Rodríguez Prieto: participó en el análisis e interpretación de los datos, análisis estadístico, en la redacción y corrección del manuscrito.

José Ramón Acosta Torres: apoyo administrativo, técnico, y material, realizó supervisión del estudio y revisión crítica del manuscrito con aporte intelectual importante.

Imilla Casado Hernández: participó en la realización de los estudios inmunológicos e interpretación de los resultados.