

ARTÍCULO ORIGINAL

Respuesta inmune por anticuerpos en niños de hasta cinco años con enfermedades genéticas

Immune response by antibodies in children up to five years with genetic disorders

Enelis Reyes-Reyes^{1,2} , Nora María Orive-Rodríguez^{1,2} , Lisset Romero-Portelles^{1,2} , Maidelina Cardoso-Paredes¹ 

¹Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Departamento Provincial de Genética Médica, Las Tunas.

²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Maidelina Cardoso-Paredes, correo electrónico: maidelinacp@ltu.sld.cu

Recibido: 3 de octubre de 2019

Aprobado: 13 de enero de 2020

RESUMEN

Fundamento: la valoración inmunológica forma parte del tratamiento integral a los pacientes con enfermedades genéticas. Las deficiencias de anticuerpos representan las alteraciones inmunológicas más frecuentes.

Objetivo: describir la respuesta de anticuerpos en pacientes de hasta cinco años con enfermedades genéticas, atendidos en consulta multidisciplinaria de genética e inmunología, en el Departamento Provincial de Genética, Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas", Las Tunas, de 2016 a 2018.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional, en una muestra de 25 pacientes con historia de infecciones recurrentes, complicadas u hospitalizaciones, que acudieron a consulta en la institución y periodo de tiempo antes declarados. Se evaluaron las variables edad, sexo, clasificación de enfermedades genéticas y niveles de inmunoglobulinas G, A y M.

Resultados: prevaleció el grupo de edades de 3 a 5 años con 14 casos (56 %), el sexo masculino (64 %) y pacientes con afecciones de naturaleza monogénica (68 %). No se observó déficit de IgG e IgM en ningún paciente, mientras 4 (16 %) y 6 (24 %) mostraron cifras elevadas para su edad, de IgG e IgM, respectivamente; 11 (44 %) pacientes tenían cifras bajas de IgA para su edad. Las alteraciones de anticuerpos predominaron en las enfermedades monogénicas.

Conclusiones: en la muestra en estudio se observó variedad de fenotipos clínicos según variaciones cuantitativas de anticuerpos. Los valores bajos de IgA no resultan concluyente como inmunodeficiencia primaria por rango de edad de los pacientes y dosificaciones reportadas.

Palabras clave: ENFERMEADES GENÉTICAS; INMUNODEFICIENCIAS; DÉFICIT DE IgA.

Descriptor: GENÉTICA; ENFERMEADES GENÉTICAS CONGÉNITAS; ANTICUERPOS; INMUNOGLOBULINA A.

ABSTRACT

Background: the immunological assessment is part of the comprehensive treatment of patients with genetic disorders. Antibody deficiencies represent the most frequent immunological alterations.

Objective: to describe the antibody response in patients up to five years with genetic disorders, treated in a multidisciplinary consultation of genetics and immunology, at the Provincial Department of Genetics of the "Mártires de Las Tunas" Provincial Pediatric Hospital of Las Tunas from 2016 to 2018.

Methods: a descriptive, retrospective and observational study was carried out with a sample of 25 patients with a history of recurrent and complicated infections or hospitalizations, who visited the aforementioned institution during the period herein declared. The following variables were assessed: age, sex, classification of genetic disorders and levels of immunoglobulins G, A and M.

Results: there was a prevalence of the 3 to 5 age group with 14 cases (56 %), the male sex (64 %) and the patients with monogenic disorders (68 %). No IgG and IgM deficits were observed in any patient, while 4 (16 %) and 6 (24 %) showed high levels of IgG and IgM for their age, respectively. 11 patients (44 %) had low IgA levels for their age. Antibody alterations predominated in monogenic disorders.



Citar como: Reyes-Reyes E, Orive-Rodríguez NM, Romero-Portelles Ld, Cardoso-Paredes M. Respuesta inmune por anticuerpos en niños de hasta cinco años con enfermedades genéticas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2020; 45(1). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2118>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

Conclusions: in the study sample a variety of clinical phenotypes were observed according to quantitative variations of antibodies. Low IgA values are inconclusive as the primary immunodeficiency by age range of patients and reported dosages.

Keywords: GENETIC DISORDERS; IMMUNODEFICIENCIAS; IgA DEFICIT.

Descriptors: GENETICS; GENETIC DISEASES, INBORN; ANTIBODIES; IMMUNOGLOBULIN A.

INTRODUCCIÓN

En Cuba se ha logrado un desarrollo sostenido de la genética clínica. Pilares en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades genéticas ha sido la conformación de consultas de atención multidisciplinarias para estos pacientes. Propiciar la atención integral de cada paciente y garantizar una mayor calidad de vida en los mismos es el reto a alcanzar. La valoración inmunológica forma parte de esa atención al paciente, con ello se pueden evaluar comorbilidades inmunológicas, como las inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes o alérgicas, entre otras.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de casi 200 enfermedades de origen genético, en las que existe una alteración cuantitativa o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Como consecuencia, aparece predisposición aumentada a infecciones, pero también a procesos autoinmunes, alergia y cáncer.^(1,2) En las inmunodeficiencias pueden estar alterados componentes de la inmunidad celular, humoral o coexistir ambos componentes. Entre todas las inmunodeficiencias, el déficit de anticuerpos es la alteración inmunológica más frecuente.

Existen, además, las inmunodeficiencias secundarias, que son mucho más frecuentes que las primarias en el adulto, pero en el niño el peso de las primarias es mucho más relevante.

Varias clasificaciones para las inmunodeficiencias han sido valoradas por los expertos, apoyada en los aportes de la genómica y la proteómica; sin embargo, estudios muy sencillos, como un hemograma y la cuantificación de inmunoglobulinas, pueden detectar hasta la mitad de las IDP.

Por otra parte, entidades como las ataxias y telangiectasias, síndrome de Di George, síndrome de Wiskott-Aldrich y caída tardía del cordón umbilical por defectos de moléculas de adhesión, han perdido la frontera epistemológica entre la genética y la inmunología, pero existen muchas otras combinaciones de hallazgos, constitutivas de síndromes, en los que la inmunodeficiencia puede ser una manifestación importante.

Este trabajo tiene como objetivo caracterizar la respuesta de anticuerpos, en pacientes infantes evaluados por inmunología, en la consulta multidisciplinaria del Departamento Provincial de Genética Médica de la provincia Las Tunas, como parte de un acercamiento al estado de salud inmunológico de los pacientes infantes hasta cinco años con enfermedades genéticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional, en un universo comprendido por todos los pacientes atendidos en consulta de genética clínica del Departamento Provincial de Genética Médica, Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas", de Las Tunas, entre los años 2016 y 2018. La muestra se conformó, de manera intencional, con 25 pacientes seleccionados por su historia de infecciones recurrentes, complicadas y/o hospitalizaciones. Se evaluaron las variables edad, sexo, enfermedades genéticas (monogénicas, cromosómicas, epigenéticas y con defectos congénitos aislados) y niveles de inmunoglobulinas G, A y M, siendo estas últimas exploradas en estado asintomáticos de los pacientes.

Para la determinación de las inmunoglobulinas se cumplieron las normas de buenas prácticas establecidas para el laboratorio. Las muestras fueron procesadas por turbidimetría en un auto analizador químico, marca Inlab, se tomaron como referencia los valores normales, establecidos para la edad pediátrica en dicha técnica en el país. Para el análisis se dividió la muestra en dos grupos de edades (de 6 meses a dos años y de 3 a 5 años). En todo momento se tuvieron en cuenta los principios generales de la ética médica para este tipo de investigación.

Se realizaron los análisis de los resultados obtenidos, empleando la estadística descriptiva.

RESULTADOS

En la **tabla 1** se presentan los resultados de la distribución de los pacientes según las variables grupo de edades y sexo; puede observarse que fue sólo ligeramente superior el grupo de edad entre tres y cinco años con un 56 %, en cambio, predominó el sexo masculino con 16 pacientes, para un 64 %.

TABLA 1. Pacientes según grupo de edades y sexo (N=25)

Variables generales	Nº	%
Grupo de edades		
6 meses a 2 años	11	44
3 a 5 años	14	56
Sexo		
Femenino	9	36
Masculino	16	64

Las enfermedades genéticas han sido clasificadas según el mecanismo genético involucrado en su génesis; de igual manera, la **tabla 2** muestra que hubo un predominio de pacientes con enfermedades monogénicas, representado por 17 pacientes, para un 68 %, seguido de los pacientes con enfermedades cromosómicas con cuatro, para un 16 %. En la propia tabla se profundizan los detalles. Clasificada como enfermedades monogénicas, se encontraron siete pacientes con déficit selectivo de IgA, para un 28 % (en seguimiento), seguido de los pacientes con sicklemlia, con cinco, para un 20 %. Las cromosómicas estuvieron representadas por el síndrome de Down con tres pacientes, para el 12 %.

La **tabla 3** presenta los resultados de la exploración de los niveles de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM en los pacientes estudiados, estos se distribuyeron según dos grupos de edades, considerando los valores normales establecidos para las edades insertadas en el rango evaluado. Los resultados muestran que para la IgG no hubo ningún paciente que mostrara valores bajos y predominaron los valores normales, seguido de pacientes con valores altos, igual comportamiento tuvo la IgM; en cambio en la IgA, a pesar que predominaron los valores normales en 12 pacientes, una proporción similar (11 pacientes) mostraron valores de IgA por debajo del rango de normalidad para su edad, no siendo diferentes estos resultados entre los dos grupos de edades evaluados.

TABLA 2. Pacientes según clasificación genética de su enfermedad (N=25)

Clasificación de enfermedades genéticas	Nº	%
Enfermedades monogénicas (17/ 68 %)		
Aminoacidurias	2	8
Mucopolisacaridosis	1	4
Sicklemlia	5	20
Displasia Esquelética	1	4
Craneosinostosis	1	4
Déficit parcial de IgA (en seguimiento)	7	28
Enfermedades cromosómicas (4/ 16 %)		
Síndrome de Down	3	12
Síndrome del maullido del gato	1	4
Enfermedades epigenéticas (3/ 12 %)		
Síndrome de Russel Silver	2	8
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	1	4
Defecto congénito aislado (1/ 4 %)		
Microcefalia	1	4

TABLA 3. Resultados de la cuantificación de anticuerpos, según grupos de edades

Grupo de edades	Niveles de IgG				Niveles de IgA						Niveles de IgM			
	Normales		Altos		Bajos		Normales		Altos		Normales		Altos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
6 meses - 2 años (N=11)	8	72,7	3	37,5	5	45,4	5	45,4	1	9	9	81,8	2	18,1
3 - 5 años (N=14)	13	92,8	1	7,14	6	42,8	7	50	1	7,1	10	71,4	4	28,5
Total (N=25)	21	84	4	16	11	44	12	48	2	8	19	76	6	24

TABLA 4. Resultados de cuantificación de anticuerpos, según enfermedad genética

Enfermedad	Niveles de IgG				Niveles de IgA						Niveles de IgM			
	Normales		Altos		Bajos		Normales		Altos		Normales		Altos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Monogénica (N=17)	13	76,4	4	23,5	9	52,9	6	35,2	2	11,7	11	64,7	6	35,2
Cromosómica (N=4)	4	100	0	0	1	25	3	75	0	0	4	100	0	0
Epigenéticas (N=3)	3	100	0	0	0	0	3	100	0	0	3	100	0	0
Defecto cong. aislado (N=1)	1	100	0	0	1	100	0	0	0	0	1	100	0	0
Total (N=25)	21	84	4	16	11	44	12	48	2	8	19	76	6	24



Los resultados de los niveles de anticuerpos de los pacientes se distribuyeron, además, teniendo en cuenta el tipo de enfermedad genética que presentaban los mismos, mostrado en la **tabla 4**, donde se puede observar que los cuatro pacientes que tienen cifras elevadas de IgG pertenecen al grupo de las enfermedades monogénicas, de igual manera, seis pacientes de este mismo grupo presentan cifras elevadas de IgM. A destacar los 11 pacientes, para un 44 %, con cifras bajas de IgA para su edad, de los cuales nueve corresponden al grupo de las enfermedades monogénicas.

DISCUSIÓN

En el análisis de las primeras variables evaluadas en este estudio no se encontraron diferencias entre los grupos de edades estudiados, pero sí se destaca el predominio del sexo masculino en la muestra con un 64 %; estos resultados coinciden con los encontrados por otros autores, ⁽³⁻⁵⁾ donde también se observó un ligero incremento del sexo masculino en pacientes con trastornos inmunes asociados a anticuerpos. En la agammaglobulinemia, o enfermedad de Bruton, está bien definida su herencia ligada al cromosoma X; pero en otras variantes de trastornos humorales por anticuerpos, debido a su naturaleza poligénica, ha sido imposible formular una hipótesis para explicar el predominio del sexo masculino.

Las enfermedades monogénicas, según la clasificación basada en el tipo de variante genética, son consideradas las de mayor prevalencia en el ser humano. Resultó interesante que, en la muestra estudiada, bajo el criterio de inclusión de historia clínica con infecciones recurrentes, complicadas u hospitalizaciones frecuentes, en otras palabras, señales de alarmas para una inmunodeficiencia, se encontrara a este tipo de enfermedad, prevaleciendo con 17 pacientes, para el 68 %. Estas son enfermedades por mutación puntual en un gen, como consecuencia se altera el producto de ese gen y da lugar a una proteína defectuosa, incapaz de cumplir su función en el organismo, siendo la enzimática la más frecuente, aunque otras funciones también han sido descritas. ⁽⁶⁾

Al profundizar en la naturaleza de este tipo de enfermedad, presente en los pacientes incluidos en el estudio, se encontraron dos aminoacidurias (8 %) y una mucopolisacaridosis (4 %). Ambas enfermedades pertenecen al grupo de los llamados errores innatos del metabolismo (EIM), donde se describe un defecto enzimático en una vía metabólica, que determina acúmulo de sustancias tóxicas, condición que la caracteriza; se manifiestan en la edad pediátrica, desde las primeras horas de vida y hasta la adolescencia o, inclusive, en la edad adulta, con síntomas y signos similares a otras patologías; son, además, de herencia autosómica recesiva en su mayoría. El defecto enzimático, como consecuencia de la alteración de un gen, conduce a las alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo. ⁽⁷⁾

Con el advenimiento de nuevas propuestas teóricas en este campo del conocimiento, hoy se reconocen condiciones dentro del grupo de los EIM, donde puede fallar un transportador o modificadores post transcripcionales de la expresión génica, dejando atrás la creencia de que la falla de un gen produce el defecto de una enzima y ésta, a su vez, un solo fenotipo clínico, pero sobre este nuevo enfoque será necesario seguir profundizando. ⁽⁷⁾

La asociación de las aminoacidopatías con el funcionamiento del sistema inmune ha sido estudiada por muchos investigadores; aminoácidos no esenciales, como el ácido glutámico, glicina, cisteína y alanina, o los esenciales, como el triptófano, la lisina o la arginina, han sido asociados a la estimulación del sistema inmune, a la prevención de enfermedades infecciosas, al jugar un papel en la síntesis proteica y la producción de anticuerpos, mediando, además, la respuesta linfoproliferativa contra agentes biológicos. ^(8,9)

Otro tipo de enfermedad monogénica, presente en los pacientes estudiados, fue la anemia drepanocítica o sickleemia, hemoglobinopatía más frecuente, de causa genética, caracterizada por alteraciones en la estructura o síntesis de la hemoglobina (Hb), un tetrámero proteico responsable del transporte del oxígeno. Este diagnóstico estuvo presente en cinco de los pacientes evaluados, que representó el 20 % de la muestra estudio. Investigaciones precedentes han demostrado alteraciones inmunológicas en este tipo de paciente, a causa de la asplenia funcional u orgánica, que ocurre por fibrosis progresiva del bazo con la evolución de la enfermedad. ^(10,11)

Por otra parte, las enfermedades cromosómicas son aquellas donde existen cambios, que afectan el número y la estructura de uno o más cromosomas. Estos tipos de enfermedades resultaron la segunda más frecuente en este estudio; se encontraron dos pacientes con una aberración numérica, una trisomía 21 o síndrome de Down y un paciente con una aberración estructural, consistente en una deleción, en este caso, el síndrome del Maullido del Gato o síndrome 5p menos, donde se produce la pérdida de material genético del brazo corto del cromosoma 5.

Otra enfermedad, representada por más de un paciente, fue el síndrome Russell Silver, de naturaleza epigenética, con dos pacientes, para un 8 %; enfermedad de baja frecuencia, caracterizada por un lento crecimiento pre y postnatal, asociado a *facie* triangular y asimetría corporal. ⁽¹³⁾

Los resultados de la exploración de marcadores inmunológicos humorales, del tipo inmunoglobulinas, permitieron hacer el siguiente análisis: predominaron en el 44 % (11 pacientes) las cifras bajas de IgA, teniendo en cuenta los valores de referencia para cada grupo de edades, en este resultado no hubo diferencias importantes entre los dos grupos de edades evaluados, como se dijo anteriormente y resultó ligeramente superior al reportado en un estudio realizado en Paraguay en el 2018. ⁽¹⁴⁾

La deficiencia selectiva de IgA (DSIgA) se declara cuando las cifras de esta inmunoglobulina en suero son menores de 0,07 g/L y al seguir en el tiempo no hay reversión de la misma. Ésta es la inmunodeficiencia primaria más frecuente, se caracteriza por infecciones recurrentes, siendo las de vía respiratoria las predominantes, aunque también puede cursar asintomática; además, se ha visto que simultáneamente a las concentraciones en el suero de IgA disminuidas aparecen niveles normales de IgG e IgM. ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

De los 11 pacientes, en cuatro de ellos se presentaba como comorbilidad alguna enfermedad genética ya diagnosticada, en cambio en siete pacientes (28 %) el déficit selectivo de IgA era el único diagnóstico realizado, de forma no definitiva, debido a que el estudio se realiza en niños de hasta 5 años de edad; aunque varios autores definen como edad para el diagnóstico de ésta inmunodeficiencia los 4 años. Otros sugieren un monitoreo prospectivo por más tiempo con extensión a los 7 años, opción seleccionada por el equipo investigativo. En ausencia de otra enfermedad genética en el paciente, los autores de este trabajo decidieron incluir a los pacientes con este hallazgo diagnóstico en el grupo de las enfermedades monogénicas, teniendo en cuenta las consideraciones de autores, que aún sin identificar un defecto genético definitivo, ni comprobado un patrón de herencia mendeliano claro, han invocado la participación de genes con expresividad y penetrancia variables. ^(12,14,18)

El primer defecto genético que se identificó en esta enfermedad fue una mutación en un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), denominado en inglés transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI); ⁽¹⁸⁾ los pacientes con mutaciones monoalélicas y bialélicas en TACI presentan un fenotipo clínico muy variado. Está comprobado que TACI coopera con los receptores toll like (TLR), los cuales activan las células B y la producción de anticuerpos, por lo que se ha observado que los pacientes con deficiencia en TACI tienen mala respuesta a TLR7 y TLR9. Aun este tema es controvertido en la comunidad científica, algunos autores defienden el origen poligénico y otros lo han asociado a ciertos haplotipos de HLA; con frecuentes alelos raros o deleciones de genes en el complejo mayor de histocompatibilidad de clase iii. ^(19,20)

Las consecuencias del fallo genético llevan a un defecto en la producción de anticuerpos por un fallo molecular intrínseco en la célula B, o por una disfunción en la interacción entre células B y T, que dificultan el cambio de isotipo de inmunoglobulina y, entre ellas, la producción de IgA. ⁽¹⁸⁾

La prevalencia de la deficiencia de IgA es de 1:600 nacidos vivos caucásicos, pero puede variar según las etnias, siendo mucho menos frecuente en los asiáticos. La deficiencia de IgA puede ser total o parcial; la primera se caracteriza por valores séricos inferiores a 0,07 g/L en pacientes mayores de cuatro

años de edad; en la segunda, los valores séricos son superiores a 0,07 g/L, pero inferiores a dos desviaciones estándar para el rango de edad. ^(15,18) En el caso de los pacientes estudiados, ninguno de ellos es mayor de 5 años, pero en los 11 reportados con esta alteración hubo coincidencia de cifras de IgA, con dos desviaciones estándar por debajo del rango normal para su edad, definidas entonces como parciales.

Otros pacientes de los estudiados mostraron cifras elevadas de IgM e IgG, anticuerpos de la respuesta primaria y secundaria, respectivamente. Aunque se conoce que hay una inmunodeficiencia humoral primaria, conocida como síndrome Hiper IgM, ninguno de los seis casos encontrados fue evaluado como tal, al no haber coincidencia de disminución o déficit del resto de los anticuerpos. Estos seis casos, al igual que los cuatro que presentaban IgG elevadas, se explicaron como parte de la respuesta inmune humoral, mediada por inmunoglobulina a infecciones frecuentes, criterio de inclusión de los pacientes estudiados e, incluso, como respuesta a productos inmunobiológicos, administrados con frecuencia en esa edad pediátrica, como parte del esquema de vacunación.

Los autores también tuvieron en cuenta el hecho de la inmadurez fisiológica del sistema inmune que se presenta en los niños, sobre todo, en los del primer grupo de edad estudiado, evento que predispone a infecciones recurrentes, que hasta cierto punto son consideradas "normales" o reversibles y donde no necesariamente existe un déficit cuantitativo de anticuerpos. Aun así, es conocido que el algoritmo elaborado por los expertos contempla otras deficiencias de anticuerpos, como la de subclases de IgG y las deficiencias de especificidad de anticuerpos (SAD), las cuales no fueron objeto de estudio en este trabajo. Igualmente, trastornos de la inmunidad celular no fueron explorados. ⁽¹⁴⁾

Es de conocimiento, que el subdiagnóstico de inmunodeficiencia, o retraso en el mismo, lleva a morbimortalidad significativa e importante impacto social y económico, considerándose un problema a resolver en los pacientes con otras enfermedades y, dentro de ellas, las genéticas, convirtiéndose en un reto; propósito de este equipo investigativo que, con el estudio de las inmunodeficiencias más frecuentes y los diagnósticos derivados del mismo, además de enriquecer el consejo genético a pacientes y familias, logra una intervención terapéutica oportuna, aportando a la calidad de vida de estos pacientes. ⁽¹⁾

En resumen, en la población estudiada se observó variedad de fenotipos clínicos según variaciones cuantitativas de anticuerpos, predominaron alteraciones de anticuerpos en las enfermedades monogénicas y prevalecieron los valores bajos de IgA no concluyente, como inmunodeficiencia primaria por rango de edad de los pacientes y dosificaciones reportadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:


1. García Martínez JM, Santos Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc. Diagn. Ter. Pediatr.* [revista en internet]. 2013 [citado 17 de octubre 2019]; 1: 81-92. Disponible en: <http://www.farestaie.com/img/multimedia/179-diagnostico-de-las-inmunodeficiencias-primarias.pdf>.
2. Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, Alinia T, Yazdai R, Mohammadi H, et al. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency. *Scand. J Immunol.* [revista en internet]. 2017 [citado 17 de octubre 2019]; 85(1): 13-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862144>.
3. Lozano NA, Lozano A, Sasia LV, Saranz RJ, Agresta MF, Bovina Martijena Mp, et al. Comparación clínica entre pacientes con déficit selectivo de inmunoglobulina A y otras inmunodeficiencias primarias. *Arch. Argent. Pediatr.* [revista en internet]. 2015 [citado 17 de octubre 2019]; 113(2): 141-145. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n2a08.pdf>.
4. Bello Rodríguez MM, Pupo Rodríguez OL, García Nieblas MC, Reyes Reyes E. Inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos en adultos. *Rev. Electr. Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2014 [citado 17 de octubre 2019]; 39(10). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/142>.
5. Hernández Martínez C, Espinosa Rosales F, Espinosa Padilla SE, Hernández Martínez AR, Blancas Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev. Alerg. Méx.* [revista en internet]. 2016 [citado 17 de octubre 2019]; 63(2): 180-189. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4867/486755023009.pdf>.
6. Abarca Barriga HH, Chávez Pastor M, Trubnykova M, La Serna Infantes JE, Poterico Julio A. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *Acta Méd. Perú.* [revista en internet]. 2018 [citado 17 de octubre 2019]; 35(1): 43-50. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6870426>.
7. Cabello JF, Giugliani R. Errores Innatos del Metabolismo. *Rev. Med. Clin. Condes* [revista en internet]. 2015 [citado 17 de octubre 2019]; 26(4): 483-486. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.06.022>.
8. Castellanos Puerto E. La nutrición, su relación con la respuesta inmunitaria y el estrés oxidativo. *Rev. Haban. Cienc. Méd.* [revista en internet]. 2008 [citado 17 de octubre 2019]; 7(4): 1-12. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1804/180414029017.pdf>.
9. Calder PC. Branched-Chain Amino Acids and Immunity. *The Jour. Nutrit.* [revista en internet]. 2006 [citado 17 de octubre 2019]; 136(1): 288S-293S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.288S>.
10. Escobar Pérez D, Reyes Reyes E, Orive Rodríguez NM, Pacheco Torres Y. Hemoglobinopatías en gestantes y parejas de riesgo de Las Tunas. *Rev. Electrón. Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2017 [citado 17 de octubre 2019]; 42(2). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1043>.
11. Benítez Quesada Y, Reyes Reyes E, Santos Fernández RM. Respuesta inmune humoral en infantes con drepanocitosis. *Rev. Electrón. Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2018 [citado 17 de octubre 2019]; 43(6). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1536>.
12. Soler Palacín P, Cobos Carrascosa E, Martín Nalda A, Caracseghi F, Hernández M, Figueras Nadal C. ¿Es útil el cribado familiar en el déficit selectivo de inmunoglobulina A? *Anal. Pediat.* [revista en internet]. 2016 [citado 17 de octubre 2019]; 84(2): 70-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.04.017>.
13. Santana Hernández EE. Síndrome Rusell Silver. Presentación de caso. *Rev. Med. Electrón.* [revista en internet]. 2018 [citado 17 de octubre 2019]; 40(3): 784-789. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedele/me-2018/me183s.pdf>.
14. Caballero F, Benegas S, Giménez V, Granado E, Martínez de Cuellar C, Carpinelli MM, et al. Deficiencias de anticuerpos en niños y adolescentes con infecciones recurrentes y/o graves. *Pediatr. (Asunción)* [revista en internet]. 2018 [citado 17 de octubre 2019]; 45(2): 141-146. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6958343>.
15. Oliveira Serra FA De Mosca T, Santos de Menezes MC, Carvalho Neves FW. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. *Rev. Alerg. Méx.* [revista en internet]. 2017 [citado 17 de octubre 2019]; 64(1): 34-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v64i1.216>.
16. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scandin. Jour. Immunol.* [revista en internet]. 2017 [citado 17 de octubre 2019]; 85(1): 3-12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/sji.12499>.



17. Rojas Torres DS, Bastidas Yaguana DK, Sierra Santos L, Aguilar Shea AL. Importancia del déficit selectivo de inmunoglobulina A. *Semergen* [revista en internet]. 2014 [citado 17 de octubre 2019]; 40(3): e65-e68. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2013.01.013>.
18. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Fenotipos clínicos asociados a la deficiencia selectiva de IgA: revisión de 330 casos y propuesta de un protocolo de seguimiento. *Anal. Pediat.* [revista en internet]. 2012 [citado 17 de octubre 2019]; 76(5): 261-267. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.11.006>.
19. Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunol Rev.* [revista en internet]. 2011 [citado 17 de octubre 2019]; 244(1): 115-133. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202302/>.
20. Martínez Martínez L. Diagnóstico molecular y genético de inmunodeficiencias primarias ligadas al X [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2011 [citado 17 de octubre 2019]. pp.6. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2011/hdl_10803_83990/lmm1de1.pdf.


Declaración de autoría

Enelis Reyes-Reyes

 <https://orcid.org/0000-0002-5785-765X>


Realizó la concepción y diseño del artículo, recogida de los datos. Participó en el análisis y discusión de los resultados. Elaboró las versiones original y final.

Nora María Orive Rodríguez

 <https://orcid.org/0000-0003-1527-6395>


Participó en el análisis y discusión de los resultados y en la revisión crítica de las versiones original y final.

Lisset del Carmen Romero Portelles

 <https://orcid.org/0000-0001-9595-6942>

Participó en el análisis y discusión de los resultados y en la revisión crítica de las versiones original y final.

Maidelina Cardoso Paredes

 <https://orcid.org/0000-0001-5071-7411>

Participó en el análisis y discusión de los resultados y en la revisión crítica de las versiones original y final.

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.