

Inmunodeficiencia variable común y déficit selectivo de inmunoglobulina A en pacientes celíacos

Common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency in celiac disease patients

Deyanira La Rosa Hernández¹, Niurka Sánchez Castañeda¹, Oscar Villa Jiménez¹, Enrique J Gómez Cabezas²

¹ Instituto Nacional de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

² Policlínico Docente "Céspedes Argote". Cuba.

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es una de las enfermedades autoinmunes gastrointestinales que con más frecuencia se asocia a inmunodeficiencias primarias (IDP) como el déficit selectivo de IgA y la inmunodeficiencia variable común (IDVC). A propósito del vínculo entre IDP y celiaquía, se presentan dos pacientes femeninas diagnosticadas como celíacas con formas de presentación diferentes y compromiso inmunonutricional variable. Las bajas concentraciones de inmunoglobulina G (IgG) y la ausencia de IgA fueron los principales hallazgos humorales registrados, no se evidenció compromiso de células B y T, de acuerdo a la cuantificación de subpoblaciones linfoides por citometría de flujo. La intervención nutricional e inmunológica permitió la remisión de las manifestaciones clínicas y la evolución satisfactoria en ambos casos.

Palabras clave : enfermedad celíaca, déficit selectivo de IgA, inmunodeficiencia variable común.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an autoimmune gastrointestinal disease very often associated with Primary Immunodeficiencies (PID) as selective IgA deficiency and variable immunodeficiency common. About the link between celiac disease IDP, two female patients diagnosed as celiac patients with different forms of presentation and varying commitment immunonutritional presented. Low levels of immunoglobulin G (IgG) and absence of immunoglobulin A (IgA) were the main humoral findings recorded, no commitment of B and T cells, according to the quantification of lymphoid subpopulations by flow cytometry. Nutritional and immunological intervention allowed remission of clinical manifestations and satisfactory outcome in both cases.

Keywords : celiac disease, selective IgA deficiency, common variable immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por anomalías cualitativas o cuantitativas de uno o más componentes del sistema inmunitario¹. Hasta hace pocos años las IDP eran consideradas enfermedades pediátricas raras con pronóstico y evolución desfavorable y fatal². Tras los novedosos adelantos en los campos de la biología molecular y la genética, se ha determinado que existen más de 200 entidades consideradas IDP^{1,3}. Quedan atrás los paradigmas que englobaban estos padecimientos y cada día aumentan los fundamentos para ir tras la búsqueda de las IDP como enfermedades no tan infrecuentes y susceptibles de aparecer a cualquier edad^{1,4}.

Estas enfermedades se caracterizan por una alta susceptibilidad a las infecciones así como una incidencia asociada con enfermedades autoinmunes y oncoproliferativas⁵⁻⁸.

Las IDP más frecuentes corresponden a deficiencias fundamentalmente de origen humoral por déficit de anticuerpos. Dentro de estas se encuentran entidades como el déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA) y la inmunodeficiencia variable común (IDVC)⁸⁻¹⁵.

La enfermedad celíaca (EC) es una de las enfermedades autoinmunes gastrointestinales que con más frecuencia se asocia a las IDP. Hasta hace pocos años la EC se consideraba un padecimiento exclusivo de edades pediátricas, hoy se conoce que es común en todo el mundo y afecta alrededor del 1-3 % de la población general^{6,7,16,17}.

El conocimiento de las formas de presentación de esta entidad y su comportamiento epidemiológico actual han motivado la pesquisa de la enfermedad en subpoblaciones donde se han identificado condiciones asociadas a la prevalencia de celiaquía entre las cuales se destacan la DM tipo I, el síndrome de Down, el déficit selectivo de IgA y la tiroiditis¹⁷⁻¹⁹. Estudios cubanos realizados en estas subpoblaciones de riesgo muestran cifras de prevalencia de EC comparables con las reportadas para el resto del mundo^{20,21}. A propósito del vínculo entre IDP y celiaquía se realiza la presentación de dos casos.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso 1:

Paciente 52 años de edad, femenina, blanca con diagnóstico de bronquiectasias desde hace más de 20 años, con historia de múltiples ingresos hospitalarios desde la adolescencia por procesos infecciosos respiratorios a repetición de tipo bronconeumónico y parasitismo intestinal recurrente. Ingresó en el servicio de Gastroenterología por diarreas crónicas y pérdida de peso.

Al examen físico se constataron mucosas hipocoloreadas, pelo ralo y quebradizo, pérdida del panículo adiposo, disnea respiratoria, estertores crepitantes en ambos campos pulmonares, abdomen globuloso distendido, tejido celular subcutáneo infiltrado de fácil Godet. Peso 33 kg, talla 155 cm, índice de masa corporal: 13.4.

Los estudios hemoquímicos realizados mostraron los siguientes resultados: Hemoglobina: 105 g/L (120 -160 g/L), leucocitos totales: $12,7 \times 10^9$ /L (4,0-11,0 x 10^9 /L), polimorfonucleares: 77,7 % (50-75 %), linfocitos: 16,1 % (20-40 %), monocitos: 6,2 % (2-8 %). Proteínas totales: 51 g/L (60-80 g/L), Albúmina 34,8 g/L (35-45 g/L).

Los estudios inmunológicos mostraron bajas concentraciones de inmunoglobulinas séricas totales: IgA: 0,08 g/L (0,7-4,0 g/L), IgM: 0,00 g/L (0,4-2,3 g/L), IgG: 0,62 g/L (7,0-16,0 g/L).

Subpoblaciones linfoides: CD 16: 22,18 % (7-31 %), CD19: 7,32 % (6-19 %), CD3⁺CD4⁺: 29,19 % (28-57 %), CD3⁺CD8⁺: 16,62 % (10-39 %).

En el rayos X de tórax se observaron opacidades tubulares con pérdida de definición de los vasos pulmonares y agrupamiento de la trama broncovascular por fibrosis peribronquial. Signos de bronquiectasias.

En la biopsia yeyuno se encontró atrofia moderada de las vellosidades, aumento de linfocitos intraepiteliales, infiltrado linfoplasmocitario de la lámina propia, hiperplasia de criptas.

Los estudios de anticuerpos antitransglutaminasa (AATGt) y antigliadina (AGA) fueron negativos. *Helicobacter Pylori*: positivo.

Heces Fecales: *Giardia lamblia*, escasos trofozoitos.

Se realiza el diagnóstico diferencial con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa idiopática y linfoma intestinal. Se concluyó como EC con desnutrición proteico energética e IDVC.

Se inició intervención nutricional y tratamiento inmunomodulador que consistió en dieta libre de gluten, suplementación vitaminomineral con ácido fólico 15 mg/día, sales de cinc 5 mg/día, vitamina B₁/vitamina B₆/vitamina B₁₂: 1 mg/1 mg/100 UI por vía intramuscular con una frecuencia de 3 veces por semana por 4 semanas, nutrición enteral con dieta polimérica genérica sin fibra (Nutrial®, Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria, La Habana, Cuba). Terapia de remplazo con inmunoglobulinas por vía endovenosa mediante perfusión de Intacglobin a razón de 200 mg/kg/ día a velocidad lenta 15 gotas/min durante 2 días y repetir a las 3 semanas. Además se indicó factor de transferencia 1 bulbo (1 u) 3 veces por semana por 4 semanas por vía subcutánea.

La paciente evolucionó satisfactoriamente. Mantiene seguimiento mensual en consulta externa con dieta libre de gluten, vitaminoterapia e infusiones de Intacglobin durante 2 días cada 4 semanas así como fisioterapia respiratoria y ciclos profilácticos de antibiótico para la bronquiectasia.

Caso 2:

Paciente 41 años de edad, femenina, blanca, con historia de parasitismo intestinal recurrente, atendida en servicio de Gastroenterología por trastornos dispépticos y episodios de diarreas crónicas que no responden a terapéutica antiparasitaria.

En el examen físico se constató buen estado nutricional, peso: 58 kg, talla: 165 cm.

Estudios hemoquímicos dentro de rangos normales.

Los estudios inmunológicos mostraron bajas concentraciones de inmunoglobulina A sérica IgA: 0,00 g/L (0,7-4,0 g/L), IgG: 12,32 g/L (7,0-16,0 g/L), IgM: 0,39 g/L (0,4-2,3 g/L). Subpoblaciones linfoides: CD16: 18,2 % (7-31 %), CD19: 6 % (6-19 %), CD3⁺CD4⁺: 30,87 % (28-57 %), CD3⁺CD8⁺: 19,58 % (10-39 %).

Estudio genético para EC: Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad DQ2: positivo, DQ8: negativo.

Los estudios de anticuerpos antitransglutaminasa (AATGt) y antigliadina (AGA) fueron negativos y *Helicobacter Pylori* positivo.

En la biopsia de yeyuno se encontró atrofia subtotal y parcial de las vellosidades, hiperplasia en criptas, más de 30 linfocitos por cada 100 enterocitos, infiltrado linfoplasmacitario moderado de la lámina propia con algunos eosinófilos.

Heces fecales: Ritchie positivo

Se concluyó como EC con déficit selectivo de IgA y giardiasis. Se indicó dieta libre de gluten, vitaminoterapia oral con Polivit una tableta/día, ácido fólico 15 mg/día, sulfato de cinc 5 mg/día, secnidazol 2 g en dosis única, factor de transferencia 1 bulbo (1 u) 2 veces /semana por 8 semanas por vía subcutánea. Con estas medidas la paciente mejoró; se le realizaron complementarios evolutivos de heces fecales con resultados negativos, los niveles séricos de IgA no se recuperaron. La paciente mantiene seguimiento bimensual en consulta con dieta libre de gluten y tratamiento sintomático en caso necesario.

DISCUSIÓN

La EC es aproximadamente 2 veces más frecuente en el sexo femenino que en el masculino, tanto en series pediátricas como de adultos^{17,22, 23}. Inicialmente las tasas de prevalencia más altas se registraban en países europeos, estudios recientes realizados en América del Norte, Latinoamérica, Asia y Norte de África demuestran que la EC mantiene un comportamiento similar, independiente de la latitud geográfica. Se estima que para los países occidentales su prevalencia es de 1 %^{24, 25}, esto concuerda con estudios realizados en Cuba en pacientes aparentemente sanos²⁰.

Los casos presentados corresponden con el sexo femenino, género más afectado según los reportes de la literatura científica ^{21, 22, 26}.

La EC cuenta con varias formas de presentación, epidemiológicamente es conceptualizada con un modelo de *iceberg*, la parte visible del *iceberg* celíaco está constituido por las formas clásicas de la enfermedad, permanecen sumergidas las presentaciones atípicas. El **caso 1** corresponde con una forma de presentación sintomática tardía, con manifestaciones clásicas de malabsorción con la subsecuente desnutrición proteico energética, en el adulto esta no es la forma de presentación más común, predominan las subclínicas y asintomáticas con cuadros clínicos similares a los del **caso 2**.

La EC tiene una base genética conocida, y presenta una de las asociaciones más fuertes con los genes de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad. Más del 95 % de los pacientes con EC presentan los alelos de riesgo DQB1*02 y DQA1*0501 (DQ2), DQB1*0302 y DQA1*03 (DQ8)^{18,24,27}. En estudios cubanos se ha establecido una mayor prevalencia de positividad en los alelos DQ2 ^{20, 21}, resultados similares a los registrados en otras regiones de América y Europa, en relación con el haplotipo ancestral extendido ^{22, 28}. La presencia de alelos de riesgo DQ2 en el **caso 2** constituyó un elemento diagnóstico de relevancia, la ausencia de haplotipos de riesgo DQ2- DQ8 y el alto valor predictivo negativo del ensayo son elementos de peso en la exclusión de la EC.

Esta enteropatía autoinmune es desencadenada por la ingestión de alimentos con gluten o relacionados con proteínas de centeno y cebada en individuos genéticamente susceptibles ^{16, 29, 30}. El gluten es una molécula compleja compuesta de gliadina y gluteninas, ambas tóxicas para los pacientes con EC ¹⁶. Los péptidos de la gliadina, que se derivan del gluten son resistentes a la degradación por proteasas, lo que les permite permanecer intactos en el lumen intestinal después de la ingestión; esto ocasiona la activación celular de neutrófilos y macrófagos, la liberación de citocinas proinflamatorias y el incremento en la expresión de zonulina, proteína humana que se sobrexprea en los trastornos autoinmunes y origina la pérdida de las estrechas uniones intercelulares de los enterocitos y el reordenamiento del citoesqueleto ^{17, 24}. Ello resulta en un aumento de la permeabilidad de la mucosa del intestino delgado perpetuado en el tiempo ante el mantenimiento de la exposición antigénica ^{17, 31}. La activación de la respuesta inmune es dependiente de linfocitos T, fundamentalmente con patrón inflamatorio T *helper* 1 (Th1), estimulado por la presentación de antígenos en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que expresan alelos DQ2 y DQ8 ^{17, 31}, estas interacciones antígeno específicas determinan la producción de anticuerpos contra gliadina y transglutaminasa ¹⁸. La producción de estos anticuerpos de tipo IgA e IgG está aumentada tanto en las secreciones intestinales como en el suero de los pacientes celíacos, lo cual se comprueba mediante la determinación de autoanticuerpos AATGt y AGA. La ausencia de estos marcadores serológicos en los casos clínicos presentados está en correspondencia con el déficit inmunológico humoral presente en ambos pacientes. Las principales causas de AATGt y AGA negativos, en pacientes celíacos son la adherencia a la dieta libre de gluten y las inmunodeficiencias humorales ¹⁶.

El diagnóstico de IDVC y déficit selectivo de IgA se basa en la detección de bajas concentraciones de inmunoglobulina G (IgG) e IgA y la ausencia de IgA respectivamente, estas entidades pueden acompañarse de compromiso celular.

En los casos presentados la determinación de subpoblaciones linfoides no evidenció trastornos en linfocitos B y T con una cuantificación leucocitaria y linfocitaria total dentro de los rangos fisiológicos. No existe consenso acerca del comportamiento de la respuesta inmune celular, existen estudios con evidencia de compromiso de

subpoblaciones linfoides y otros que no documentan afectaciones las subpoblaciones T CD3⁺CD4⁺ y TCD3⁺CD8⁺ con una expresión variable de marcadores de activación y maduración³²⁻³⁶. Estudios longitudinales de fenotipo linfocitario B ampliado permitirían emitir posibles hipótesis que expliquen el comportamiento celular variable reportado en estos pacientes.

Los trastornos nutricionales no suelen ser una manifestación poco común en los pacientes celíacos, la forma de presentación, los antecedentes patológicos previos, el estado nutricional antes del debut y la inmediatez en el diagnóstico son algunos determinantes que rigen la evolución y gravedad de esta manifestación^{20, 37}. La prescripción dietética especializada, dieta libre de gluten, constituye la principal intervención terapéutica en el enfermo celíaco³⁷; las carencias de micronutrientes deben ser corregidas con el uso de la suplementación vitaminomineral. Estas pautas de tratamiento fueron seguidas en los pacientes presentados, y se logró una evolución satisfactoria. Teniendo en cuenta el deterioro nutricional presente en el **caso 1** se adicionó además nutrición enteral con dieta polimérica genérica sin fibra, fórmula equilibrada que contiene proteínas intactas de alto valor biológico y aceites vegetales, sin contenido de gluten, lactosa y pobre en residuos, ideal en la corrección nutricional de pacientes celíacos³⁷.

La reposición de inmunoglobulinas asociada con antibioticoterapia ha mejorado la evolución clínica de los pacientes con IDVC, el objetivo del tratamiento es mantener al paciente libre de infecciones y prevenir la manifestación de la enfermedad pulmonar crónica^{5, 38, 39}, la selección de la frecuencia de administración de la terapia de remplazo de IgG se establece sobre la base de la evolución clínica y la cinética en las concentraciones de inmunoglobulinas alcanzadas tras la terapéutica^{15, 40, 41}; El seguimiento de estas pautas justifica la mejoría clínica del **caso 1**. La forma de presentación subclínica de la EC y el adecuado estado nutricional que acompañó al **caso 2** permitieron una intervención terapéutica basada fundamentalmente en la restricción dietética del gluten, lo cual propició la inmediata mejoría de sus trastornos gastrointestinales. El déficit selectivo de IgA presente en esta paciente se asoció a la recurrencia de parasitismo intestinal, tras la instauración de la terapia inmunoestimulante y antiparasitaria se logró la resolución de la sepsis, esta IDP puede cursar de manera asintomática sin necesidad de terapia de remplazo o inmunoestimulante de manera constante^{1, 4, 42}, el seguimiento estrecho y tratamiento oportuno de acuerdo a las manifestaciones clínicas constituyen directrices en su manejo³².

Estas presentaciones evidencian la importancia del diagnóstico oportuno de IDP en pacientes celíacos que permiten un tratamiento específico, un mejor pronóstico y evolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ebadi M, Aghamohammadi A, Rezaei N. Primary immunodeficiencies: a decade of shifting paradigms, the current status and the emergence of cutting-edge therapies and diagnostics. *Expert Rev Clinical Immunol*. 2015; 11(1): 117-39.
2. Hammarstrom L. Primary immunodeficiencies screening: neonatal screening for T/B cell disorders - a triplex PCR method for quantitation of TRECs and KRECs in newborns. *Clin Exp Immun*. 2014; 178 Suppl 1: 14-5.
3. Cicalese MP, Aiuti A. Clinical applications of gene therapy for primary immunodeficiencies. *Hum Gene Ther*. 2015; 26(4): 210-9.

4. Espinosa-Padilla SE, Blancas-Galicia L, Berron-Ruiz L, Espinosa-Rosales FJ. Primary immunodeficiencies in an adult. A diagnostic challenge for internal medicine. *Rev Invest Clin.* 2014;66(2):164-72.
5. Abolhassani H, Cheraghi T, Rezaei N, Aghamohammadi A, Hammarstrom L. Common Variable Immunodeficiency or Late-Onset Combined Immunodeficiency: A New Hypomorphic JAK3 Patient and Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(3):218-20.
6. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B, et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):112-9.
7. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(5):347-52.
8. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
9. Jolles S. Subclinical infection and dosing in primary immunodeficiencies. *Clin Exper Immunol.* 2014;178 Suppl 1:67-9.
10. Kindle G, Gathmann B, Grimbacher B. The use of databases in primary immunodeficiencies. *Curr Opinion Allergy Clinical Immunol.* 2014;14(6):501-8.
11. Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(2):154-68.
12. Lozano NA, Lozano A, Sasia LV, Saranz RJ, Agresta MF, del Pilar Bovina Martijena M, et al. Clinical comparison between patients with selective immunoglobulin A deficiency and other primary immunodeficiencies. *Arch argent pediatr.* 2015;113(2):141-5.
13. Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara K, et al. Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. *Clin Exp Immun.* 2004;136(2):284-90.
14. Tkachenko E, Oreshko LS, Soloveva EA, Shabanova AA, Zhuravleva MS. Connective tissue dysplasia in patients with celiac disease as a problem of violation of adaptation reserve islands of the body. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015(2):4-10.
15. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):637-58.
16. Byrne G, Feighery CF. Celiac Disease: Diagnosis. *Methods Mol Biol.* 2015;1326:15-22.
17. Turner GD, Dunne MR, Ryan AW. Celiac Disease: Background and Historical Context. *Methods Mol Biol.* 2015;1326:3-14.
18. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-76.

19. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA, Jr. Features of children with positive celiac serology and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int.* 2015;57(5):1028-30.
20. Cabrera JAG. La enfermedad celíaca en cuba desde una perspectiva integradora. *Rev Cub Aliment Nutr* 2010;20(2):54-62.
21. Cabrera JAG. Epidemiología comparada de la EC. Reconocimiento del celíaco dentro de la población de pertenencia. *Rev Cub Aliment Nutr* 2010;20(2):21-5.
22. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210-28.
23. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(2):106-20.
24. Rashtak S, Murray JA. Celiac disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(3):433-46.
25. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C, Guandalini S. Diagnosis of celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am.*2012;22(4):661-77.
26. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;22(4):639-60.
27. Perry AS, Baird AM, Gray SG. Epigenetic Methodologies for the Study of Celiac Disease. *Methods Mol Biol.* 2015;1326:131-58.
28. Naluai AT. Study Designs for Exploring the Non-HLA Genetics in Celiac Disease. *Methods Mol Biol.* 2015;1326:35-44. E
29. Boileau J, Mouillot G, Gerard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun.* 2011;36(1):25-32.
30. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol.* 2009;145(6):709-27.
31. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(2):96-102.
32. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17(11-12):1383-96.
33. Martinez Grau I. Déficit selectivo de IgA e Inmunodeficiencia común variable: Reporte de cinco casos. *Inmunologia.* 2010;29(2):66-73.
34. Maglione PJ, Overbey JR, Cunningham-Rundles C. Progression of Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Nov-Dec;3(6):941-50.

35. Raziuddin S, Elawad ME, Benjamin B. T-cell abnormalities in antibody deficiency syndromes. Scand J Immunol. 1989; 30(4): 419-24.
36. Klemola TK, Eskola J, Savilahti E. T- and B-cell functions in IgA-deficient patients. Scand J Immunol. 1988; 28(3): 301-6.
37. Porbén SS. Aspectos nutricionales de la enfermedad celiaca. Rev Cub Aliment Nutr. 2010; 20(1): 78-81.
38. Peter JG, Chapel H. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiencies. Immunotherapy. 2014; 6(7): 853-69.
39. Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? Exp Rev Clin Immunol. 2015; 11(11): 1229-43.
40. Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, Menegatti E, Roccatello D. Common variable immunodeficiency: crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2013; 12(8): 796-801.
41. Bousfiha AA, Jeddane L, Erwa N, Dieye TN, Mellouli F, Reda SM, et al. Development of Primary Immunodeficiencies in Africa. J Clin Immunol. 2015; 35(4): 329-30.
42. Cantoni N, Recher M. Primary and secondary immunodeficiencies. Ther Umsch. 2014; 71(1): 31-43.

Recibido: noviembre 30, 2015.

Aceptado: abril 30, 2016.

Dra. Deyanira La Rosa Hernández . Instituto Nacional de Gastroenterología. La Habana, Cuba. E mail: deyani@infomed.sld.cu