

## Trastornos inmunitarios en paciente pediátrico con enfermedad de Behcet

### Immune disorders in a pediatric patient with Behcet's disease

Yenisey Triana Marrero<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3391-0767>

Vianed Marsán Suárez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5659-8214>

Imilla Casado Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0432-7943>

Yaneisy Duarte Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8953-4476>

Elizabeth HernándezRamos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1126-5314>

Orlando Salvador Paneque Landrove<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4567-9259>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Behcet es un proceso autoinflamatorio crónico que afecta arterias y venas de todos los calibres. Participan factores genéticos, microbianos e inmunológicos. Cursa con úlceras orales, genitales e inflamación ocular.

**Objetivo:** Describir los trastornos inmunitarios en un paciente pediátrico con enfermedad de Behcet.

**Presentación del caso:** Paciente masculino de 16 años de edad, con diagnóstico clínico de enfermedad de Behcet con marcadores serológicos de autoinmunidad negativa. Las inmunoglobulinas séricas exhibieron valores normales. Las subpoblaciones linfocitarias T CD3+CD4+ y CD3+CD8+ estuvieron elevadas. Las células B totales mostraron valores porcentuales normales, sin embargo la subpoblación B CD5+CD19+ se encontró por encima de los valores referenciales. El paciente respondió favorablemente en relación con el curso de las infecciones a la terapia con inmunoestimulantes.

**Conclusiones:** El tratamiento para la enfermedad de Behcet debe ser individualizado. Se debe tener en cuenta la gravedad del órgano afectado y el índice de recurrencias. Se requiere de un grupo interdisciplinario para llegar al adecuado control de la enfermedad.

**Palabras clave:** enfermedad Behcet; trastornos inmunitarios; tratamiento inmunoestimulante.

## ABSTRACT

**Introduction:** Behcet's disease is a chronic autoinflammatory process, of low frequency and unknown etiology that affects arteries and veins of all sizes, where genetic, microbial and immunological factors participate. It presents with oral and genital ulcers and ocular inflammation.

**Objective:** To evaluate the immune disorders in a pediatric patient with Behcet's disease.

**Case presentation:** A 16-year-old male patient with a clinical diagnosis of Behcet's disease with negative autoimmunity serological markers. Immunoglobulins exhibited normal values. CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T lymphocyte subpopulations were elevated. The B cells showed normal percentage values, however the CD5+CD19+ subpopulation B was found to be above the reference values. The patient responded favorably in relation to the course of the infections, to the therapy with immune stimulants.

**Conclusions:** Treatment must be individualized, taking into account the severity of the affected organ and the recurrence rate. An interdisciplinary group is required to achieve adequate control of the disease.

**Keywords:** Behcet's disease; immune disorders; immunostimulating treatment.

Recibido: 05/09/2022

Aceptado: 26/01/2023

## Introducción

La enfermedad de Behcet (EB) es un proceso autoinflamatorio crónico de baja frecuencia y etiología desconocida. Su nombre procede del dermatólogo turco Hulusi

Behcet, que en 1937 describió un cuadro de úlceras orales y genitales e inflamación ocular. Es una vasculitis que afecta arterias y venas de todos los calibres, provoca una alteración de la función endotelial y se expresa clínicamente con lesiones orgánicas en varios niveles. Existen numerosas investigaciones que señalan la participación de factores genéticos, infecciosos (virales y bacterianos) e inmunológicos.<sup>(1)</sup>

Afecta principalmente a los adultos jóvenes entre la tercera y cuarta década de vida, aunque se han reportado casos en recién nacidos que remiten espontáneamente a los seis meses de edad. En relación con la edad pediátrica es más frecuente en menores de 10 años.

El inicio de las manifestaciones clínicas es más frecuente en la infancia tardía (después de los 10 años de edad), aunque puede aparecer más precozmente.

La edad condiciona el tipo de afectación ocular en niños con esta enfermedad: en menores de 10 años la afectación más frecuente es la uveítis anterior mientras que en mayores de 10 años es la panuveítis.<sup>(1)</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad es clínico y dispone de criterios diseñados por un grupo de expertos: presencia de úlceras orales más cualquiera de dos entre las úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares típicas, lesiones cutáneas típicas o una prueba de patergia positiva, aunque no existe ninguna prueba de laboratorio que pueda confirmar esta enfermedad.<sup>(2)</sup>

Entre las principales alteraciones inmunitarias en los individuos con EB hay un estado proinflamatorio que se caracteriza por la producción de citocinas de tipo Th1. No se conoce con exactitud si este fenómeno es espontáneo o inducido, pero al parecer podría tener relación con la susceptibilidad genética individual. A este estado proinflamatorio de base se añadirían ciertas respuestas inmunitarias inducidas por determinados antígenos que acabarían ocasionando el daño endotelial subyacente al desarrollo de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento no es curar la enfermedad, sino el control de los síntomas y la prevención de posibles daños orgánicos irreversibles.<sup>(3)</sup>

Este estudio tuvo como objetivo Describir los trastornos inmunitarios en un paciente pediátrico con enfermedad de Behcet.

## Presentación de caso

Adolescente de 16 años de edad, sexo masculino, color de la piel blanca, con antecedentes patológicos personales (APP) de asma bronquial y gastritis crónica, sin hábitos tóxicos o antecedentes de ingestión de medicamentos. Antecedentes patológicos familiares (APF) de padre asmático, madre con fibromialgia y abuela materna con diabetes *mellitus* e hipotiroidismo. Acudió a consulta de Reumatología por presentar lesiones ulceradas en la mucosa oral, recurrentes y dolorosas; que incluso impedían su alimentación normal, lesiones en miembros inferiores correspondientes a vasculitis, lesiones oculares y ulcerosas en región genital (escroto), todas con varios meses de evolución.

Se le realizó biopsia cutánea que informó infiltrado inflamatorio crónico agudizado perifolicular y perivascular, engrosamiento y dentro de las paredes de los vasos, extravasación de hematíes (vasculitis).

Se realizó, además la prueba de patergia cutánea, que consiste en inyectar 1 ml de NaCl al 0,9 % intradérmico en el antebrazo del paciente, la cual se consideró positiva (desarrolló una pústula sobre una base eritematosa).

Al analizar los signos clínicos y los resultados de los exámenes se concluyó que tenía la enfermedad de Behcet y se le indicó tratamiento con inmunosupresores. El paciente tuvo una mejoría clínica parcial, pero a pesar de ello, las lesiones orales y en la piel se infectaban con frecuencia y eran resistentes a la antibioticoterapia convencional, por lo se remitió a la consulta de Inmunología del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

Se indicaron exámenes inmunológicos que comprendieron:

Hemograma completo: leucocitos  $6,9 \times 10^9/L$ ; hemoglobina 152 g/L; segmentados 46,5 %; linfocitos 38,8 %; eosinófilos 3,5%.

Factor reumatoideo (FR): negativo.

Proteína C reactiva (PCR): negativa, ambos por el método aglutinación.

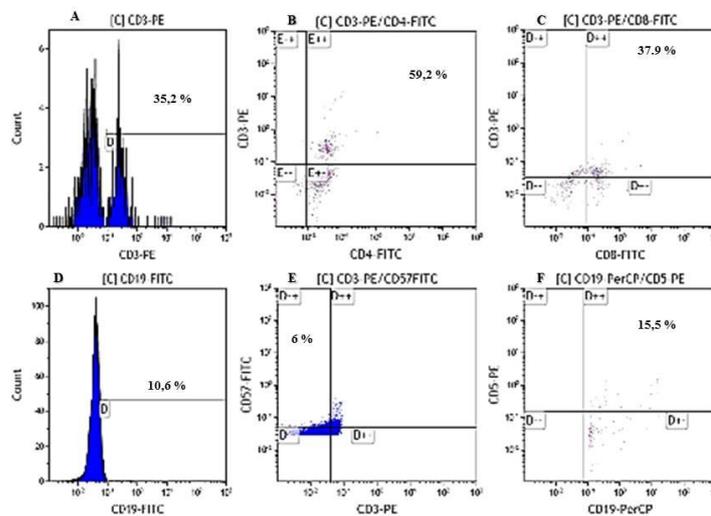
Anticuerpos antinucleares (ANA): negativos.

Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA): negativo, ambos por el método de ELISA.

Cuantificación de inmunoglobulinas (Igs) séricas: IgM: 0,8 g/L (0,3-2,1 g/L), IgG: 10,8 g/L (6,8-14,4 g/L), IgA: 3,2 g/L (0,80-4,10 g/L).

Proteínas del complemento: C4: 0,1 g/L (0,1-0,4 g/L), ambos por turbidimetría.

Mediante la técnica de citometría de flujo se cuantificaron las subpoblaciones linfocitarias TCD3+CD8+, TCD3+CD4+, BCD19+ y CD57+CD3- células NK (del inglés, Natural Killer), subpoblación B CD5+CD19+, linfocitos TCD3 totales (fig.1) y el estudio de fenotipos ampliados de linfocitos T y B. (tablas 1 y 2). Los anticuerpos monoclonales (AcMo) fueron previamente titulados y conjugados directamente por el fabricante a los fluorocromos isotiocianato de fluoresceína (FITC)\*, ficoeritrina (PE)\*\*, alofococianina (APC)\*\* y ficoeritrina cianina 5 (PC5)\* de la firmas *BeckmanCoulter* (\*) y *Milteny*.(\*\*) Las muestras fueron leídas en un citómetro GALLIOS, BeckmanCoulter. Los datos obtenidos se analizaron con el empleo del programa informático Kaluza.



**Fig. 1** -. Estudio de subpoblaciones linfocitarias en un paciente pediátrico con enfermedad de Behcet. Histogramas que muestran la intensidad de fluorescencia media de la expresión de los antígenos (A) CD3 (D) y CD19. Gráficos de dotplot que muestran la coexpresión de los antígenos (B) CD3/CD4, (C) CD3/CD8, (E) CD3/CD57 y (F) CD5/CD19. Valores de referencia: CD3+CD4+: 25-48 %, CD3+CD8+: 9-35 %, CD 19+: 8-24 %, NK: 6-27 %, CD3+: 52-78%.

**Tabla 1** - Subpoblaciones de linfocitos TCD4 y TCD8 vírgenes/memoria

Subpoblación	paciente (%)	valor de referencia (%)
CD4 vírgenes (CD27+CD45RA+)	50,99	49,3-72
CD4 memoria central (CD27+CD45RA-)	36,04	24,5-44,4
CD4 memoria efectora (CD27-CD45RA-)	12,55	2,1-5,5
CD4 efectoras (CD27-CD45RA+)	0,31	0,1-8,5
CD8 vírgenes (CD27+CD45RA+)	38,58	62,3-86,3
CD8 memoria central (CD27+CD45RA-)	10,38	12,2-27,2
CD8 memoria efectora (CD27-CD45RA-)	38,89	0,8-6,2
CD8 efectoras (CD27-CD45RA+)	12,07	0,8-13,2

**Tabla 2** - Estudio fenotípico de linfocitos B

Subpoblación	paciente (%)	valor de referencia (%)
LB vírgenes(IgD+IgM+CD27-)	9,22	64,6-80,1
LB memoria	42,38	25,3-39
LB memoria IgM (IgM+CD27+)	32,26	1,6-11,3
LB post-switched (IgD-IgM-)	10,12	ND
LB transicional	18,47	2,3-3,95
Células plasmáticas	0,85	ND

LB: linfocitos B; ND: No determinado

Además de la medicación inmunosupresora que consistió en dosis variables de prednisona 5, 10 y 20 mg/día; colchicina (0,5 mg): 1 tableta/día o azatioprina (50 mg): 1 tableta/día, según la fase de agudización o remisión de la enfermedad. Recibió tratamiento con factor de transferencia, un bulbo (1U) subcutáneo semanal, por 8 semanas, frecuencia que se espació a cada 15 días, como se mantiene actualmente ya que durante este período se ha logrado una remisión de las lesiones sépticas severas con evolución favorable, no exento de exacerbaciones de la enfermedad. Con dosis inferiores se mantienen las úlceras orales y genitales infectadas.

## Discusión

El predominio del sexo difiere en distintas investigaciones. *Yazici*<sup>(4)</sup> relata que ambos sexos se afectan por igual. *Alfonso*<sup>(1)</sup> describe que en EE.UU., Japón y Corea es más frecuente en el sexo femenino, mientras que en la región del Mediterráneo oriental alcanza su mayor incidencia en el masculino.

El color de la piel blanca evidencia predominio, a pesar de que en Cuba existe gran mestizaje, sin embargo *Ndiaye*<sup>(5)</sup> expone en su casuística realizada en adultos nigerianos que esta dolencia no es infrecuente en la población negra.

En relación con los APP y APF, resalta la presencia en ambos de enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico como son asma, tiroiditis, esclerodermia así como EB y diabetes.<sup>(4)</sup> Estos antecedentes, en el paciente en estudio están en correspondencia con lo reportado en la literatura.

El paciente presentó las manifestaciones clínicas más comunes de la enfermedad: úlceras aftosas orales y genitales, afecciones de la piel, que satisfacen los criterios diagnósticos del grupo internacional de estudio de la EB y del consenso internacional de 2013.<sup>(6)</sup>

*Solis*,<sup>(7)</sup> en su reporte señala que el 100 % de los pacientes presentan cifras elevadas de PCR y velocidad de sedimentación globular. El 75 % de los casos evidencia leucopenia, en el 50 % de los pacientes se encuentran con anemia, aunque no existen alteraciones de laboratorio típicas de la EB. En este paciente la PCR y el hemograma exhibieron valores normales.

Dentro de los parámetros del leucograma, los neutrófilos se han involucrado en la patogénesis de los efectos sistémicos y mucocutáneos, situación que explicaría la mejoría que presentan los pacientes al recibir tratamiento con colchicina, medicamento que disminuye su migración.<sup>(4,8)</sup>

Los niveles totales de complemento se encontraron incrementados en las paredes de los vasos de pacientes con EB, principalmente C3 y C9.<sup>(4,8)</sup> El paciente presentó un valor de C4 en el límite inferior de la normalidad, lo que indica el comportamiento variable de los mecanismos inmunológicos, los cuales desempeñan un papel importante en la etiopatogenia de la EB.

En una investigación realizada por *Gómez* y otros, los estudios inmunológicos ANA, ANCA, anti ADN de doble cadena, FR, resultaron negativos,<sup>(4)</sup> parámetros que concuerdan con este estudio.

En general no existen estudios concluyentes acerca de la función de la inmunidad celular en la enfermedad, algunos reportan una reducción del número total de linfocitos T y del índice CD4/CD8.<sup>(9)</sup>

El total de células T de sangre periférica (SP) CD3 se encontró bajo, aunque la población de CD4+ se encontró elevada. El antígeno CD8 marcador de linfocitos T supresores aumentó en la EB. Su incremento junto con el receptor soluble de tromboflebitis puede sugerir un mecanismo autoinmune de la vasculitis en este síndrome.<sup>(9)</sup>

En pacientes con uveítis, los linfocitos TCD8<sup>bright</sup>CD56+ se caracterizan por fenotipos citotóxicos efectores con receptores funcionales NK y actúan como fuertes efectores citotóxicos mediante las vías dependientes de Fas-ligando y perforina.<sup>(10)</sup> En el presente estudio los linfocitos CD8 efectores (CD27-CD45RA+) estuvieron dentro de valores

normales, sin embargo los TCD3+CD8+ estuvieron por encima de valores de referencia para la edad.

En la enfermedad de Behcet se observa activación de las células T, tanto en los tejidos como en la SP. El perfil de citocinas predominante es Th1, con aumento de interleucina 2 (IL-2) e interferón  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) en relación con enfermedad activa. La IL12, que conduce a la activación Th1 de los linfocitos T vírgenes, también está elevada tanto en la sangre como en los tejidos.<sup>(11)</sup> En este estudio los linfocitos TCD4 vírgenes y TCD3+CD4+ globales resultaron ligeramente elevados y los TCD8 vírgenes disminuidos.

Por su parte, los linfocitos BCD5+ son células que se originan en el omento o epiplón. Son las primeras células B en aparecer en el feto y son responsables de la producción de los llamados “anticuerpos naturales.” Dentro de las células B1 se distinguen dos subpoblaciones: la de los linfocitos B1a que expresan el marcador pan-T, CD5, y aquella que no lo expresa correspondiente a los linfocitos B1b. Estos anticuerpos cumplen un papel fisiológico, ya que están implicados en la remoción de células envejecidas y apoptóticas y en mecanismos de inmunomodulación. También tienen un papel protector contra las infecciones.<sup>(12)</sup>

La primera observación que se efectuó sobre las células BCD5+ en la patología humana, estuvo relacionada con el número y función alterada que muestran estas células en ciertas enfermedades autoinmunes (EA) no órgano específicas, como artritis reumatoidea, lupus, y síndrome de Sjögren. Estas enfermedades se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos que tienen una función importante en el daño tisular. Se cree que la susceptibilidad al desarrollo de EA podría resultar de una regulación negativa disminuida de las células B1. Las células B1 tienen una conducta similar a la de las células B anérgicas, no responden a la estimulación vía receptor de células B. Se ha demostrado que las células B anérgicas expresan bajos niveles de CD5 y esta baja expresión de CD5 ayuda a mantener las características de no respuesta.<sup>(13)</sup>

Otros investigadores muestran un número anormal de linfocitos B.<sup>(9)</sup> Aunque no hay cambios en la cantidad de células B se sugiere que hay un aumento en su función que puede estar relacionada con un estímulo débil por un antígeno externo desconocido.<sup>(14)</sup> El número total de linfocitos B es normal en este paciente, sin embargo expresan niveles aumentados de marcadores de actividad como CD45RO. La función de los linfocitos B, sobre todo los subtipos linfocito B activado CD80+ y memoria CD45RO+ en la EB está

definido por la aumentada secreción por parte de este grupo celular de Igs de manera espontánea, a pesar de la reducida estimulación por mitógenos.<sup>(15)</sup> Las restantes subpoblaciones de linfocitos B (tabla 2), mostraron valores variables, por encima y por debajo de los normales, expresión del desbalance inmunológico de esta población celular que se presenta en la enfermedad.

Las células NK aumentan en la SP en pacientes con enfermedad activa. Sin embargo, la actividad citotóxica natural puede ser relativamente baja, lo que sugiere la falta de un factor que active las células NK, como el IFN. La actividad disminuida de las NK puede correlacionarse con niveles aumentados de prostaglandina E2 (PGE2). Se sabe que la PGE2 deprime la actividad de las NK.<sup>(14)</sup> El paciente que nos ocupa mostró valores de células NK normales.

En este paciente se obtuvo una mejoría clínica evidente con factor de transferencia en relación con la gravedad de las infecciones razón que se considera el principal aporte del estudio. Es un producto biológico obtenido de leucocitos humanos, que provoca acciones importantes en el sistema inmune, entre ellas: transferencia de hipersensibilidad retardada, estimulación de la producción del factor inhibitorio de la migración de leucocitos y macrófagos, estimulación de la transformación blástica de linfocitos por fitohemaglutina y la citotoxicidad mediada por anticuerpos de la actividad NK.<sup>(16)</sup>

La valoración interdisciplinaria del paciente con Reumatología, Inmunología y otras especialidades tuvo gran importancia para obtener mejores criterios y una visión integral de la fisiopatología de la enfermedad lo que facilitó una mejor atención médica. Se concluye que el tratamiento para la enfermedad de Behcet debe ser individualizado. Se debe tener en cuenta la gravedad del órgano afectado y el índice de recurrencias. Se requiere de un grupo interdisciplinario para llegar al adecuado control de la enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. Alfonso Valdés ME. Síndrome de Behcet. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 [acceso 22/04/2022];32(3):301-15. Disponible en: <http://www.rehematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/425>

2. Nguyen A, Upadhyaya SM, Javaid MA, Moiz A, Haseeb S, Javed N, *et al.* Behcet's Disease: An In-Depth Review about Pathogenesis, Gastrointestinal Manifestations, and Management. *Inflamm Intest Dis.* 2021;6:175-185 DOI: <https://doi.org/10.1159/000520696>
3. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2020: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127(5):3-10. PMID: 33331271.
4. Yazici H, Yurdakul S, Hamuyudan V. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:18-22. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002281-200101000-00004>
5. Ndiaye M, Sow AS, Valiollah A, Diallo M, Diop A, Alaoui R, *et al.* Behçet's disease in black skin. A retrospective study of 50 cases in Dakar. *J Dermatol Case Rep.* 2015;9(4):98-102. DOI: <https://doi.org/10.3315/jdcr.000520696>
6. Alfonso Valdés ME, Casado Hernández I, Díaz Domínguez G, Marsán Suárez V, Macías Abraham C. Estudio inmunológico en paciente con síndrome de Behcet: reporte de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2021 [acceso 22/12/2022];37(4):e1461. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-0289202100040001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289202100040001&lng=es).
7. Solís CU, Poalasin NL, Quintero ChG, Muñoz BM, Lay WM, Solís CE. Características clínico epidemiológicas de la enfermedad de Behçet. *Rev Cubana Reumatol.* 2016 [acceso 22/06/2022];18(1):3-10. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962016000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962016000100002&lng=es).
8. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cut off value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behcet disease. *Clin Exper Dermatol.* 2021;46:286-91. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.14432>
9. Gheita TA, Sakr BR, Rabea RE, ElHamid SM. Value of hematological indices versus VEGF as biomarkers of activity in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2019;38:2201-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04513-5>
10. Hysa E, Cutolo CA, Gotelli E, Pacini G, Schenone C, Kreps EO, *et al.* Immunopathophysiology and clinical impact of uveitis in inflammatory rheumatic diseases: An update. *Eur J Clin Invest.* 2021;51:e13572. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13572>

11. Rodríguez CJ, Nucera V, Masala I, Atzeni F. Behçet disease: From pathogenesis to novel therapeutic options, *Pharmacol Res.* 2021;167:105593. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105593>
12. Leopoldo Santos AL. Diversidad fenotípica y funcional de los linfocitos B. *Rev Alergia Méx.* 2015;62:302-311.
13. Merino MC, Gruppi A. Origen y desarrollo de linfocitos B1: Una población celular involucrada en defensa y autoinmunidad. *Medicina.* 2006 [acceso 22/08/2022];66:165-72. Disponible en: [http://scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802006000200016&lng=es](http://scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802006000200016&lng=es).
14. Tezcan D, Kazım KM, Gülcemal S, Hakbilen S, Akdağ T, Yılmaz S. Evaluation of diagnostic performance of haematological parameters in Behçet's disease. *Int J ClinPract.* 2021;00:e14638. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14638>
15. Mera FR, Cañarte AJ, Anzules GJ, MoreiraVR, Soasty R, Loor VKE. Síndrome de Behcet, revisión de la literatura. 2018;2(3):616-32. DOI: <https://doi.org/10.33262/cienciadigital.v2i3.179>
16. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Formulario Nacional de Medicamentos. 4ª ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

Yenisey Triana Marrero: *revisión de la literatura científica, diseño y conceptualización de la presentación del caso, ejecución de técnicas de laboratorio, análisis e interpretación de resultados y escritura del manuscrito. Aprobación de la versión para publicar.*

Vianed Marsán Suárez: *colaboró en la conceptualización del estudio y revisión crítica del manuscrito. Aprobación de la versión para publicar.*

Imilla Casado Hernández: *colaboró en la ejecución de técnicas de laboratorio, análisis e interpretación de resultados. Aprobación de la versión para publicar.*

Yaneisy Duarte Pérez: *colaboró en la revisión de la bibliografía y en el desarrollo de las técnicas de laboratorio. Aprobación de la versión para publicar.*

Elizabeth Hernández Ramos: *colaboró en la ejecución de técnicas de laboratorio, análisis e interpretación de resultados. Aprobación de la versión para publicar.*

Orlando Salvador Paneque Landrove: *colaboró en la revisión de la bibliografía y el aporte de datos clínicos. Aprobación de la versión para publicar.*