

Enfermedades alérgicas en pacientes con errores innatos de la inmunidad

Lidia Cecilia Pérez Acevedo¹ <https://orcid.org/0000-0002-9477-399X>
Bárbara de la Caridad Addine Ramírez² <https://orcid.org/0000-0002-4203-83878>
Maricarmen González Costa³ <https://orcid.org/0000-0002-4202-5412>
Dayana Alberteris Sánchez⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4193-1384>
Héctor José Pérez Hernández⁵. <http://orcid.org/0000-0002-8880-1958>
Reynel Marrón González⁶ <https://orcid.org/0000-0003-4840-5536>

¹ Facultad de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón", La Habana, Cuba, correo: operaciones3.dtgr@nauta.cu

² Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Cuba, correo: addine@infomed.sld.cu

³ Hospital Provincial Pediátrico Docente General Milanés, Bayamo, Cuba, correo: carmenmari@infomed.sld.cu

⁴ Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Cuba, correo: dalberteriss@gmail.com

⁵ Hospital Provincial Saturnino Lora, Santiago de Cuba, Cuba, correo: hectorinmunologia@gmail.com

⁶ Centro Médico Ambulatorio adjunto al Hospital Provincial Universitario "Carlos Manuel de Céspedes", Bayamo, Cuba, correo: addine@infomed.sld.cu

Autor para presentación: Lidia Cecilia Pérez Acevedo, correo: operaciones3.dtgr@nauta.cu

Introducción: los pacientes con errores innatos de la inmunidad (EII) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos de base genética que afectan el funcionamiento adecuado del sistema inmune. Su presentación clínica es altamente variable e incluye una serie de manifestaciones alérgicas relevantes para realizar un diagnóstico oportuno de los EII.

Objetivo: describir el comportamiento de las enfermedades alérgicas en la población de pacientes con errores innatos de la inmunidad de la provincia Granma.

Método: se realizó una investigación observacional descriptiva, retrospectiva en un universo de 46 pacientes con errores innatos de la inmunidad atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología entre septiembre de 2012 y diciembre de 2022. Los datos fueron recolectados a través del interrogatorio a padres y pacientes y del estudio de fuentes secundarias; la información fue procesada empleando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v. 25.0.

Resultados: el 67.39 % de los pacientes presentó al menos una enfermedad alérgica. Los pacientes con diagnóstico de déficit selectivo de IgA representaron el 54.83 % del total de pacientes alérgicos. La menor proporción de manifestaciones alérgicas se observó en la Inmunodeficiencia Variable Común (20 % de los casos) y la enfermedad alérgica más frecuentemente reportada fue la rinitis, en el 80.64 % de los casos alérgicos.

Conclusiones: Las enfermedades alérgicas presentan una alta prevalencia en la población de pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad en Granma y su comportamiento variable evidencia el carácter multifactorial de las alergias.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria; errores innatos de la inmunidad; atopia; alergia; desórdenes atópicos primarios.

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII), también conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP), constituyen un grupo heterogéneo de trastornos de base genética que afectan el funcionamiento adecuado del sistema inmune.

Los EII pueden presentarse desde la primera infancia hasta la edad adulta y sus características clínicas son muy variables e incluyen mayor susceptibilidad a infecciones, proliferación linfoide, asociación con enfermedades autoinmunes y alérgicas, entre otras manifestaciones en combinaciones diversas.¹ Los pacientes pueden permanecer asintomáticos, presentar síntomas leves o desarrollar cuadros graves que conduzcan a su fallecimiento.

La notable variabilidad clínica, junto al alto costo del diagnóstico de las IDP, convierte su identificación en una tarea desafiante, particularmente en un grupo de pacientes que pueden presentarse inicialmente con trastornos alérgicos, en lugar de la típica predisposición a infecciones, lo que puede llevar a retrasos en el diagnóstico de EII.

El amplio espectro de características clínicas e inmunológicas asociadas con el EII individual con fenotipo atópico dificulta la definición de una clasificación universal. De acuerdo con las características clínicas y de laboratorio predominantes, se pueden clasificar generalmente en seis fenotipos diferentes: [1] síndromes de hiper-IgE (HIES); [2] síndrome de Omenn (OS); [3] Síndrome de Wiskott -Aldrich (WAS) y condiciones similares a WAS; [4] Desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, condiciones ligadas al cromosoma X (IPEX) y similares a IPEX; [5] CBM: patologías debidas a mutaciones en los genes que codifican las proteínas del dominio de reclutamiento de caspasa (CARD): CLL de células B/linfoma 10 (BCL10), MALT1 paracaspasa (MALT1), conocidas en conjunto como complejos CBM; [6] una miscelánea de otras EII que se presentan con manifestación alérgica.²

Particularmente, en inmunodeficiencias por deficiencias de anticuerpos, se han reportado tasas más altas de atopia en comparación con la población general.³ Por lo tanto, la presencia de atopia en asociación con otros signos de alarma de EII debería aumentar la sospecha clínica de una IDP subyacente.

El diagnóstico oportuno de los errores innatos de la inmunidad requiere un alto índice de sospecha, sustentado en el conocimiento de las diversas manifestaciones y formas de presentación de estas enfermedades. El reconocimiento de EII en el contexto de un fenotipo alérgico es crucial para asegurar un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado dirigido a modular los mecanismos fisiopatológicos y mejorar los síntomas clínicos. El presente trabajo tiene como objetivo describir el comportamiento de las enfermedades alérgicas en la población de pacientes con errores innatos de la inmunidad de la provincia Granma.

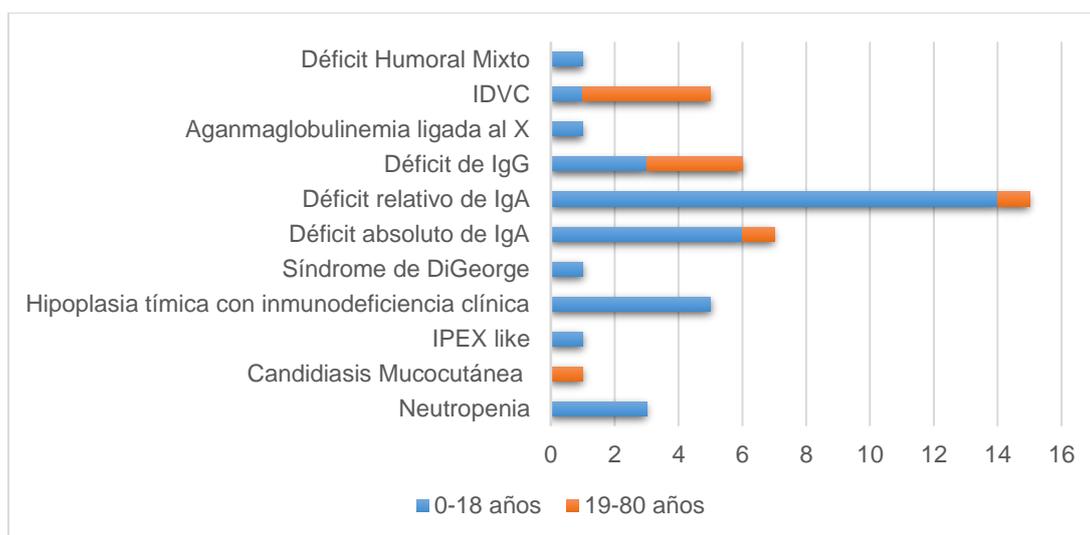
MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo con el objetivo de describir el comportamiento de las enfermedades alérgicas en pacientes con errores innatos de la inmunidad (EII) de la provincia Granma, atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología entre septiembre de 2012 y diciembre de 2022. El universo estuvo constituido por 46 pacientes; se realizó la caracterización demográfica de la población, y se evaluaron variables como EII diagnosticada, edad y enfermedad alérgica. Los datos fueron recolectados a través del interrogatorio a padres y pacientes y de fuentes secundarias (Historia Clínica); para el análisis de la información se empleó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v. 25.0.

RESULTADOS

En la provincia Granma están registrados 46 pacientes con EII, de los cuales el 78,26% (36) son menores de 18 años.

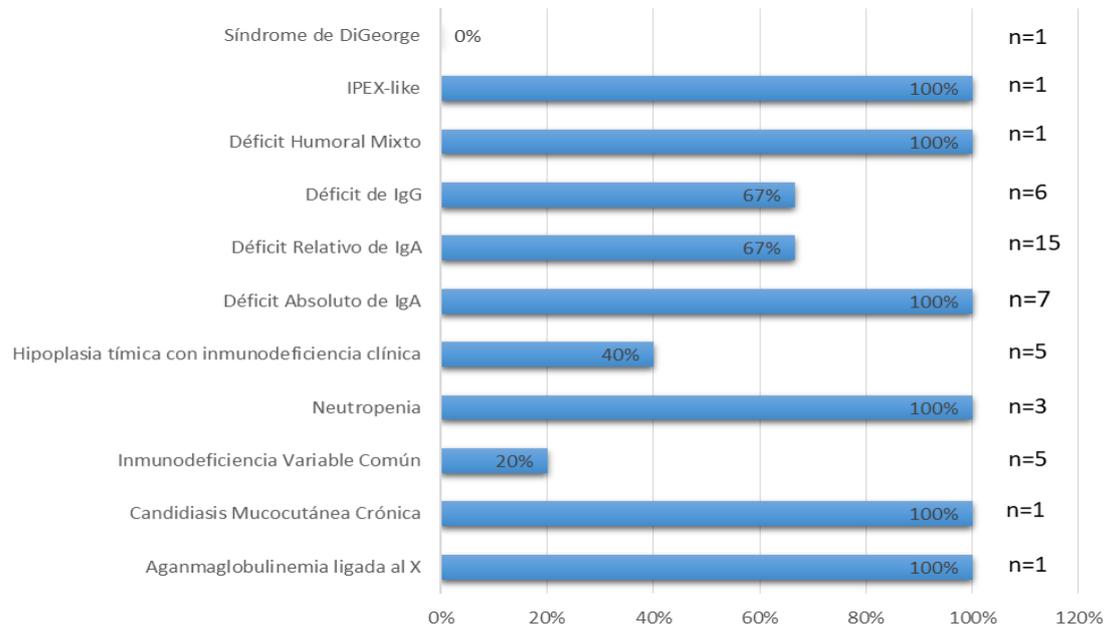
Gráfico 1. Pacientes con diagnóstico de EII por grupo de edad



Las deficiencias predominantemente de anticuerpos representaron el 76.08% de todos los errores innatos de la inmunidad. El error innato de la inmunidad más frecuente fue el déficit selectivo de IgA, que globalmente representó el 47.82% de todos los casos; predominó el déficit relativo de IgA, con 15 pacientes, como se observa en el gráfico 1.

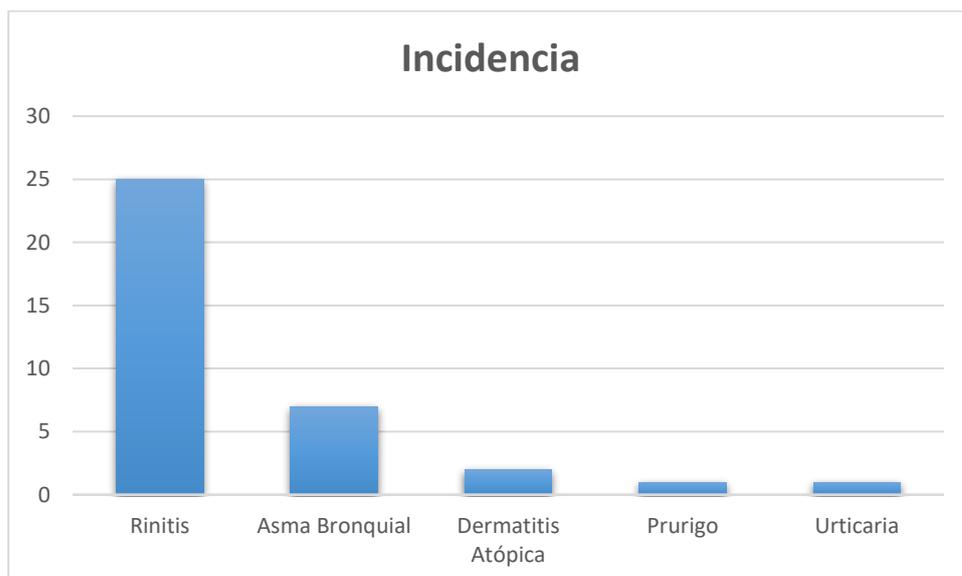
El 67.39 % de los pacientes presentó como comorbilidad al menos una enfermedad alérgica. Los pacientes con diagnóstico de déficit selectivo de IgA representaron el 54.83 % del total de pacientes con manifestaciones alérgicas, a predominio del déficit relativo de este isotipo de inmunoglobulina, con 10 casos.

Gráfico 2. Distribución de pacientes alérgicos según tipo de EII



La incidencia de enfermedades alérgicas por tipo de EII fue del 100 % en 6 de las 11 enfermedades registradas. La menor proporción de alérgicos se observó en la Inmunodeficiencia Variable Común (20 % de los casos), como se muestra en el gráfico 2.

Gráfico 3. Enfermedad alérgica en pacientes con EII



Como se observa en el gráfico 3, la enfermedad alérgica más frecuentemente reportada fue la rinitis, en el 80.64 % de los casos alérgicos (25), seguida por el Asma Bronquial en el 25.80 % de los pacientes. Estas enfermedades se presentaron combinadas en el 12.90 % de los casos. El resto de las enfermedades alérgicas estudiadas solo se reportaron en casos aislados.

DISCUSIÓN

La caracterización demográfica de la muestra evidencia un predominio de errores congénitos de la inmunidad en la edad pediátrica, resultado esperado considerando la aparición temprana y la gravedad de un numeroso grupo de errores congénitos de la inmunidad. Según un estudio italiano, la Inmunodeficiencia Variable Común (IDVC) es el único EII de aparición y diagnóstico más frecuente en adultos que en niños,⁴ lo que concuerda con la población estudiada.

La inmunodeficiencia más frecuente de la serie fue la deficiencia de IgA, que es también la IDP más diagnosticada en Cuba (32% del total de casos),⁵ y en el continente americano, ocupando el segundo lugar en frecuencia en Asia y Europa.⁶

Aunque las EII se han asociado tradicionalmente con la susceptibilidad a la infección, la presencia de desregulación inmune ocurre con frecuencia en estas condiciones, con inflamación alérgica descrita en varios EII clásicos.⁷ El término trastorno atópico primario (PAD) fue acuñado por Lyons y Milner en 2018 como una subcategoría de EII. Los PADs fueron definidos como trastornos monogénicos hereditarios que se presentan con respuestas efectoras alérgicas patogénicas.⁸

Los mecanismos subyacentes a la relación entre atopia e inmunodeficiencia se conocen mejor gracias al descubrimiento y caracterización de variantes genéticas, que a menudo muestran “una nueva cara de viejos trastornos”. Varios estudios indicaron los mecanismos potenciales que conducen a desregulación inmune, que incluyen la falla de la tolerancia tímica central, un desequilibrio entre la función de las células T efectoras y reguladoras, una falla en la producción de interferón-gamma contrarregulador (IFN- γ), alteración producción de citocinas y posibles diferencias en la colonización microbiana y los patrones de infección.⁹

No obstante, la información referente a la aparición de alergias en pacientes con IDP es limitada y contradictoria. Las publicaciones de los registros nacionales de inmunodeficiencias generalmente incluyen las alergias dentro del grupo de las manifestaciones asociadas a disregulación inmune,^{4,10,11} de ahí que sea difícil hacer comparaciones directas.

Una investigación similar a la presente fue realizada en Pakistán por Ghaini y colaboradores, e incluyó 313 pacientes con diagnóstico de EII; la misma arrojó que el 16.3 % de los casos tenían alguna manifestación alérgica,¹² resultado notablemente inferior al del presente estudio donde la proporción de pacientes alérgicos superó el 60 %.

Khan y Williams identificaron en una serie de EII niveles elevados de IgE, lo cual se asocia, entre otras manifestaciones, con la aparición de enfermedades alérgicas.¹³

Un estudio reciente de la Red de Inmunodeficiencia de los EE. UU. (USIDNET) encontró que la prevalencia general de alergia alimentaria y dermatitis atópica en pacientes con EII es más baja que en la población general. Sin embargo, se encontró que ciertos EII tenían una tasa más alta de pacientes con alergia alimentaria, específicamente la deficiencia del ligando CD40, la hipogammaglobulinemia primaria, el síndrome de hiper IgE, las inmunodeficiencias combinadas (CID) y el déficit selectivo de IgA (SIgAD). De manera similar, hubo ciertos EII que presentaron tasas más altas de dermatitis atópica que la población general, específicamente la deficiencia del modulador esencial del factor nuclear kB, el síndrome de Wiskott -Aldrich (WAS), las CID, el déficit selectivo de IgM y pacientes con pérdida de función de STAT-3.¹⁴

Ghaini y colaboradores encontraron que el 74.5 % de los casos con enfermedad alérgica tenían diagnóstico de Inmunodeficiencia combinada severa; el déficit selectivo de IgA solo aportó el 1,2 % de los pacientes alérgicos.¹² En la presente serie, más de la mitad de los pacientes alérgicos presentaban déficit selectivo, relativo o absoluto, de IgA. Estas discrepancias se justifican, entre otras causas, por las diferencias en la composición de la muestra, con una baja representación de Inmunodeficiencias combinadas severas y una alta incidencia de déficits predominantemente de anticuerpos en los pacientes estudiados en Granma, en comparación con el estudio iraní.

Por otra parte, la SIgAD también se asocia con frecuencia a la alergia ya diversas manifestaciones atópicas, como la rinoconjuntivitis alérgica, el asma, la alergia alimentaria y la dermatitis atópica (DA). En algunos casos, la alergia es el primer síntoma o la única manifestación de la enfermedad y hasta un 25% de los pacientes pueden ser diagnosticados durante un estudio alergológico. Algunos autores plantearon la hipótesis de que las enfermedades alérgicas son

más frecuentes en pacientes diagnosticados de SIgAD que en la población general. Sin embargo, todavía existe controversia sobre la verdadera prevalencia de alergia en pacientes con SIgAD, que puede variar según la población de estudio del 13 % al 84 %.¹⁵

Los pacientes con IDVC mostraron menor asociación con enfermedades alérgicas, aunque en proporción mayor al estudio iraní antes mencionado (20 % vs. 6.4 %). Una revisión retrospectiva de pacientes con inmunodeficiencia variable común reveló que 60 de 160 de los casos (37,5 %) tenían un diagnóstico de asma, con un medicamento de control prescrito. Se informaron síntomas compatibles con rinitis en 89/160 (55,5%). La enfermedad alérgica mediada por IgE se demostró en solo el 11 % de los pacientes con IDVC y rinitis, y solo en el 10 % de los pacientes con IDVC y asma, aunque las pruebas de alergia específicas fueron limitadas.¹⁶ Se teoriza que algunos pacientes con CVID y SCID típicos, debido a la ausencia de efectores alérgicos como IgE y células T-helper 2, nunca podrían tener una alergia significativa, lo cual podría explicar la variabilidad de los reportes, considerando la variedad de defectos monogénicos que conforman el fenotipo de la IDVC.¹⁷

Los estudios sobre la prevalencia de las diferentes enfermedades alérgicas en los EII también han arrojado resultados muy diversos. En la presente investigación, la rinitis alérgica mostró una clara predominancia sobre el resto de las manifestaciones alérgicas. Ghaini y colaboradores señalan la alergia alimenticia (10.2 %) como la alergia más frecuente, seguida de la dermatitis atópica.¹²

Otro informe iraní encontró 9 de 41 de pacientes (20 %) con hipogammaglobulinemia y asma, 10/41 (22 %) con rinitis y 4/41 (9 %) con dermatitis atópica mientras que en otro informe, la dermatitis atópica estaba presente en el 52% de los pacientes con SIgAD. La dermatitis atópica se encontró en solo el 2,3% de los pacientes brasileños con SIgAD, mientras que en un informe sueco, el eccema informado por los padres no se asoció con SIgAD. Un informe de Kuwait sobre las manifestaciones cutáneas en las IDP encontró que el 19 % de los pacientes con IDP tienen dermatitis atópica. Un estudio de Polonia informó una alta tasa de alergia alimentaria (74 %) en sus pacientes pediátricos con hipogammaglobulinemia, pero los síntomas

informados de alergia alimentaria fueron más amplios de lo normal, incluidos eccema, reflujo, calambres abdominales y diarrea.¹⁸

Un estudio de cohorte de un solo centro de pacientes con ADA-SCID de inicio temprano mostró que la atopia estaba presente en 10/18 (56%) de los pacientes. Las manifestaciones atópicas más frecuentes fueron la rinitis alérgica (50 %) y el asma (22,2 %), seguidas de la alergia alimentaria (11,1 %), la dermatitis atópica leve (11,1 %) y la urticaria (11,1 %).¹⁹

En un estudio realizado por Cinicola y colaboradores en 67 adolescentes con déficit selectivo de IgA, se encontró una prevalencia de alergia en el 34 % de los casos, a predominio de la rinitis alérgica (74 %), seguida por el Asma Bronquial y la dermatitis atópica (30 % cada una).¹⁵

Las múltiples discrepancias entre los reportes evidencian el carácter multifactorial de las enfermedades alérgicas; factores ambientales e individuales contribuyen a la heterogeneidad de la presentación clínica, incluso en individuos con el mismo defecto genético, lo que resulta en una penetrancia variable. Además, las manifestaciones atópicas varían a lo largo de la vida del paciente, y nuevos síntomas y signos emergen a medida que el individuo envejece (marcha atópica). En los casos estudiados, el 12.90 % de los pacientes presentaban 2 enfermedades alérgicas combinadas, predominando la dupla de Asma Bronquial y Rinitis alérgica. Ghaini et al. observaron una frecuencia mayor, 19.6 %, y la combinación de dermatitis atópica y alergia a alimentos fue la más común.¹² Por su parte, Cinicola y colaboradores reportaron que más de un tercio de los casos con déficit selectivo de IgA presentaron dos enfermedades alérgicas simultáneas.¹⁵

En medio de esta alta variabilidad clínica, los EII podrían no ser reconocidos debido a las características clínicas predominantes de la atopia, y el subdiagnóstico de estos casos traería consigo un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Es especialmente importante considerar un EII en casos graves de enfermedades atópicas con signos concurrentes de autoinmunidad e infecciones recurrentes, curso clínico inusual y falta de respuesta a las estrategias de tratamiento clásicas. La integración de conocimientos y acciones entre alergólogos e inmunólogos es vital para garantizar el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de estos pacientes.

CONCLUSIONES

Las enfermedades alérgicas presentan una alta prevalencia en la población de pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad en Granma y su comportamiento variable evidencia el carácter multifactorial de las alergias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [en línea]. 2022 Oct [citado 12 Dic 2022];42(7):[35 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748970/>
2. Castagnoli R, Lougaris V, Giardino G, Volpi S, Leonardi L, La Torre F, Federici S, Corrente S, Cinicola BL, Soresina A, Cancrini C, Marseglia GL, Cardinale F; Immunology Task Force of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ J* [en línea]. 2021 Feb 22 [citado 22 Ene 2023];14(2):100513. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717395/>
3. Özcan C, Metin A, Erkoçoğlu M, Kocabaş CN. Allergic diseases in children with primary immunodeficiencies. *Turk J Pediatr* [en línea]. 2014 Jan-Feb [citado 28 Ene 2023];56(1): [7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827946/>
4. Lougaris V, Pession A, Baronio M, Soresina A, Rondelli R, Gazzurelli L et al. The Italian Registry for Primary Immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet): Twenty Years of Experience (1999-2019). *J Clin Immunol* [en línea]. 2020 Oct [citado 11 Ene 2023]; 40(7):[12 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32803625/>
5. Macías C. Una mirada al diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [en línea]. 2020 [accesado 22 Ene 2023]; 35(4):[5 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1178>
6. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* [en línea]. 2020 Jul [citado 10 Ene 2023]; 16(7):[15 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720819/>

7. Vaseghi-Shanjani M, Smith KL, Sara RJ, Modi BP, Branch A, Sharma M, Lu HY, James EL, Hildebrand KJ, Biggs CM, Turvey SE. Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol* [en línea]. 2021 Nov [citado 10 Ene 2023];148(5):1130-1139. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428518/>
8. Milner JD. Primary Atopic Disorders. *Annu Rev Immunol* [en línea]. 2020 Apr 26 [citado 10 Ene 2023];38:785-808. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32126183/>
9. Pieniawska-Śmiech K, Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Jutel M. Diagnostic Challenges in Patients with Inborn Errors of Immunity with Different Manifestations of Immune Dysregulation. *J Clin Med* [en línea]. 2022 Jul 20 [citado 28 Ene 2023];11(14):4220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35887984/>
10. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Longhurst HJ, Slatter M et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol* [en línea]. 2018 Jun [citado 22 Ene 2023];192(3):[7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878323/>
11. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, Ehl SR, Heeg M, Maccari ME et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012-2017). *Front Immunol* [en línea]. 2019 Jul 19 [citado 16 Ene 2023];10(1272): [25 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659583/>
12. Ghaini M, Jamee M, Mahdavian SA, Mesdaghi M, Eskandarzadeh S, Rae W et al. The Prevalence of Atopic Manifestations in 313 Iranian Patients with Inborn Errors of Immunity. *Int Arch Allergy Immunol* [en línea]. 2021 [citado 29 Ene 2023];182(11):[5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058734/>
13. Khan YW, Williams KW. Inborn errors of immunity associated with elevated immunoglobulin E. *Ann Allergy Asthma Immunol* [en línea]. 2022 Nov [citado 28 Ene 2023];129(5):[10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35872242/>
14. Tuano KS, Orange JS, Sullivan K, Cunningham-Rundles C, Bonilla FA, Davis CM. Food allergy in patients with primary immunodeficiency diseases: prevalence within the US Immunodeficiency Network

- (USIDNET). J Allergy Clin Immunol [en línea]. 2015 Jan [citado 28 Ene 2023];135(1):273-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441296/>
15. Cinicola BL, Brindisi G, Capponi M, Gori A, Loffredo L, De Castro G et al. The Allergic Phenotype of Children and Adolescents with Selective IgA Deficiency: A Longitudinal Monocentric Study. J Clin Med [en línea]. 2022 Sep 27 [citado 28 Ene 2023];11(19):5705. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36233573/>
16. Bjelac JA, Blanch MB, Fernandez J. Allergic disease in patients with common variable immunodeficiency at a tertiary care referral center. Ann Allergy Asthma Immunol [en línea]. 2018 Jan [citado 30 Ene 2023];120(1):[3 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273136/>
17. Agondi RC, Barros MT, Kokron CM, Cohon A, Oliveira AK, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Can patients with common variable immunodeficiency have allergic rhinitis? Am J Rhinol Allergy [en línea]. 2013 Mar-Apr [citado 29 Ene 2023];27(2):[5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562193/>
18. Sokol K, Milner JD. The overlap between allergy and immunodeficiency. Curr Opin Pediatr [en línea]. 2018 Dec [citado 30 Ene 2023];30(6):[7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407976/>
19. Lawrence MG, Barber JS, Sokolic RA, Garabedian EK, Desai AN, O'Brien M, Jones N, Bali P, Hershfield MS, Stone KD, Candotti F, Milner JD. Elevated IgE and atopy in patients treated for early-onset ADA-SCID. J Allergy Clin Immunol [en línea]. 2013 Dec [citado 28 Ene 2023];132(6):[3 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23895897/>