

Hiperplasia linfoide de intestino delgado en escolar inmunodeprimido

Lymphoid hyperplasia of small intestine in immune-depressed student

Dra. Ana Danelis Reyes Escobar ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1724-535x>

Dra. Bárbara Maitee Carmenates Álvarez ¹ <https://orcid.org/0000-0002-7707-6158>

Dra. Yamilka Joamis Peña Borroto ² <https://orcid.org/0000-0001-8499-5436>

Dr. Yosvany Rojas Peláez ³ <https://orcid.org/0000-0003-2378-6811>

Dr. Yon Luis Trujillo Pérez ⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0415-3907>

Dra. Yolanda Elena Álvarez Paliza ⁵ <https://orcid.org/0000-0001-6122-3329>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Servicio de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Servicio de Imagenología. Camagüey, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Policlínico Docente José Martí Pérez. Servicio de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Universitario Amalia Simoni. Servicio de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Policlínico Docente José Martí Pérez. Servicio de Pediatría. Camagüey, Cuba.

*Autor por correspondencia (email): anadanielis.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: la afección intestinal es signo clave del cuadro de inmunodeficiencia. Suele presentarse un desorden de malabsorción y diarrea, con hiperplasia nodular linfoide intestinal. La importancia del estudio de esta enfermedad radica en que debe ser detectada en etapas precoces pues estos pacientes son más susceptibles a presentar neoplasias de intestino delgado.

Objetivo: presentar el caso de un escolar con diarreas crónicas, desnutrición proteico energética e inmunodeficiencia como manifestaciones de hiperplasia nodular linfoide de intestino delgado.

Presentación del caso: paciente de nueve años, masculino, con historia de diarreas crónicas y desnutrición. Por esta sintomatología es remitido a consulta de Gastroenterología.

Conclusiones: se debe sospechar la hiperplasia nodular linfoide de intestino delgado en pacientes pediátricos con síndrome de malabsorción intestinal. Se observó mejoría clínica de las manifestaciones digestivas, del estado de inmunidad y recuperación nutricional.

DeCS: HIPERPLASIA/fisiopatología; INTESTINO DELGADO/fisiopatología; TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS; SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Background: the intestinal affection is key sign of the immunodeficiency. It usually presents a mal-absorption disorder and diarrhea, with intestinal lymphoid nodular hyperplasia. The importance of the study of this entity resides in that it should be detected in precocious stages because these patients are more susceptible to present neoplasias of small bowel.

Objective: to present the case of a student with chronic diarrheas, energy protein malnutrition and immunodeficiency like manifestations of nodular lymphoid hyperplasia of small intestine.

Case report: patient of nine years, masculine, with history of chronic diarrheas and malnutrition. For these clinical symptoms he is remitted to Gastroenterology consultation.

Conclusions: the nodular lymphoid hyperplasia of small bowel should be suspected in pediatric patients with syndrome of intestinal mal-absorption. Clinical improvement of the digestive manifestations, of the state of immunity, and nutritional recovery was observed.

DeCS: HYPERPLASIA/physiopathology; INTESTINE, SMALL/physiopathology; LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS; MALABSORPTION SYNDROMES; CASE REPORTS.

Recibido: 15/03/2019

Aprobado: 13/06/2019

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia nodular linfoide (HNL) es una rara condición linfoproliferativa no patognomónica de ninguna enfermedad; ha sido descrita con mayor frecuencia en los niños (sobre todo menores de diez años de edad). La localización más frecuente es el intestino delgado. Aunque su patogenia no es bien conocida se propone que en personas inmunocomprometidas podría representar un mecanismo compensatorio a la pobre respuesta inmunológica en el tracto digestivo, mientras que en inmunodeficientes podría ser secundaria a sobrestimulación del tejido linfoide del tubo digestivo por estímulos nocivos.

Ha sido asociada con varias enfermedades como la inmunodeficiencia común variable, la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/ síndrome

de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la infección por *Helicobacter pylori*, giardiasis, y en los niños también se ha descrito como relacionada con alergias alimentarias. ⁽¹⁾

En cuanto a su fisiopatología, la hiperplasia linfoide del duodeno (HLD) se ha relacionado con disfunción de la inmunidad, principalmente de células B, y con reducción consecuente de la inmunoglobulina G (IgG) y de la inmunoglobulina A (IgA), donde la HLD sería el resultado de la falta de regulación de la producción de células B. Se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos de alrededor de 1-5 mm de diámetro, que pueden localizarse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal.

La causa de este hallazgo endoscópico aún no está del todo establecida, se ha catalogado como un mecanismo compensador del intestino ante los estímulos antigénicos presentes en el sistema alimentario por falta de inmunoglobulinas. La hiperplasia nodular duodenal en pacientes que tienen *Giardia lamblia* (*G. lamblia*), se considera que pudiera ser secundaria a la respuesta de hipersensibilidad de estímulos antigénicos crónicos hacia el parásito. ⁽²⁾

La *G. lamblia* se une al borde en cepillo epitelial donde desencadena una respuesta inflamatoria, con edema, aumento de la secreción de moco, hipervascularización, favorece un sobrecrecimiento bacteriano, compromete la oxigenación y nutrición del enterocito, ocasiona su destrucción, que se expresa como atrofia de vellosidades y disminución de la secreción de IgA secretora, lo cual se traduce como un proceso inflamatorio de la mucosa intestinal. La asociación entre hiperplasia nodular linfoide, hipogammaglobulinemia e infección por *G. lamblia*, se conoce como síndrome de Herman. ^(3,4)

La inmunodeficiencia es un trastorno común, con amplias variaciones entre caucasianos, negros y asiáticos. Entre sus posibles causas se han propuesto factores genéticos, alteraciones del sistema de *human leucocitario antigen* (HLA) (HLAB8, HLA-DQ beta). Un 85-90 % de los pacientes permanecen asintomáticos y presentan una predisposición mayor a padecer infecciones, por alteraciones en la barrera de protección de la mucosa intestinal, padecen más parasitaciones intestinales, frecuentes por *G. lamblia*, y, debido a que no aclaran bien las proteínas largas de los alimentos, sufren intolerancias alimentarias, como la enfermedad celíaca. Puede producirse una proliferación anormal de linfocitos aparecen pseudolinfomas (hiperplasia nodular linfoide), y la predisposición a padecer cáncer también se encuentra elevada, es más frecuentes los linfomas no hodgkinianos. ⁽⁵⁾

En el medio estudiado es una enfermedad poco frecuente, con escasos reportes en niños, pero cuando se trata de pacientes pediátricos inmunodeprimidos, con diarreas crónicas y desnutrición es una de las consideraciones diagnósticas a tener en cuenta, por tal motivo se trazó como objetivo presentar el caso de un escolar de nueve años con manifestaciones clínicas de malabsorción intestinal refractaria a tratamiento médico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Escolar de nueve años, masculino, blanco, procedente de área rural, municipio Chambas, provincia Ciego de Ávila, sin antecedentes prenatales y perinatales a destacar, solo madre adolescente (14 años) al nacimiento del niño, con condiciones socioeconómicas familiares desfavorables, que es aten-

dido en etapa de lactante por diarreas crónicas que fueron atribuidas a alergia alimentaria múltiple, con mejoría parcial con dieta hipoalérgica. En etapa preescolar reaparecen cuadros enterales episódicos sin lograr deposiciones moldeadas interpretadas como de causa parasitaria con repercusión en su estado nutricional. Es remitido a consulta de gastroenterología de Hospital Pediátrico de la provincia Camagüey con nueve años con aspecto de niño desnutrido por presentar diarreas que se tornaron intratables.

Datos positivos al examen físico: Paciente desnutrido en línea de marasmo, por debajo del tercer percentil en todos los parámetros, baja talla, palidez cutánea mucosa, acropaquias (Figura 1).



Figura 1. Escolar desnutrido, por debajo del tercer percentil en todos los parámetros, en línea de marasmo, durante el ingreso.

Estudios analíticos:

Hemoglobina (Hb): 117g/l.

Eritrosedimentación: 12mm/h.

Proteínas totales: 45g/L, albúmina: 30g/L.

Lámina periférica: hipocromía x, microcitosis, leucocitos normales.

Proteína C reactiva (PrCR): negativa.

Anticuerpo anti-transglutaminasa (ATG): negativo.

Tripsina en heces fecales: positivo.

Sudán III en heces fecales: positivo.

Estudio parasitológico de heces fecales: Se observaron quistes de *Giardia lamblia*.

Ultrasonido diagnóstico abdominal: se observa engrosamiento de la pared duodenal, nodularidad, con múltiples adenopatías periaórticas mayores de un centímetro, presencia de escaso líquido libre en fondo de saco. Sin otras alteraciones.

Tránsito intestinal: se observó fragmentación y floculación de la columna baritada en asas duodenales, pliegues duodenales engrosados. No alteraciones yeyuno-ileales.

Endoscopia digestiva superior: se observó múltiples lesiones polipoideas menores de un centímetro, que tapizan la mucosa de duodeno explorado. Estómago y esófago sin alteraciones.

Estudio histológico de muestra de duodeno: (Figura 2).

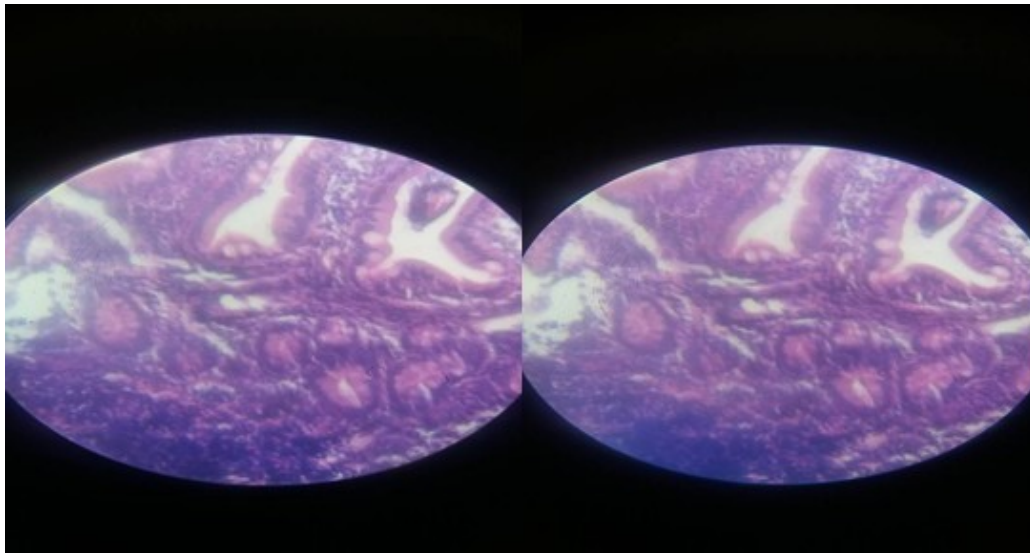


Figura 2. Estudio histológico de muestra de biopsia de duodeno: hiperplasia linfoide reactiva severa, atrofia parcial de vellosidades intestinales, con escasos eosinófilos en la lámina propia.

Se realizó endoscopia digestiva inferior con acceso ileal: se observó lesiones elevadas polipoideas de uno a cuatro milímetros de diámetro múltiples en mucosa de íleon terminal, se exploran todos los segmentos del colon con mucosa de aspecto normal.

Estudio histológico de muestra de íleon terminal: hiperplasia nodular linfoide.

Se solicitó valoración por Oncohematología y se decidió realizar medulograma pues existían elementos clínicos, ecográficos, endoscópicos e histológicos de posible enfermedad linfoproliferativa de intestino delgado, no existió infiltración medular y en el medulocultivo se confirmó la presencia de *Cándidas* sin tipificar.

Se decidió enviar las láminas y bloques de las biopsias de intestino delgado al Centro Nacional de Referencia de Anatomía Patológica (CENRAP) en Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, provincia La Habana para la realización de inmunohistoquímica que informó:

Hiperplasia linfoide intestinal.

CD20- positivo en la estructura folicular hiperplásico.

CD3 – positivo en población reactiva.

CD 4 positiva en población reactiva.

No se observaron elementos de malignidad.

Se realizó laparoscopia con el objetivo de explorar la serosa de intestino delgado y obtener un ganglio mesentérico porque la enfermedad linfoproliferativa de intestino delgado puede ser evidente sólo en capas más profundas de la pared donde no es posible acceder con pinzas de biopsia convencionales. Se apreció escasas adenopatías, menores de un centímetro en la raíz del mesenterio de aspecto inflamatorio. No se observaron lesiones sugestivas de malignidad.

Histología de ganglio mesentérico enviado al Centro Nacional de Referencia de Anatomía Patológica (CENRAP) para estudios de inmunohistoquímica:

Hiperplasia linfoide de células T y baja población de células B. No elementos para diagnóstico de linfoma.

CD20-negativo.

CD3-con aumento de células paracortical.

K167-positivo 10 %.

Se interconsultó con Inmunología que sugirió cuantificación de IgA, IgG e IgM cuyos resultados evidenciaron un déficit absoluto de IgA: 0,05 g/L.

Electroforesis de proteínas en papel de acetato de celulosa realizado en Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey (Figura 3).

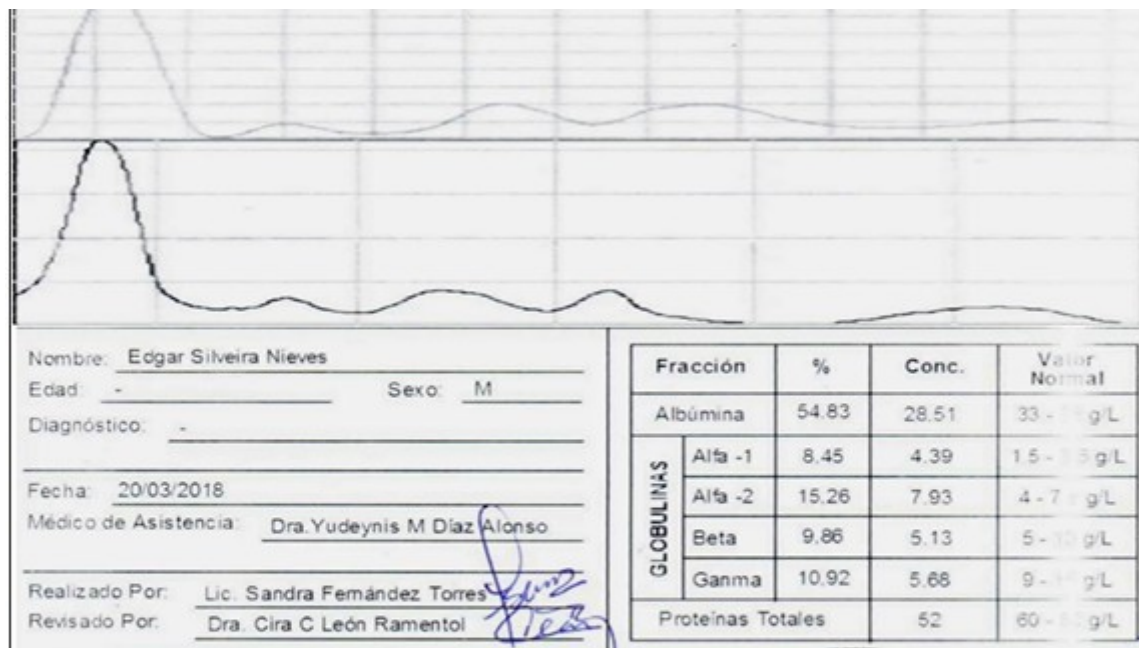


Figura 3. Electroforesis de proteínas: en el esquema superior se muestra el patrón normal, en el inferior se observa disminución de la fracción ganma de las globulinas, representado en la banda que se encuentra más próximo al eje horizontal. En la tabla se observan los valores absolutos de cada fracción. Se observó disminución de la fracción ganma de las globulinas e Hipoalbuminemia.

Se realizaron estudios para VIH: negativos.

Se inició tratamiento para el síndrome de malabsorción intestinal con dieta exenta de leche, escasa en grasas, residuos y gluten, triglicéridos de cadena media, micronutrientes, suplementos pancreáticos, asociado a metronidazol endovenoso, luego vía oral, nutrición enteral con CN pediátrico HiperPlus, con escasa mejoría de la consistencia y volumen de las deposiciones, que obligó a añadir nutrición parenteral al tratamiento por abordaje venoso profundo femoral. Se observó remisión del cuadro enteral y recuperación nutricional (Figura 4).

Se comenzó tratamiento inmunoestimulante con factor de transferencia por ocho semanas con elevación de los valores de IgA.

En la actualidad se encuentra bajo terapia con ganmaglobulinas por cuatro meses. Se mantiene bajo vigilancia por la posibilidad de desarrollar malignidad en el intestino delgado, con estudios periódicos para detectar inicios de alguna manifestación neoplásica.



Figura 4. Se realizó evaluación nutricional próxima al alta hospitalaria. Se constató recuperación nutricional, con ganancia de cinco kilogramos de peso.

DISCUSIÓN

La alergia alimentaria es un reto diagnóstico, ya que no existe una prueba de laboratorio que pueda sustentar con una buena sensibilidad y especificidad el diagnóstico. La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la causa más común de alergia a alimentos en lactantes; se define como una reacción inmunológica a las proteínas de la leche de vaca acompañada de signos y síntomas clínicos. En el paciente estudiado fue el planteamiento diagnóstico inicial en etapa de lactante por presentar diarreas crónicas, se indicó una dieta exenta de proteína de la vaca durante los primeros años de vida, sin mejoría clínica evidente. ⁽⁶⁾

La Hiperplasia nodular linfoide (HNL) es un trastorno linfoproliferativo poco frecuente, mejor descrito en niños y caracterizado por nódulos macroscópicos que se pueden localizar en todo el tracto gastrointestinal, y que muestran diversos patrones de presentación clínica. En el caso presentado las lesiones observadas en la endoscopia digestiva superior e inferior con acceso a íleon terminal, coinciden con Soto Davila C et al. ⁽⁷⁾ pues observaron múltiples lesiones polipoideas menores de un centímetro, que tapizaban la mucosa de duodeno e íleon explorado.

Las inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) son proteínas presentes en fluidos corporales, producidas por las células plasmáticas. Son esenciales en la respuesta humoral inmunitaria, ya que facilitan la identificación de antígenos y los marcan para su posterior destrucción por otras células. La afección gastrointestinal también es signo clave del cuadro típico de inmunodeficiencia.

Suele presentarse un desorden de malabsorción y diarrea (por *Giardia lamblia*), estomatitis aftosa, gastritis atrófica, enfermedad inflamatoria intestinal, hiperplasia nodular linfoide intestinal o cirrosis biliar primaria, en el paciente estudiado coincide que procedía de un área rural, con condiciones higiénicas sanitarias desfavorables, que condicionó la infección por *Giardia* desde temprana edad.

Se sospechó la inmunodepresión porque en medulocultivo realizado crecieron Cándidas, que motivó la realización de dosificación de Inmunoglobulinas que mostró cifras muy bajas de IgA y electroforesis de proteínas que evidenció valores bajos de la fracción ganma de las globulinas.

Es diferente la manera en la que se presenta la inmunodeficiencia en cada persona tanto en el aspecto clínico como en el tipo de inmunoglobulinas deficientes y no siempre se conoce su causa, pero es característico encontrar pacientes con infecciones recurrentes, manifestaciones gastrointestinales como ocurrió en el paciente descrito y posibles neoplasias de algún tipo. ⁽⁸⁾

Según Campusano Maya G, ⁽⁹⁾ describió que las ganmaglobulinas se encuentran disminuidas en la hipoganmaglobulinemia y en la aganmaglobulinemia primaria o secundaria. La hipoganmaglobulinemia secundaria está asociada al síndrome nefrótico, algunas enfermedades avanzadas, el uso prolongado de esteroides, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, leucemia linfocítica crónica, algunas formas de mieloma múltiple, con grandes pérdidas de proteínas por la orina, enfermedades excluidas en el paciente estudiado. Resultó imposible realizar subpoblación de linfocitos, estudio que define la inmunodeficiencia primaria, centralizado en Cuba en el Instituto Nacional de Inmunohematología en provincia La Habana, debido al estado clínico del paciente se contraindicó su traslado.

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (LPX) fue tomado en cuenta en el escolar presentado, que consiste en un trastorno de inmunodeficiencia primaria causado por deficiencias de la inmunidad celular. Es causado por mutaciones en genes en el cromosoma X. Es un trastorno recesivo y por lo tanto se manifiesta sólo en varones. La mayoría de los pacientes presentan una mononucleosis infecciosa fulminante o mortal con insuficiencia hepática, debido a los linfocitos T citotóxicos que reaccionan con los linfocitos B u otras células tisulares infectados por virus de Epstein-Barr (EBV). Los supervivientes a la infección inicial presentan linfomas de linfocitos B, anemia aplásica, hipogammaglobulinemia (parecida a la de la inmunodeficiencia común variable), esplenomegalia o una combinación. El análisis genético es el patrón de referencia para la confirmación del diagnóstico, en el medio estudiado no se disponen de estudios para determinar esta mutación. Durante su hospitalización se confirmó la inmunodeficiencia, sin embargo, no se presentaron infecciones sistémicas graves en su evolución. ⁽¹⁰⁾

Se realizaron múltiples biopsias de intestino delgado mediante endoscopia digestiva superior e inferior con acceso ileal, que evidenciaron hiperplasia nodular linfoide severa; la presencia de centros germinales reactivos, su prominente vascularidad, las diferentes poblaciones observadas y la confirmación de policlonalidad por métodos de inmunohistoquímica en el CENRAP, permitieron excluir malignidad en las muestras estudiadas y se confirmó la hiperplasia linfoide nodular del intestino como enfermedad benigna.

En los niños, la hiperplasia nodular linfoide tiende a tener un curso benigno y por lo general retrocede de manera espontánea; en los adultos, sin embargo, la condición se asocia a menudo con la inmunodeficiencia (por ejemplo, inmunodeficiencia variable común o selectiva de IgA). ^(7,11) Sin embargo, en el paciente referido se observó cuadro enteral de difícil manejo y repercusión nutricional importante que obligó a utilizar la nutrición parenteral. Por la posible evolución del paciente a una le-

sión maligna, se encuentra en la actualidad bajo seguimiento endoscópico e histológico cada seis meses.

Al revisar la literatura Kokuina E et al. ⁽¹²⁾ describieron que la hiperplasia linfoide nodular del intestino se presenta en una parte importante (8-30 %) de los pacientes con inmunodeficiencia y representa una lesión proliferativa policlonal que en ocasiones antecede al desarrollo del linfoma del intestino delgado. Existen evidencias circunstanciales que indican que la estimulación antigénica crónica, oculta, producida por una infección, puede conducir a la proliferación linfocítica anormal y finalmente, al desarrollo de la neoplasia linfoide, enfermedad que constituye la entidad más importante en el diagnóstico diferencial. En este contexto, la hiperplasia linfoide podría representar un estado de transición a la malignidad.

El tratamiento por lo general va dirigido a la condición asociada. La erradicación de la giardiasis suele acompañarse de la resolución de los síntomas; sin embargo, la mayoría de los reportes de casos no describen regresión de las lesiones. Benedetti Pines I et al. ⁽¹⁾ sugieren vigilancia periódica del paciente con videocápsula endoscópica por el riesgo de transformación maligna, y tomar biopsia de las lesiones de rápido crecimiento para descartar transformación linfomatosa. El paciente estudiado presentó regresión parcial de las lesiones polipoideas con el tratamiento antiparasitario en asociación con la nutrición parenteral, y seguimiento por inmunología, en el medio estudiado no se dispone de videocápsula endoscópica y el seguimiento es con endoscopia digestiva superior y técnicas de imagen para observar intestino delgado distal.

Al presentar el tratamiento Soto Davila C et al. ⁽⁷⁾ describen que la HNL no tiene un tratamiento específico y no hay consenso en cuanto al manejo sintomático, la observación esperando una resolución espontánea, los medicamentos y la cirugía, se han usado indistintamente mostrando resultados equiparables, el escolar estudiado se encuentra con tratamiento inmunoestimulante y vigilancia por la posibilidad de desarrollar en el futuro una condición maligna del tubo digestivo.

CONCLUSIONES

Se debe sospechar la hiperplasia nodular linfoide de intestino delgado en pacientes pediátricos con síndrome de malabsorción intestinal. Se observó mejoría clínica de las manifestaciones digestivas, del estado de inmunidad y recuperación nutricional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benedetti Pines I, Hoyos CJ, Carmona Valle R. Hiperplasia nodular linfoide asociada con colitis ulcerativa: descripción de un caso y revisión de la literatura. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2016 [citado 12 Ene 2019];31(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n3/v31n3a13.pdf>
2. Blanco Rodríguez G, García Cárdenas E, Velasco Sánchez F, Bernal Redondo RM, López Facio K,

Faure Fontenla A, et al. Hallazgos clínico-patológicos en niños con nódulos duodenales. Patología [Internet]. 2011 [citado 12 Ene 2019];49(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2011/rlp114e.pdf>

3. Rodríguez Pérez M, González López ME, Noda Albelo AL, Doménech Cañete I. Protozoos.

En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN, editores. Gastroenterología y hepatología clínica. T 5. La Habana: ECIMED; 2016. p. 10670-10681.

4. Pernas Gómez P, Iglesias Meleiro JM, García Rodríguez C, Martínón Sánchez F. Dos observaciones de hiperplasia nodular linfóide intestinal asociadas a déficits inmunitarios. An Pediat [Internet]. 2011 [citado 12 Ene 2019];75(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403310005874>

5. Carretero Gómez J, Vera Tomé A, Arévalo Lorigo C, Muñoz Sanz A. Hiperplasia folicular linfóide, déficit de IGA y coinfección por Giardia Lamblia y virus de epstein-barr. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2003 [citado 12 Ene 2019];26(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://dokumen.tips/documents/hiperplasia-folicular-linfoide-deficit-de-iga-y-coinfeccion-por-giardia.html>

6. Cervantes Bustamante R, Pedrero Olivares I, Toro Monjaraz EM, Murillo Márquez P, Ramírez Mayans JA, Montijo Barrios E, et al. Hallazgos histopatológicos en niños con diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de la vaca. Rev Gastroenterol Mex [Internet]. 2015 [citado 12 Ene 2019];80(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-vol-80-num-2-sumario-S0375090615X00036>

7. Soto Davila C, Fierro F, Jaramillo L, Rey F. Hiperplasia Nodular Linfóide del íleon terminal que simula cuadro de invaginación intestinal: Reporte de Caso. CIRUPED [Internet]. Dic 2011 [citado 12 Ene 2019];1(2):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://ciruped.org/prueb@/volumenes/vol1n22011/RCVOL1N22011-1.pdf>

8. Berrón-Ruiz L, O'Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales IJ. Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria. Rev Alerg Mex [Internet]. 2018 [citado 12 Ene 2019];65(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/announcement>

9. Campusano Maya G. La electroforesis de proteínas: más que una prueba de laboratorio. Med Laborat [Internet]. 2006 [citado 12 Ene 2019];12(1-2):[aprox. 22 p.]. Disponible en:

<https://www.edimeco.com/.../1-publico?...electroforesis-de-proteinas.prueba-de-laborat..>

10. Manual Merck. Versión para público general [Internet]. Kenilworth, NJ, USA: Merck and Co.; c2019. Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. [citado 07 Mar 2019]; [aprox. 2 p.].

Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-pr/hogar/trastornos-inmunol%C3%B3gicos/inmunodeficiencias/s%C3%ADndrome-linfoproliferativo-ligado-al-cromosoma-x>

11. Fajardo Ochoa A, González Acosta M, Leyva Peña M. Hiperplasia linfóide de íleon terminal, presentación de un caso. Rev Electr Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. Ene 2014 [citado 12 Ene 2019];39(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinellosldcu/index.php/zmv/article/view/303/489>

12. Kokuina E, Domínguez Álvarez C, Noa Pedroso G, Martínez Rodríguez PA, Kourí Cardellá V, Gutiérrez Pérez Y, et al. Asociación del virus herpes humano 8 y la hiperplasia linfoide nodular difusa del intestino delgado en la inmunodeficiencia variable común. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Sep-Dic 2009 [citado 12 Ene 2019];25(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000300009