Hematología 2023
Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Inmunodeficiencia primaria por déficit de células NK y Periodontitis agresiva juvenil. Reporte de caso.

Autores: Dra. Valia Concepción Ulloa[1]
Dra. Ana Iris Gómez Martínez[2]
Dr. C. Emilo Carpio Muñoz
Dra. C. Vianed Marsán Suaréz[4]
Dra. María del Carmen Chávez Alfonso[5]
Dra. Yralys Naranjo Herrera[6]

1.Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos" Sancti-Spíritus. Cuba. valiayalaineisaac@gmail.com
2.Clínica Estomatológica Municipal "Sancti-Spíritus". Cuba. gomezssp8@gmail.com
3.Universidad de Ciencias Médicas "Sancti-Spíritus". Cuba. Emilio.carpio.md@gmail.com
4. Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana. Cuba. vmarzan@infomed.sld.cu
5. Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos" Sancti-Spíritus. Cuba. mchavezalfonso@gmail.com
6. Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos" Sancti-Spíritus. Cuba. yrelisnh@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los errores innatos de la inmunidad por defectos clásicos de las células NK se consideran raros y poco frecuentes y aunque las células NK participan en la inmunopatogenia de la periodontitis agresiva, mediante sus efectos proinflamatorios y citotóxicos, no existen publicaciones de déficit clásico de células NK y periodontitis.

Objetivo: Describir el caso de una paciente con Inmunodeficiencia primaria debido a una deficiencia clásica de células NK con diagnóstico previo de Periodontitis.

Método: Se realiza la presentación de caso de una adolescente de 14 años con diagnóstico de periodontitis agresiva juvenil, remitida del servicio de periodoncia a Inmunología. Entre los antecedentes patológicos familiares se encontraron familiares de primer y segundo grado, que habían enfermado de procesos oncoproliferativos. Se le indicaron estudios inmunológicos a la paciente en la provincia y subpoblaciones linfocitarias en el instituto de Hematología e inmunología, detentándose la uasencia de marcadores de células NK: CD3-CD16+/CD56+:0-0 %, en dos momentos diferentes. La paciente ha llevado seguimiento durante 3 años, y en la actualidad su enfermedad periodontal continúa activa. Se consultaron bibliografías provenientes de pubmed, Hindawi, web of science y google académico.

Resultados y conclusiones: La deficiencia clásica de células NK se asocia a infecciones por herpes virus y a procesos oncoproliferativos. En el caso reportado se ha relacionado la deficiencia clásica de células NK con una periodontitis agresiva juvenil. Esta situación clínica no ha sido descrita con anterioridad en nuestro conocimiento lo que resalta la importancia del caso presentado.

Palabras claves: células NK; errores innatos de la inmunidad; periodontitis agresiva

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (IEI) son causados por mutaciones genéticas en la línea germinal, lo que resulta en defectos de la inmunidad innata o adquirida. Debido al desarrollo de análisis genéticos, [1] se identificaron nuevos trastornos y se informaron 485 genes afectados, 55 nuevos en los últimos años. [2] Los IEI se asocian a una mayor susceptibilidad de padecer infecciones, autoinmunidad, enfermedades autoinflamatorias, alergia, insuficiencia de la médula ósea y malignidad. Su incidencia individual es rara pero el número agregado de personas con IEI representa una carga de salud significativa. [2]

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) por defectos en la inmunidad innata, tanto cualitativos como cuantitativos, favorecen la no identificación de los patógenos, así como fallo en los mecanismos de activación de la respuesta inmune, con mayor susceptibilidad a padecer infecciones recurrentes y graves. Las células asesinas naturales (NK) son miembros esenciales del sistema inmunitario innato, y los defectos en el número y/o función de estas células pueden provocar infecciones recurrentes. [3]

La deficiencia de células NK (NKD, por sus siglas en inglés) se puede dividir, en NKD clásica (CNKD) cuando existe una deficiencia en el número de células NK, menor del 1% de los linfocitos circulantes, acompañada de una función disminuida de las células NK validada en diferentes momentos. [4, 5] La NKD funcional (FNKD) se define como la presencia de células NK en sangre periférica, con función afectada. [3, 4, 5] Se subdividen en función del gen particular que es responsable del fenotipo, porque todavía no se dispone de una estimación definitiva de la prevalencia.

Actualmente, 5 genes se han relacionado con la deficiencia clásica de células NK: GATA2, MCM4, GINS1, RTEL1, e IRF8. [6]

La deficiencia de GATA 2, es un defecto genético que puede explicar un fenotipo clínico variable respecto al número de células NK, descrito en 1989 en una adolescente de 13 años. [5] GATA-2 es un factor de transcripción que se expresa ubicuamente en el sistema hematopoyético y regula la maduración de células NK. La haploinsuficiencia GATA2 se describió como una causa de deficiencia clásica de células NK, y de monocitos. En las mutaciones heterocigóticas de GATA2 se han identificado niveles deficientes de monocitos, células dendríticas, células B y células NK.[7]

Las mutaciones en el miembro 4 del complejo de mantenimiento minicromosómico (MCM4) se describieron en el 2012 como deficiencia de células NK clásicas acompañada de insuficiencia suprarrenal, retraso en el desarrollo y baja estatura en una población de viajeros irlandeses endogámicos. Los pacientes con MCM4 fueron los primeros en demostrar la heredabilidad de NKD. Se han descritos mutaciones raras en la subunidad 1 del complejo Go-Ichi-Ni-San (GINS1). [8] El complejo GINS es esencial para la replicación del ADN eucariótico. Los niveles residuales de actividad de GINS1 se correlacionaron con la gravedad del retraso del crecimiento y del fenotipo celular in vitro. La ausencia de GINS1 produce una pérdida de células NK circulantes y una baja proliferación y supervivencia en respuesta a IL-2 e IL-15. Las mutaciones en las proteínas del complejo ADN helicasa subrayan la sensibilidad de las células NK humanas al daño del ADN y su papel fundamental para el desarrollo y la función normal de las células NK.[9] Tanto las deficiencias de MCM4 como de GINS1 afectan selectivamente a la rama de células NK, sin un efecto importante en el desarrollo de linfocitos T y B. [5, 8, 9]

Los defectos genéticos presentes en el RTEL1, fueron descritos por primera vez en una niña de 2 años que murió por infección de varicela zóster, la paciente tenía niveles de inmunoglobulina y títulos de anticuerpos específicos aparentemente normales, recuentos y subconjuntos de linfocitos T y B normales. Sin embargo, había disminuido severamente el número y la función de las células NK. La deficiencia de RTEL1 es una deficiencia de telómeros ligada al cromosoma X que prevalece entre la población judía Ashkenazi. [5, 8]

El factor regulador de interferón 8 (IRF8) está involucrado en el desarrollo y la función de las células asesinas naturales. Las mutaciones bialélicas en IRF8 dieron como resultado un deterioro de la función, el número y la maduración de las células NK. La susceptibilidad a padecer de herpes virus es el sello distintivo de la deficiencia bialélica de IRF8. [10]

La deficiencia de CD16 es una deficiencia típica de células NK funcionales, caracterizada por una susceptibilidad a las infecciones virales con un número normal de células NK, pero con función anormal. El receptor de IgG de baja afinidad (CD16) está codificando por el gen FCGR3A y la transversión descrita en estos pacientes conduce a la sustitución L66H, localizada en el primer dominio extracelular de CD16. [4, 5, 11]

Periodontitis agresiva

La periodontitis Agresiva (AgP) es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial que se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes [12, 13] con la pérdida del tejido periodontal, pérdida ósea alveolar, además de bolsas periodontales y sangrado gingival. [2, 12, 14] Se han descrito asociaciones entre la AgP y las IDP como la neutropenia congénita, el Síndrome de Chediak-Higashi, el síndrome de Kostmann, las inmunodeficiencias combinadas severas, y las inmunodeficiencias por defectos en el número y función de células fagocíticas. [15, 16, 17, 18] En la AgP es esencial la presencia de microorganismos periodontopatógenos, sin embargo, éstos no bastan para provocar el desarrollo de la enfermedad, factores del hospedero, ambientales, genéticos y sistémicos, tendrán una influencia sobre la respuesta inmune, siendo ésta quien gatillará la destrucción de los tejidos de soporte del diente. Debido al infiltrado de macrófagos, neutrófilos, células NK, células dendríticas, células epiteliales orales y fibroblastos gingivales. [19] La presencia de los agentes infecciosos al unísono con la respuesta inmunitaria produce un aumento de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas que llevan al daño de la matriz extracelular y pérdida ósea. Teniendo en cuenta la activación celular en el sistema inmune adaptativo, los linfocitos TCD3+CD4+, patrón Th1, Th2, Th17 y Treg, se consideran importantes en la inmunopatogenia, y median la cooperación con linfocitos TCD3+CD8+ y con linfocitos B, situación que justifica la intensidad de la respuesta inmune. [16, 17, 19, 20]

Fundamentación del problema científico

Los errores innatos de la inmunidad por defectos clásicos de las células NK se consideran raros y poco frecuentes y aunque, se describe la participación de las células NK en la inmunopatogenia de la periodontitis; debido a las propiedades proinflamatorias de las células NK que interactúan con factores solubles y otras células inmunitarias, y median reacciones citotóxicas que provocan la destrucción del tejido. Según la literatura revisada en google académico 84 artículos y pubmed, 86 artículos, no se ha evidenciado que este déficit clásico de células NK se asocia con la enfermedad periodontal.

El equipo investigador se propone: Describir el caso de una paciente con Inmunodeficiencia primaria debido a una deficiencia clásica de células NK y diagnóstico previo de Periodontitis agresiva.

MÉTODO

Se realiza la presentación de caso de una adolescente de 14 años con diagnóstico de periodontitis agresiva juvenil que fue remitida del servicio de periodoncia a inmunología. Entre los antecedentes patológicos familiares se encontraron familiares de primer y segundo grado, que habían enfermado de procesos oncoproliferativos. Se realizaron estudios inmunológicos a la paciente en la provincia y subpoblaciones linfocitarias en el instituto de Hematología e inmunología, encontrándose marcadores de células NK no cuantificados en 2 ocasiones: CD3-CD16+/CD56+:0-0 %, se ha realizado un seguimiento a la paciente durante 3 años, y en la actualidad su enfermedad periodontal continúa activa. Se consultaron bibliografías pubmed, Hindawi, web of science y google académico, durante el seguimiento, el diagnóstico, y el tratamiento se han respetado los aspectos éticos basados en los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia social, autonomía e integridad.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 14 años de edad, con diagnóstico de Periodontitis Agresiva Juvenil, con pérdida ósea avanzada, nacida producto de un embarazo riesgo por antecedente materno de hábito de fumar, parto eutócico a las 40,1 semanas de edad gestacional, peso al nacer 3000 g, apgar 8/9, caída del cordón umbilical sin signos de sepsis, no cicatriz de BCG. Durante el primer año de vida enfermó de otitis media aguda bilateral, episodios frecuentes hasta la actualidad y hace aproximadamente 5 años padece de infecciones fúngicas. La mamá niega el consumo de fármacos y no se encuentran durante el interrogatorio elementos que pudieran afectar la población de células NK. [21]

ANTECEDENTES FAMILIARES

Mamá: Operada de carcinoma de cuello uterino, fumadora activa

Abuelo Materno: Fallecido por Neoplasia de Pulmón

Abuela paterna operada de neoplasia de mama

Al examen de la cavidad bucal se constatan signos de periodontitis agresiva juvenil.

Se le indica índice opsonofagocítico y biometría hemática: Normal

Proteína C reactiva negativa. Dosificaciones de inmunoglobulinas séricas y proteínas del complemento: IgG: 10.09 g/L(3.7-14), IgA: 1.26 g/L(0.5-2.3), IgM: 1.04 g/L(0.3-1.7), C3: 1.16 g/L(0.8-1.35), C4: 0.32 g/L(0.20-0.40)

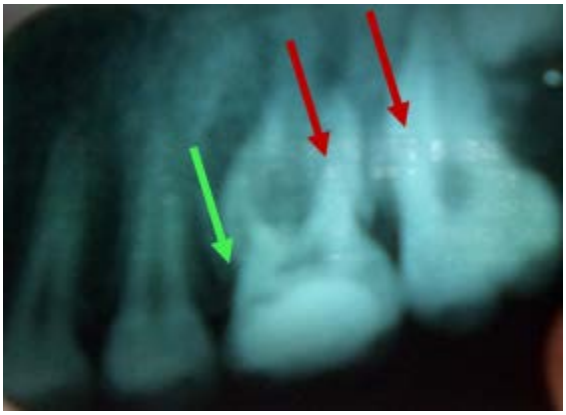
Estudios de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo en 2 momentos: en el primer estudio no se cuantifican células NK -CD3-CD16+/CD56+:0.0 % (6-27%) resto de las subpoblaciones normales y se sugiere repetir el estudio.

Se realiza a los 3 meses y no se cuantifican población de células NK

CD3-CD16+/CD56+:0.0 % (6-27%), CD3+/CD4+: 38.45 % (25-48 %), CD3+/CD8+: 19,95 % (9-35 %), CD19+: 13,55 % (8-24 %).

Se concluye el diagnóstico como Inmunodeficiencia primaria debido a déficit clásico de células NK, aunque no se ha podido realizar el estudio genético, para identificar el gen afectado, que corrobore el diagnóstico.

Figuras y tablas



La foto ilustra una bolsa periodontal a nivel de los primeros molares permanentes y en la radiografía se observa signos de pérdidas óseas (Flecha verde) y afinamiento radicular en dentición permanente (fecha roja).

Durante el tratamiento se le indicó medidas de cuidados generales, dieta saludable, evitar aglomeraciones motivo por el que ha recibido clases en su domicilio, tratamiento con vitaminas y minerales, factor de transferencia durante 6 meses con mejoría clínica de los episodios de otitis media y de las infecciones fúngicas, pero con signos de periodontitis activos. La paciente actualmente continua con seguimiento por periodoncia y por inmunología.

DISCUSIÓN

La deficiencia clásica de células NK se caracteriza tanto por la ausencia de células NK como por deterioro en su función, es una inmunodeficiencia infrecuente. El caso más conocido que ha servido de prototipo en la definición de CNKD, fue el publicado en 1989 en el New England Journal of Medicine de una adolescente con múltiples infecciones graves por herpes virus, incluida la neumonía por varicela, infección por citomegalovirus (CMV) y el virus del herpes simple (HSV), con déficit absoluto de las células NK CD56+/CD3-por citometría de flujo. Desde esta descripción inicial, se han publicado 18 pacientes adicionales que representan un total de 12 familias, constituyéndose un grupo de estudio y seguimiento de las enfermedades asociadas.[(22)]Se ha relacionado la CNKD con muerte prematura, secuelas severas debido a infecciones por herpes virus, consecuencias inusuales de la infección por el virus del papiloma humano, infecciones fúngicas; y neoplasias como leucemias.

Entre las limitaciones se ha encontrado no disponer de estudios genéticos.

La paciente no ha presentado infecciones por herpes virus, lo que pudiera corresponderse con el cuidado familiar, mantiene signos de enfermedad periodontal activa y luego del tratamiento inmunomodulador las infecciones fúngicas y los episodios de otitis, han desaparecido. Se considera que la deficiencia clásica de células NK pudiera asociarse a periodontitis agresiva juvenil.

Se le comunicó al paciente y a sus familiares el diagnóstico, y la presentación de este caso, y dieron su consentimiento.

CONCLUSIONES

La deficiencia clásica de células NK es una enfermedad rara, que se asocia a infecciones por herpes virus y a procesos oncoproliferativos, en el caso reportado se ha relacionado a periodontitis agresiva situación infrecuente, que resalta la importancia de este caso.

REFERENCIAS

1.Nishimura A, Miyamoto S, Imai K, Morio T. Conditioning regimens for inborn errors of immunity: current perspectives and future strategies. Int J Hematol. 2022 Jul;116(1):7-15. doi: 10.1007/s12185-022-03389-7. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35675025. Consultado octubre 2022. Disponible: https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-022-03389-7

2.Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35748970; PMCID: PMC9244088. Consultado octubre 2022. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9244088/

3.Akar-Ghibril N. Defects of the Innate Immune System and Related Immune Deficiencies. Clin Rev Allergy Immunol. 2022 Aug;63(1):36-54. doi: 10.1007/s12016-021-08885-y. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34417936. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-021-08885-y

4.Vargas-Hernández A, Forbes LR. The Impact of Immunodeficiency on NK Cell Maturation and Function. Curr Allergy Asthma Rep. 2019 Jan 19;19(1):2. doi: 10.1007/s11882-019-0836-8. Erratum in: Curr Allergy Asthma Rep. 2019 Mar 7;19(3):19. PMID: 30661124. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-019-0836-8

5.Mace EM, Orange JS. Genetic Causes of Human NK Cell Deficiency and Their Effect on NK Cell Subsets. Front Immunol. 2016 Dec 2;7:545. doi: 10.3389/fimmu.2016.00545. PMID: 27994588; PMCID: PMC5133264. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133264/

6.Lam MT, Mace EM, Orange JS. A research-driven approach to the identification of novel natural killer cell deficiencies affecting cytotoxic function. Blood. 2020 Feb 27;135(9):629-637. doi: 10.1182/blood.2019000925. PMID: 31945148; PMCID: PMC7046607. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7046607/

7.Voss M, Bryceson YT. Natural killer cell biology illuminated by primary immunodeficiency syndromes in humans. Clin Immunol. 2017 Apr;177:29-42. doi: 10.1016/j.clim.2015.11.004. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26592356. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661615300619?via%3Dihub

8.Mace EM, Orange JS. Emerging insights into human health and NK cell biology from the study of NK cell deficiencies. Immunol Rev. 2019 Jan;287(1):202-225. doi: 10.1111/imr.12725. PMID: 30565241; PMCID: PMC6310041. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6310041/

9.Cottineau J, Kottemann MC, Lach FP, Kang YH, Vély F, Deenick EK, Lazarov T, Gineau L, Wang Y, Farina A, Chansel M, Lorenzo L, Piperoglou C, Ma CS, Nitschke P, Belkadi A, Itan Y, Boisson B, Jabot-Hanin F, Picard C, Bustamante J, Eidenschenk C, Boucherit S, Aladjidi N, Lacombe D, Barat P, Qasim W, Hurst JA, Pollard AJ, Uhlig HH, Fieschi C, Michon J, Bermudez VP, Abel L, de Villartay JP, Geissmann F, Tangye SG, Hurwitz J, Vivier E, Casanova JL, Smogorzewska A, Jouanguy E. Inherited GINS1 deficiency underlies growth retardation along with neutropenia and NK cell deficiency. J Clin Invest. 2017 May 1;127(5):1991-2006. doi: 10.1172/JCI90727. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28414293; PMCID: PMC5409070. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409070/

10.Moorman HR, Reategui Y, Poschel DB, Liu K. IRF8: Mechanism of Action and Health Implications. Cells. 2022 Aug 24;11(17):2630. doi: 10.3390/cells11172630. PMID: 36078039; PMCID: PMC9454819. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9454819/
11.Orange JS. How I Manage Natural Killer Cell Deficiency. J Clin Immunol. 2020 Jan;40(1):13-23. doi: 10.1007/s10875-019-00711-7. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31754930; PMCID: PMC7223544. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133264/
12.Cirino CCDS, Vale HFD, Casati MZ, Sallum EA, Casarin RCV, Sallum AW. Clinical and Microbiological Evaluation of Surgical and Nonsurgical Treatment of Aggressive Periodontitis. Braz Dent J. 2019 Nov-Dec;30(6):577-586. doi: 10.1590/0103-6440201902930. PMID: 31800752. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://www.scielo.br/j/bdj/a/z3zhdsnggkk6MmwWb7L3fMd/citation/?lang=en
13.Siebert T, Malachovsky I, Mikuskova K, Janickova M. Aggressive periodontitis. Bratisl Lek Listy. 2020;121(11):796-800. doi: 10.4149/BLL_2020_130. PMID: 33164540. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33164540/
14.Catunda RQ, Levin L, Kornerup I, Gibson MP. Diagnosis of aggressive periodontitis: A dilemma? Quintessence Int. 2018;49(3):173-180. doi: 10.3290/j.qi.a39743. PMID: 29363676. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363676/
15.Nibali L, Bayliss-Chapman J, Halai H, Somani C, Davies J, Ancliff P, Donos N. Periodontal status in children with primary immunodeficiencies. J Periodontal Res. 2021 Aug;56(4):819-827. doi: 10.1111/jre.12880. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33811759. Consultado diciembre 2022. Disponible en sitio web: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jre.12880
16.Halai H, Somani C, Donos N, Nibali L. Periodontal status of children with primary immunodeficiencies: a systematic review. Clin Oral Investig. 2020 Jun;24(6):1939-1951. doi: 10.1007/s00784-019-03055-z. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31628543. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-019-03055-z
17.Peacock ME, Arce RM, Cutler CW. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. Oral Dis. 2017 Oct;23(7):866-888. doi: 10.1111/odi.12584. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27630012; PMCID: PMC5352551. Consultado: diciembre 2022. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352551/
18.Sarduy-Bermúdez L, Rodríguez-Labrada M. Factor genético en la etiopatogenia de las periodontitis. Acta Médica del Centro [Internet]. Consultado diciembre 2022; 9 (1). Disponible: https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/219
19. Loyola Katarina, Olivares Pamela. Eficacia clínica y microbiológica de la azitromicina como terapia adjunta del tratamiento periodontal no quirúrgico.2016 Universidad de Andrés Bello. Facultad de odontología. Consultado: abril 2022. Disponible: https://repositorio.unab.cl/xmlui/bitstream/handle/ria/3793/a118933_Loyola_K_Eficacia_clinica_microbiologica_de_2016_Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y
20. Garzón Vergara, H Cuantificación de subpoblaciones de linfocitos Th17 en sangre periférica de pacientes con periodontitis crónica generalizada. [Internet]. 2015. Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá Facultad de Odontología. Consultado: noviembre 2022. Disponible: https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/55467

21.Sanchez CJ, Le Treut T, Boehrer A, Knoblauch B, Imbert J, Olive D, Costello RT. Natural killer cells and malignant haemopathies: a model for the interaction of cancer with innate immunity. Cancer Immunol Immunother. 2011 Jan;60(1):1-13. doi: 10.1007/s00262-010-0898-x. Epub 2010 Aug 10. PMID: 20697893. Consultado: Diciembre 2022. Disponible: https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-010-0898-x

22. Orange JS. Natural killer cell deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2013 Sep;132(3):515-525. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020. PMID: 23993353; PMCID: PMC3917661. Consultado diciembre 2022. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917661/