

---

## PRESENTACIÓN DE CASOS

---

### Melanosis neurocutánea asociada a inmunodeficiencia humoral. Presentación de un caso.

#### Neurocutaneous melanosis associated with humoral immunodeficiency. A case report.

*Bárbara Torres Rives,<sup>I</sup> José Ángel Portal Miranda,<sup>II</sup> Yohandra Calixto Robert,<sup>III</sup> Araceli Lantigua Cruz,<sup>IV</sup> Yendry Mederos Benítez,<sup>V</sup> Cira Rodríguez Pelier,<sup>VI</sup> Goitybell Martínez Téllez.<sup>VII</sup>*

#### Resumen

La melanosis neurocutánea es una rara enfermedad caracterizada por la presencia de nevo melanocítico gigante y lesiones melanocíticas del sistema nervioso central. Se han descritos casos sin manifestaciones neurológicas con estudios de imágenes negativos y con lesiones solo detectables mediante biopsia del Sistema Nervioso Central. Se presenta el caso de un niño de cuatro años de edad, con diagnóstico de melanosis neurocutánea e infecciones recurrentes del sistema respiratorio, principalmente amigdalitis y rinitis. En los estudios inmunológicos se observó disminución de los niveles de IgA, IgM e IgG2, así como del número de linfocitos CD19 positivos; el porcentaje de linfocitos CD4+ y CD8+ fue normal y presentó niveles no protectores de anticuerpos anti-difteria. Se diagnosticó una inmunodeficiencia humoral asociada con la enfermedad genética que presenta el paciente. Las alteraciones genéticas de la enfermedad de base sugieren que puede aparecer disregulación del sistema inmune en estos pacientes, como ocurrió en el caso estudiado, por lo que consideramos importante la valoración inmunológica en los pacientes con melanosis neurocutánea.

**Palabras clave:** Melanosis neurocutánea, inmunoglobulinas, respuesta inmune humoral, sistema inmune.

#### Abstract

Neurocutaneous melanosis is a rare disease characterized by the presence of giant melanocytic nevi and melanocytic lesions of the central nervous system. Some described cases lack of neurological manifestations, and suggestive images which lesions are only detectable by biopsy of the central nervous system. In this case, a report of a 4-year-old child with a diagnosis of neurocutaneous melanosis and recurrent infectious processes of respiratory system, mainly tonsillitis and rhinitis is described. Immunological studies showed decreased levels of IgA, IgM, IgG2, and CD19 positive cells; as well as normal levels of CD4+ and CD8+ lymphocytes and non-protective levels of anti-diphtheria antibodies. A humoral immunodeficiency associated with this genetic disease was diagnosed. The disturbance of the underlying disease suggest that a dysregulation of the immune system may occurred in thoses cases, as in the case under study, therefore we considered the indication of immunological studies in patients with neurocutaneous melanosis is necessary.

**Keywords:** Neurocutaneous melanosis, immunoglobulins, humoral immune response, immune system.

---

<sup>I</sup> Especialista Segundo Grado en Inmunología. Master en Ciencias en Genética Médica. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. E-mail: [barbara.torres@infomed.sld.cu](mailto:barbara.torres@infomed.sld.cu).

<sup>II</sup> Especialista de Segundo Grado en MGI. Master en Ciencias en Longevidad Satisfactoria. Profesor Auxiliar. Escuela Nacional de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública. La Habana. Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>V</sup> Residente de Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>VI</sup> Licenciada en Bioquímica. Profesor Asistente. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>VII</sup> Master en Ciencias en Química Farmacéutica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba

---

## **Introducción**

El nevo congénito melanocítico (NCM) se define como una lesión melanocítica congénita que alcanzará un diámetro mayor o igual a 20 cm en la edad adulta. Su incidencia se estima de 1:20.000 a 1:500 000 recién nacidos. A pesar de su baja frecuencia, esta lesión es importante porque puede asociarse con complicaciones graves, como el melanoma maligno, puede afectar el sistema nervioso central (Melanosis neurocutánea: MNC), y tiene un gran impacto psicosocial en el paciente y su familia debido a su apariencia. Aunque se reconoce que el NCM y la MNC son factores de riesgo para el desarrollo de melanoma, la magnitud exacta de este riesgo es todavía controvertida. El riesgo estimado de desarrollar melanoma varía de 5 a 10% en el caso del NCM, por lo que se plantea que el tratamiento debe ser individualizado y puede incluir procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos, intervención psicológica y seguimiento clínico, con especial atención a los cambios en el color, y la textura en la superficie de la lesión.<sup>1</sup>

La MNC puede reconocerse al nacimiento por la presencia en la piel de nevos pigmentados de color oscuro, gruesos y pilosos, repartidos en todo el cuerpo y puede presentarse en forma “de baño de asiento” (hipogastrio, glúteos y parte superior de los muslos), con manifestaciones en el sistema nervioso central.<sup>2</sup> Se han descrito en la literatura aproximadamente 100 casos, y cuando existe un nevo grande de localización postero axial asociado a nevos satélites hay un alto riesgo de desarrollar melanosis del sistema nervioso con otras malformaciones de este sistema.<sup>3</sup>

En el NCM y en la MNC se ha identificado la mutación somática del gen NRAS (OMIM # 164790), locus 1p13.2 en el 94% de los casos, aunque se

han reportado mutaciones en el gen BRAF, locus 7q34; ambos oncogenes están involucrados en la vía de las MAPK (del inglés, mitogen activated proteinkinase pathway, señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica). Los genes RAS desempeñan un papel esencial en la vía de señalización de las MAPK, una cascada metabólica encargada de regular la proliferación, diferenciación, supervivencia, apoptosis, respuesta al estrés y defensa inmune.<sup>4,5</sup> El gen NRAS se ha relacionado con la respuesta inmune innata y la migración de los leucocitos.<sup>6</sup> Mutaciones en este locus se han asociado con inmunodeficiencias y procesos autoinmunes.<sup>7</sup>

En este trabajo se presenta el caso de un niño con diagnóstico de MNC e inmunodeficiencia humoral, es el primero que se reporta en Cuba con afectación del sistema inmune.

## **Presentación del caso**

Se trata de un niño de 4 años de edad, atendido en el servicio de Genética Clínica del Hospital “Juan Manuel Márquez”, el cual nació pretérmino, a las 33,6 semanas mediante cesárea por preeclampsia materna, tuvo un peso al nacer de 1600 gramos, con 46 cm de talla, 30 cm de circunferencia cefálica y apgar 7/9, alcanzando el peso de 2500 gramos antes del mes. No se evidenciaron dismorfias craneofaciales en el recién nacido.

El niño presenta desde el nacimiento nevo piloso en la región de la espalda, extendido a región lateral derecha e izquierda del abdomen, lesiones de angiomas en el nevo de la espalda, nevo en la región del ángulo interno del ojo derecho, así como varias lesiones satélites de aproximadamente 2 cm de diámetro en miembros inferiores, superiores y tórax (Figuras 1 y 2).

**Figura 1.** Paciente con melanosis neurocutánea, con nevo piloso y angiomas en la espalda.



**Nota:** Fotos publicadas con el consentimiento de los padres.

**Figura 2.** Paciente con melanosis neurocutánea, con múltiples nevos satélites y extensión del nevo de la espalda a ambas regiones laterales y frontal parcial del abdomen.



**Nota:** Fotos publicadas con el consentimiento de los padres.

El ultrasonido trasfontanelar al nacer fue negativo al igual que el examen físico neurológico, excepto una dislexia que presentó y fue resuelta con logopedia.

Se realizó analítica habitual de sangre y orina, incluyendo estudio cuantitativo de aminoácidos, serología TORCH, ecocardiograma, ultrasonido de abdomen y exudado nasofaríngeo, todos con resultados normales.

Se realizó resonancia magnética nuclear en dos ocasiones desde el nacimiento a la fecha, las cuales fueron negativas al igual que el electroencefalograma y potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC).

Los estudios inmunológicos realizados en nuestro paciente mostraron los resultados siguientes:

Subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo:

\* Linfocitos CD4+: 39.72% - Valores de referencia (VR): 23-48 %

\* Linfocitos CD8+: 26.99 % - VR: 14-33 %

\* Linfocitos CD19+: 11.14% - VR: 14-44 %

Cuantificación de las inmunoglobulinas séricas y complemento, determinada mediante turbidimetría:

\* IgG 7.76 g/L (VR: 5,7 -15.50 g/L)

\* IgA 0.54 g/L (VR: 0,60-2.31 g/L)

\* IgM 0,50 g/L (VR: 0,64-2,48 g/L)

\* C3: 1,1 g/L (VR: 0,4-1,4 g/L)

\* C4: 0,2 g/L (VR: 0,1-0,4 g/L)

Determinación semicuantitativa de las subclases de IgG mediante inmunodifusión radial simple:

\* IgG1 5220 mg/L (VR: 3150-9450 mg/L)

\* IgG2 mg/L menos de 300 (VR: 360-2250 mg/L)

\* IgG3 243 mg/L (VR: 173-676 mg/L)

\* IgG4 730 mg/L (VR: 10-537 mg/L)

El estudio de los parámetros de autoinmunidad fueron negativos y estos incluyeron: determinación de anticuerpos anticelulares (ANA), inmunocomplejos circulantes, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti músculo liso (ASMA), anticuerpos anti mitocondriales (AMA) y factor reumatoideo IgM.

La presentación de este caso fue realizada con el consentimiento de los padres, previa firma del consentimiento informado cumpliendo con lo establecido por el Código Internacional de Ética Médica.<sup>8</sup>

### **Discusión del caso**

A pesar de que la patogenia de la MNC no está suficientemente aclarada, se piensa que es el resultado de una displasia congénita de los melanoblastos de

la piel y de la piamadre, que serían precursores de los melanocitos neuroectodérmicos que derivan de la cresta neural. No obstante, se han encontrado de forma accidental en estudios necrópsicos, casos de melanosis en meninges sin lesiones cutáneas.<sup>9</sup>

Si bien la resonancia magnética nuclear juega un rol esencial en el diagnóstico de los casos de MNC,<sup>10</sup> también se han publicado estudios donde aunque existiendo melanosis neurocutánea, no se han evidenciado lesiones por estudios de imágenes (RMN) y esta ha sido detectada solamente por biopsia en el sistema nervioso central.<sup>11</sup>

El componente cutáneo, suele limitarse a un nevus de gran extensión, de color marrón-negruzco, habitualmente piloso, que suele distribuirse de forma metamérica, muy similar al caso presentado en este reporte de caso (Figuras 1 y 2).<sup>9</sup>

En el caso de la melanosis neurocutánea el gen mutado en el mayor porcentaje de los casos es el NRAS, en la literatura revisada, no se describen alteraciones de las funciones inmunológicas en esta enfermedad, pero si se reporta que estos niños con frecuencia presentan sepsis que en ocasiones ponen fin a la vida de estos pacientes y que además las infecciones son la complicación más frecuente de lesiones melanocíticas intervenidas quirúrgicamente.<sup>1,2</sup>

En el caso presentado el paciente presentó defectos de la inmunidad humoral (Inmunodeficiencia humoral), lo que no ha sido reportado en la literatura revisada para esta enfermedad. Este defecto pudiera ser explicado por la mutación que origina esta enfermedad genética, ya que la vía Ras se activa en los linfocitos T y B después que los receptores de ambas células se unen a su antígeno, lo que lleva a la activación de la cinasa activada por el receptor extracelular (ERK, del inglés receptor-activated kinase), un miembro destacado de las MAPK cinasas, y finalmente a la activación de factores de transcripción en sentido 3' que juegan un papel esencial en el buen funcionamiento del sistema inmune.<sup>12</sup>

Se han descritos varias enfermedades asociadas a mutaciones de las proteínas de la vía RAS/ MAPK, con una gran heterogeneidad clínica por las variedad de funciones de estas proteínas, donde se destacan la regulación de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular, apoptosis, respuesta al estrés y defensa inmune.<sup>4,5</sup> Aunque se conocen varias enfermedades por alteraciones de esta vía la relación geno-fenotípica es incierta.<sup>4</sup> En algunas rasopatías, se han descrito inmunosupresión,<sup>13</sup> aunque no es lo frecuente.

Se encontró una disminución de las subpoblaciones de células CD19, marcador de las células B, las cuales expresan moléculas coestimuladoras y se diferencian

a células plasmáticas secretoras de anticuerpos, lo que explica la disminución en la síntesis de anticuerpos.<sup>14,15</sup>

Se encontraron concentraciones disminuidas de la IgA sérica e IgM. El cambio al isotipo IgA es estimulado por el factor de crecimiento transformante  $\beta$  y por la IL-5, producida por los linfocitos T CD4 positivos. La reducción de las células B puede afectar la expansión de las células B, el cambio de isotipo, la maduración de afinidad y la diferenciación a células B de memoria. La deficiencia en el paciente, tanto de células B CD19+ como de IgA e IgM, así como el déficit de IgG2 favoreció la recurrencia de amigdalitis y otros procesos respiratorios altos.<sup>14</sup>

En el caso que se presenta encontramos niveles disminuidos de la subclase IgG2 con aumento de IgG4, lo que pudiera explicar la recurrencia de infecciones respiratorias altas. Las deficiencias de IgG2 se caracterizan por una baja respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos presentes en la cápsula de muchas bacterias como *Neumococcus*, *Meningococcus* y *Haemophilus influenzae*. La disminución en los niveles de una o más subclases de IgG puede estar acompañada de un aumento del resto de las subclases, con una IgG total, normal o aumentada.<sup>15</sup>

Las subclases de IgG pueden activar el complemento y ayudan a solubilizar inmunocomplejos, además funcionan como opsoninas, se unen con los receptores Fc expresados en la membrana de fagocitos profesionales, fundamentalmente neutrófilos.<sup>15</sup>

El paciente presentó títulos de protección de larga duración frente al virus de la hepatitis B, protección frente al toxoide tetánico y títulos no protectores frente a la difteria que pueden deberse indirectamente a algún defecto de células T que por los métodos estudiados en este paciente no se evidenció.

En pacientes con MNC existe una afectación de las vías RAS MAPK cinasas, en pacientes con cánceres somáticos del 20 al 30 % tienen afectada esta vía, y es conocido que existe un proceso bidireccional entre las inmunodeficiencias y el cáncer debido a que en pacientes con defectos cualitativos o cuantitativos de la respuesta inmune se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer, que oscila entre el 4-25 % en la actualidad, por lo que en pacientes con alteraciones en esta vía es importante el estudio de posibles inmunodeficiencias.<sup>4,16</sup>

Se reporta que en pacientes con inmunodeficiencias la malignidad depende del tipo de alteración de la respuesta inmune, la edad del paciente, la presencia de infecciones virales, entre otros factores, lo que indica que los mecanismos patogénicos implicados son diferentes en cada caso y pueden incluir: defectos en la inmunovigilancia contra tumores, aumento de

la susceptibilidad cromosómica intrínseca a ciertos mutágenos, infecciones por virus oncogénicos como el virus de Epstein Barr (VEB), inmunodesregulación de las células B por defectos en las células T reguladoras, entre otros.<sup>16</sup>

En los estudios de evaluación de la respuesta autoinmune realizados al paciente, no se encontraron alteraciones, sin embargo aparecen nevos rodeados de un halo blanquecino, que en la literatura revisada se atribuye a un fenómeno autoinmune contra antígenos de los melanocitos.<sup>1</sup> Aunque no se detectaron autoanticuerpos en los estudios realizados, recientemente en la literatura el aumento de IgG4 se ha asociado con enfermedades autoinmunes<sup>17</sup>, tal como ocurrió en este paciente, por lo que debe ser evaluado clínica y analíticamente con periodicidad.

También podemos decir que en el mismo locus donde se encuentra la mutación 1p13.2 más frecuente de esta enfermedad, se describe también el síndrome linfoproliferativo autoinmune tipo IV (OMIM 614470), en el cual además de procesos linfoproliferativos y autoinmunes, se reportan procesos infecciosos recurrentes.<sup>18,19</sup>

La relación entre autoinmunidad e inmunodeficiencia tiene un carácter bidireccional, pues una enfermedad autoinmune puede ser causa de inmunodeficiencia y viceversa. La relación de la autoinmunidad a la inmunodeficiencia se corrobora con la alta frecuencia de aparición de inmunodeficiencias secundarias a enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo, por el desarrollo de autoanticuerpos, células T autorreactivas o ambas, que destruyen linfocitos T, B y células fagocíticas, debido a alteraciones en la inmunorregulación, proceso que constituye un estado de reactividad del sistema inmunitario adaptativo frente a los antígenos propios, debido a una insuficiencia o pérdida de los mecanismos que en condiciones normales son responsables de la autotolerancia a antígenos propios.<sup>20</sup>

La integración in vivo de los diferentes componentes humorales y celulares de las respuestas inmunes innata y adquirida, constituye el mecanismo principal en la defensa contra agentes patógenos, de ahí que las deficiencias cuantitativas y/o cualitativas de uno o más componentes de este sistema, confieren una gran susceptibilidad a las infecciones, cáncer y al desarrollo de procesos autoinmunes.<sup>21</sup>

El tratamiento del paciente que se presenta incluyó medidas generales, entre ellas: mantener un adecuado estado nutricional, extremar las medidas de higiene personal y ambiental, vitaminoterapia, así como vigilancia y tratamiento extremo de los procesos infecciosos y tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulina humana normal al 10%.

La frecuencia y duración del tratamiento

inmunoestimulador dependió de la recurrencia de las infecciones y la recuperación de las mismas. Con este tratamiento se ha logrado evitar la aparición de complicaciones, lo que ha mejorado su calidad de vida. El hallazgo de una inmunodeficiencia humoral en un paciente con Melanosis neurocutánea, demuestra

la heterogeneidad de las enfermedades genéticas, por lo que podemos concluir que la evaluación de posibles alteraciones del sistema inmune en pacientes con este síndrome genético e historia de infecciones recurrentes adquiere importancia, para alcanzar una atención integral y evitar posibles complicaciones.

### **Referencias bibliográficas**

1. Viana ACL, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congénital melanocytic nevus. *An. Bras. Dermatol.* 2013; 88(6):863-78.
2. Vinas JA, Pérez RA, Pérez R, Juan JA. Melanosis neurocutánea con hidrocefalia obstructiva: A propósito de un caso. *Rev Ciencias Médicas* [internet]. 2009; 13(2):255-61.
3. Chen YA, Woodley-Cook J, Sgro M, Bharatha A. Sonographic and magnetic resonance imaging findings of neurocutaneous melanosis. *Radiology Case Reports.* 2016; 11(1): 29-32.
4. Hernández A, Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. *Actas Dermo Sifiliogr.* 2011; 102(6): 402-16.
5. Soares-Silva M, Diniz F, Gomes G, Bahia D. The Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathway: Role in Immune Evasion by Trypanosomatids. *Front Microbiol.* 2016; 7: 183.
6. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#249400}: [último acceso: diciembre de 2016]. Disponible en: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
7. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles CH et al. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:162
8. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. World Medical Association. *Clinical Review & Education* [internet]. 2013 [citado 24 de diciembre de 2016]; Disponible en: [http://www.up.ac.za/media/shared/Legacy/sitefiles/file/45/2875/declarationofhelsinki\\_fortaleza\\_brazil2013.pdf](http://www.up.ac.za/media/shared/Legacy/sitefiles/file/45/2875/declarationofhelsinki_fortaleza_brazil2013.pdf)
9. Campos M, Castro Méndez E, Portal RL. Melanosis neurocutánea y síndrome de Dandy – Walker. *An Esp Pediatr.* 1998; 48:318-20.
10. Gocmen R, Guler E, Arslan EA. A Case of Neurocutaneous Melanosis and Neuroimaging Findings. *Journal of Radiology Case Reports.* 2015; 9(3):1-6.
11. Kinsler V, Paine S, Anderson G, Wijesekara S, Sebire N, Chong W, et al. Neuropathology of neurocutaneous melanosis: histological foci of melanotic neurones and glia may be undetectable on MRI. *Acta Neuropathol.* 2012; 123:453–6.
12. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. La familia de receptores inmunitarios. *Inmunología celular y molecular.* 7ma Ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2012
13. Bezniaikow N, Gos M, Obersztyn E. The RASopathies as an example of RAS/MAPK pathway disturbances - clinical presentation and molecular pathogenesis of selected syndromes. *Dev Period Med.* 2014;18(3):285-96
14. Sánchez-Segura M, Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, de León-Ojeda N, García-García A, Toledo-Rodríguez I, et al. Síndrome de Roberts asociado con inmunodeficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2012 [citado 2016 Diciembre 18]; 28(2): 185-91. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892012000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000200009&lng=es).
15. Marsán-Suárez V, García-García A, de León-Ojeda N, Macías-Abraham C, Sánchez-Segura M, Benítez-Rodríguez D, et al. Síndrome de Edwards asociado a inmunodeficiencia combinada. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2011 Sep [citado 2016 Diciembre 18]; 27(3): 342-8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892011000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000300010&lng=es).
16. Lahera ST, Villegas Valverde CA. De la inmunodeficiencia primaria al cáncer. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2011; 27(2): 212-23.
17. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9:315–47.
18. Oliveira, J. B. The expanding spectrum of the autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25: 722-9.
19. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *Journal of Clinical Immunology.* 2015;35(8):696-726.
20. Lahera ST. Conexión entre la inmunodeficiencia primaria y autoinmunidad. *Rev Cubana Hematol Inmunol y Hemot.* 2010;26(1):198-205.
21. Marsán Suárez V, Villaescusa Blanco R, Del Valle Pérez LO, Arce Hernández AA, Torres Leyva I, Macías Abraham C. Inmunodeficiencia primaria combinada: Presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001;17(1):55-8