

Revisión

Agammaglobulinemia de Bruton (1952-2002). Cincuenta años de inmunodeficiencias primarias

A. BLANCO QUIRÓS, E. ARRANZ SANZ, M.P. SOLÍS SÁNCHEZ

Área de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid.

RESUMEN

Hace 50 años Bruton publicó en *Pediatrics* el primer enfermo de agammaglobulinemia ligada al sexo. El primer caso publicado en España apareció el año 1962 en el Boletín de la SCALP. Desde esas fechas la evolución del concepto y diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias ha sido muy importante. Por otra parte, las técnicas genéticas identifican al gen de la tirosin kinasa del Bruton ("btk") como responsable de la agammaglobulinemia, lo que ha permitido identificar diferentes formas. Además, cada vez parece más probable que el gen btk esté implicado en otro tipo de infecciones muy alejadas clínicamente del cuadro de agammaglobulinemia de Bruton.

Palabras clave: Agammaglobulinemia; Bruton; Cromosoma X; Gen btk; Inmunodeficiencia primaria

ABSTRACT

Fifty years ago Bruton reported the first case of X-linked agammaglobulinemia in *Pediatrics*. The Spanish first agammaglobulinemia was published in the Boletín of SCALP in 1962. Since this time, the concept and the diagnosis of Primary Immunodeficiencies has experimented a very important development. The genetic techniques have identified the Bruton's tyrosine kinase gene (btk) as the responsible of

agammaglobulinemia; it has facilitated the identification of different severity forms. Besides, evidences are increasing supporting that btk gene is involved in some kind of infections, clinically very far of Bruton's agammaglobulinemia.

Key words: Agammaglobulinemia; Bruton; X chromosome; btk gene; Primary immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

En el mes de junio se cumplieron 50 años del primer caso de agammaglobulinemia, publicado por Bruton⁽¹⁾. Realmente no fue la primera inmunodeficiencia primaria (IDP) que se publicó. La ataxia-telangiectasia o el síndrome de Wiskott-Aldrich ya habían sido descritas (Tabla I), sabiendo que incluía defectos inmunitarios, aunque englobados en un amplio contexto clínico; también en aquella época se comunicaba la llamada "agammaglobulinemia tipo suizo" de rápido y fatal desenlace^(4,9). Sin embargo, se debe destacar, como lo hace Stiehm⁽¹⁰⁾ que la agammaglobulinemia de Bruton es la primera IDP que se diagnosticó gracias a una prueba inmunológica y que fue el primer paciente al que se aplicó inmunoterapia con pleno conocimiento de causa. El concepto de IDP y su extraordinario desarrollo comienza con el descubrimiento de la agammaglobulinemia de Bruton. A partir de entonces se inicia la investigación de estas enfermedades que enseguida se relacionaron con anomalías de la ontoge-

Correspondencia: Prof. Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina. Pediatría. C/ Ramón y Cajal, 5. 47005 VALLADOLID.

E-mail: ablanc@ped.uva.es

Recibido: Agosto 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

TABLA I. FECHA DEL DESCUBRIMIENTO DE LAS PRIMERAS IDP

Defecto	Año	Autor
Síndrome de Wiskott-Aldrich	1937*	Wiskott ⁽²⁾
Ataxia-telangiectasia	1941*	Louis-Bar ⁽³⁾
ID combinada y severa	1950	Glanzmann ⁽⁴⁾
Agammaglobulinemia ligada-X	1952	Bruton ⁽¹⁾
ID variable común	1954	Sanford ⁽⁵⁾
Enfermedad granulomatosa crónica	1957	Berendes ⁽⁶⁾
Deficiencia de C2	1965*	Klempner ⁽⁷⁾
Síndrome de DiGeorge	1965	DiGeorge ⁽⁸⁾

*Hay discusión sobre autoría y fecha

nia del sistema inmunitario. Desde 1950 a 1965 se describen las IDP más características, pero el número de entidades no para de crecer, recogiendo 34 formas en 1973, 66 en 1989 y cerca de un centenar en la actualidad^(10,11).

Un investigador que jugó un papel decisivo en el rápido avance de las IDP en los años 60 fue Robert A. Good (Fig. 1), trabajando primero en la Universidad de Minnesota por donde pasaron muchos de los investigadores que trabajaron luego en IDP. Más tarde se trasladó al Sloan Kettering Center de Nueva York, donde llevó a cabo un prolífico trabajo con numerosas aportaciones a la patogenia de las IDP y comenzó a plantearse el tratamiento de las formas graves con trasplantes de médula ósea. Una serie de problemas aceleró su separación del Centro, pero siempre seguiría, todavía hoy, dedicado al mismo tema. R.A. Good, además de otras aportaciones, supo ver el importante papel del timo en las IDP⁽¹²⁾, interpretando muy correctamente el hallazgo de Miller⁽⁵⁾, y además introdujo el concepto de que los enfermos de IDP eran auténticos experimentos que la naturaleza ofrecía al investigador para conocer mejor el sistema inmunitario^(14,15).

Los descubrimientos en IDP estuvieron siempre estrechamente asociados al estudio de la ontogenia inmunitaria normal y patológica. En este campo destacaron los trabajos mantenidos en el tiempo de Max Cooper (Fig. 2), antiguo colaborador de Good, y luego trasladado a Alabama donde sigue haciendo valiosas aportaciones⁽¹⁶⁾. En un principio planteó un esquema de la ontogenia humana similar al de las aves, dividido en linfocitos B y T⁽¹⁷⁾ y durante bastante tiempo buscó denodadamente un equivalente de la Bolsa de Fabricio⁽¹⁸⁾, inexistente en los mamíferos como tal órgano. En

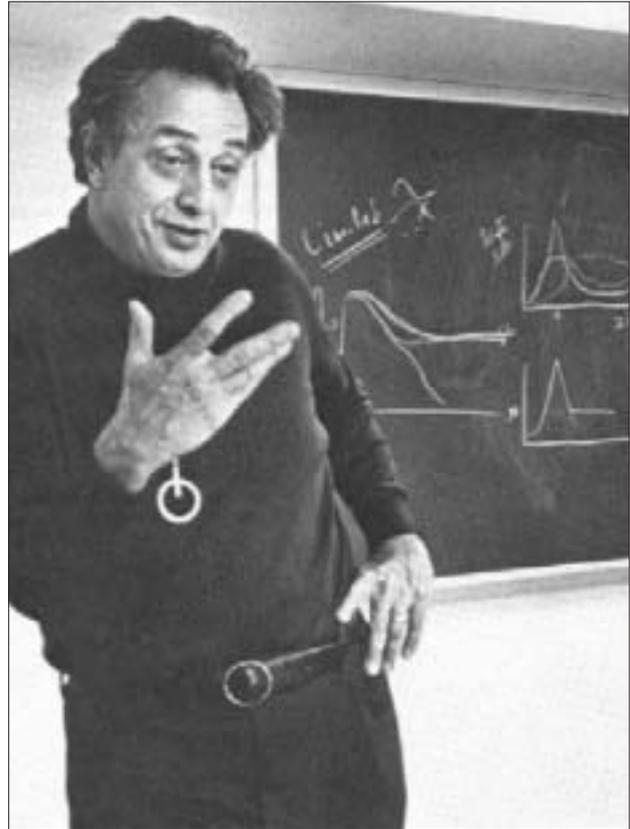


Figura 1. Robert A. Good fue uno de los investigadores que más contribuyó al conocimiento y a la terapéutica de las inmunodeficiencias primarias. Inició su trabajo en la Universidad de Minnesota donde formó un importante grupo, posteriormente dirigió durante una década el Sloan Kettering Center de Nueva York. Actualmente sigue trabajando en el campo de las inmunodeficiencias en el Children Hospital de St. Petersburg, Florida.

forma especular a la agammaglobulinemia, Nezelof y cols.⁽¹⁹⁾ propusieron en 1964 una forma de IDP en la que sólo parecía afectarse la inmunidad celular, permaneciendo normales las células plasmáticas y la síntesis de anticuerpos.

Todos aquellos avances de la inmunidad fetoneonatal y del desarrollo linfocitario sirvieron para conocer mejor las IDP, pero también fueron aplicadas con éxito a otros campos, como las leucemias y los trasplantes.

PUBLICACIÓN ORIGINAL DE BRUTON

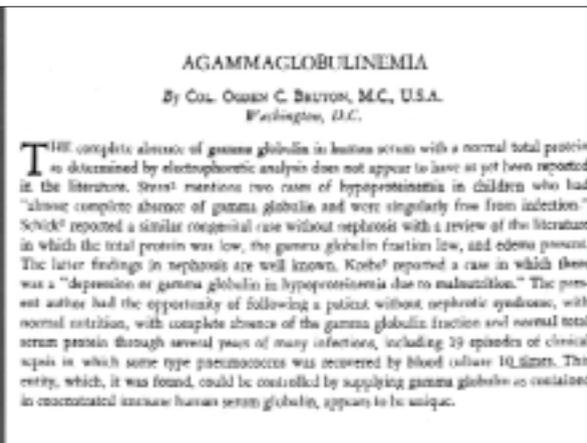
Al terminar la II Guerra Mundial, OC Bruton fue contratado para poner en marcha un programa de formación de pediatras en el Hospital Walter Reed, en Washington DC,



Figura 2. Max D. Cooper, profesor de Microbiología y Pediatría, se formó en Minnesota para luego dirigir un laboratorio en la Universidad de Birmingham, Alabama. Donde permanece siempre dedicado al mismo campo de la ontogenia y las deficiencias de linfocitos B.



Figura 3. El coronel Ogden C. Bruton fue un pediatra militar que identificó el primer caso de agammaglobulinemia en un varón de 8 años de edad que desde los 4 años presentaba artritis, otitis y otras infecciones neumocócicas. Con los actuales conocimientos es muy probable que este primitivo caso fuera ahora considerado como una forma atípica y benigna.



que era uno de esos clásicos hospitales en los que terminan todos los casos problemáticos. El propio Bruton afirmaba: *“they always pass the buck to Walter Reed”*⁽²⁰⁾.

Allí atendió Bruton a un niño de 8 años que hasta los 4 años y medio había sido considerado normal por sus padres, quienes sólo recordaban una neumonía postrubéola. El niño ingresó por primera vez en el hospital a causa de una artritis de rodilla, diagnosticada de fiebre reumática, pero con aspecto séptico, que cedió bien con penicilina y fue finalmente considerada como una osteomielitis. A las dos semanas volvió a ingresar por una grave gastroenteritis con fiebre elevada, apareciendo una otitis aguda y aislándose el mismo tipo de neumococo en sangre y faringe. Los ingresos e infecciones neumocócicas se reiteraron a lo largo de más de 3 años. En un momento determinado se le administró una vacuna con neumococos, pero no hubo respuesta de anticuerpos específicos, surgiendo la duda de si formaría anticuerpos contra otros microorganismos. La ausencia de anticuerpos antitifoideos y la permanente positividad de la prueba de Schick empezó a sugerir a Bruton la existencia de un fallo global de síntesis de anticuerpos. Mediante electroforesis, Bruton descubrió la ausencia de gammaglobulina y en base a ello le dio el nombre de *“Agammaglobulinemia”* a la enfermedad de su paciente⁽¹⁾. Otros cien-

tíficos se encargarían posteriormente de asociar su nombre para distinguirla de formas parecidas.

Bruton era coronel de las fuerzas armadas y así lo hace constar en su histórico artículo. En una entrevista que le hace RA Good, relata las dificultades que tuvo que vencer para que el Hospital Militar adquiriera un aparato de electroforesis, algo que a principios de los años 50 se estaba introduciendo, y que era decisivo para su investigación clínica⁽²⁰⁾. También detalla los problemas para trasladar su inquietud al personal del laboratorio, más predispuesto a responder con la universal frase *“no hacemos precipitación de Kunkel”* (Fig. 3).

PRIMERAS CONTRIBUCIONES EN EL BOLETÍN

En el año 1963 se publicó en el Boletín de Pediatría de la SCALP el primer caso español de agammaglobulinemia⁽²¹⁾, simultáneamente a otro en la Revista Española de Pediatría⁽²²⁾. Se tituló: *“Un caso de agammaglobulinemia y aneutfilia”*, y fueron autores los Profs. Sisinio de Castro, Valentín Salazar, Olegario Ortiz y Benito Herreros. Se trataba de un varón de 1 año y 11 meses de edad que había estado bien durante los primeros meses de edad, pero a los 8 meses tuvo una primera gastroenteritis que se repitió luego, así como 5

episodios de otitis aguda supurativa en un año y varias traqueobronquitis. A los 6 meses fue vacunado de viruela con una reacción normal y también padeció una varicela de curso normal a los 12 meses. En la descripción clínica se recoge la respuesta espectacular que mostraban todos los procesos infecciosos al tratamiento antibiótico, aunque las recaídas ocurrían también de forma inmediata.

Los padres eran normales y habían tenido anteriormente 3 hijos varones. Los dos mayores fallecieron en el curso de procesos infecciosos a edades comprendidas entre 20-24 meses y es lógico pensar que también padecieran agammaglobulinemia. El tercero, prematuro, murió en el periodo neonatal inmediato, siendo más difícil hacer una suposición diagnóstica. El diagnóstico de agammaglobulinemia se hizo mediante una electroforesis en papel y una inmunoelectroforesis por la técnica de Grabar modificada por Scheidegger. Se utilizó un antisuero procedente del Instituto Pasteur obtenido a través del laboratorio Hubber que colaboró en el estudio. Las fotografías aparecen en el artículo original y muestran con claridad el diferente patrón del enfermo con respecto a sus padres normales.

El enfermo fue estudiado con todo detalle realizándose mielograma y cariotipo, además de las pruebas habituales en aquella época. Un hallazgo significativo, que aparece en el título, es una neutropenia del 12%, para 8.300 leuc./mm³, con serie granulocítica normal en médula ósea y que se corrigió espontáneamente al tratar las infecciones. Probablemente sea una de las primeras constataciones a mundiales de la asociación de una neutropenia transitoria en la agammaglobulinemia. Hecho que ahora es bien conocido y que constituye la forma de presentación de agammaglobulinemia en algunos pacientes⁽²³⁾. Se instauró tratamiento con gammaglobulina intramuscular (500 mg cada 20 días) desapareciendo espectacularmente las infecciones.

Este caso clínico fue presentado por el Prof. V. Salazar en una reunión de la Sociedad Castellano Astur Leonesa de Pediatría, siendo el principal motivo de discusión precisamente la novedosa técnica del cariotipo que se realizó al enfermo en el año 1962. El niño fue atendido en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valladolid durante años, hasta bien superada la adolescencia, llevando una vida bastante normal que, aunque no exenta de complicaciones, le permitió terminar con éxito una licenciatura universitaria.

Otros casos de agammaglobulinemia aparecieron en el Boletín de Pediatría durante los años sesenta. El prof. Sánchez Villares y otros⁽²⁴⁾ publicaron un niño de 8 meses con ausencia de globulina gamma en la electroforesis y de las bandas beta-2A y beta-2M en la microelectroforesis. Aunque fue catalogado como “*Agammaglobulinemia congénita*”, la precocidad clínica, mala respuesta a la gammaglobulina, linfopenia y rápida evolución fatal, indican que probablemente fuera una inmunodeficiencia combinada y severa.

Ya en 1969, Escribano, Calvo y Díaz Pena⁽²⁵⁾ comunicaron un caso de “*Agammaglobulinemia humoral asociada a dermatomiositis*”. Era un niño de 3 años natural de Ávila, vacunado con normalidad de BCG y que presentaba catarros de repetición. En el proteinograma faltaba la gammaglobulina y en la inmunoelectroforesis la IgG, IgM e IgA. Se hicieron biopsias de ganglio linfático, músculo y piel que corroboraron fehacientemente la inmunodeficiencia y la dermatomiositis, que por aquellos años empezaba a ser recogida como una complicación común de la agammaglobulinemia, pero también como un problema difícil de entender, ya que todavía se suponía que era un proceso autoinmune mediado por anticuerpos.

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

A. Descripción clínica

Los problemas clínicos aparecen en niños varones de 6 a 10 meses, que están bien hasta esa edad, protegidos por la IgG materna que atraviesa la placenta. A partir de ese momento sufren infecciones piógenas, como otitis, sinusitis, conjuntivitis, neumonías o piodermitis⁽²⁶⁾. Los gérmenes habitualmente implicados son el *Haemophilus influenzae* y el *Streptococcus pneumoniae*, y con menor frecuencia el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Aunque las infecciones responden bien a los antibióticos, su reiteración acaba lesionando los tejidos y causando complicaciones como bronquiectasias^(27,28).

Los enfermos se defienden bien contra los virus pero con excepciones, como los enterovirus, que les causan meningoencefalitis crónica y un síndrome similar a la dermatomiositis, siendo muy oscura la razón de esta susceptibilidad tan específica. No se sabe por qué las células T citotó-

xicas no pueden destruir las células de los enfermos de agammaglobulinemia infectadas por enterovirus⁽²⁹⁾. La vacuna de polio con virus atenuados les puede ocasionar parálisis flácida y la infestación por *Giardia lamblia*, grandes pérdidas de peso, por diarrea crónica, enteropatía y malabsorción⁽³⁰⁾. Otra complicación característica de la agammaglobulinemia es la artritis crónica, mostrándola más de un tercio de los casos. Afecta principalmente a articulaciones grandes, responde bien a la gammaglobulinoterapia y se piensa que frecuentemente es secundaria a micoplasma (*Ureaplasma urealyticum*)^(27,30).

El tratamiento de elección es la administración de inmunoglobulina a dosis elevadas que deben ser individualizadas, y frecuentemente incrementadas, ya que 500 mg/dl puede evitar las infecciones, pero no las bronquiectasias o las infecciones por enterovirus que requieren una terapia más intensa^(31,32). Es un tratamiento seguro, con pocas complicaciones, pero han ocurrido epidemias de hepatitis C y se está intentando aumentar la seguridad de las gammaglobulinas tratándolas con detergentes⁽³⁰⁾. Se administra de forma intravenosa, aunque hay ensayos para hacerlo en tejido celular subcutáneo^(33,34).

B. Situación inmunitaria

En los casos típicos de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X hay una ausencia completa en el suero de IgM e IgA y los niveles de IgG son inferiores a 100 mg/dl. El enfermo es incapaz de producir anticuerpos frente a antígenos habituales y hay ausencia prácticamente absoluta de linfocitos B circulantes. Por el contrario, el número y función de los linfocitos T es normal y su respuesta frente a todo tipo de mitógenos es equivalente a la de los controles normales⁽²³⁾, aunque se ha comprobado que existe un predominio de las células Th1 sobre las Th2 en la respuesta inmunológica⁽³⁵⁾. Desde que la enfermedad puede ser exactamente definida por técnicas genéticas, se ha visto que las características clínicas e inmunológicas de la agammaglobulinemia son mucho más variables de lo que se pensaba y se repiten los pacientes descubiertos en la edad adulta que son portadores de formas clínica e inmunológicamente atenuadas⁽³⁶⁻⁴⁰⁾.

Resulta curioso señalar que seguramente el caso original descrito por Bruton, hoy sería catalogado como una forma atípica. Esta suposición se basa en el largo periodo

libre de síntomas y en la feliz evolución a pesar de comenzarse el tratamiento con gammaglobulina después de los 8 años de edad, y probablemente con un precario preparado de gammaglobulina.

C. Genética de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

A partir del descubrimiento en 1993 de las bases moleculares de la agammaglobulinemia⁽⁴¹⁾, el conocimiento de la enfermedad avanzó mucho si bien algunas cuestiones permanecen desconocidas. Se sabe que está producida por una mutación del gen de una tirosin kinasa que ha sido bautizada con el nombre de tirosin kinasa de Bruton o "btk". Estas enzimas tienen la función genérica de fosforilar los residuos intracitoplasmáticos de tirosina, interviniendo decisivamente en la cadena de activación de factores nucleares que se pone en marcha a partir de una reacción receptor-ligando. Sin embargo, la función exacta de la proteína BTK es desconocida y tampoco se sabe por qué, siendo una molécula muy ubicua, su ausencia ocasiona graves problemas exclusivamente en los linfocitos B, y quizás leves en los neutrófilos^(42,43).

El gen se expresa en todas las líneas celulares hematopoyéticas con la excepción de linfocitos T y células plasmáticas⁽³¹⁾. Se localiza en el cromosoma X (Xq21.3-Xq22), tiene una longitud de 37 kb codificando 659 aminoácidos mediante 19 exones, que se reparten en 5 dominios: PH (homología de pleckstrina), TH (homología tec), SH2 y 3 (homología src) y kinasa (Fig. 4). El número de mutaciones halladas es muy amplio y se ha visto que están repartidas por todos los exones y en menor cuantía también por los intrones. En una revisión de 236 familias se identificaron 175 defectos moleculares diferentes. Las mutaciones por lectura errónea ("missense") son las más frecuentes (36% de las mutaciones) y además este tipo se localiza preferentemente en el dominio de la "kinasa"⁽⁴⁶⁾. Le siguen las mutaciones sin sentido ("nonsense") con el 20%, deleciones (15%), mutaciones de ensamblaje exón-intrón ("splice-site") (15%), inserciones (9%) y otras.

En un principio se buscó una relación entre genotipo y fenotipo y se describieron formas leves de agammaglobulinemia en mutaciones del dominio SH2⁽⁴⁷⁾, pero esta asociación no se confirmó posteriormente, por lo que la determinación genética, de alto valor diagnóstico, carece de utilidad pronóstica⁽⁴⁸⁾. Además, se observó que la misma muta-

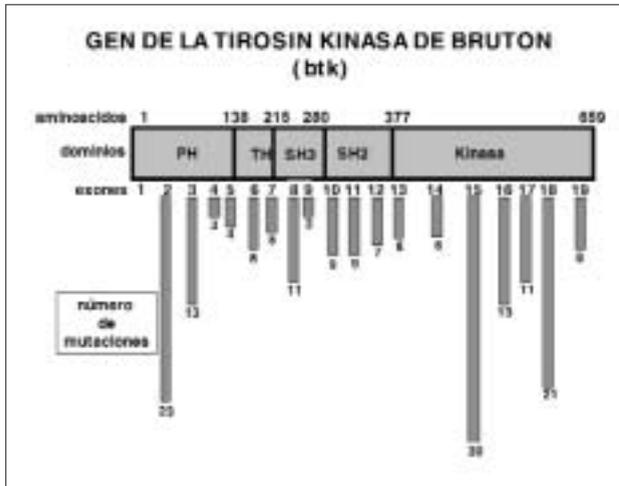


Figura 4. El gen de la tirosin quinasa de Bruton tiene 19 exones, todos codificantes, salvo el 1. Se conocen numerosas mutaciones repartidas a lo largo del gen, las más frecuentes en los exones 2, 15 y 18. No parece existir una relación entre la gravedad del fenotipo y la mutación, además la misma mutación ocasiona clínicas diversas dentro de la misma familia. Seguramente existe algún otro factor regulador de la clínica que permanece desconocido (de Vihinen 1996).

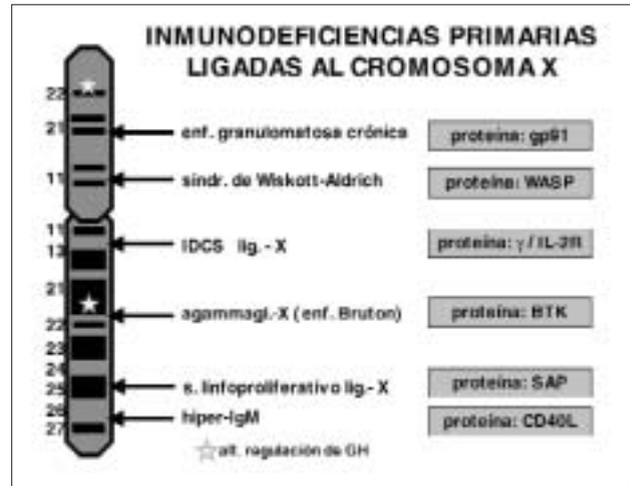


Figura 5. La agammaglobulinemia de Bruton, ligada al cromosoma X está causada por una mutación del gen de la tirosin quinasa de Bruton (btk) situado en la región comprendida en Xq21.3-Xq22. En un punto más centromérico y muy cercano se halla uno de los genes que participa en la regulación de la hormona de crecimiento. En esa zona hay otro gen cuya mutación produce una sordera congénita con distonía. Debido a esta cercanía ambos procesos aparecen a veces en enfermos con agammaglobulinemia.

ción del btk ocasiona gravedad diferente en individuos pertenecientes incluso a la misma familia, y que cantidades similares de proteína BTK celular coinciden con cuadros diferentes, todo ello sugiere que la gravedad del defecto inmunológico depende de factores ajenos a la mutación btk, que persisten desconocidos⁽⁴⁶⁾.

A veces la mutación del gen btk se acompaña de otras genopatías cercanas, asociándose otra patología a la clínica de la agammaglobulinemia. El hipocrecimiento por deficiencia aislada de GH es una de estas alteraciones^(49,50). Aunque esta deficiencia es autosómica y se hereda a través de una mutación localizada en el cromosoma 17, se sabe que al menos existen dos genes reguladores de la GH en el cromosoma X, uno más alejado (Xp22.3), pero el otro muy cercano al gen btk (Xq13.3-q21.2) por lo que no es extraña la coincidencia de agammaglobulinemia y enanismo hipofisario⁽⁵¹⁾. Otra asociación descrita es la sordera neurosensorial acompañada de distonía cuyo gen (ddp) está ligeramente más centromérico que el btk. Es importante conocer este hecho y no atribuir la frecuente hipoacusia de los enfermos agammaglobulinémicos sólo a las otitis de repetición⁽⁵²⁾ (Fig. 5).

D. Diagnóstico molecular

Los avances genéticos han facilitado el diagnóstico exacto de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Habitualmente se realiza mediante la técnica de SSPC que identifica la mayoría de las mutaciones. Precisamente son las grandes deleciones las únicas que pueden escaparse y precisan otras técnicas genéticas^(43,44).

Diagnóstico diferencial. Gracias a la genética muchos enfermos inmunodeficientes fueron reclasificados. Se calcula que un tercio de los varones anteriormente diagnosticados de inmunodeficiencia variable común presentan mutaciones del gen btk con clínica leve y por consiguiente son agammaglobulinemias^(11,37,39).

Además, las técnicas moleculares distinguen la agammaglobulinemia por mutación btk de otras agammaglobulinemias que tienen similar clínica y ausencia de linfocitos B, pero con herencia autosómica. Representan más del 10% de las agammaglobulinemias y cuando ocurren esporádicamente y en varones su diferenciación de las ligadas al cromosoma X es delicado. Hay varias formas autosómicas, la más común se debe a una deficiencia de síntesis de cadenas pesadas μ y otra a una alteración del segmento I5 de las cade-

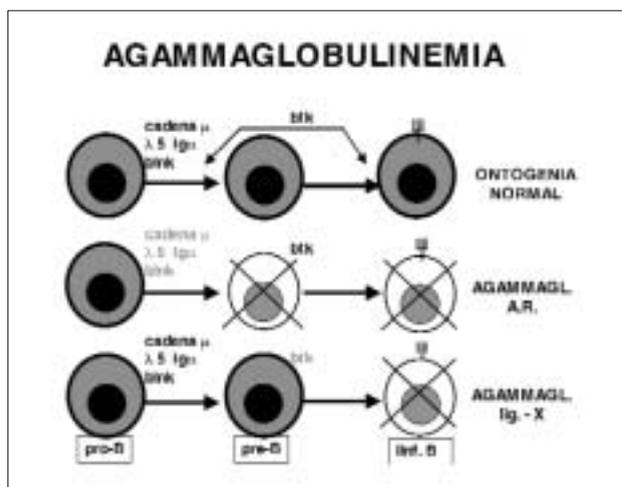


Figura 6. Los linfocitos pre-B precisan varios condicionantes para madurar hasta linfocitos B y en las mutaciones del gen de tirosín kinasa de Bruton (btk) esta maduración no ocurre. A esta misma anomalía se llega también por defecto en la síntesis de cadenas pesada μ o ligeras λ , pero en estos casos la agammaglobulinemia tiene herencia autosómica recesiva. (el esquema está simplificado para facilitar la comprensión).

nas ligeras. Más recientemente se demostró otro caso debido a alteración del gen que codifica la proteína BLNK (Fig. 6), por consiguiente parece que la causalidad del bloqueo linfocitario B está muy abierto.

El estudio genético permitió descubrir una genopatía *btk* en un varón de 25 años que hasta ese momento estaba diagnosticado de deficiencia aislada de síntesis de anticuerpos frente a polisacáridos y que había padecido ya varias meningitis neumocócicas⁽³⁸⁾. Este hallazgo abre la posibilidad de que fallos del gen *btk* estén implicados en la patogenia de las enfermedades invasoras por *Streptococcus pneumoniae* o por *Haemophilus influenzae*, cuya aparición en niños aparentemente normales resulta muy intrigante. Otro caso muy atípico de agammaglobulinemia es el presentado por un varón de 27 años afecto de celulitis por *Helicobacter canis*⁽⁵³⁾.

Diagnóstico de mujeres portadoras. Otra utilidad del diagnóstico molecular del gen *btk* es la detección de mujeres portadoras de la mutación, algo difícil de conseguir por técnicas inmunitarias. Generalmente se utiliza de forma combinada con citometría de flujo aplicada a monocitos o a plaquetas, aunque también hay otras técnicas⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. De forma ampliada se ha recomendado aplicar estos protoco-

los de cribaje a todos los familiares, incluidos varones adultos, teniendo en cuenta el número creciente de casos atípicos de presentación tardía⁽⁵⁴⁾.

Una reflexión sobre estos 50 años de IDP permite darnos cuenta de como ha cambiado la situación. Dejando aparte cuestiones técnicas, las IDP han pasado de ser enfermedades raras, de mal pronóstico y típicamente infantiles a cuadros clínicos relativamente frecuentes que cuando se buscan surgen implicados en gran parte de los procesos infecciosos. La aparición de las manifestaciones en edades adultas es cada vez mas común y esto es posible porque la identificación de formas menos graves es cada vez más habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; **9**: 722-728.
2. Wiskott A. Familiärer, angeborener Morbus Werihoffii? *Aschr Kinderheilk* 1937; **68**: 212-216.
3. Louis-Bar D. Sur un syndrome progresif comprenant des telangiectaises capillaires cutanées et conjonctivales symetriques a disposition naevoide et des troubles cerebelleux. *Confin Neurol* 1941; **4**:32-42.
4. Glanzmann E, Riniker P. Essentielle Lymphocytophthase. Ein neues Krankheitsbild aus des Sauglings-pathologie. *Ann Pediatr* 1950; **175**: 1-32.
5. Sanford JP, Favour CB, Tribeman MS. Absence of serum gamma globulins in an adult. *N Engl J Med* 1954; **250**: 1027-1029.
6. Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 1957; **40**:309-312.
7. Klemperer MR, Woodworth HC, Rosen FS, Austen KF. Hereditary deficienc y of the second component of human complement: transmission as an autosomal codominant tract. *J Lab Clin Med* 1965; **66**: 886 (abstr.).
8. DiGeorge AM. A new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr* 1965; **67**: 907-908.
9. Hitzig WH, Biro H, Huser HJ. Agammaglobulinamie und alymphozytose mit Schwund des lymphopatischenn Gewebes. *Helv Paediatr Acta* 1958; **13**: 551-585.
10. Stiehm ER. New and old immunodeficiencies. *Pediatr Res* 1992; **33** (supl.1): S2-S8.
11. Report of an IUIS Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1999; **118**; (supl.1): 1-28.
12. Good RA, Dalmaso AP, Martinez C, Archer OK, Pierce JC, Paper-

- master BW. The role of the thymus in the development of immunologic capacity in rabbits and mice. *J Exp Med* 1962; **116**: 773-796.
13. Miller JFAP. Immunological function of the thymus. *Lancet* 1961; **2**:748-749.
 14. Good RA. Agammaglobulinemia - a provocative experiment of Nature. *Bull Univ Minn Hosp* 1954; **26**:1.
 15. Good RA. Experiments of nature in the development of modern immunology. *Immunol Today* 1991; **12**: 283-286.
 16. Burrows PD, Cooper MD. B cell development and differentiation. *Curr Opin Immunol* 1997; **9**: 239-244.
 17. Cooper MD, Peterson RDA, Good RA. Deleatation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. *Nature* 1965; **205**: 143-146.
 18. Cooper MD, Perey DY, McKneally MF, Gabrielsen AE, Sutherland DER, Good RA. A mammalian equivalent of the avian bursa of Fabricius. *Lancet* 1966; **1**: 1388-1391.
 19. Nezelof C, Jammet ML, Lortholary P, Labrune B, Lamy M. L'hypoplasie héréditaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire, normoplasmocytaire et normoglobulinémique du nourrisson. *Arch Franc Pediatr* 1964; **21**: 897-920.
 20. Bruton OC. The discovery of Agammaglobulinemia. En, Immunologic Deficiency Diseases in Man. *Birth Defects Original Article Series* 1968; **4**: 2-6.
 21. De Castro S, Salazar V, Figueroa D, Ortiz O, Herreros B. Un caso de agammaglobulinemia y aneutrofilia. *Bol Pediatr* 1963; **4**:174-186.
 22. Peña J, Varela JM, Gómez Vidal E. Sobre la patología de las inmunoglobulinas. Una revisión con aportación de un caso de agammaglobulinemia con ausencia de las fracciones beta 2A y beta 2M. *Rev Esp Pediatr* 1963; **19**: 233-263.
 23. Plo Rodriguez F, García Rodriguez MC, Ferreira Cerdán A, Fontan Casariego G. Neutropenia como manifestación precoz de una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Descripción de cuatro pacientes. *An Esp Pediatr* 1999; **51**: 235-240.
 24. Sánchez Villares E, Crespo M, Suescun J. Agammaglobulinemia congénita. *Bol Pediatr* 1969; **10**:259-272.
 25. Escribano Albarrán R, Calvo Martín MT, Díaz Pena JM. Agammaglobulinemia humoral asociada a dermatomiositis. *Bol Pediatr* 1963; **10**:345-356.
 26. Touraine JL. Deficits immunitaires chez l'enfant. *Encyclop Med Chir (Paris), Pédiatrie* 1995; 4-079-A-10: 1-15.
 27. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin N Amer* 2000; **47**: 1225-1252.
 28. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; **343**:1313-1324.
 29. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental molecular medicine. *Lancet* 2001; **357**: 1863-1869.
 30. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; **333**: 431-440.
 31. Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Arch Dis Child* 1996; **74**: 527-530.
 32. Quartier P, Debre M, De Blic J, Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, Haddad E, Blanche S, Casanova J-L, Smith E, LeDeist F, Saint de Basile G, Fischer A. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999; **134**: 589-596.
 33. Blanco Quirós A. Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas en niños y en adolescentes. Barcelona: Espax; 1999.
 34. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Tratamiento domiciliario con perfusiones subcutáneas de inmunoglobulinas en niños con inmunodeficiencias congénitas. *Pediatrics (ed esp)* 1996; **42**: 374-378.
 35. Amedei A, Romagnani C, Benagiano M, Azzurri A, Fomia F, Torrente F, Plebani A, D'Elis MM, Del Prete G. Preferential Th1 profile of T helper cell responses in X-linked (Bruton's) agammaglobulinemia. *Eur J Immunol* 2001; **31**:1927-34.
 36. Usui K, Sasahara Y, Tazawa R, Hagiwara K, Tsukada S, Miyawaki T, Tsuchiya S, Nukiwa T. Recurrent pneumonia with mild hypogammaglobulinemia diagnosed as X-linked agammaglobulinemia in adults. *Respir Res* 2001; **2**(3):188-92.
 37. Jones A, Bradley L, Tarlow M, Thompson R, Kinnon C, Morgan G. X linked agammaglobulinemia with a "leaky" phenotype. *Arch Dis Child* 1996; **74**: 548-549.
 38. Wood PMD, Mayne A, Joyce H, Smith CIE, Granoff DM, Kumararatne DS. A mutation in Bruton's tyrosine kinase as a cause of selective anti-polysaccharide antibody deficiency. *J Pediatr* 2001; **139**: 148-151.
 39. Stewart DM, Lian L, Nelson DL. The clinical spectrum of Bruton's agammaglobulinemia. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; **1**:558-565.
 40. Stewart DM, Tian L, Nelson DL. A case of X-linked agammaglobulinemia diagnosed in adulthood. *Clin Immunol* 2001; **99**:94-9.
 41. Vetrie D, Vorechovsky Y, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the Src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993; **361**:226-233.
 42. Satterthwaite AB, Witte ON. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function: a genetic perspective. *Immunol Rev* 2000; **175**:120-127.
 43. García Rodríguez MC, López Granados E, Cambronero Martínez R, Ferreira Cerdán A, Fontán Casariego G. Diagnóstico molecular de las inmunodeficiencias primarias. *Allegol et Immunopathol* 2001; **29**: 107-113.

44. García Rodríguez MC. Utilidad del estudio molecular para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Inmunología* 2000; **19**:23-33.
45. Vihinen M. BTKbase: a database of XLA-causing mutations. *Immunol Today* 1995; **16**: 460-465.
46. Vihinen M. BTKbase: XLA-mutation registry. *Immunol Today* 1996; **17**: 502-506.
47. Safras DC, Parolini O, Fitch-Hilgenberg ME, Rawlings DJ, Afar DEH, Witte ON, Conley ME. A point mutation in the SH2 domain of Bruton's tyrosine kinase in atypical X-linked agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1994; **330**:1488-1491.
48. Holinski-Feder E, Weiss M, Brandau O, Jedele KB, Nore B, Backesjo CM, Vihinen M, Hubbard SR, Belohradsky BH, Smith E, Meindl A. Cribado de la mutación del gen BTK en 56 familias con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX): 47 mutaciones únicas sin una correlación con el curso evolutivo. *Pediatrics (ed esp)* 1998; **45**:154-155.
49. Conley ME, Burks AW, Herrod HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; **119**: 392-397.
50. Sitz KV, Burks W, Williams LW, Kemp SF, Steele RW. Confirmation of X-linked hypogammaglobulinemia with isolated growth hormone deficiency as a disease entity. *J Pediatr* 1990; **116**: 292-294.
51. Campos Barros A, Argente Oliver J. Bases moleculares del hipocrecimiento armónico. *Rev Esp Pediatr* 2002; **58**: 73-90.
52. Richter D, Conley ME, Rohrer J, Myers LA, Zahradka K, Kelecic J, Sertic J, Stavljenic-Rukavina A. A contiguous deletion syndrome of X-linked agammaglobulinemia and sensorineural deafness. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; **12**: 107-111.
53. Gerrard J, Alfredson D, Smith I. Recurrent bacteriemia and multifocal lower limb cellulitis due to Helicobacter-like organisms in a patient with X-linked hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis* 2001; **15**: E116-118.
54. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, Nomura K, Shinozaki K, Matsukura H, Kubota T, Tsukada S, Miyawaki T. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**:1012-20.
55. Speletas M, Kanariou M, Kanakoudi-Tsakalidou F, Papadopoulou-Alataki E, Arvanitidis K, Pardali E, Constantopoulos A, Kartalis G, Vihinen M, Sideras P, Ritis K. Analysis of Btk mutations in patients with X-linked agammaglobulinaemia (XLA) and determination of carrier status in normal female relatives: a nationwide study of Btk deficiency in Greece. *Scand J Immunol* 2001; **54**:321-7.
56. Futatani T, Watanabe C, Baba Y, Tsukada S, Ochs HD. Bruton's tyrosine kinase is present in normal platelets and its absence identifies patients with X-linked agammaglobulinaemia and carrier females. *Br J Haematol* 2001; **114**:141-9.