

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. A propósito de un caso

F. BARBADILLO, J. B. GONZÁLEZ DE LA ROSA, J. M. MERINO, J. SÁNCHEZ y T. GIL

RESUMEN: La enfermedad de Bruton o agammaglobulinemia ligada al cromosoma X es una enfermedad de carácter recesivo ligado al sexo con una profunda alteración de la inmunidad humoral y una inmunidad celular normal. Clínicamente se caracteriza por infecciones respiratorias y digestivas de repetición que comienzan en torno al séptimo mes de vida. El tratamiento es profiláctico y consiste en la administración de inmunoglobulina humana. Con esto se consigue reducir el número y la gravedad de las infecciones que afectan a estos pacientes. PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD DE BRUTON. INMUNOGLOBULINAS.

X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA. APROPOS ONE CASE. (SUMMARY): X-linked Agammaglobulinemia (Bruton disease) is a sexlinked recessive disorder characterized by a deep depression of humoral immunity with normal cellular immunity. The most common clinical pictures are recurrent respiratory and gastrointestinal infections. These infections begin when maternal antibodies decreased. Intravenous immunoglobulins administration is the treatment of choice. This treatment diminish the number and gravity of infections. KEY WORDS: BRUTON DISEASE. INMUNOGLOBULINS.

INTRODUCCIÓN

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o enfermedad de Bruton es una enfermedad hereditaria de carácter recesivo ligado al sexo, que se caracteriza por una afectación profunda de la inmunidad humoral con una inmunidad celular normal (1).

La clínica de la enfermedad suele consistir en infecciones de repetición, sobre todo del tracto respiratorio tanto alto como bajo y en frecuentes diarreas bien de origen vírico, bacteriano o por protozoos (2). La sintomatología comienza generalmente a partir del sexto o séptimo mes de vida, cuando los anticuerpos recibidos de la madre están ya en unos niveles muy bajos. Con relativa frecuencia se

asocia una neutropenia más o menos grave que generalmente tiene un carácter transitorio (3). El tratamiento es fundamentalmente profiláctico y consiste en la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, con lo que se consigue reducir el número y la gravedad de las infecciones que afectan a estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Lactante de siete meses de edad que ingresa por presentar fiebre, vómitos y diarrea intermitente de un mes de evolución. Entre sus antecedentes familiares destacaba la existencia de un tío materno fallecido a los 11 meses de edad en el

curso de una pancitopenia. En sus antecedentes personales la madre refería febrícula, malestar y decaimiento tras la 1.^a y 2.^a dosis de DTP y polio así como pérdida de 500 gr. en el último mes.

La exploración física reveló un estado general aceptable, sin signos de deshidratación, buena coloración de piel y mucosas. No se palpaban adenopatías axilares, inguinales ni submandibulares; las amígdalas eran hipotróficas y los tímpanos deslustrados y enrojecidos. La auscultación cardíaca y pulmonar fue normal así como la palpación abdominal.

En las exploraciones complementarias destacaba una hemoglobina de 11.2 gr/dl; hematocrito: 34%; hematíes: 4.600.000/mm³; VCM: 75 micras; HCM: 24.4 pg; Leucocitos: 7.100/mm³ (90% de linfocitos, un 8% de monocitos y un 2% de granulocitos (142/mm³); hierro: 2/μg/dl; transferrina: 259 mgr/dl; IST: 0.8%; PCR: 25 mgr/l; VSG 1.^a hora: 12 mm. La gasometría capilar reveló un pH 7.15; HCO₃: 10.4 mEq/l; E.B.: -16.3; pO₂: 54 mmHg y pCO₂: 28 mmHg. El Mantoux y la serología VIH, VHB y TORCH resultaron negativos. El cultivo de exudado ótico fue negativo pero en heces se aisló *Pseudomona Aeruginosa*. El estudio de médula ósea evidenció una detención de la maduración a nivel de mielocito, sin que se observasen formas anómalas. En el proteinograma la cifra de gammaglobulinas fue de 0.26 gr/dl (normal 0.8-1.3 gr/dl).

La cuantificación de inmunoglobulinas puso de manifiesto una IgA de 4,4 mgr/dl, una IgG de 75,2 mgr/dl. y una IgM de 3,4 mgr/dl. El conteo de linfocitos y el análisis de subpoblaciones linfocitarias reveló unos linfocitos totales de 7.300/mm³ con un 91% de linfocitos T (T4 69% y T8 23%) y menos de 0,5% de linfocitos B. La relación T4/T8 fue de 3. En la biopsia intestinal se pudo comprobar la ausencia de células plasmáticas en lámina propia como se puede apreciar en la figura 1. El estudio de isoaglutininas

antigrupo fue negativo con un grupo sanguíneo 0 Rh +. El estudio de anticuerpos heterófilos se realizó por la cuantificación de anticuerpos frente a toxoide tetánico, que fueron negativos tras haber recibido dos dosis de DTP.

Con los datos clínicos y analíticos el paciente fue diagnosticado de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y se instauró tratamiento profiláctico con gammaglobulina intravenosa a dosis de 400 mgr por kilo de peso cada tres semanas. En la actualidad se encuentra prácticamente asintomático y mantiene unos niveles de inmunoglobulina G en sangre según se indica en la figura 2.

COMENTARIOS

La enfermedad de Bruton es una agammaglobulinemia que se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X en la que los varones afectados presentan unos valores bajos de inmunoglobulinas, mientras que la inmunidad celular es normal con unos linfocitos T normales o en número aumentado (1).

Típicamente los pacientes afectados presentan una hipoplasia del tejido linfoide como ocurría en nuestro caso.

El gen defectuoso, bien por delección o por mutaciones puntuales, se llama *btk* y se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma X (3). Este gen codifica una proteína *tirosin-kinasa* que sería necesaria para el paso de linfocito prepre B (TdT +) a linfocito pre-B (cadena mu+) (4).

Clínicamente se caracteriza por continuas infecciones sobre todo de tipo respiratorio e intestinal. También es frecuente en los pacientes afectados una mayor incidencia de infecciones del SNC y abscesos sépticos (2). Las bacterias implicadas más frecuentemente son de tipo piógeno (*Estafilococo*, *Estreptococo*, *Haemophilus Influenzae* y *Neumococo*).



FIG. 1. Microfotografía de una vellosidad de intestino delgado en la que se puede apreciar la ausencia de células plasmáticas en la lámina propia. (H-E 20x). Cortesía de la Dra. Echevarría. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital «General Yagüe».

Entre los virus son muy frecuentes las infecciones por virus intestinales debido a la ausencia de la fracción secretora de IgA (1). Entre los protozoos destaca la infestación por *Giardia Lamblia*.

Ocasionalmente se asocia a la agammaglobulinemia una neutropenia de origen no aclarado, aunque se especula que pudiera tener una etiología inmune mediada por la inmunidad celular. Con frecuencia, como fue en nuestro caso, la neutropenia tiene un carácter transitorio si bien se han descrito casos de neutropenia permanente o intermitente (2).

El diagnóstico de la enfermedad de Bruton se basa en la presencia de:

- Un descenso acusado de todos los tipos de Igs.
- Ausencia de linfocitos B con linfocitos T normales o aumentados.
- Ausencia de células plasmáticas en órganos linfoides secundarios.

Niveles de Ig G

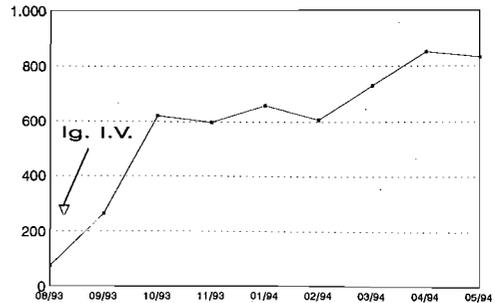


FIG. 2. Niveles de inmunoglobulina G en los últimos meses (la flecha indica el inicio del tratamiento con inmunoglobulinas).

El diagnóstico diferencial se debe plantear con otras inmunodeficiencias primarias o secundarias que presenten un déficit de la inmunidad humoral (tablas I y II). El mayor problema a la hora del diagnóstico diferencial se plantea con el síndrome de inmunodeficiencia variable común, el cual puede ser clínica e inmunológicamente indistinguible de la enfermedad de Bruton, siendo necesario en ocasiones para la diferenciación de ambas entidades un análisis genético por Southern Blot u otras técnicas (5).

Recientemente se ha avanzado en el diagnóstico de pacientes portadoras por medio del análisis de los patrones de activación del cromosoma X en los linfocitos B que es diferente en madres portadoras de la enfermedad que en mujeres sanas (6, 7). Asimismo se ha conseguido el diagnóstico prenatal de la enfermedad por medio de la utilización de sondas

TABLA I. INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES PRIMARIAS

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.
 Hipogammaglobulinemia con híper IgM.
 Déficit de IgA.
 Deficiencia selectiva de subclases de IgG.
 Síndrome de inmunodeficiencia variable común.
 Inmunodeficiencias bien definidas:

- Wiskott-Aldrich.
- Ataxia Telangiectasia.

TABLA II. INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES SECUNDARIAS

Enteropatía pierde proteínas.
 Síndrome nefrótico.
 Neoplasias linfoides.
 Linfangiectasia intestinal.
 Mieloesclerosis.
 Uremia prolongada.
 Timoma.
 Hipoplasia medular.
 Fármacos: Corticoides, fenitoína, citostáticos, penicilamida, etc.

genéticas (RFLPs) analizando las vellosidades coriónicas de madres portadoras.

En cuanto al tratamiento consiste fundamentalmente en la administración profiláctica de inmunoglobulina humana intravenosa a dosis de 400 mgrs/Kg cada 21 ó 30 días. Parece que esta pauta es la que consigue unos mejores niveles de inmunoglobulinas en sangre así como una menor frecuencia de infecciones y menor número de días de hospitalización (9). Es prudente en estos niños evitar la vacunación con virus vivos por la frecuencia de reacciones adversas (1).

La evolución de estos pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas es favorable. No obstante algunas enfermedades presentan una incidencia aumentada en estos pacientes como son: amiloidosis sistémica, adenocarcinoma gástrico, carcinoma colorrectal y sobre todo el déficit aislado de hormona de crecimiento, por lo que es importante en estos pacientes seguir la curva de crecimiento (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. FONTÁN, G.; GARCÍA, M. C.; FERREIRA, A.; LÓPEZ, M.; ÁLVAREZ, R.; PASCUAL-SALCEDO, D.: *Inmunodeficiencias primarias*. En E. Gómez de la Concha edit. Immunología. Madrid. Idepsa 1992; pp. 88-90.
2. KOZLOWSKI, C.; EVANS, D. I.: *Neutropenia associated with X linked agammaglobulinaemia*. J. Clin. Pathol. 1991; May: 44-49.
3. THOMAS, J. D.; SIDERAS, P.; SMITH, C. I.; VORECHOVSKY, I.; CHAPMAN, V.; PAUL, V. E.: *Colocalization of X linked agammaglobulinaemia and X-linked immunodeficiency genes*. An. J. Dis. Child. 1993; 261: 355-358.
4. VORECHOVSKY, I.; ZHOU, J. N.; VETRIE, D. y cols.: *Molecular diagnosis of X linked agammaglobulinaemia*. Lancet 1993; 341: 1153.
5. CAMPANA, D.; FARROUT, J.; INAMDAR, N.; WEBSTER, A. D.; JANOSSY, G.: *Phenotypic features and proliferative activity of B cell progenitor in X linked agammaglobulinaemia*. J. Immunol. 1990; sep. 15: 145-150.
6. WINKELSTEIN, J. A.; FEARON, E.: *Carrier detection of the X linked agammaglobulinaemia diseases using X chromosome inactivation analysis*. J. Allergy Clin. Immunol. 1990; Jun: 85-90.
7. JOURNET, O.; DURANDY, A.; DOUSSAU, M. y cols.: *Carrier detection and prenatal diagnosis of the X-linked agammaglobulinaemia*. Am. J. Med. Genet. 1992; jul. 15: 43-47.
8. SCHURMAN, R. K.; MENSINK, E. J.; SANDKUYL, L. A.; POST, E. D.; VAN VELZEN BLAD, H.: *Early diagnosis in X linked agammaglobulinaemia*. Eur. J. Pediatr. 1988; Jan: 147.
9. LIESE, J. G.; WINTERGERST, U.; TYMPNER, K. D.; BELOHRADSKY, B. H.: *High vs. low-dose immunoglobulin therapy in the long term treatment of X-linked agammaglobulinaemia*. An. J. Dis. Child. 1992; Mar.: 146.

10. SITZ, K. V., BURKS, A. W.; WILLIAMS, L. W.; KEMPT, S. F.; STEELE, R. W.: *Confirmation of linked hypogammaglobulinaemia with isolated*

growth hormon deficiency as a disease entity. J. Pediatr. 1990; Feb.: 116-117.

Petición de separatas:

FLORENTINO BARBADILLO IZQUIERDO
C/ Sol de las Moreras, 41, 2.º
09400 ARANDA DE DUERO (BURGOS)