

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

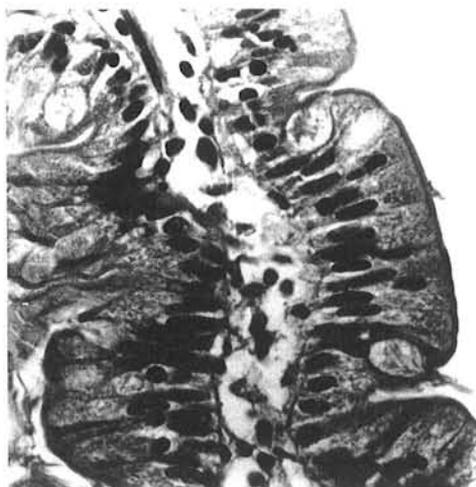


FIG. 1. Microfotografía de una vellosidad de intestino delgado en la que se puede apreciar la ausencia de células plasmáticas en la lámina propia. (H-E 20x). Cortesía de la Dra. Echevarría. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital «General Yagüe».

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

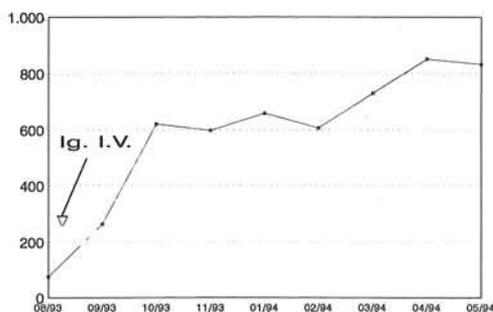


FIG. 2. Niveles de inmunoglobulina G en los últimos meses (la flecha indica el inicio del tratamiento con inmunoglobulinas).

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 hiper 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. Inmunología. 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. VORECHKOVSKY, 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 chromosom 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. SCHUURMAN, 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)