

DOI: <https://doi.org/10.52428/20756208.v19i46.1125>

Serie de casos: Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Case series: X-linked agammaglobulinemia

 Nelva Lisbeth Guillen Rocha¹  Marcela Verónica Torrico Montaña²
 Maria Fernanda Rocha Anaya Ferrel³

Filiación y grado académico

¹Médico Especialista en alergia e inmunología clínica. Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel. Cochabamba, Bolivia. nelvagr@gmail.com

²Médico residente de pediatría del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel. Cochabamba, Bolivia. machicitato@gmail.com

³Médico residente de pediatría del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel. Cochabamba, Bolivia. fernandarochaanayaferrel@gmail.com

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido:30/04/2024

Revisado:07/05/2024

Aceptado:21/05/2024

Citar como

Torrico Montaña, M. V., Guillen Rocha, D. N. L., & Rocha Anaya Ferrel, M. F. Serie de casos: agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. *Revista De Investigación E Información En Salud*, 19(46). <https://doi.org/10.52428/20756208.v19i46.1133>

Correspondencia

Marcela Verónica Torrico Montaña
machicitato@gmail.com
Telf. y celular: +591 70222534

RESUMEN

La Agammaglobulinemia de Bruton es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por la disminución o ausencia de linfocitos B y como consecuencia disminución de inmunoglobulinas en sangre periférica, lo que predispone a infecciones recurrentes. Se presentan 3 casos clínicos de pacientes que fueron diagnosticados en el Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel de Cochabamba que presentaban infecciones respiratorias y gastrointestinales a repetición que requerían internación, con este antecedente se realizaron exámenes inmunológicos y genéticos para el diagnóstico.

Palabras claves: Agammaglobulinemia, cromosoma X, inmunodeficiencia, linfocitos B.

ABSTRACT

Bruton's Agammaglobulinemia, it is a primary immunodeficiency characterized by the decrease or absence of B lymphocytes and as a consequence a decrease in immunoglobulins in peripheral blood, which predisposes to recurrent infections. Three clinical cases of patients who were diagnosed at the Manuel Ascencio Villarroel Children's Hospital in Cochabamba with recurrent respiratory and gastrointestinal infections requiring hospitalization are presented. With this background, immunological and genetic tests were performed for diagnosis.

Keywords: Agammaglobulinemia, B lymphocytes, immunodeficiency, X chromosome.

INTRODUCCION

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades originadas por defectos intrínsecos o genéticos en el sistema inmunitario; la característica más importante es un incremento en la susceptibilidad a las infecciones y complicaciones no infecciosas, tales como autoinmunitarias, malignidad y alteración del tracto digestivo (1). La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (AXL) es el prototipo de las inmunodeficiencias primarias con defecto de anticuerpos, es causada por una mutación en el gen BTK (tirosina cinasa de Bruton) que participa en las diferentes vías de señalización intracelular y maduración de linfocitos B (LB); las manifestaciones en los varones afectados (infecciones bacterianas severas y recurrentes) se inician a partir de los seis meses de edad, en los exámenes complementarios se evidencia ausencia total o disminución de inmunoglobulinas (IgM,

IgG, IgA), LB ausentes o menor al 1 % (1, 2).

En este sentido, la baja frecuencia de esta patología, sobre todo, en su diagnóstico, hacen importante generar esta serie de casos, que fueron diagnosticados en Bolivia y así tomar en cuenta esta patología.

PRESENTACION DE CASOS

Caso Clínico N°1

Adolescente masculino de 11 años residente en Villamontes, Tarija. Producto de 5ta gestación a término, obtenido por cesárea por hemorragia transvaginal, peso al nacimiento: 2,6 kg, con llanto inmediato, recibió lactancia materna exclusiva hasta los 7 meses; a continuación, se describen antecedentes heredo familiares (Figura 1).

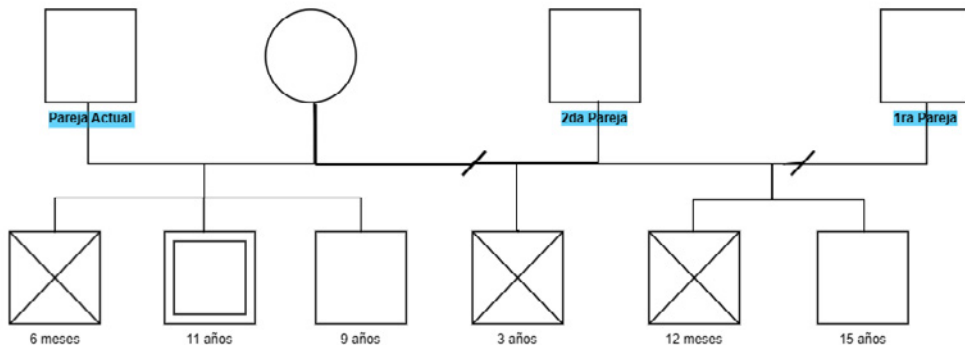


Figura 1. Antecedentes heredo familiares caso clínico 1

Paciente presentó cuadros de neumonía (6 a 10 por año) desde los 6 meses de vida, requiriendo hospitalizaciones en más de 20 oportunidades hasta la fecha; a los 3 años presentó sepsis en 3 oportunidades, recibiendo tratamiento en unidad de cuidados intensivos pediátricos con múltiples esquemas antibióticos; a los 4 años recibió tratamiento para tuberculosis pulmonar. Se realizan exámenes complementarios: IgM: No detectable, IgG: 0,2 gr/L (VN: 4,8-9,0 gr/L), IgA: No detectable, recibe inmunoglobulina humana cada 28 días. A los 5 años tras suspender administración de inmunoglobulinas es nuevamente internado en Salta - Argentina con diagnóstico de neumonía multifocal, inmunodeficiencia primaria, sinusitis maxilar,

recibiendo tratamiento con múltiples esquemas antibióticos, continúa presentando neumonías a repetición hasta que es referido por primera vez al Hospital del Niño Manuel Asencio Villarroel de Cochabamba a la edad de 11 años y hospitalizado con diagnóstico Neumonía grave por *Haemophilus influenzae*, Bronquiectasias y amebiasis.

Se solicitan exámenes complementarios: IgM: No detectable, IgG: 4,341 gr/L (VN: 6,2-11,5 gr/L), IgA: 0,05 gr/L (VN: 0,5-1,7 gr/L); recuento de población linfocitaria: LB o CD19: 1 %; con todo lo expuesto se concluye diagnóstico de inmunodeficiencia primaria con defecto de anticuerpos – ALX. Se inicia inmunoglobulina humana cada 28 días hasta

la fecha con buena respuesta y disminución de infecciones y hospitalizaciones, incluso superando infección por SARS-Cov2 sin requerimiento de terapia intensiva.

Caso clínico N°2

Adolescente de 15 años residente San Pedro de Buena Vista, Potosí. Producto de 1er gestación obtenido por parto por hemorragia transvaginal a término. Peso 3,4 kg, talla 52 cm, con llanto inmediato. Antecedentes heredofamiliares: Tío materno fallecido en la infancia por infecciones recurrentes. Presento infecciones gastrointestinales, respiratorias y urinarias desde los 3 meses, a los 3 años le realizaron una nefrectomía izquierda por hidronefrosis, a los 4 años curso con cuadros de meningitis, vasculitis, sepsis osteoarticular requiriendo cuidados intensivos pediátricos.

A los 6 años se logró realizar exámenes inmunológicos y de genética que reportaban: Linfocitos B: 0 %, IgM 1,241 gr/L (VN: 0,57-1,62 gr/L), IgG 1,030 (VN: 6,6-12,2 gr/L), IgA: 0,461 (VN: 0,56-2,03 gr/L), estudio molecular en búsqueda de mutaciones del Gen BTK con hallazgo de mutación *p. Gly419* en el axón 14 del gen BTK, confirmado el diagnóstico de AXL, desde entonces recibió inmunoglobulinas endovenosas cada 28 días.

Caso clínico N°3

Escolar masculino de 6 años residente en Cercado, Cochabamba. Producto de 1er gestación, obtenido por cesárea por posición transversa, no recuerda datos antropométricos. Antecedentes inmunológicos: Vacunas con esquema completo del PAI (Programa ampliado de inmunización). Curso con cuadros de otitis y neumonías que requirió hospitalización desde los 6 meses de edad, con antibióticos de amplio espectro, con reporte de cultivos de *Streptococo pneumoniae*, recibió tratamiento para tuberculosis durante un año a los 5 años.

Se realizó dosaje de inmunoglobulinas: IgM 0,03 gr/L (VN: 0,54-1,53 gr/L), IgG 3,87 gr/L (VN: 5,5-10,2 gr/L), IgA 0,22 gr/L (VN: 0,46-1,5 gr/L), recuento de población linfocitaria: LB (CD19) 1,5 % y estudio molecular para búsqueda de mutaciones en el gen BTK con hallazgo de mutación *p. Arg562Trp* en el axón 17 del gen BTK, recibe de manera periódica inmunoglobulinas (IGIV) endovenosas

cada 28 días.

Caso Clínico N°4

Masculino de 3 años, procedente de Cercado, Cochabamba; producto de primera gestación obtenido por parto eutócico, no recuerda datos antropométricos. Antecedentes inmunológicos: vacunas con esquema completo del PAI, cuadro inicia a los 6 meses con meningitis en 2 oportunidades, posteriormente neumonías y otitis, requiriendo varias hospitalizaciones, con 4 admisiones a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y uso de antibióticos de amplio espectro.

Se realizó dosaje de IgM 0,01 g/L (VN: 0,48-1,43 g/L), IgA 0,30 g/L (VN: 0,33-1,22 g/L), IgG 0,002 g/L (VN: 3,4-6,2 g/L); Linfocito B 0% con lo que se diagnostica AXL y se inicia IGIV mensualmente con mejoría y sin requerimiento de otras internaciones.

DISCUSION

La ALX es una inmunodeficiencia primaria que con frecuencia se diagnostica en la niñez y los más afectados son varones, se presenta con infecciones a repetición del tracto respiratorio, sistema nervioso central y sistema digestivo. Las madres de estos niños, si bien no son afectadas con enfermedades, son portadores de las mutaciones, lo que predispone a que el 50 % de sus hijos varones tengan la enfermedad y sus hijas mujeres sean portadoras. Como claro ejemplo podemos observar que en el paciente expuesto en el caso 1 cuya madre tuvo 6 hijos de 3 parejas, llegaron a fallecer el 50 % de los hijos a causa de infecciones repetidas y severas. En los otros casos solo los hijos varones muestra enfermedad, sus hermanas son aparentemente sanas, pero podrían ser portadoras.

En nuestro medio el diagnóstico molecular es complicado y costoso realizarlo, por lo que se debe sospechar de esta enfermedad sobre la base de la clínica (antecedentes infecciosos), antecedentes familiares, criterio laboratorial (inmunoglobulinas bajas y recuento de población linfocitaria con linfocitos B menor al 2 %), con lo que debemos iniciar el tratamiento sustitutivo con IGIV trisemanal o mensualmente, con lo que estos pacientes llevan una vida normal, no es necesario el aislamiento, ni limitar actividades. Por otro lado, se debe prevenir infecciones crónicas o recurrentes con la aplicación del tratamiento adecuado y la profilaxis indicada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lozano J, Del Rio B, Sacre J, Ortega J. Primary immunodeficiencies. Allergy, asthma and clinical immunology in Pediatrics, Seg Edicion, 2019; pp. 373-385. <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1710-1492-7-S1-S11>
2. Aghamohammadi, V. et al. Predominantly antibody deficiencies. Primary Immunodeficiency Diseases, 1st ed., pp. 97-130. <https://doi.org/10.22034/igj.2018.80253>
3. Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients. Medicine, 85 (2006), p. 193-202. Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients. Medicine, 85 (2006), p. 193-202. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000229482.27398.ad>
4. Basile N. Clinical and molecular analysis of 49 patients with X-linked agammaglobulinemia from a single center in Argentina. J Clin Immunol, 29 (2009), p. 123-129. <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9227-y>
5. Wattanasirichaigoon D. Four novel and three recurrent mutations of the BTK gene and pathogenic effects of putative splice mutations. J Hum Genet, 51 (2006), pp. 1006-1014. <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0052-y>
6. Ramalho VD. Mutations of Bruton's tyrosine kinase gene in Brazilian patients with X-linked agammaglobulinemia. Braz J Med Biol Res, 43 (2010), p. 910-913. <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/bPXwTRr6NFdHdZn6hf8QwZQ/>