

Multimed 2018; 22(4)

JULIO-AGOSTO

CASO CLÍNICO

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA
FILIAL DE CIENCIAS MÉDICAS DE BAYAMO. Dr. EFRAÍN
BENÍTEZ POPA. BAYAMO. GRANMA**

**Aganmaglobulinemia de Bruton. Presentación de un
caso**

Bruton' s agammaglobulinemia. A case presentation

**Esp. Inmunol. /MGI Bárbara de la Caridad Addine Ramírez, ^I MsC. Imilla
Casado Hernández, ^{II} Esp. Inmunol. Reynel Marrón González, ^{III} Lic.
Biología. Mariela Hidalgo Fonseca. ^I**

^I Filial de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa. Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Instituto Nacional de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

^{III} Centro Médico Ambulatorio, Hospital General Docente Carlos M. Céspedes.
Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

La agammaglobulinemia de Bruton es una enfermedad rara, que se transmite ligada al cromosoma X. Se manifiesta como un déficit humoral, con disminución de todos los isotipos de anticuerpos y de la población de linfocitos B, asociados con infecciones bacterianas recurrente. Se reporta con el objetivo de caracterizar la aganmaglobulinemia de Bruton y su evolución en un caso atípico de la provincia Granma, Cuba. Paciente masculino de 5 años de edad, con historia de enfermedades infecciosas a repetición y con niveles bajos de inmunoglobulina G y valores normales del resto de los isótopos de anticuerpos. Se le realizó una cuantificación de poblaciones celulares por citometría de flujo, constatándose un déficit casi total de linfocitos B. Se diagnosticó una agammaglobulinemia de Bruton, con una presentación atípica, marcada por cuadros clínicos dermatológicos y un

déficit selectivo de inmunoglobulina G. El paciente evolucionó favorablemente tras ser tratado con gammaglobulina humana sustitutiva.

Palabras clave: agammaglobulinemia, enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X, linfocitos B, proteínas tirosina quinasas.

ABSTRACT

Bruton agammaglobulinemia is a rare disease that is transmitted linked to the X chromosome. It manifests as a humoral deficit, with decrease of all the isotopes of antibodies and the population of B lymphocytes, associated with recurrent bacterial infections. It is reported with the objective of characterizing Bruton's agammaglobulinemia and its evolution in an atypical case of Granma province, Cuba. Male patient of 5 years of age, with a history of recurrent infectious diseases and with low levels of immunoglobulin G and normal values of the rest of the antibody isotopes. A quantification of cell populations was performed by flow cytometry, confirming an almost total deficit of B lymphocytes. Bruton agammaglobulinemia was diagnosed, with an atypical presentation, marked by dermatological clinical pictures and a selective deficit of immunoglobulin G. The patient evolved favorably after being treated with human gamma globulin substitutive.

Key words: agammaglobulinemia, genetic diseases linked to the X chromosome, B lymphocytes, protein tyrosine kinases.

INTRODUCCIÓN

La agammaglobulinemia de Bruton, también llamada congénita o ligada al X (XLA), es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por la ausencia o reducción significativa de linfocitos B en sangre periférica y tejidos linfoides con niveles bajos o indetectables de todos los isotipos de inmunoglobulinas.¹

Se origina por mutaciones en el gen de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).² La deficiencia de BTK produce un bloqueo en la diferenciación de la célula B en la etapa de pre-B a B madura. Otros defectos genéticos pueden identificarse en componentes del receptor de la célula pre-B o en otras proteínas de señales en el torrente sanguíneo, diferentes de la BTK, como la proteína de enlace de la célula B, que detienen el desarrollo en la etapa de célula pre-B.³

Afecta a varones y sigue el patrón de herencia ligado al cromosoma X. No obstante, se han reportado casos del sexo femenino causados por extrema inactivación del cromosoma X o por transmisión autosómica.^{1,4}

Los síntomas aparecen después de la disminución natural de la inmunoglobulina G materna, adquirida a través de la placenta, momento en que comienzan a padecer de infecciones bacterianas graves que pueden generar secuelas importantes con compromiso para su vida.⁵

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y la demostración de la ausencia de inmunoglobulinas de todas las clases, la poca respuesta de los anticuerpos ante los estímulos antigénicos y la ausencia de células B y células plasmáticas en periferia.⁶

La cuantificación de inmunoglobulinas séricas, método sencillo y práctico, es el más utilizado en el diagnóstico y la citometría de flujo, es otra prueba útil que demuestra la disminución de células CD19 y CD20.⁷

La terapéutica se basa en la administración sustitutiva de gammaglobulina, por esta razón el diagnóstico precoz es vital, especialmente cuando la enfermedad se presenta de forma atípica.

Si bien esta inmunodeficiencia primaria solo afecta a 1/200 000 varones a nivel mundial, su evolución compromete la vida de quienes la padecen. En Cuba se está implementando el registro nacional de inmunodeficiencias primarias y por reportes del grupo nacional se sabe que los déficits predominantemente humorales representan el 49 % de las inmunodeficiencias primarias, con 163 casos, de los cuales 7 se han diagnosticado con agammaglobulinemia de Bruton. En la provincia de Granma, existe un caso confirmado en Manzanillo y dos que aún no se han incluido en el reporte nacional, uno en Manzanillo y otro en Bayamo. Este último es el que se presenta en este trabajo.

En Cuba, el diagnóstico se dificulta porque la citometría de flujo es una prueba que no está disponible en la mayoría de los laboratorios, por lo que conocer las características fundamentales de esta enfermedad es de gran importancia, bajo la premisa de que sin el conocimiento sobre la clínica de esta inmunodeficiencia, y especialmente de sus presentaciones atípicas, es imposible para la comunidad médica sospecharla y brindar una mejor atención al paciente pediátrico.

Objetivo: caracterizar la agammaglobulinemia de Bruton y su evolución en un caso atípico de la provincia de Granma.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 5 años de edad, de piel blanca, de procedencia rural, producto de un parto eutócico, hijo único de padres no consanguíneos, sin antecedentes perinatales relevantes ni retrasos en el desarrollo psicomotor. El paciente presenta una historia de varios ingresos hospitalarios, uno a los dos meses de edad por una infección bacteriana, a los 7 meses por una hematuria macroscópica, al año presentó un cuadro grave de fascitis necrotizante y a los cuatro años ingresó por hematuria, todavía en estudio. Desde el año de edad padece de manera constante, de lesiones en piel de origen infeccioso como impétigos, piodermitis y forúnculos, que cursan con un carácter severo. Hace cinco meses presentó una neumonía. Las infecciones severas requirieron el uso de antibióticos por vía endovenosa.

No se recogen antecedentes familiares que hagan sospechar una inmunodeficiencia primaria, como abortos espontáneos a repetición en mujeres de la familia, casos de muerte súbita neonatal o de niños muertos antes de los 5 años de edad por cuadros infecciosos severos.

Al examen físico, se constatan lesiones cicatrizales en piel, más abundantes en el cráneo, donde son fibróticas. El paciente nunca ha presentado adenopatías, aún con infecciones activas y severas.

Se encuentra en seguimiento por inmunología desde el año de edad. En este período se le han realizado cuantificaciones de inmunoglobulinas en 5 ocasiones. Al año, a los dos años, a los dos años y medio, a los tres y a los cuatro años, los estudios complementarios arrojaron valores de inmunoglobulinas A y M normales e inmunoglobulina G siempre por debajo de los valores de acuerdo con la edad del paciente, mantiene cifras muy bajas de este anticuerpo, incluso tras tratamientos sustitutivos con gammaglobulinas humanas.

Estos antecedentes hacían sospechar la existencia de una inmunodeficiencia primaria por lo que se decidió estudiar al paciente, a través de la cuantificación de poblaciones linfocitarias por citometría de flujo.

Cuantificación de poblaciones linfocitarias por citometría de flujo

CD3+, CD4+-----53,73 % (23-48 %)

CD3+, CD8+-----37,13 % (14-33 %)

CD19+-----0,43 %(14-44 %)

Esta prueba arrojó un déficit prácticamente absoluto de linfocitos B.

Los resultados de estos exámenes, en conjunto con el cuadro clínico del paciente permitieron llegar al diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria de linfocitos B, con un déficit permanente de inmunoglobulinas (anticuerpos), y particularmente una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o de Bruton.

Este paciente continúa en tratamiento con gammaglobulinas humanas sustitutivas de por vida, con profilaxis antibiótica y medidas generales para disminuir los factores de riesgo de padecer infecciones.

DISCUSIÓN

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X es un trastorno genético, causado por mutaciones en el gen codificante de la tirosina quinasa de Bruton, una proteína transductora de señales que se expresa en las líneas hematopoyéticas, con un consecuente fallo en la maduración de los linfocitos B.⁸

Esta enfermedad se caracteriza por alteraciones de las defensas humorales, lo que conduce a la aparición de infecciones frecuentes y severas, fundamentalmente de causa bacteriana.

Generalmente, la causa de las infecciones que padecen estos pacientes es por bacterias capsuladas y ciertos virus de transmisión sanguínea, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas sp.* Se describen infecciones por *P. jirovecii*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Pueden presentar infecciones crónicas por *coxsackievirus* y *ECHOvirus* y desarrollar poliomielitis relacionada con vacuna de virus atenuado, presentándose como encefalomielitis crónica.⁵ Al examen físico se pueden apreciar amígdalas marcadamente reducidas o ausentes y la ausencia de adenopatías.

Aunque se han reportado algunos casos, de clínica más benigna, en pacientes de sexo femenino, donde la enfermedad se transmite por herencia autosómica

recesiva,⁴ o donde ha ocurrido una inactivación del X,¹ la agammaglobulinemia de Bruton afecta a varones a partir de los 6 meses de edad. En este caso particular, la edad de aparición de los primeros cuadros infecciosos y la severidad de los mismos, la ausencia de adenopatías aún durante infecciones activas, así como el sexo del paciente hacían sospechar la enfermedad.

La no existencia de antecedentes familiares que apunten a inmunodeficiencias primarias pudiera sugerir la aparición de una mutación de novo, hecho recogido en la bibliografía consultada.⁹ No obstante, y teniendo en cuenta que el paciente no tiene hermanos varones, queda pendiente la realización de estudios genómicos en la madre para determinar si existió transmisión de la mutación, o si realmente fue un evento nuevo ocurrido en esta generación.

En la agammaglobulinemia ligada al X están disminuidos todos los isotipos de inmunoglobulinas y existen niveles muy bajos de células B en sangre periférica; los pocos linfocitos B presentes exhiben un fenotipo IgM inmaduro.^{6,10} La particularidad de este caso radica en que solo estaba disminuida la inmunoglobulina G, por lo que inicialmente se pensó que se trataba de un déficit transitorio; pero la edad del niño y el déficit casi absoluto de linfocitos B que reportó la citometría de flujo, confirman el diagnóstico de agammaglobulinemia de Bruton, con una presentación atípica de la enfermedad.

Generalmente, en esta enfermedad, las bacterias grampositivas causan las infecciones porque colonizan diferentes órganos, principalmente oído medio, bronquios, piel, meninges y pulmones, y llevan a la aparición de neumopatías crónicas.^{7, 11} En menor medida pueden presentar infecciones virales o parasitarias, con diarreas frecuentes. Este caso se destaca porque los procesos infecciosos severos se manifestaron como cuadros dermatológicos, limitados a piel.

El hecho de que los niveles de IgG se mantuviesen bajos aún después del tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas humanas no tiene explicación hasta el momento, las pérdidas renales o intestinales de proteínas se descartaron en este paciente. La literatura recoge casos de catabolismos aumentados de inmunoglobulina¹² que no se han podido verificar ni descartar en este caso.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades que guardan similitud, entre las que podemos citar la hipogammaglobulinemia transitoria de la

infancia, malabsorción intestinal severa, artritis juvenil y fibrosis quística.⁶ En este caso particular se descartaron todas .

Este niño presentó una evolución favorable, con buena respuesta al tratamiento. Aun cuando esta inmunodeficiencia primaria no tiene una cura definitiva, el déficit inmunológico de la agammaglobulinemia de Bruton puede ser corregido con tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana de por vida,¹³ acompañado de medidas profilácticas para prevenir infecciones, sin afectar mayormente la calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

La agammaglobulinemia de Bruton es una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X, que se caracteriza por cifras bajas o nulas de inmunoglobulinas, poblaciones de linfocitos B disminuidas y la aparición de infecciones severas y recurrentes en varones, a partir de los 6 meses de edad. En el caso estudiado se diagnosticó una agammaglobulinemia de Bruton a través de la cuantificación de inmunoglobulinas y de poblaciones linfocitarias por citometría de flujo, en un paciente con una presentación atípica, donde solo existía déficit de inmunoglobulina G y con cuadros infecciosos severos pero limitados a piel. Se implementó tratamiento con gammaglobulinas sustitutivas y el paciente evolucionó favorablemente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 [citado 24 Ene 2017]; 35(8): 727–38. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-015-0198-5>.
2. Nobre FA, Gonzalez IG, Moraes-Pinto MI, Costa-Carvalho BT. Protective levels of varicella-zoster antibody did not effectively prevent chickenpox in an x-linked agammaglobulinemia patient. *Rev Inst Med Trop. Sao Paulo* [Internet]. 2015 [citado 24 Ene 2017]; 57(5):455-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4660460/>.

3. Immune Deficiency Foundation. Specific Antibody Deficiency. [Internet]. 2016 [citado 22 Jun 2017]. Disponible en: <https://primaryimmune.org/about-primaryimmunodeficiencies/specific-disease-types/specific-antibody-deficiency>.
4. Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. Immunol Res [Internet]. 2014 [citado 24 Ene 2017]; 60(1):132-44. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12026-0148498-z>.
5. Kanegae MPP, Barreiros LA, Sousa JL, Brito MA, Soares LP, Mazzuchelli JL et al. Triagem neonatal de imunodeficiências graves combinadas por meio de TRECs e KRECs: segundo estudo piloto no Brasil. Rev Paul Pediatr [Internet]. 2017 [citado 16 Mar 2017];35(1):25-32. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rpp/v35n1/en_1984-0462-rpp-35-01-00025.pdf.
6. Sánchez M, Marsán V, Macías C, Pino D, Socarrás BB, Arce AA et al. Agammaglobulinemia ligada al x o de bruton. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2014 [citado 16 Mar 2017]; 30(4):395-404. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v30n4/hih11414.pdf>.
7. Urriza Ripa I, Villareal Calvo M, Álvarez García J, Durán Urdaniz G, Ramos Arroyo MA, Herranz Aguirre M. Enfermedad de Bruton de diagnóstico precoz: importancia de una adecuada historia clínica y los antecedentes familiares. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2016 [citado 16 Mar 2017]; 18(71): 111-4. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322016000300013.
8. Yáñez L, Lama P, Rivacoba C, Zamorano J, Marinovic MA. Inmunodeficiencias primarias en niños gravemente enfermos: a propósito de 3 casos clínicos. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2017 [citado 16 Mar 2017];88(1):136-141. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v88n1/art10.pdf>
9. Giorgetti OB, Paolini MV, Oleastro MM, Fernández DS. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma x en adultos. Evolucion clínica. MEDICINA (Buenos Aires) [Internet]. 2016 [citado 16 Mar 2017]; 76(2): 65-70. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802016000200001.

10. Routes JM, Verbsky JW. Immunodeficiency Presenting as an Undiagnosed Disease. *Pediatric Clin North Am.* 2017; 64(1): 27-37.
11. Battersby AC, Cant AJ. Symposium: immunity and infection. *Advances in primary immunodeficiencies. Paediatrics and Child Health.* 2017; 27(3):116-20.

12. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol [Internet].* 2014 [citado 11 Abr 2016]; 34(1):10–22. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930833/>.

13. Mohammadzadeh I, Moazzami B, Ghaffari J, Aghamohammadi A, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases in Northern Iran. *Allergol Immunopathol.* 2017; 45(3): 244-50.

Recibido: 16 mayo de 2018.

Aprobado: 19 junio de 2018.

Bárbara de la Caridad Addine Ramírez. Filial de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa. Bayamo. Granma, Cuba. E-mail: addine@infomed.sld.cu.