

Agammaglobulinemia ligada a X: diagnóstico en la adultez

X-linked agammaglobulinemia: diagnosis at adulthood.

Karen Aída Ibarra-Stone,¹ Nora Hilda Segura-Méndez,² Juan Carlos Anda-Garay,³
Patricia María O'Farrill-Romanillos,⁴ Diana Andrea Herrera-Sánchez⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) es una inmunodeficiencia primaria humoral recesiva ligada al cromosoma X, causada por una mutación en una molécula de transducción de señales llamada tirosín-cinasa de Bruton. Los síntomas comienzan en varones entre los 3 y 18 meses de edad con susceptibilidad marcada a bacterias encapsuladas y enterovirus, debido a la disminución de linfocitos B y, por ende, de inmunoglobulinas.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 28 años con antecedente familiar de primer grado de XLA; inició su cuadro clínico a los 5 años caracterizado por infección de las vías aéreas superiores e inferiores, recibió evaluaciones médicas hasta los 21 años sin abordaje integral. Debido a neumonía adquirida en la comunidad e ingreso hospitalario se realizaron estudios complementarios que concluyeron el diagnóstico de XLA. Recibió tratamiento óptimo inmediato con inmunoglobulina, cursó con daño pulmonar irreversible debido a manejo tardío.

CONCLUSIONES: La mayor parte de las muertes debidas a XLA pueden prevenirse con un diagnóstico temprano, el pronóstico previo a la aparición de complicaciones es similar al de la población general.

PALABRAS CLAVE: Inmunodeficiencia; agammaglobulinemia; agammaglobulinemia ligada a X; XLA.

Abstract

BACKGROUND: X-linked agammaglobulinemia (XLA) is a primary humoral recessive immunodeficiency linked to the X chromosome, caused by a mutation of a transduction molecule called Bruton tyrosine kinase. Symptoms usually start on 3 to 18 months male individuals, with an enhanced susceptibility to encapsulated bacteria and enteroviruses due to a diminished function on B cells and subsequent immunoglobulin deficiency.

CLINICAL CASE: A 28-year-old male patient with a first-degree family member diagnosed with XLA. Symptoms started at the age of 5 years, with upper respiratory tract infections attending multiple consults till the age of 21 without diagnosis. He was admitted to our unit with a diagnosis of community-acquired pneumonia, during hospitalization the diagnosis of XLA was established. Even after optimal immunoglobulin replacement treatment irreversible lung damage was already done due to late diagnosis.

CONCLUSIONS: Most of the deaths due to XLA can be prevented with an early diagnosis and prior to the development of irreversible lung damage life expectancy is similar in this group as for general population.

KEYWORDS: Immunodeficiency; Agammaglobulinemia; X-linked agammaglobulinemia; XLA.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Jefe del Servicio de Inmunología y Alergología.

³ Jefe del Servicio de Medicina Interna.

⁴ Servicio de Inmunología y Alergología. Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: enero 2021

Aceptado: junio 2021

Correspondencia

Juan Carlos Anda Garay
estumed@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Ibarra-Stone KA, Segura-Méndez NH, Anda-Garay JC, O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA. Agammaglobulinemia ligada a X: diagnóstico en la adultez. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 896-901.

ANTECEDENTES

La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) o de Bruton es una inmunodeficiencia primaria humoral recesiva ligada al cromosoma X, causada por una mutación en una molécula de transducción de señales llamada tirosín-cinasa de Bruton (BTK). Los individuos afectados tienen reducción de inmunoglobulinas séricas y de linfocitos B séricos.^{1,2,3} Como resultado los pacientes tienen susceptibilidad a bacterias encapsuladas y enterovirus, microorganismos en los que los anticuerpos juegan un papel decisivo, con inmunidad celular preservada. Se ha considerado de manera clásica una enfermedad que se manifiesta en la infancia o en edades tempranas de la vida. Los síntomas clínicos generalmente se observan por primera vez entre los 3 y 18 meses de edad en pacientes con antecedentes familiares y, en promedio, a los 3.5 años en pacientes sin antecedentes familiares.⁴ Es difícil obtener una estimación precisa de la incidencia o prevalencia de XLA porque es una enfermedad poco común y no se ha realizado cribado en la población. En el registro de pacientes de Estados Unidos se proporciona una estimación de 1 de cada 370,000 nacidos vivos.⁵

Con las diversas herramientas moleculares de la actualidad es posible examinar la expresión de BTK en pacientes con agammaglobulinemia o madres portadoras, revelando que pacientes diagnosticados con inmunodeficiencia común variable en la infancia tardía o en la adultez en realidad padecen XLA. Estas formas de manifestación, consideradas atípicas, se relacionan con mutaciones que son muy similares a la forma clásica, incluso el mismo defecto genético puede causar formas típicas o atípicas en la misma familia.⁶

Se han publicado reportes de caso en todo el mundo con un total de 18 pacientes que fueron diagnosticados en la adultez, en edades

comprendidas entre 21 y 60 años, con concentraciones de IgG que variaban entre 20 y 773 mg/dL, esto puede explicar por qué los síntomas fueron leves o subclínicos hasta su diagnóstico. Al comparar el cuadro clínico en los niños, la otitis media recurrente es la infección más común, seguida de neumonía y sinusitis. Es decir, la enfermedad se caracteriza por cuadros clínicos incipientes en vías aéreas, sin complicaciones asociadas con infecciones de repetición.⁷

Comunicamos el caso clínico de un paciente con manifestaciones clínicas tardías (a los cinco años de edad), manifestando infecciones de la vía aérea superior e inferior de repetición. Manifestó complicaciones pulmonares detectadas a los 21 años de edad, momento en el que se decidió iniciar abordaje diagnóstico de XLA.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años de edad, con un hermano de 16 años con diagnóstico de XLA, un familiar de segundo grado en rama materna fallecido a los 20 años por infección no especificada y un primo materno con XLA. **Figura 1**

Inició su cuadro clínico caracterizado por infección de las vías aéreas superiores de repetición a los cinco años de edad, con lo que recibió diagnóstico y tratamiento de rinitis alérgica. A partir de los 17 años padeció bronquitis aguda de repetición, aproximadamente cada dos a tres meses y recibió tratamiento antibiótico de manera frecuente, sin mejoría. A los 21 años tuvo neumonía asociada con la comunidad que ameritó ingreso hospitalario, se realizó abordaje diagnóstico de asma, recibiendo manejo y seguimiento. Debido a la persistencia de los síntomas, se indicaron estudios paraclínicos con descenso de inmunoglobulinas IgG 229 mg/dL, IgM 17 mg/dL, IgA < 2.3 mg/dL, IgE 1.76 mg/dL. Se valoró inmunidad celular con citometría de flujo y ausencia de linfocitos CD19 (0.22%). **Cuadro 1**

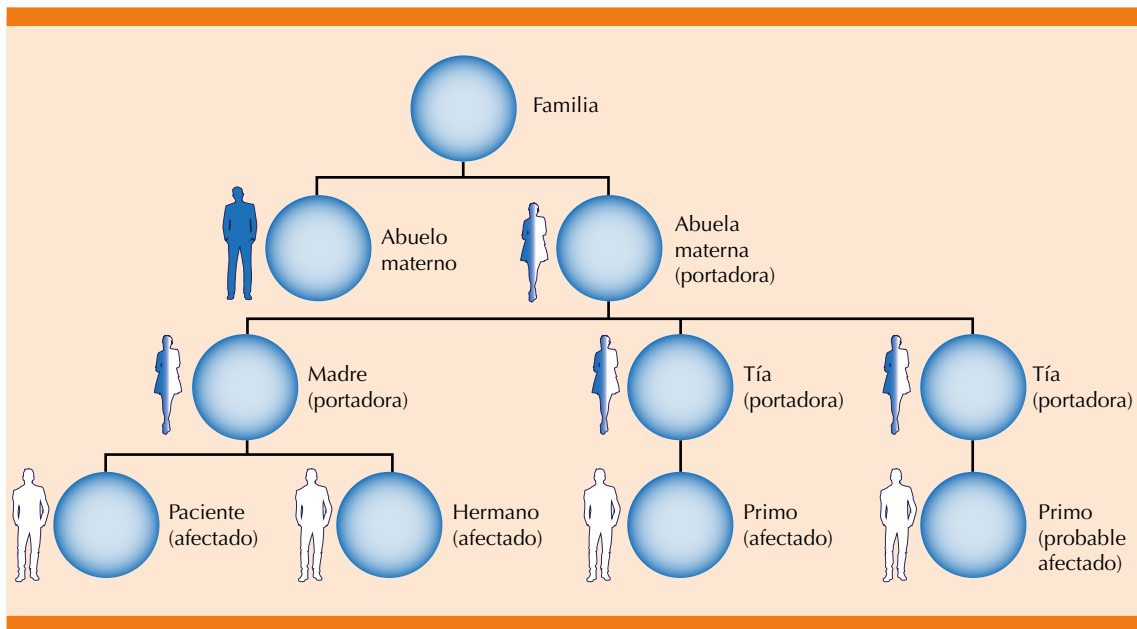


Figura 1. Árbol genealógico.

Cuadro 1. Función inmunológica al diagnóstico

Función inmunológica	Resultados	Intervalo de referencia
IgA (mg/dL)	1	70-400
IgG (mg/dL)	701	700-1600
IgM (mg/dL)	1	40-230
IgE (UI/mL)	1.06	0-100
C3 (mg/dL)	118	90-120
C4 (mg/dL)	23.5	10-40
CD3 +	83% (1328)	
CD4 +	39% (522)	
CD8 +	51.7% (687)	
CD19 +	0.22% (4)	
CD56 +	25% (401)	

Debido a sus antecedentes heredofamiliares se realizó búsqueda de mutación BTK que fue positiva, por lo que se estableció el diagnóstico de XLA, se inició tratamiento con inmunoglobulina (Ig) [Cuadro 2]. Fue referido a nuestra unidad

en junio de 2014, continuando tratamiento intravenoso (Kedrigamma) calculado a 451 mg/kg cada 21 días.

Evolución

El paciente manifestó infección de las vías aéreas superiores en al menos una ocasión por año, con diversos estudios microbiológicos sin desarrollo.

La tomografía axial computada de alta resolución de tórax mostró bronquiectasias del lóbulo inferior y língula de pulmón izquierdo, el paciente recibió tratamiento con macrólido sin ameritar ingreso hospitalario (Figura 2). Tuvo exacerbación de bronquiectasias por lo que se inició macrólido de manera ambulatoria a partir de 2018 como profilaxis, con un lapso de 6 y 7 meses entre los siguientes episodios, sin correlación con las concentraciones de IgG, la más baja detectada entre estos episodios fue de 928 mg/dL.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos ESID 2019 de agammaglobulinemia

Criterios diagnósticos ESID 2019/paciente	CD19 0.22%	IgA < 1 mg/ dL, IgM 1 mg/dL	Infecciones recurrentes a partir de los 5 años de edad
CD19 o CD20 < 2% en dos determinaciones CD3,CD4, CD8 en rangos de normalidad	X		
IgG sérica 200 mg/dL < 12 meses 500 mg/ dL > 12 meses o IgG normal, IgA o IgM < 2 DE		X	
Infecciones recurrentes en < 5 años de edad o antecedente de agammaglobulinemia materna			X

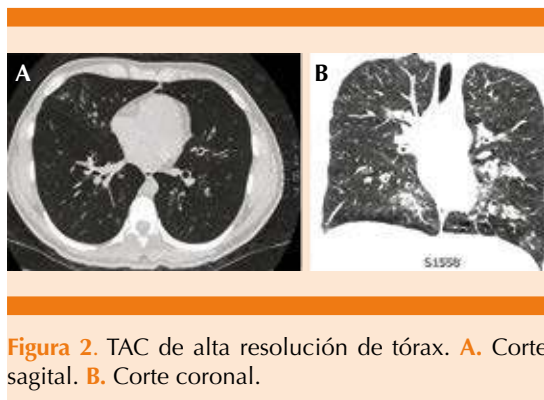


Figura 2. TAC de alta resolución de tórax. **A.** Corte sagital. **B.** Corte coronal.

La espirometría mostró un patrón obstructivo en la vía aérea pequeña (CVF 99%, FEV1/ CVF 92%, FEF 25-75% 66%).

La espirometría de control en 2019 evidenció: obstrucción moderada a grave de la vía aérea de mediano a pequeño calibre, sin respuesta positiva a broncodilatador (basal: CVF 101%, FEV1/CVF 86%, FEF 25-75% 59%, posbroncodilatador: CVF 98%, FEV1/CVF 89%, FEF 25-75% 64%).

Tuvo, además, dolor abdominal tipo cólico, evacuaciones disminuidas en consistencia, sin moco ni sangre en al menos cuatro ocasiones, remitiendo en 24 horas, asociado con consumo

alimentario. Los estudios coproparasitoscópicos seriados fueron negativos, se catalogó como probable causa viral, estos episodios ocurrieron una vez al año a partir de 2016 y en dos ocasiones en 2018.

En la actualidad el paciente se encuentra en seguimiento mensual, a la exploración física destacan estertores tipo velcro predominantes en el lóbulo inferior del pulmón derecho. Recibió inmunoglobulina subcutánea a dosis de 130 mg/kg a la semana, esteroide nasal, lubricante nasal, esteroide inhalado, broncodilatador de acción prolongada, de acción corta de rescate y profilaxis con macrólido. No ha ameritado hospitalizaciones en los últimos cuatro años, con concentraciones de IgG estables.

El paciente se encuentra en condiciones clínicas adecuadas, realiza sus actividades de la vida diaria, estudió licenciatura y tiene un empleo estable, refiere limitación para la actividad física intensa.

DISCUSIÓN

Debido a que la XLA, es poco común, representa con frecuencia un reto diagnóstico para el médico internista o que trata adultos.

En el registro nacional de Estados Unidos, con un total de 201 varones, el 50% de los pacientes manifestó síntomas durante el primer año de vida, el resto a la edad de cinco años y solamente el 1.7% después de esta edad. El 50% fue diagnosticado de agammaglobulinemia/hipogammaglobulinemia a los dos años, en sujetos con antecedente familiar positivo a una media de 2.5 años, a diferencia de los pacientes sin antecedentes, con media de 5.3 años. Siete pacientes (4%) fueron diagnosticados en la edad adulta, de ellos solamente uno no tenía antecedentes familiares. Catorce de estos pacientes fallecieron, la causa de mortalidad en los que llegaron a la vida adulta fue enfermedad pulmonar crónica (n = 3), sepsis (n = 2), hepatitis C por Ig (n = 1), encefalitis por adenovirus (n = 1), SIDA (n = 1), hepatitis no A, no B (Nn = 1), sin especificar la edad de diagnóstico.⁸ A pesar de que el paciente tuvo síntomas de manera tardía acorde con lo observado en estos pacientes, la evolución clínica fue similar a la de los pacientes que son diagnosticados de manera temprana, por lo que es probable que no se identificaran durante los primeros años de vida o se consideraran afecciones habituales.

En ocasiones, el retraso en la sospecha de XLA se debe a que las manifestaciones clínicas son leves o moderadas. En este caso, las infecciones recurrentes se interpretaron como atopia, por lo que padeció afección pulmonar con retraso en el diagnóstico de 16 años. El incremento en la susceptibilidad a infecciones puede alertar la posibilidad de XLA, incluso en ausencia de antecedentes familiares.

En un estudio multicéntrico italiano, se incluyeron 73 varones con media de edad de 14 años y XLA, el diagnóstico se estableció a los 3.5 años en promedio, con seguimiento durante 6 años, en los que las complicaciones pulmonares ocurrieron después de 2.6 años. Casi el 50% de los pacientes con sinusitis crónica tenía complicaciones pulmonares caracterizadas por engrosamiento

beribronquial, atelectasias segmentarias y bronquiectasias, lo que sugiere que la persistencia de secreción en vía aérea superior incrementa el riesgo de padecer infecciones de las vías respiratorias inferiores.⁹ En este caso, la manifestación inicial fue sinusitis crónica y agudizaciones frecuentes, con posterior afección pulmonar hasta la aparición de complicaciones irreversibles.

El manejo efectivo de los pacientes con deficiencias humorales y sinusitis crónica debe enfocarse a eliminar la infección bacteriana, restaurar la integridad de la mucosa y el aclaramiento mucociliar, en la mayoría de los casos es necesaria la intervención quirúrgica.¹⁰

La tasa de mortalidad en los pacientes con XLA es del 17%, de los que el 38% se asocia con lesión pulmonar irreversible y bronquiectasias, fibrosis o ambas, que condicionan un círculo vicioso de infecciones recurrentes. Si la concentración sérica de IgG se mantiene mayor de 800 mg/dL, los pacientes tienen descenso en las infecciones bacterianas.¹¹ En este paciente la concentración sérica mínima de IgG durante su seguimiento fue de 928 mg/dL, por lo que se infiere que tenía daño irreversible a pesar del tratamiento óptimo inmediato al diagnóstico.

En un estudio realizado para examinar el efecto de esta enfermedad en la calidad de vida, estado educativo y socioeconómico de pacientes con XLA del registro nacional de Estados Unidos, se incluyeron 21 pacientes, de los que el 52% había sido hospitalizado en los últimos 5 años, el 71% debido a infecciones. El 92% tenía una vida laboral o académica activa. La mayoría realizaba actividad física regular, sin limitaciones. El 28% había recibido un grado académico y el 24% un título de posgrado con un ingreso anual de 30,000 a 49,900 dólares.¹² En esta cohorte el diagnóstico se estableció en la infancia, siendo notable una buena calidad de vida tras el manejo oportuno. El seguimiento de estos pacientes

y el análisis del curso clínico pueden proveer información útil para el desarrollo de medidas preventivas y la reducción de complicaciones.

CONCLUSIONES

El médico deberá sospechar inmunodeficiencias en todo paciente varón en edad adulta con infecciones de repetición y habrá de descartar XLA en los sujetos con antecedentes familiares o afección pulmonar inespecífica. Deberá ser referido para su evaluación con un especialista en inmunología y alergología, con el fin de evitar la progresión de las complicaciones ya establecidas. La mayor parte de las muertes pueden prevenirse, el pronóstico previo a la aparición de complicaciones es similar al de la población general, lo que denota la importancia del tratamiento multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9 (6): 722-8.
2. Edvard-Smith C, Conley M. X-linked agammaglobulinemia and autosomal recessive agammaglobulinemia. *Primary Immunodeficiency Diseases* 2013; 299-323.
3. Sideras P, Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. *Adv Immunol* 1995; 59: 135-223. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60631-8.
4. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol* 1999; 118 (Suppl 1): 1-28. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00109.x.
5. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85 (4): 193-202. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000229482.27398.ad>.
6. Bykowsky MJ, Haire RN, Ohta Y, Tang H, Sung SS, Veksler ES, et al. Discordant phenotype in siblings with X-linked agammaglobulinemia. *Am J Hum Genet* 1996; 58 (3): 477-83.
7. Morwood K, Bourne H, Gold M, Gillis D, Benson EM. Phenotypic variability: clinical presentation between the 6th year and the 60th year in a family with X-linked agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (4): 783-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.061>.
8. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002; 141 (4): 566-71. doi: 10.1067/mpd.2002.127711.
9. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato G, Azzari C, Cardinale F, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with x-linked agammaglobulinemia: An Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002; 104 (3): 221-230. doi: 10.1006/clim.2002.5241.
10. Kornfeld S, Good R, Litman G. Atypical X-linked agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1994; 331 (14): 949-951.
11. Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999; 134 (5): 589-96. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70246-5.
12. Sigmon J, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. X-linked agammaglobulinemia diagnosed late in life: case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy* 2008; 6: 5. doi: 10.1186/1476-7961-6-5.