

Presentación de un paciente con agammaglobulinemia congénita

Report of a Patient with Congenital Agammaglobulinemia

María del Carmen García Nieblas¹, Rosa María García Nieblas², Marianela Rodríguez Meriño³, Luis Alfonso García Nieblas⁴, Elizabeth M. García Nieblas⁵, Yudy Cruz Abreu⁶

1. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Inmunología. Asistente. Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín. Cuba.
2. Especialista de Primer Grado en Pediatría. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo. Ciudad de La Habana. Cuba.
3. Licenciada en Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín. Cuba.
4. Especialista de Primer Grado en Bioquímica. Asistente. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.
5. Máster en Emergencias Médicas. Especialista en Medicina General Integral. Asistente. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.
6. Especialista en Fisiología. Asistente. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.

RESUMEN

La agammaglobulinemia congénita o enfermedad de Bruton es una inmunodeficiencia primaria que se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X. Esta mutación impide la codificación por ese gen de una enzima tirosina quinasa citoplasmática, necesaria para la maduración de las células B. Esto impide la producción de inmunoglobulinas y el tratamiento sustitutivo con gamma endovenoso es fundamental. Esta afección se diagnosticó en un niño de seis meses que acudió a la institución de salud por infecciones no controladas y en estado muy grave. Se realizó cuantificación de inmunoglobulinas y se demostró su carencia, se indicó tratamiento con gammaglobulina endovenosa a dosis de 300 mg/kg de peso primero semanal y luego cada tres semanas. Se obtuvieron buenos resultados, se logró salvar la vida del paciente y se mantuvo estable, sin infecciones.

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

ABSTRACT

The congenital agammaglobulinemia or Bruton's disease is a primary immunodeficiency that is inherited as an X-linked recessive. This mutation prevents the gene encoding a cytoplasmic tyrosine kinase enzyme necessary for the maturation of B cells. This prevents the production of immunoglobulin replacement therapy and intravenous gamma is important. This condition was diagnosed in a child of six months who came to the health institution with uncontrolled infections, in critical stage. Quantification of immunoglobulins was performed and it demonstrated its absence, indicating intravenous gammaglobulin treatment at doses of 300 mg / kg weekly first and then every three weeks. Good results were obtained, without complications.

Keywords: agammaglobulinemia, gene X-linked disease, kinases tyrosine protein, B lymphocytes.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Bruton o agammaglobulinemia congénita es una inmunodeficiencia primaria por déficit de anticuerpos con un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. El primer caso fue descrito en el año 1952 por Ogden Bruton en un niño que sufría inexplicables infecciones piógenas a repetición, con respuesta escasa o nula a los tratamientos habituales. En la actualidad se reconoce como la primera descripción clínica y primer diagnóstico preciso de un trastorno por inmunodeficiencia. Desde el punto de vista inmunológico se caracteriza por una disminución marcada o ausencia de inmunoglobulinas¹.

La causa que genera esta afección se debe a una mutación a nivel del brazo largo del cromosoma X en la región Xq22, gen que codifica una tirosina quinasa citoplasmática, necesaria para la maduración de la célula B al intervenir en la transducción de señales, para que pase de un estadio pro-B a pre-B.

Se conoce como quinasa de Bruton en honor a quien describió la enfermedad, quien explica el hallazgo de células B inmaduras en periferia y la ausencia de estadios de diferenciación superiores y de células plasmáticas, tanto a nivel periférico como en tejidos²⁻³.

Los niños afectados con este trastorno se vuelven sintomáticos después de la disminución natural de la inmunoglobulina G materna, adquirida a través de la placenta. Ocurre generalmente a partir de los cuatro a seis meses de edad, momento en que comienzan a padecer de infecciones bacterianas graves que pueden generar secuelas importantes con compromiso para su vida o la calidad⁴.

Las infecciones más frecuentes son otitis media bacteriana recidivante, bronconeumonías, meningitis, dermatitis y los gérmenes implicados con más frecuencia son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Pueden padecer, además, de una mala absorción intestinal secundaria a la infección por *Giardia lamblia*, la cual genera desnutrición. Estas

afecciones necesitan tener un procedimiento oportuno, debido a que pueden llevar al fallecimiento del paciente.

La terapéutica se basa en la administración sustitutiva de gammaglobulina endovenosa para restituir los valores de anticuerpos de forma pasiva, por esta razón el diagnóstico precoz es vital⁴⁻⁵. 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, la ausencia de células B y células plasmáticas en periferia, demuestran la falta o poca cantidad de inmunoglobulinas. La cuantificación de inmunoglobulinas séricas, método sencillo y práctico, es el más utilizado para corroborar el diagnóstico y la citometría de flujo, es otra prueba útil que demuestra la disminución de células CD19 y CD20, marcadores de células B, aunque constituye un estudio no disponible en la mayoría de los laboratorios⁶⁻⁸.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante masculino de seis meses, de procedencia urbana, nacido de parto distócico por cesárea, a causa de sepsis ovular a las 37,4 semanas de gestación y peso al nacer de 3 250 g. Es egresado de la maternidad a los cinco días, luego de dos días se valora una vez más en Servicio de Neonatología, por presentar succión débil y no se evidenciaron signos de alarma, por lo que fue dado de alta sin tratamiento. Refiere la madre infecciones respiratorias ligeras (sin necesidad de medicación) en los primeros meses.

A los cinco meses de edad recurre al Cuerpo de Guardia por presentar cuadro febril de 15 días de evolución, se le diagnosticó una infección del tracto urinario, aislándose en urocultivo un *Proteus mirabilis*. Se aplicó tratamiento con amoxicilina y clotrimazol, método que mejoró su estado. Una semana después del egreso vuelve a Cuerpo de Guardia por cuadro de falta de aire y fiebre, posible de constatar mediante el examen físico; polipnea de 68 respiraciones por minuto, cambios de coloración, livedos reticulares y murmullo vesicular muy rudo. En el sistema cardiovascular se auscultaron ruidos taquicárdicos con soplo mesocárdico de II/VI, abdomen globuloso, no visceromegalia. Se le inició la medicación con antibioticoterapia por diagnóstico de una bronconeumonía bacteriana. A pesar de las medidas tomadas y ya medicado el paciente no mostraba mejoría, fue ingresado en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con posible diagnóstico de neumopatía crónica de causa no precisada.

El niño mantiene cuadro febril, tos húmeda, vómitos flemosos blanquecinos y toma importante del estado general, con aleteo nasal, tiraje intercostal, polipnea de 80 respiraciones por minuto y quejido respiratorio. Se indicaron estudios de rayos X donde se evidenció edema pulmonar. Fueron realizados estudios gasométricos con resultados normales; fue interconsultado con especialistas en cardiología y se descartó la posibilidad de cardiopatía congénita, se mantiene con oxigenoterapia.

Progresivamente el paciente se agrava, se hizo necesario acoplarlo por la marcada insuficiencia respiratoria que presentaba, sin respuesta ante los antibióticos, se interconsultó con el Servicio de Respiratorio por una posible fibrosis quística, con resultados negativos de electrolitos en sudor. Se le indicó una tomografía donde se apreciaban bronquiectasias, por lo que se decide la valoración por genética. No se encontraron datos positivos que indicaran alguna afección relacionada con esta especialidad.

El estado del paciente continúa agravándose, se le diagnosticó una infección nosocomial como resultado de la larga estadía en Servicio de Cuidados Intensivos, fue interconsultado con especialistas en Inmunología y se indicó cuantificación de inmunoglobulinas, demostrándose la carencia de inmunoglobulinas de las clases IgG, IgA e IgM. Ante este

resultado se impuso el diagnóstico posible de agammaglobulinemia congénita o enfermedad de Bruton. Se instauró el tratamiento con intacglobin (gammaglobulina endovenosa) de inmediato a dosis de 300 mg/kg de peso, con una dosis semanal hasta recuperar la concentración adecuada de inmunoglobulinas, se mantuvo la terapia antibiótica y demás medidas de soporte vital⁹.

La recuperación gradual del paciente fue positiva, se logró desacoplar del equipo de ventilación y después de 45 días en Sala de Terapia Intensiva se egresó con método de intacglobin, a razón de 200 a 300 mg/kg de peso cada 21 días y seguimiento por consulta. A los tres meses del diagnóstico se repiten la cuantificación de inmunoglobulinas con resultados muy similares, aparecieron trazas de IgG, mientras la IgM y la IgA se mantuvieron en cero.

El caso se concluyó con la definición de una hipogammaglobulinemia congénita. Actualmente se mantiene con la misma medicación y vigilancia sistemática por la necesidad de usar antibioticoterapia ante cualquier manifestación infecciosa. Su evolución ha sido buena aunque el pronóstico continúa reservado. El tratamiento con la gamma endovenosa es necesario de por vida, así como, medidas de control general indicadas oportunamente a los familiares⁹.

DISCUSIÓN

Esta agammaglobulinemia vinculada a X es un trastorno genético donde el desarrollo de las células B se detiene en su diferenciación, causado por mutaciones en el gen codificante de la tirosin quinasa de Bruton, una proteína transductora de señales que se expresa en las líneas hematopoyéticas, excepto en las células T y las células NK¹⁰.

La enfermedad de Bruton se caracteriza por frecuentes infecciones bacterianas debidas a una disminución del número de linfocitos B y de las inmunoglobulinas séricas, se trasmite con un patrón de herencia recesiva ligada a X¹⁰.

Este caso tiene la particularidad de no tener antecedentes familiares conocidos, lo que sugiere la posibilidad de que sea una mutación de la actual generación, algo posible y recogido por la bibliografía revisada¹⁻². Es significativa la insuficiencia respiratoria que presentó y su progreso, que pudo llevarlo a un desenlace fatal y dejó secuelas que ensombrecen el pronóstico del niño. Esta situación aparece, generalmente, en los primeros años de vida por infecciones repetidas. La respuesta a la terapéutica con gamma endovenosa justifica la presencia de un caso de hipogammaglobulinemia congénita o enfermedad de Bruton.

Se han reportado casos en niñas con patrones de herencia autosómicos recesivos, pero generalmente tienen una evolución menos grave y no se deben a la falta de la enzima, sino a un trastorno en la síntesis de cadenas pesadas o ligeras de las inmunoglobulinas, que impiden también, la síntesis adecuada de las mismas⁵. La agresividad del cuadro actual, la edad de aparición y el sexo, sugiere que se coincida, que la afección que se presentó responde a la enfermedad de Bruton.

Las dosis de intacglobín que se emplearon, concuerdan con la usada por la mayoría de los autores⁹, aunque algunos recomiendan mayores concentraciones del medicamento. Otros criterios señalan, que la individualización de la cantidad según la respuesta del paciente es importante. Deben ser observadas las posibles reacciones adversas que pudieran presentarse, sobre todo el daño renal. Hasta el momento la cantidad usada en este paciente se ha mantenido en una dosis promedio de 250 mg/kg, sin que se reportaran

eventos negativos importantes. Se logró la estabilidad del paciente, que actualmente tiene 18 meses de edad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conley ME, Doobs AK, Farmer DM, Kill S, Paris K. Primary B Cell Inmodeficiencias comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:199– 227.
2. Abbas AK, Lichman AH, Pillai S. Congenital and acquired immunodeficiencies. En: *Cellular and Molecular Immunology*. New York: Saunders Company; 2010.p. 445- 470.
3. Marx I. Tyrosine Kinase defect also causes Immunodeficiency. *Science*.1993; 259: 897-920.
4. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell Cytoplasmatic Tyrosine in human X Linked agammaglobulinemia. *Cell*. 1993; 72 (2):279-290.
5. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20 (1): 39-48.
6. Bonilla FA, Geha RS. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 [citado 13 dic 2012]; 117(2): 435-441.
7. Fischer A. Human primary Immunodeficiency diseases. *Immunity*. 2008[citado 13 dic 2012]; 27(6): 835-846.
8. Notarangelo LD. Primary Immnodeficiencias. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:5182-5194.
9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Inmunoglobulina Humana. En: *Formulario Nacional de medicamentos*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.p.568-569.
10. Chun JK, Lee TJ, Song JW, Linton JA, Kim DS. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J*. 2008; 49(1):28-36.

Recibido: 30 de septiembre de 2013

Aprobado: 30 de octubre de 2013

Dra. *María del Carmen García Nieblas*. Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín. Cuba.
Correo electrónico: mgarcia@hpuh.hlg.sld.cu