

Agammaglobulinemia ligada al x o de bruton

X-linked agammaglobulinemia or bruton´s disease

Dra. Miriam Sánchez Segura, Dra. Vianed Marsán Suárez, DraC. Consuelo Macías Abraham, Dra. Daily Pino Blanco, Lic. Bertha B. Socarrás Ferrer, Lic. Lázaro O. del Valle Pérez, Lic. Ada A. Arce Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La agammaglobulinemia ligada al X (ALX) o de Bruton es una inmunodeficiencia primaria que generalmente se manifiesta en los primeros meses de la vida, cuando disminuyen las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas maternas. Se caracteriza por infecciones recurrentes y ausencia total o niveles muy bajos de inmunoglobulinas. Se reporta el caso de un niño de 5 años de edad con historia de procesos infecciosos severos recurrentes de comienzo a los 18 meses de nacido: *shigellosis*, infecciones respiratorias bacterianas, bronconeumonías, conjuntivitis, sinusitis, meningoencefalitis en tres ocasiones (dos de etiología viral y una de etiología bacteriana), otitis media supurativa crónica, giardiasis de evolución tórpida y lesiones sépticas en piel por *pseudomona aeruginosa* y estafilococo dorado. Durante el curso de los procesos infecciosos se diagnosticó una enfermedad autoinmune (psoriasis). El estudio inmunológico realizado mostró niveles extremadamente reducidos de las inmunoglobulinas séricas: IgG 0,00 mg/L (370 - 1 400 mg/L); IgA 0,08 g/L (50 - 230 mg/L); e IgM 0,07 g/L (30 - 170 mg/L), así como células B CD19+ en sangre periférica casi ausentes, con un valor de 0,12 % (VN: 21 - 44 %). Se estableció el diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al X o de Bruton. El paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina humana por vía endovenosa con mejoría clínica evidente.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria; agammaglobulinemia ligada al X; proteincinasa de Bruton; infecciones recurrentes.

ABSTRACT

X-linked agammaglobulinemia (XLA) or Bruton disease is a primary immunodeficiency, which typically appears in the first months of life, when serum concentrations of maternal immunoglobulins decrease. It is characterized by recurrent infections and total absence or very low levels immunoglobulin. We report a 5-year-old boy with a history of recurrent severe infectious processes beginning at 18 months of age: shigellosis, bacterial respiratory infections, bronchopneumonia, conjunctivitis, sinusitis, meningoenzephalitis three times (two of viral etiology and one of bacterial etiology), chronic suppurative otitis media, giardiasis with torpid evolution and septic skin lesions caused by *Pseudomona aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. During the course of infectious processes an autoimmune disease (psoriasis) was diagnosed. Immunological study showed extremely low levels of serum immunoglobulins: IgG 0.00 mg / L (370 - 1 400 mg / L), IgA 0.08 g / L (50 - 230 mg / L), and IgM 0, 07 g / L (30 - 170 mg / L) and CD19 + B cells in peripheral blood almost absent, with a value of 0.12 % (VN: 21 - 44 %). Diagnosis of X-linked agammaglobulinemia or Bruton disease was established. The patient was treated with intravenous human immunoglobulin with obvious clinical improvement.

Keywords: primary immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, Bruton´s protein kinase, recurrent infections.

INTRODUCCIÓN

Las deficiencias primarias de anticuerpos (Ac) comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por una incapacidad para producir respuestas de inmunoglobulinas (Igs) clínicamente eficientes. Algunos de estos trastornos resultan de mutaciones genéticas en genes involucrados en el desarrollo de la célula B, mientras que otros parecen ser trastornos poligénicos complejos ^{1,2}.

La agammaglobulinemia ligada al X (ALX) o de Bruton es un trastorno genético que ocurre aproximadamente en el 85 % de los pacientes con defectos tempranos en el desarrollo de la célula B y está caracterizada por una marcada reducción de todos los isotipos de Igs séricas, con una disminución significativa o ausencia de células B en sangre periférica, lo que da lugar a una incrementada susceptibilidad a padecer de infecciones bacterianas severas y recurrentes en los varones afectados ³⁻⁵. Estos procesos infecciosos son causados, fundamentalmente, por bacterias gram positivas que colonizan diferentes órganos, principalmente oído medio, bronquios, pulmones, piel y meninges. En menor medida pueden presentar infecciones virales o parasitarias ^{6,7}. La ALX fue la primera inmunodeficiencia humoral bien caracterizada clínicamente por Ogden C Bruton en 1952 y constituye el prototipo de déficit selectivo de células B. Esta enfermedad afecta a 1/200 000 varones. Al examen físico se pueden apreciar amígdalas marcadamente reducidas o ausentes y la ausencia de adenopatías ⁸⁻¹⁰. No obstante, se han reportado formas atípicas en algunos pacientes e incluso se reportó un caso del sexo femenino causado por extrema inactivación del cromosoma X ¹¹.

Esta enfermedad es ocasionada por mutaciones del gen que codifica para la proteincinasa de Bruton (Btk), localizado en el brazo largo del cromosoma X en la posición Xq21.3-Xq22. La Btk es una proteína expresada en varias células de linaje hematopoyético, pero ausente en células T y en células asesinas naturales, la cual está involucrada en las vías de transducción de señales que regulan la supervivencia, la activación, la proliferación y la diferenciación de las células de linaje B. Su deficiencia produce un bloqueo en la diferenciación de la célula B en la etapa de pre-B a B madura^{5,7,12,13}. 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-B¹³.

Para llegar al diagnóstico definitivo de una ALX se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que guardan similitud, tanto en su comportamiento clínico como en el serológico, entre las que podemos citar la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, malabsorción intestinal severa, artritis juvenil y fibrosis quística^{6, 14-17}.

Aunque ya se han descrito varios tipos de entidades dentro de las inmunodeficiencias primarias (IDP), siempre resulta clínicamente importante su hallazgo en la práctica médica, por lo que resulta interesante la presentación de este caso estudiado en el Instituto de Hematología e Inmunología, donde se diagnosticó una agammaglobulinemia ligada al X o de Bruton.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de piel blanca, de 5 años de edad, nacido por cesárea producto de término de segunda gestación normal, de padres no consanguíneos, con un buen desarrollo psicomotor. Con antecedente de ictericia fisiológica prolongada después del nacimiento. Además, existe historia familiar por línea materna, de tíos fallecidos antes de los 5 años de edad con infecciones severas y repetidas, 2 hijos de una prima de la madre fallecidos por meningococcemia aguda fulminante por posible inmunodeficiencia primaria (IDP) y un primo segundo de la madre con el diagnóstico de hipogammaglobulinemia congénita.

A los 18 meses de nacido comenzó a presentar procesos infecciosos recurrentes y muy severos. Debutó con una *shigellosis* complicada con cuadro convulsivo, que requirió ingreso. También padeció infecciones respiratorias muy frecuentes: catarros con secreción purulenta, laringitis y bronconeumonía. A los 2 años de edad un episodio de meningoencefalitis viral con ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI). Además, tuvo *giardiasis* de evolución tórpida.

Como resultado de los procesos inflamatorios pulmonares se le diagnosticó una neumopatía crónica del lóbulo medio del pulmón derecho y fue tratado por posible bronquiectasia. Más tarde comenzó a presentar cuadros de otitis media supurativa crónica bilateral y de nuevo ingresó en UCI por meningoencefalitis de etiología bacteriana que dejó como secuela dificultad en el control muscular y en la marcha, ya superado. Posteriormente aparecieron lesiones sépticas en piel de donde se aisló una pseudomona aeruginosa y un estafilococo dorado, con pobre respuesta al tratamiento, además de sinusitis. Se recogió antecedente de un segundo episodio de meningoencefalitis viral.

Casi todas las infecciones severas requirieron hospitalización, así como el uso de cefalosporinas de tercera generación. A los 5 años del debut de su inmunodeficiencia primaria se le diagnosticó una enfermedad autoinmune (psoriasis).

Como datos positivos al examen físico se encontró atrofia del tejido linfoide amigdalino y ausencia de adenopatías.

El hemograma con diferencial mostró cifra de hemoglobina 130 g/L (VN: 130 -160 g/L), leucocitos totales $10,3 \times 10^9$ /L (VN: $4,5 - 11 \times 10^9$ /L), conteo absoluto de neutrófilos $5,2 \times 10^9$ /L (VN: $1,8 - 7,5 \times 10^9$ /L), cifra de linfocitos $4,5 \times 10^9$ /L (VN: $1,0 - 4,8 \times 10^9$ /L), eosinófilos 0,31 (VN: $0,05 - 0,2 \times 10^9$ /L), y monocitos 0,2 (VN: $0,1 - 1,0 \times 10^9$ /L). El conteo de plaquetas fue de 340×10^9 /L (VN $150 - 350 \times 10^9$ /L).

La cuantificación de las Igs séricas reveló los resultados siguientes: IgG 0,00 mg/L (370 - 1 400 mg/L), IgA 0,08 g/L (50 - 230 mg/L), e IgM 0,07 g/L (30 - 170 mg/L). Los niveles de inmunocomplejos circulantes (ICC) fueron 0,110 (VN: 0 - 0,130). La actividad hemolítica de la vía clásica del complemento (CH50) fue de 26 unidades ($27,5 \pm 6,5$). La cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias, realizada por la técnica de citometría de flujo reveló un número de linfocitos TCD3+ 81,52 % (59 - 84 %), TCD4+ 41,43 % (33 - 59 %) y TCD8+ 30,01 % (15 - 39 %), con células B CD19+ casi ausentes en sangre periférica, con un valor de 0,12 % (21 - 44 %) (figura).

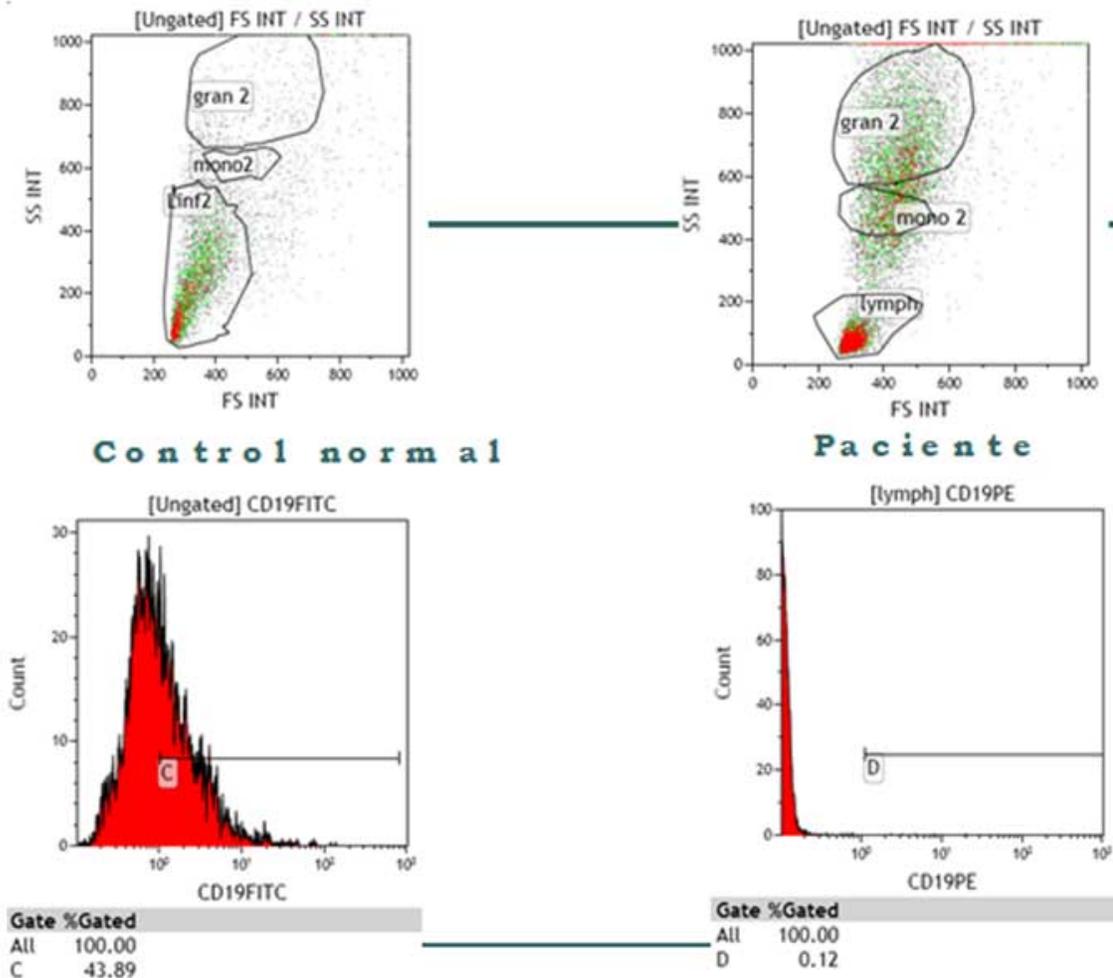


Fig. Diagrama de la determinación del marcador CD19 por citometría de flujo.

El estudio de la función fagocítica en diferentes intervalos: 0, 15 y 60 min, mostró los resultados de 100 %, 52,50 % (22,99 - 53,95 %), y 25 % (6,63 - 28,43 %), respectivamente.

El tratamiento inmunológico consistió en la administración de inmunoglobulina humana por vía endovenosa (Intacglobin) en una dosis inicial de 200 mg/kg/dosis cada 21 días, durante varios ciclos. Con esta dosificación el paciente continuaba presentando algunas infecciones antes de los 21 días entre un ciclo y otro. Por este motivo se decidió incrementar paulatinamente la dosis hasta obtener una evidente mejoría clínica, lo cual se logró con la dosis de 600 mg/kg/dosis, y también acortar la periodicidad de los ciclos, con la administración del medicamento cada 15 días, además del tratamiento con vitaminas y las medidas de higiene personal y ambiental, incluida la no administración de vacunas con gérmenes vivos atenuados. Actualmente, el paciente mantiene este esquema terapéutico con el que se ha podido apreciar una disminución, tanto de la frecuencia como de la severidad de los procesos infecciosos, sin necesidad de hospitalización.

DISCUSIÓN

Las IDP comprenden más de 250 entidades diferentes e incluyen trastornos de la fagocitosis, del complemento, defectos de la célula T y las deficiencias de anticuerpos. Estas enfermedades son defectos genéticos que originan una mayor susceptibilidad a padecer de procesos infecciosos y pueden asociarse a enfermedades autoinmunes, alérgicas y neoplásicas. Aunque difieren en severidad clínica, el diagnóstico temprano y el adecuado tratamiento son pilares de vital importancia para todas las formas de IDP, con el fin de evitar el daño permanente de órganos y las infecciones que ponen en peligro la vida del paciente ^{6, 11, 18}.

El diagnóstico de ALX está basado, principalmente, en la historia de infecciones severas recurrentes, niveles marcadamente reducidos de IgG, IgA e IgM y número de células B circulantes <2 %. La determinación de la actividad de la Btk en monocitos establece firmemente el diagnóstico, pero raramente es necesaria ^{3, 19-21}. Estos parámetros estuvieron presentes en el caso que se reporta, que mostró cifras casi indetectables de las 3 principales clases de Igs séricas, con células B CD19+, determinadas por técnica de citometría de flujo en un valor muy reducido (0,12 %).

La localización y etiología de las infecciones que ha padecido este paciente se corresponden con lo comunicado para esta entidad en la literatura revisada ^{19, 22-25}. Son múltiples las razones, desde el punto de vista inmunológico, que pudieran explicar la ocurrencia de los procesos infecciosos tan frecuentes y de severidad variable, que tienen lugar en esta IDP, sobre todo al considerar que existen evidencias crecientes de que la inmunidad adaptativa e innata se interceptan y refuerzan entre sí ²⁶. Las Igs producidas por los linfocitos B son los principales mediadores de la inmunidad humoral, ya que estas sustancias son capaces de neutralizar a los agentes infecciosos, modulan y promueven las respuestas inmunitarias y favorecen la fagocitosis ^{27, 28}. Las cifras marcadamente reducidas de IgG, IgA e IgM explican la presencia reiterada de infecciones bacterianas severas. Estos pacientes tienen además muy bajos niveles de células B en sangre periférica y las pocas células B presentes exhiben un fenotipo IgM inmaduro ²⁷; este paciente mostró células B casi ausentes.

Además de la función de producción de Acs, las células B son células presentadoras de antígenos (CPA) que expresan receptores tipo *toll*. Estos receptores están involucrados principalmente en la respuesta inmunitaria innata, los cuales reconocen patrones moleculares asociados a patógenos^{29,30}. Cuando estos receptores se activan conducen al proceso de activación celular, a la regulación positiva de moléculas coestimuladoras y de enzimas de recombinación, secreción de citocinas proinflamatorias, cambio de isotipo y producción de Igs. La producción incrementada de citocinas, originada por la activación de los receptores tipo *toll* en las CPA, suministra estímulos adicionales para el desarrollo y la maduración de la célula B. Las señales intrínsecas de la célula B y extrínsecas de los receptores tipo *toll*, son críticas en el desarrollo de los eventos inflamatorios requeridos para la eliminación de las infecciones microbianas. Se ha demostrado que los pacientes con ALX tienen alteración en la respuesta de los receptores tipo *toll*, lo que podría ser parcialmente responsable de la ocurrencia de infecciones severas con bacterias y algunos virus en los pacientes afectados por esta enfermedad^{26,28,30,31}.

Más recientemente se ha demostrado que los linfocitos tienen una acción moduladora de la fase temprana de la respuesta inflamatoria, que forma parte de la inmunidad inespecífica, pero que constituye una poderosa respuesta para destruir a los microorganismos invasores, y la deficiencia de linfocitos B ha estado ligada a infección aguda, probablemente debido a la falta de una respuesta inmune adaptativa para eliminar de manera efectiva a los microorganismos patógenos. En individuos con ALX se ha demostrado deficiencia de los linfocitos B1 causada por mutaciones en la BTK. Estos linfocitos realizan una función protectora frente a los efectos de la endotoxemia³².

En la evaluación de un paciente con hipogammaglobulinemia, la historia familiar relevante de muerte temprana por infección y de hiperbilirrubinemia neonatal, constituyen elementos importantes para el diagnóstico^{21,33-35}, los cuales se observaron en la historia del paciente.

Además de por infecciones recurrentes, la hipogammaglobulinemia primaria está caracterizada también por la aparición paradójica de enfermedades autoinmunes. Dentro de las manifestaciones hematológicas, las más frecuentemente observadas son la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), pero muchas otras condiciones también pueden estar asociadas, incluida la artritis psoriática. Algunos autores han planteado que la ALX podría considerarse como una oportunidad especial para comprender la autoinmunidad en la casi ausencia de Igs^{6,11, 36-40}. La estimulación persistente por antígeno debido a la incapacidad para erradicar a los patógenos por un sistema inmune congénitamente defectuoso, es la principal causa que conduce a la autoinmunidad en pacientes con IDP, asociada a otros factores³⁸. Durante el curso de la enfermedad el paciente presentó, como manifestación autoinmune, una psoriasis.

A pesar del pronóstico sombrío de las IDP, se debe tomar en consideración que el defecto inmunológico presente en la ALX no es discapacitante, por lo que el enfermo puede llevar una vida relativamente normal con la aplicación del tratamiento adecuado y la profilaxis indicada. Los progresos recientes en la inmunología, la genética y la biología molecular permiten llegar a un diagnóstico cada vez más temprano y seguro de estos pacientes, lo cual repercutirá en mejoría notable en su calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Word P. Primary antibody deficiency síndromes. *Ann Clin Biochem* 2009 Mar; 46(12): 99-108.
2. Miyawaki T, Kanegane H. Primary immunodeficiencies agammaglobulinemia – a new trend in diagnosis and treatment. *Nihon Rinsho* 2010 Jun; 68(6): 1197-203.
3. Ramalho VD, Oliveira Júnior EB, Tani SM, Roxo Junior P, Vilela MM. Mutations of Bruton's tyrosine kinase gene in Brazilian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Braz J Med Biol Res* 2010 Sep; 43(9): 910-3.
4. Zhang ZY, Zhao XD, Jiang LP, Liu EM, Wang M, Yu J, et al. Clinical characteristics and molecular analysis of 21 Chinese children with congenital agammaglobulinemia. *Scand J Immunol* 2010 Nov; 72(5): 454-9.
5. Kerns HM, Ryu BY, Stirling BV, Sather BD, Astrakhan A, Humblet-Baron S, et al. B-cell specific lentiviral gene therapy leads to sustained B-cell functional recovery in a murine model of X-linked agammaglobulinemia. *Blood* 2010 Mar; 115(11): 2146-55.
6. Marsán Suárez Vianed. Agammaglobulinemia ligada al X o de Bruton: Aspectos clínicos, moleculares y terapéuticos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]*. 2001 Dic [citado 2013 Ago 17] ; 17(3): 164-170. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000300002&lng=es.
7. Fiorini M, Franceschini R, Soresina A, Scumacher RF, Ugazio AG, Rossi P, et al. Btk: 22 Novel and 25 recurrent Mutations in European Patients with X-linked Agammaglobulinemia. *Hum Mutat* 2004 Mar; 23(3): 286-92.
8. Okoh MP, Kainulainen L, Heiskanen K, Nizam Isa M, Varming K, Ruuskanen O, et al. Novel Insertions of Bruton Tyrosine Kinase in Patients with X-linked Agammaglobulinemia. *Hum Mutat* 2002 Dic; 20(6): 480-1.
9. Abbas AK, Lichtman AH. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. En su: *Inmunología celular y Molecular*. 5ta ed. Madrid: Saunders, 2007; 453-76.
10. Jacob ZD, Guajardo JR, Anderson KM. XLA- associated neutropenia treatment: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008 Aug;30(8)6331-4.
11. Takada H, Kanegane H, Nomura A, Yamamoto K, Ihara K, Takahashi Y, et al. Female Agammaglobulinemia due to the Bruton Tyrosine Kinase deficiency caused by Extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood* 2004; 103(1):185-7.
12. Debost - Legrand A, Legrand G, Moulillot G, Francannet C, Bocly B, Thlodoroub I, et al. A new mutation that predicted a drastic alteration of the Btk protein function. *Gene* 2013 Jun 15. pii. 50378 – 1119(3) 00737.3. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.070.

13. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Apr; 131(4): 959-71.
14. Kilic SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hipogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000 Dec; 42(6): 647-50.
15. Waldman TA. Protein losing gastroenteropathies. En: Berk JE, ed. *Gastroenterology 4a ed.* Philadelphia: Saunders, 1985: 1814-5.
16. Bernhard HS. Pediatric rheumatic diseases. En: Schumacher HR, Klippel Th, Koopman WS, eds. *Primer on the rheumatic diseases.* 10 ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993: 171-6.
17. Boat TF. Fibrosis quística. En: Nelson WE, Berhrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Tratado de Pediatría.* La Habana. Editorial Ciencias Médicas, 1977: 1554- 68.
18. Borte S, Wang N, Oskarsdóttir S, von Döbeln U, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiencies: beyond SCID and XLA. *Ann N Y Acad Sci* 2011 Dec; 1246:118-30. doi: 10. 1111/j. 1749-6632.2011.06350.x.
19. Sabnis GR, Karnik ND, Chavan SA, Korivi DS. Recurrent piogenic meningitis in a 17-years-old: A delayed presentation of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *Neurol India* 2011; 59(3): 435-7.
20. Wane XC. [Clinical features of X-linked Agammaglobulinemia: analysis of 8 cases]. *Zhonghua Er Ke Zn Zhi* 2004 Aug; 42(8): 564-7.
21. 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 Several Hospital. *Yonsei Med* 2008 Feb; 49(1): 28-36.
22. Román-Jiménez MG, Yamazaki-Nakashimada MA, Blancas-Galicia L. Evolución satisfactoria de un paciente diagnosticado en la infancia con enfermedad de Bruton. *Rev Aler Méx* 2010; 57(5): 164-70.
23. Blanco-Quirós A, Arranz-Sanz E, Solís-Sánchez MP. Agammaglobulinemia de Bruton (1952-2002). Cincuenta años de inmunodeficiencias primarias. *Bol Pediatr* 2002; 42(181): 208-16.
24. 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 Jul; 85(4): 193-202.
25. Mohammadzadeh I, Yeganeh M, Khaledi M, Salehiomran MR, Aghamohammadi A, Rezali N. Debilitating progressive encephalitis in a patient with BTK deficiency. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2012 Sep; 59(3): 335-42.
26. Marron TU, Yu JE, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor function in primary B cell defects. *Front Biosci* 2012 Jan; 4(2): 1853-63.

27. Maas A, Hwndriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cell development. *Dev Immunol* 2001; 8(3-4):171-81.
28. García JM, Español T, Gurbindo MD, Casa CC. Update on the treatment of primary Immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol* 2007 Sep-Oct; 35(5): 184-92.
29. Booth J, Wilson H, Jimbo S, Mutwiri G. Modulation of B cells responses by Toll-like Receptors. *Cell Tissue Res* 2011 Jan; 343(1): 131-40.
30. Marron TU, Martínez-Gallo M, Yu JE, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor 4-7-1 and 8- activated myeloid cells from patients with X-linked agammaglobulinemia produce enhanced inflammatory cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Jan; 129(1): 184-90.
31. Crampton SP, Voynova E, Bolland S. Innate pathways to B-cell activation and tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Jan; 1183(2): 58-68.
32. Soriano FG, Barbeiro HG, Barbeiro DF. Inflammatory response: role of B1 cells. *Shock* 2013 May; 39 Suppl 1: 5-9.
33. Sarantopoulos A, Tselius K, Skendros P, Bougiouklis D, Theodorou I, Boura P. Genetic polymorphism study of regulatory B cell molecules and cellular immunity function in an adult patient with Common Variable Immunodeficiency. *Hippokratia* 2008;12(3): 188-90.
34. Wang LY, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Immunological and clinical features of pediatric patients with primary hypogammaglobulinemia in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004; 22(1): 25-31.
35. Lee PP, Chen TX, Jian LP, Chan KW, Yang W, Lee BW, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation in 62 patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2010 Jan; 30(1): 121-31.
36. Moise A, Nedelcu FD, Toader MA, Sorn SM, Tica A, Ferastraoaru DE, et al. Primary Immunodeficiencies of the B lymphocyte. *J Med Life* 2010 Jan-Mar; 3(1):60-3.
37. Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina J, Fernández-Cruz E, Carbone J. Autoimmune diseases in primary antibody deficiencies. *Allergol Immunopathol*. 2005 Mar-Apr; 33(2): 68-73.
38. Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2003 Oct; 2(6):364-9.
39. Palazzi C, D'Amico E, Cacciatore P, Pennese E, Petricca A, Olivieri I. Juvenile onset psoriatic arthritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia (Bruton's disease). *Scand J Rheumatol* 2003 May; 32(5): 309-11.

40. Behniaford N, Aghamohammadi A, Abolhassani H, Pourjabbor S, Sabouni F, Rezaei N. Autoimmunity in X-linked agammaglobulinemia: Kawasaki disease and review of the literature. *Expert Rev Clin Immunol* 2012 Feb; 8(2): 155-9.

Recibido: Abril 7, 2014.

Aceptado: Junio 15, 2014.

Dra. Miriam Sánchez Segura. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334
Email: rchematologia@infomed.sld.cu