



ARTÍCULO REVISIÓN

Actualización sobre las bases genéticas y perspectivas terapéuticas en la Agammaglobulinemia ligada al X

Update on the genetic basis and therapeutic perspectives in X-linked Agammaglobulinemia

Julio Israel Hernández-Pacheco[✉]^{ID}, Michel Alberto Lorenzo-Rodríguez^{ID}, Enoy Leiva-Pantoja²^{ID}

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" Pinar de Río; Cuba.

²Universidad de Guayaquil, Ecuador.

Recibido: 15 de diciembre de 2023

Aceptado: 18 de enero de 2024

Publicado: 12 de marzo de 2024

Citar como: Hernández-Pacheco JI, Lorenzo-Rodríguez MA, Leiva-Pantoja E. Actualización sobre las bases genéticas y perspectivas terapéuticas en la Agammaglobulinemia ligada al X. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6271. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6271>

RESUMEN

Introducción: las inmunodeficiencias primarias constituyen un grupo de enfermedades de base genética debido a alteraciones cuantitativas o funcionales de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. De acuerdo a su patrón de herencia pueden ser autosómicas dominantes y recesivas o ligadas al X.

Objetivo: describir las bases genéticas y las perspectivas terapéuticas de la Agammaglobulinemia ligada al X.

Métodos: se realizó una revisión de la literatura mediante una búsqueda de información en las bases de datos *Medline/PubMed*, *Bireme (SciELO, Lilacs)* y la biblioteca médica *Cochrane* en los meses de octubre y noviembre de 2023. Se empleó una fórmula de búsqueda avanzada.

Desarrollo: en la actualidad se han descrito más de 350 inmunodeficiencias primarias, de las cuales en más de 250 se ha mapeado el gen responsable y se sospecha que unos 3000 genes podrían estar relacionados con su origen. La Agammaglobulinemia ligada al X resulta de la pérdida de variantes de función en el gen de la tirosina quinasa de Bruton con locus génico en el brazo largo del cromosoma X en el que se han descrito más de 700 mutaciones exónicas e intrónicas.

Conclusiones: la complejidad del diagnóstico molecular de estos trastornos radica en el hecho de la gran heterogeneidad genética que presentan. La terapia de reemplazo de inmunoglobulinas sigue siendo la principal herramienta terapéutica. La edición genética constituye un promisorio enfoque para tratar la Agammaglobulinemia ligada al X y los errores innatos de la inmunidad en sentido general.

Palabras clave: Agammaglobulinemia; Cromosoma X; Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria; Enfermedades del Sistema Inmune.

ABSTRACT

Introduction: primary immunodeficiencies constitute a group of diseases with a genetic basis due to quantitative or functional alterations of different mechanisms involved in the immune response. According to their inheritance pattern they can be autosomal dominant and recessive or X-linked.

Objective: to describe the genetic basis and therapeutic perspectives of X-linked agammaglobulinemia. **Methods:** A literature review was performed by searching the Medline/PubMed, Bireme (Scielo, Lilacs) and Cochrane Medical Library databases in October and November 2023 using an advanced search formula.

Development: currently more than 350 primary immunodeficiencies have been described, of which more than 250 have been mapped with the responsible gene and it is suspected that about 3000 genes could be related to their origin. X-linked agammaglobulinemia results from loss of function variants in the Bruton's tyrosine kinase gene with gene locus on the long arm of the X chromosome in which more than 700 exonic and intronic mutations have been described.

Conclusions: the complexity of the molecular diagnosis of these disorders lies in the fact of the great genetic heterogeneity they present. Immunoglobulin replacement therapy remains the main therapeutic tool. Gene editing is a promising approach to treat X-linked agammaglobulinemia and inborn errors of immunity in general.

Keywords: Agammaglobulinemia; X chromosome; Primary Immunodeficiency Diseases; Immune system diseases.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de inmunodeficiencia primaria, también denominados trastornos inmunitarios primarios o errores innatos de la inmunidad, son desórdenes congénitos que afectan la función del sistema inmunológico, lo que provoca una respuesta inmune inadecuada a microorganismos patógenos, antígenos propios y células tumorales, cuya expresión fenotípica resulta en un incremento de la susceptibilidad a las infecciones, enfermedades alérgicas, neoplásicas y autoinmunes.^(1,2)

En la actualidad se incluyen más de 450 errores innatos de la inmunidad de origen monogénico. Aproximadamente 1/8000 a 10 000 individuos padece una inmunodeficiencia primaria, lo que representa alrededor de 10 millones de personas en el mundo, aunque del 70 al 90 % de los casos permanecen sin diagnóstico, lo que constituye un subregistro en la mayoría de los países.^(2,3)

Las agammaglobulinemias primarias son un grupo de enfermedades de causa genética originadas por mutaciones génicas que resultan en la alteración en la producción de anticuerpos a causa de un defecto molecular, ya sea intrínseco a las células B, o un fracaso de las interacciones entre células B y T. Se definen en base a un recuento de linfocitos B CD19+ menor a 1 % en el contexto de un conteo bajo de anticuerpos.⁽²⁾

La deficiencia de anticuerpos conduce típicamente a infecciones recurrentes, a menudo graves, de las vías respiratorias superiores e inferiores por bacterias encapsuladas, tales como el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*.⁽³⁾

Desde el punto de vista genético, existen tres tipos de agammaglobulinemias primarias, en dependencia del modo de transmisión hereditaria: la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o enfermedad de Bruton, la que se manifiesta en pacientes varones hemicigóticos, la agammaglobulinemia autosómico recesiva y la autosómica dominante, las cuales se presentan en ambos sexos.⁽²⁾

Se realizó una revisión de la literatura entre octubre y noviembre de 2023 en el Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" referente a las bases genéticas y las perspectivas terapéuticas de la Agammaglobulinemia ligada al X.

MÉTODOS

Para la obtención de los registros se emplearon las bases de datos *Medline/PubMed*, *Bireme (Scielo, Lilacs)* y *Cochrane*. Se estructuró la fórmula de búsqueda en dependencia de la sintaxis de cada base de datos. Se emplearon como filtros el idioma (español e inglés) y el año de publicación (2019-2023), de un total de 50 artículos fueron referenciados 24. Para la búsqueda de la información se empleó una fórmula avanzada con el empleo de los términos: "Agammaglobulinemia", "Cromosoma X", "Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria", "Enfermedades del Sistema Inmune". Los términos se relacionaron con el empleo de operadores booleanos, AND y OR.

DESARROLLO

Inmunodeficiencias primarias:

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias son susceptibles a infecciones de gravedad variable y que, de no ser tratadas en forma adecuada, pueden ser fatales o dejar secuelas que empeoran la calidad de vida de los pacientes. En la actualidad se identifican nuevos genes que subyacen en las bases genéticas de estas enfermedades, en las cuales existe una susceptibilidad incrementada para la infección por ciertos microorganismos, lo que nos lleva a estar cada día más alerta de la existencia de estas entidades.⁽⁴⁾

Hasta la fecha se describen 354 trastornos distintos con 344 genes diferentes mapeados.⁽²⁾ La clasificación más reciente, que data de 2017 fue propuesta por expertos de la Unión de Sociedades de Inmunología (*IUIS: International Union of Immunology Societies*) que las agrupó en los siguientes nueve grupos:⁽⁵⁾

1. Inmunodeficiencias combinadas de células T y B
2. Deficiencias predominantemente de anticuerpos
3. Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos
4. Enfermedades de desregulación inmune
5. Defectos del número y/o función fagocítica
6. Defectos en la inmunidad innata
7. Deficiencias del complemento
8. Trastornos autoinflamatorios
9. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias ocurren en más de 1/2.000 recién nacidos vivos con una gran variabilidad entre las diferentes entidades clínicas. Así, mientras el déficit selectivo de IgA es muy frecuente afectando a 1/500 personas (población caucásica), el grupo de las inmunodeficiencias combinadas graves aparecen en alrededor de 1/50.000 recién nacidos vivos.⁽⁶⁾

Aunque se asume que constituye un grupo de alteraciones ampliamente infradiagnosticada, algunos autores plantean que sólo se diagnostican un 10 % de los casos. Se calcula que las inmunodeficiencias primarias, a pesar de ser clasificadas como enfermedades raras de manera individual, en conjunto son más comunes que enfermedades tan conocidas como la fibrosis quística y muy cercana a la frecuencia de la esclerosis múltiple.^(2,6)

Estudio de las bases moleculares de las inmunodeficiencias primarias

El diagnóstico molecular de las inmunodeficiencias primarias resulta clave ya que permite categorizar completamente el tipo de inmunodeficiencia primaria y establecer un tratamiento adecuado de forma precoz, mejorando así la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes; favorece el proceso de asesoramiento genético y la búsqueda de un donante para el trasplante de precursores hematopoyéticos alérgico en caso de ser necesario; aporta claves fundamentales para conocer la patogenia de la enfermedad, lo que permitirá desarrollar nuevas dianas terapéuticas, incluso curativas, como la terapia génica.^(1,2,6)

Aunque la mayoría de las inmunodeficiencias primarias son de origen monogénico, en los últimos años se ha descrito la implicación de dos genes o más en algunas de estas entidades, en lo que se denomina herencia digénica.⁽²⁾

La complejidad del diagnóstico molecular de estos trastornos radica en el hecho de la gran heterogeneidad genética no alélica que presenta, pues se han descrito más de 250 genes implicados y se sospecha que unos 3000 genes podrían estar relacionados con las inmunodeficiencias primarias. Sin embargo, en los últimos años, gracias a la implementación progresiva en la práctica clínica de la secuenciación masiva o *Next Generation Sequencing* (NGS), o la secuenciación del exoma completo el estudio genético se puede obtener de forma más rápida y barata, y posiblemente sustituirá en un futuro próximo a la secuenciación tradicional.^(7,8)

Agammaglobulinemia ligada al X o ligada al sexo (agammaglobulinemia de Bruton)

La Agammaglobulinemia ligada al X (ALX; OMIM # 300755) es la forma más común de inmunodeficiencia primaria y fue descrita por Colonel Ogden Bruton en 1952. Resulta de la pérdida de variantes de función en el gen de la tirosina quinasa de Bruton (*BTK*; *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM #300300) que tiene su locus génico en el brazo largo del cromosoma X (*Xq21.3 a Xq22*) consta de 19 exones que abarcan 37 kb de DNA genómico y codifica para la enzima *BTK*.^(9, 10, 11)

La proteína tirosina quinasa citoplasmática *BTK* consta de 659 aminoácidos distribuidos en cinco dominios y desempeña un papel importante en la transducción de señales durante la maduración de linfocitos B en la médula ósea. Debido a la detención del desarrollo de células B en las etapas de diferenciación de células B pre-B o maduras, los pacientes afectados generalmente muestran una producción total de inmunoglobulinas reducida y una frecuencia de células B periféricas (CD19 y CD20, del inglés: *Cluster of Differentiation 19 and 20*) inferior al 1-2 %.^(11,12)

La ALX afecta fundamentalmente a varones siguiendo un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, donde la madre se comporta como portadora de la mutación con una incidencia variable de 0,26/100 000 nacidos vivos en EE.UU. a 1,68/100 000 en Argentina. ⁽²⁾

Se debe sospechar esta entidad ante un lactante varón de entre cuatro y seis meses de edad con infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio y del tracto gastrointestinal (momento en el que los niveles de IgG adquiridos pasivamente a través de la placenta comienzan a ser catabolizados). ⁽²⁾

En las pruebas complementarias básicas, se detectará una panhipogammaglobulinemia, con niveles muy bajos de IgG, IgM e IgA, así como ausencia de linfocitos maduros en sangre periférica. La confirmación del diagnóstico requiere evidencia de expresión reducida de la proteína *BTK* en la citometría de flujo (o en *Western blot*) y la identificación de mutaciones en la secuenciación del gen *BTK*. ⁽¹¹⁾

Las mutaciones en la parte codificante del gen *BTK* son las más frecuentes, mientras que alrededor de un 10 % de los casos tienen variantes intrónicas en el sitio de empalme. Las mutaciones sin sentido son las más comunes, seguidas de las variantes con cambio de marco de lectura, debido a pequeñas deleciones o con menores frecuencias debido a inserciones de nucleótidos y las mutaciones sin sentido. La mayoría de las variantes genéticas patógenas se agrupan en la parte distal del gen que abarca los exones 14-19 que codifican para el dominio tirosina quinasa. ⁽¹³⁾

Hasta la fecha se han identificado más de 950 mutaciones en el gen *BTK*, registradas en la Base de Datos de Mutaciones Genéticas Humanas (*HGMD* por sus siglas en inglés). ⁽¹⁴⁾ Es de destacar que se han identificado deleciones más grandes en 3 a 5 % de las personas que involucran el gen *BTK* y se extienden a través de los genes adyacentes *TIMM8A* y *TAF7L*, lo que resulta tanto en ALX como en el síndrome de sordera-distonía-neuropatía óptica. ^(9,10)

Más del 90 % de las mutaciones en *BTK* se pueden identificar mediante el cribado del ADN genómico mediante polimorfismo de confirmación de cadena única (SSCP, del inglés: *Single Strand Conformational Polymorphism*). ⁽¹⁵⁾

El diagnóstico temprano, el tratamiento de remplazo con gammaglobulina intravenosa o subcutánea y el mejor uso de antibióticos ha disminuido significativamente el número y la gravedad de las infecciones, lo que ha permitido a la mayor parte de los niños afectados llegar a adultos con una buena calidad de vida. ⁽²⁾

Aproximadamente el 50 % de los casos no tienen antecedentes familiares de la enfermedad y resultan de nuevas mutaciones. El riesgo de recurrencia para una madre portadora es 50 % de tener hijos varones sanos o enfermos, mientras que todas sus hijas serán sanas con 50 % de probabilidades de ser portadoras o no; mientras que un varón enfermo tendrá todos sus hijos varones sanos y el 50 % de sus hijas portadoras. ^(2,10)

Las mujeres portadoras permanecen asintomáticas debido a la proliferación y maduración de las células B que expresan el producto normal del gen *BTK*, como lo demuestra la inactivación del cromosoma X completamente sesgada en su linaje de células B afectada por el defecto y todas estas células tendrán como activo el cromosoma X que porta el alelo sano, mientras que en el resto de las células la inactivación es al azar. ^(10,16)

El diagnóstico prenatal de ALX puede realizarse por la demostración de la ausencia de células B en la sangre fetal. ⁽²⁾

Perspectivas terapéuticas

El avance del conocimiento respecto a las bases moleculares, los aspectos clínicos y terapéuticos, ha mejorado profundamente el pronóstico de estos pacientes en los últimos años. El tratamiento de los pacientes con inmunodeficiencias primarias se divide en el denominado tratamiento de soporte y los tratamientos curativos.

Entre los primeros se encuentran la terapia antimicrobiana, la que debe ser instaurada precozmente en pacientes con manifestaciones infecciosas. Es imprescindible obtener cultivos adecuados por la posibilidad de patógenos oportunistas que son frecuentes en estos pacientes. La terapia de reemplazo de inmunoglobulinas sigue siendo la principal herramienta terapéutica y constituye el tratamiento de elección en pacientes con alteraciones significativas en la inmunidad humoral, como son la inmunodeficiencia común variable, la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y los defectos de producción de anticuerpos, así como de las inmunodeficiencias combinadas y muchos otros síndromes que asocian inmunodeficiencia. ^(17,18,19)

En los Estados Unidos de América el costo anual del tratamiento con la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas oscila entre 30 000 y 90 000 dólares, resultando más costoso que el trasplante de células precursoras hematopoyéticas. Este último, junto a la terapia génica, constituye la única opción curativa para muchas inmunodeficiencias primarias. Resulta un tratamiento por única vez, pero se asocia con gran morbilidad y mortalidad. ⁽²⁰⁾

La medicina de precisión con fármacos específicos para las vías inmunitarias alteradas ya es una realidad para varios defectos inmunitarios. Por otro lado, la terapia génica empieza a ser una realidad para muchas inmunodeficiencias primarias, aunque en los primeros ensayos se han tratado de forma exitosa, el resultado de esta terapia es desigual y, desafortunadamente, varios pacientes han desarrollado posteriormente un síndrome mielodisplásico asociado a la activación de protooncogenes por parte del vector retroviral. Con la utilización de nuevos vectores lentivirales se han realizado múltiples terapias génicas exitosas sin estos efectos indeseables siendo ahora una opción viable para diversas inmunodeficiencias primarias. ^(18,21)

Este tipo de tratamiento consiste en la modificación genética de células madre hematopoyéticas autólogas del individuo afectado con un vector que contiene el producto genético corregido, procedimiento que se realiza en el laboratorio y posteriormente se administra al paciente como un autotrasplante de médula ósea. La gran ventaja de este procedimiento es que no es necesario buscar donantes compatibles, reduciendo el tiempo de búsqueda y la posibilidad de enfermedad por rechazo injerto contra huésped. Actualmente, este tratamiento se usa para tratar solo unas pocas inmunodeficiencias primarias, pero se están realizando ensayos clínicos para muchos otros tipos. ⁽¹⁸⁾

Con el advenimiento de la sofisticada tecnología de edición de genes como *CRISPR* (del inglés: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), la terapia génica se convirtió en una vía clave para la investigación de nuevas perspectivas terapéuticas en la ALX, el reto está dado en la gran heterogeneidad genética que presenta esta enfermedad, así como el gran tamaño del gen *BTK* (más de tres kilobases) lo que dificulta su inserción en virus adenoasociados utilizados como vectores para administrar los componentes *CRISPR* necesarios para reparar el gen.

Una de las ventajas constatada en la ALX es que la enfermedad tiene selección positiva: por lo que el proceso de división celular se favorece en las células B corregidas, más que las que portan la mutación, lo que significa que solo se necesita corregir o editar el gen *BTK* en relativamente pocas células para que superen en número a las células que portan el alelo mutado.

La edición genética proporciona un nuevo enfoque prometedor para tratar la ALX y los errores innatos de la inmunidad en sentido general, manteniendo la expresión transgénica bajo el control de elementos regulatorios endógenos.

Se deben hacer esfuerzos por encontrar un vector viral adecuado, mejorar la infraestructura y reducir los costos. Las técnicas de edición de genes tienen un gran potencial, pero aún necesitan ser mejorados en amplios estudios preclínicos con éxito, antes de poder realizar estudios clínicos. ^(22, 23,24)

CONCLUSIONES

La complejidad del diagnóstico molecular de estos trastornos radica en el hecho de la gran heterogeneidad genética que presenta. La ampliación del conocimiento sobre las bases genéticas de las inmunodeficiencias primarias ha aumentado el arsenal terapéutico para el tratamiento de estos pacientes. La terapia de reemplazo de inmunoglobulinas sigue siendo la principal herramienta terapéutica. La edición genética constituye un promisorio enfoque para tratar la Agammaglobulinemia ligada al X y los errores innatos de la inmunidad en sentido general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matos BE, García GD, Inocente MR, Córdova CW, Aldave BJ. Diagnóstico genético de pacientes con Agammaglobulinemia primaria atendidos en Centros Peruanos de Tercer Nivel. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2019 [citado 20/11/2023]; 36(4): 664-9. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.364.4311>
2. Alonso VA, Candelaria GB, Valdés LL. Inmunodeficiencias primarias: un reto para la inmunogenética. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2020 [citado 20/11/2023]; 22(2): e828. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000200009&lng=es.
3. Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2022 [citado 20/11/2023]; 18(1): 19. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00662-6>

4. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S, Lau YL, Condino-Neto A, et al. Primary immunodeficiencies: A decade of progress and a promising future. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 20/11/2023]; 11: 625753. Disponible en: [10.3389/fimmu.2020.625753](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.625753). PMID: 33679719; PMCID: PMC7935502.
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A. Human inborn errors of immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022 [citado 20/11/2023]; 42(7): 1473-1507. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748970/>
6. Leonardi L, Rivalta B, Cancrini C. Update in primary immunodeficiencies. *Acta Biomed* [Internet]. 2020 [citado 20/11/2023]; 91(11-S): e2020010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004780/>
7. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 20/11/2023]; 16(7): 717-732. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720819/>
8. Chinn IK, Chan AY, Chen K. Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: A working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 20/11/2023]; 145(1): 46-69. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S009167491931245X>
9. Cárdenas MM, Hernández TVP. Agammaglobulinemia: from X-linked to autosomal forms of disease. *Clin Rev Allergy Inmunol* [Internet]. 2022 [citado 20/11/2023]; 63(1): 22-35. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-021-08870-5>
10. Jo EK, Wang Y, Kanegane H, Futatani T, Hwa SW, Kyu PJ, et al. Identification of mutations in the Bruton's tyrosine kinase gene, including a novel genomic rearrangement resulting in large deletion, in Korean X-linked agammaglobulinemia patients. *J Hum Genet* [Internet]. 2003 [citado 20/11/2023]; 48: 322-326. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jhg200356>
11. Da Silva RFJ, Loss de Moraes G, Biso de Carvalho J, dos Santos FC, Lehmkuhl GA, Guimaraes APC, et al. Clinical and genetic findings in two siblings with X-Linked agammaglobulinemia and bronchiolitis obliterans: a case report. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022 [citado 20/11/2023]; 22: 181. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-022-03245-x>
12. Vihinen M, Mattsson PT, Smith CI. Bruton tyrosine Kinase (BTK) in X-linked agammaglobulinemia (XLA). *Front Biosci* [Internet]. 2000 [citado 20/11/2023]; 5(3): 17-28. Disponible en: <https://www.imrpress.com/journal/FBL/5/3/10.2741/vihine>
13. Rawat A, Jindal AK, Suri D, Vignesh P, Gupta A, Saikia B, et al. Perfil clínico y genético de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X: una experiencia multicéntrica de la India. *Frente. Immunol* [Internet]. 2020 [citado 20/11/2023]; 11: 612323. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.612323/full>

14. The Human Gene Mutation Database [Internet]. 2023 [citado 20/11/2023]. Disponible en: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
15. Leung D, Chua GT, Mondragon AV, Zhong Y, Nguyen-Ngoc-Quynh L, Imai K, et al. Perspectivas actuales y necesidades insatisfechas de la atención primaria de inmunodeficiencia en Asia Pacífico. *Frente Immunol* [Internet]. 2020 [citado 20/11/2023]; 11: 1605. Disponible en <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01605/full>
16. García RMC, López GE, Cambroner MR, Ferrerira CA, Fontán CG. Diagnóstico molecular de inmunodeficiencias primarias. *Allergol Immunopathol* [Internet]. 2001 [citado 20/11/2023]; 29(3):107-113. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301054601790283>
17. Shillitoe BMJ, Gennery AR. Actualización sobre la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X: manifestaciones clínicas y tratamiento. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2019 [citado 20/11/2023]; 19(6):571-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464718/>
18. Mayo Clínica. Diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias. [Internet]. Mayo Clínica; 2023 [citado 20/11/2023]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/primary-immunodeficiency/diagnosis-treatment/drc-20376910>
19. Wan D, Zhang R, Wang M, Li L, Cao W, Zhang S, et al. Treatment for X-linked Agammaglobulinemia with allogeneic umbilical cord blood stem cell transplantation from HLA-matched sibling confirmed healthy through Prenatal Diagnosis. *Blood* [Internet]. 2018 [citado 20/11/2023]; 132(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116135>
20. Sun D, Heimall JR, Greenhawt MJ, Bunin NJ, Shaker MS, Romberg N. Cost utility of lifelong immunoglobulin replacement therapy vs hematopoietic stem cell transplant to treat Agammaglobulinemia. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2022 [citado 20/11/2023]; 176(2): 176-184. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4583>
21. Rodrigues SSG, Condino NA. Treatment of patients with immunodeficiency: Medication, gene therapy, and transplantation. *J. Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 20/11/2023]; 97 (suppl 1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.005>
22. Roberts R. El largo y sinuoso camino hacia una terapia génica CRISPR para la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X - Medicina CRISPR. [Internet]. 2022 [citado 20/11/2023]. Disponible en: <https://www.crisprmedicineneeds.com>
23. Gray DH, Villegas I, Long J, Santos J, Keir A, Abele A, et al. Optimizing integration and expression of transgenic Bruton's Tyrosine Kinase for CRISPR-Cas9-Mediated Gene Editing of X-Linked Agammaglobulinemia. *CRISPR J* [Internet]. 2021 [citado 20/11/2023]; 4(2): 191-206. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/crispr.2020.0080>
24. Liu X, Li G, Liu Y, Zhou F, Huang X, li K. Advances in CRISPR/Cas gene therapy for inborn errors of immunity. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [citado 20/11/2023]; 14: 1111777. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37051232>