

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
SERVICIO DE INMUNOLOGÍA**

**PERFIL CLÍNICO E INMUNOLÓGICO RELACIONADO CON EL PORCENTAJE  
DE LINFOCITOS B (CD 19+) EN PACIENTES CON AGAMMAGLOBULINEMIA  
LIGADO A X**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**QUE PRESENTA:**

**DR. MANUEL ALEJANDRO CRUZ MORENO.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA.**

**TUTOR**

**DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES.**

**México. D. F.**

**2005.**

11346116



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA

A mi madre

---

Por ser mi mayor ejemplo en la vida y confiar plenamente en mí.

A mi hijo

---

Por estar conmigo en el momento más difícil de mi vida.

A mis hermanas

---

Por su continuo apoyo y comprensión.

A mi esposa

---

Por su apoyo económico.

A mis maestros

---

Dr. José G. Huerta López.  
Dr. Renato D. Berrón Pérez  
Dr. Francisco J. Espinosa Rosales.  
Dr. Víctor M. Hernández Bautista.  
Dra. Sara E. Espinosa.  
Dr. Marco A. Yamazaki N.  
Dra. Mireya Muñoz

A todos mis amigos que me apoyaron y estimularon con su ejemplo hacia mi superación personal.

- Muchas gracias a todos -



SUBSECRETARÍA DE ESPECIALIDADES  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA

**PERFIL CLÍNICO E INMUNOLÓGICO RELACIONADO CON EL PORCENTAJE DE LINFOCITOS B (CD 19+) EN PACIENTES CON AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADO A X DEL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**Dr. José W. Reynes Manzur**  
Encargado de la Dirección de Enseñanza.

**Dra. Mirella Vázquez Rivera**  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado.

**Dr. José G. Huerta López**  
Profesor titular del curso.

**Dr. Francisco J. Espinosa Rosales**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
 UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
 contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: MAUDELLA ALEJANDRO

CECILIA TORRES

FECHA: 29 - JUNIO - 2015

FIRMA: [Firma manuscrita]

CONTENIDO.

	Página
Resumen	5
Abstrac	6
Antecedentes	7 - 14
Justificación	15
Objetivos	15 - 16
Material y Métodos	16 - 19
Resultados	20 - 21
Discusión	22 - 23
Conclusión	23
Bibliografía	24 - 26
Anexo	27

## RESUMEN.

**Antecedentes:** La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) se caracteriza por un defecto en el gen de tirosina cinasa de Bruton que condiciona disminución del porcentaje de linfocitos B periféricos (CD19+) y por ende la ausencia de producción de anticuerpos, cuando éstos disminuyen por el catabolismo normal, que aproximadamente es alrededor de los 6 meses, inician los síntomas clínicos graves y en su mayoría por gérmenes encapsulados.

**Justificación:** Este estudio pretende conocer el perfil clínico e inmunológico relacionado con el porcentaje de linfocitos B (CD19+) en varones con agammaglobulinemia que se encuentran a cargo del Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

**Objetivos:** Conocer si existe una relación entre la gravedad de las manifestaciones clínicas, la edad de inicio y el nivel de la inmunoglobulina G (IgG) con el porcentaje de linfocitos B (CD19+) en los pacientes varones con agammaglobulinemia que se encuentran a cargo del Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo de los pacientes pediátricos con agammaglobulinemia vistos en el Servicio de Inmunología del INP. Se incluyeron a pacientes varones que reunieron criterios diagnósticos de agammaglobulinemia ligada a X. Se excluyó a los sujetos en los que no se pudo realizar la cuantificación de linfocitos B (CD19+) y aquellos cuyo expediente clínico no se obtuvo al menos el 80% de la información. Como variable dependiente se consideró la expresión clínica e inmunológica y la variable independiente fue el porcentaje de linfocitos B CD19+. El porcentaje de LB (CD19+) se analizó por medio de citometría de flujo y se obtuvo por medio del expediente clínico la expresión clínica y niveles de Ig's. Se realizó el análisis descriptivo de medidas de tendencia central: promedio, y como medidas de dispersión: rango y desviación estándar. Se utilizó contrastación de medias utilizando el estadístico t de Student y se obtuvo el coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizó el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Ver. 12.

**Resultados:** 15 pacientes fueron incluidos en el estudio. En cuanto a los valores medios de LB (CD19+) de acuerdo al tipo de presentación clínica se encontró que no hay diferencia significativa, ( $P > 0.05$ ). La correlación entre la edad al inicio del padecimiento y el porcentaje de linfocitos B (CD19+) fue de 0.503, el cual no es significativo, ( $P > 0.05$ ). La correlación entre el nivel de IgG y el porcentaje de linfocitos B (CD19+) fue de 0.18, el cual no es significativo, ( $P > 0.05$ ).

**Conclusión:** El objetivo de este artículo fue realizar una correlación en la presentación clínica e inmunológica con el porcentaje de linfocitos B (CD19+) de los pacientes con diagnóstico de XLA, sin embargo, no hubo diferencia significativa debido al número pequeño de pacientes.

## Abstract

### Background:

The X-linked agammaglobulinemia (XLA) is characterized by a defect in BTK gene that origins a diminished number in CD19+ cells and a low production of antibodies. Its manifestations begin when the normal catabolism eliminates the maternal antibodies around the 6<sup>th</sup> month of life and its major symptoms are produced by capsulated bacterial agents.

### Objective:

The aim of this study was know the relation between the severity of clinical manifestations of this disease and the percentage of CD19+ cells in males with XLA. On that way, severity of clinical manifestations (clinical performance), age of presentation, IgG levels and cells count (%) of CD19+ was documented. All patients were attended in the Immunology Service of Instituto Nacional de Pediatría of Mexico city.

### Methods:

A retrospective, transversal, observational and descriptive study was designed. The investigation excluded the XLA patients in whom the CD19+ count was not performed and whom that didn't assemble at least 80% of concerning information.

As dependent variable, the clinical and immunological performance was thought; the number of CD19+ (%) was considered as an independent variable.

The CD19+ was obtained by flow citometry as described previously by others authors. The clinical performance and Immunoglobulin levels was collected from archives data. A descriptive analysis that included central tendency parameters and dispersion parameters was implemented. A comparison analysis was done by Pearson coefficient and t of Student. The statical package SPSS v.o 12.0 was used for analysis.

### Results:

Fifteen patients were included. The analysis showed no significance between the CD19+ count and clinical performance ( $p > 0.05$ ). The correlation between the age of presentation, IgG level and CD19+ count was no significative too ( $p = 0.503$  and  $p = 0.18$  respectively)

### Conclusion:

A relation between the severity of clinical manifestations and the number of CD19+ (%) was not established. Large trials are needed to corroborate this finding.



## ANTECEDENTES.

El desarrollo del linfocito B es esencial para la producción de anticuerpos funcionales y la respuesta inmune humoral<sup>1</sup>. Los mecanismos que regulan este proceso de maduración son complejos. La agammaglobulinemia congénita ligada a X (XLA) se caracteriza por defectos en la maduración del linfocito B<sup>2</sup>.

La XLA tiene una incidencia promedio de 1/50,000 nacimientos<sup>3</sup>. La XLA es la primera inmunodeficiencia descrita en el cual el defecto fue claramente identificado<sup>2</sup>. En 1993 dos grupos de científicos descubrieron el gen mutado de XLA ahora llamado gen de la proteína tirosina cinasa de Bruton (*BTK*)<sup>4</sup>. El gen originalmente fue observado en linfocitos B, páncreas, pulmón y en células de la línea mieloide, excepto en linfocitos T y células NK. Se ha observado neutropenia intermitente en algunos niños con XLA<sup>5</sup>.

En 1952 Ogden Bruton<sup>6</sup> describió el primer caso de un niño de 8 años de edad quien presentó infecciones recurrentes, incluyendo sepsis causada por neumococos de diferentes serotipos. Los análisis subsecuentes por medio de electroforesis de proteínas revelaron la ausencia de la fracción gamma de las globulinas, estableciendo la asociación entre la ausencia de gammaglobulina e infecciones recurrentes. Bruton inicio terapia de reemplazo con gammaglobulina y observó mejoría clínica considerable. El término de agammaglobulinemia propuesto por Bruton se continúa utilizando hasta la fecha.

En los pacientes con XLA la principal anomalía inmunológica es la ausencia de linfocitos B en la sangre periférica y en otros órganos linfoides secundarios: La gran mayoría de los pacientes afectados tienen linfocitos pre-B en la médula ósea, pero son incapaces de producir inmunoglobulinas de todos los isotipos, con sus excepciones<sup>7</sup>.

Análisis funcionales de la población de linfocitos B muestran que estas células pueden proliferar y producir inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a estimulación con interleucina-4 (IL-4) y la molécula de co-estimulación CD40, sugiriendo que la célula escapa del bloqueo y es capaz de madurar<sup>8</sup>.

El análisis histológico de tejidos linfoides secundarios ha demostrado ausencia de centros germinales, formación de folículos y en la lámina propia del tracto gastrointestinal ausencia de células plasmáticas<sup>9</sup>. Lo cual explica el tejido amigdalino hipoplásico o ausente, nódulos linfáticos muy pequeños y en raras ocasiones palpables, datos que facilitan el reconocimiento de esta enfermedad.

La arquitectura del timo es normal, así como las áreas dependientes del timo en bazo y nódulos linfáticos<sup>5</sup>.

Debido a que la IgG es transportada activamente a través de la placenta, los niños afectados tienen niveles normales de IgG sérica al momento del nacimiento. Cuando los anticuerpos maternos son catabolizados, los niveles de IgG sérica disminuye gradualmente, lo cual sucede alrededor de los 6 meses de edad, y como la producción endógena de IgG esta bloqueada, se presenta hipogammaglobulinemia e incremento en la susceptibilidad para desarrollar infecciones severas<sup>9</sup>. De esta forma, los pacientes con agammaglobulinemia se encuentran asintomáticos en los primeros meses de vida y empiezan a presentar infecciones recurrentes entre los 4 y los 12 meses de edad. Sin embargo, no todos los pacientes se encuentran sintomáticos al final del año de edad. En una serie de 96 pacientes con XLA reportado en Canadá y EEUU, cerca del 20% de los pacientes experimentaron síntomas después del año de edad y 10% después de los 18 meses<sup>10</sup>. Otro estudio realizado en 44 pacientes con XLA, el 40% de los pacientes se encontraban asintomáticos durante el primer año de vida, mientras

que un 21% presentó síntomas entre los 3 y 5 años de edad<sup>5</sup>. Inclusive se describe el caso de un paciente que sobrevivió hasta la edad de 41 años sin recibir terapia de reemplazo con gammaglobulina. El paciente tenía historia de sinusitis crónica con episodios esporádicos de neumonía<sup>11</sup>.

Las manifestaciones clínicas más comunes en la XLA son ocasionadas por infecciones bacterianas, de los cuales los organismos prevalentes son bacterias piógenas encapsuladas, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y organismos gram negativos como *Pseudomonas sp*<sup>12</sup>. Estos son organismos por medio de los cuales los anticuerpos anticapsulares ayudan a su eliminación, interactuando con el complemento sérico y receptores de opsoninas para inmunoglobulinas y fragmentos del complemento sobre los fagocitos<sup>13</sup>. Aunque los anticuerpos naturales comprenden un receptor de IgM de baja afinidad y son producidos en ausencia de inmunización, juegan un papel importante en la respuesta a bacterias encapsuladas. Lo anterior explica porque los pacientes con agammaglobulinemia no muestran respuesta a los antígenos de bacterias encapsuladas (timo independiente). La producción de IgG anticapsular es más importante, debido a que los fagocitos tienen receptores para la porción Fc de la molécula de IgG (denominada FcγR) la cual es indispensable para la opsonización (timo dependiente)<sup>13</sup>. Usualmente, estos pacientes no desarrollan infecciones por hongos u otros gérmenes intracelulares como *Pneumocystis carinii*<sup>5</sup>. Aunque los pacientes por lo general tienen intacta su inmunidad mediada por células T y suelen responder de manera normal a infecciones virales como varicela y sarampión, existen casos reportados de poliomielitis parálitica y encefalitis progresiva por enterovirus posterior a la inmunización con vacunas de virus vivos atenuados, o bien después de la exposición al virus nativo<sup>7</sup>. También se ha relacionado con infecciones por virus de la hepatitis el cual puede causar meningoencefalitis persistente (con o sin cuadro de dermatomiositis like)<sup>14</sup>.

Infecciones con *echovirus*, *coxsackievirus*, *adenovirus*<sup>12</sup> y *Ureaplasma urealyticum*<sup>15</sup> han sido identificados en líquido de articulaciones de pacientes con XLA, aun recibiendo terapia de reemplazo con gammaglobulina. Infestaciones por *Giardia lamblia* y *Campylobacter sp*<sup>16</sup> también han sido reportadas.

La XLA continúa siendo un problema común la susceptibilidad a infecciones por *Micoplasma* y puede causar infección sistémica generalizada o localizada a nivel del tracto respiratorio, genitourinario o articular<sup>1</sup>.

Infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo otitis media, sinusitis, bronquitis y neumonías son comunes. Sin tratamiento estas infecciones conducen a la formación de bronquiectasias<sup>17</sup>. Otros problemas infecciosos comunes incluyen artritis, septicemia, meningitis, así como caries dental de grado normalmente avanzado<sup>6</sup>. La enfermedad pulmonar crónica afecta aproximadamente al 50% de los pacientes con XLA<sup>12</sup>.

Aunque ciertas inmunodeficiencias pueden predisponer a una mayor incidencia de tumores (ataxia-telangiectásica, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome linfoproliferativo ligado a X) no hay una relación obvia con XLA<sup>18</sup>.

Existen más de 600 mutaciones relacionadas con la proteína tirosina cinasa de Bruton. La expresión deficiente de la proteína tirosina cinasa de Bruton (*BTK*) puede ser detectada mediante citometría de flujo<sup>17</sup>. El gen de *BTK* se localiza en el brazo largo del cromosoma Xq21.3-Xq22. El defecto genético en XLA ha sido identificado como una proteína tirosina cinasa no receptora<sup>7</sup>.

El fenotipo de la XLA se caracteriza por niveles bajos de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgD e IgE) observando generalmente una IgG menor 200mg/dL y valores de IgA e IgM por debajo de 20mg/dL, asociado con una reducción de los linfocitos B periféricos que van de 0.0% hasta menos del 2%<sup>(19,20)</sup>.

En la Universidad de Virginia, se estudiaron a 8 pacientes con diagnóstico de XLA. Describen a 4 pacientes con porcentaje de linfocitos B (CD20+) menor del 1% y la edad al momento del diagnóstico fue de 6 meses, 17 meses, 8 y 14 años respectivamente, con predominio de afectación a nivel del aparato respiratorio

(neumonía, otitis media y sinusitis) y niveles de inmunoglobulinas indetectables. Otros 3 pacientes con porcentaje de linfocitos B (CD20+) del 1-2% con edad al momento del diagnóstico de 4, 20 y 23 meses y el cuadro de presentación clínica predominante fue la fiebre de origen desconocido, sepsis por pseudomonas y otitis media, sin embargo se encontraron en dos pacientes niveles de inmunoglobulinas más elevados, (IgG de 320mg/dL y 700mg/dL ) y un paciente con porcentaje de LB (CD20+) del 10% con IgG 408mg/dL, IgM 42mg/dL e IgA 17mg/dL, que fue diagnosticado inicialmente como una inmunodeficiencia común variable (IDCV), sin embargo, el análisis genético identificó mutación a nivel del gen de BTK. La edad al momento del diagnóstico fue a los 17 meses con infección de vías aéreas superiores de repetición<sup>3</sup>. Otro estudio más amplio realizado por la Dra Mary Ellen Conley y Dra Vanessa Howard<sup>21</sup>, investigaron a 82 pacientes con el diagnóstico de XLA. 60 pacientes con XLA de tipo esporádico y 22 con antecedentes familiares de inmunodeficiencia (ID). Se dividieron en 3 grupos (lactantes, pre-escolares y escolares) de acuerdo a la edad al momento del diagnóstico y observaron mínimas diferencias en los 3 grupos de acuerdo a la edad de comienzo de los síntomas. La característica clínica predominante fue la otitis media, sin embargo, la concentración de inmunoglobulinas fue difícil de comparar, ya que en los 3 grupos presentaron niveles séricos indetectables de IgG, IgM e IgA, además no correlacionan las características clínicas con el porcentaje de linfocitos B, solo mencionan que en la mayoría de los pacientes el porcentaje de LB periféricos se encontraba menor al 1%.

En la tabla 1, se describe el caso de una familia con el diagnóstico de XLA, con afectación en 6 varones. Se observa una gran variedad en la presentación clínica, edad al diagnóstico, niveles de inmunoglobulinas y porcentaje de linfocitos B

(CD19+), pero lo que más llama la atención (sobrino 5) es el porcentaje de linfocitos B (CD19+) del 26% con cuantificación de inmunoglobulinas bajas, que nos hace sospechar el diagnóstico de IDCV, sin embargo, el estudio genético demostró mutación del gen de *BTK*<sup>22</sup>.

Tabla 1. Presentación clínica en una familia con XLA

Paciente	Edad Presentación	Antecedentes Infecciones	Edad Dx	Infección al Dx	IgG mg/dL	IgA mg/dL	IgM mg/dL	LB	Mutación BTK
II-2	¿	9 años con sinusitis y OM y PO de amigdalectomía. 12 años neumonía.	51 <sup>a</sup>	Sinusitis crónica	401	< 7	< 15	1%	Cys 145
I-1	4 meses (Impétigo)	8m diarrea crónica. Sinusitis, OM, bronquitis de repetición. 22 años PO mastoidectomía.	41a	Meningitis neumococo	556	ND	50	ND	Cys 145
Sobrino III-3	5 meses (fiebre)	14 meses celulitis	SD	Muerte por septicemia.	NR	NR	NR	NR	NR
Sobrino III-4	10 meses (bacteriemia por pseudomonas)		10m	Muerte (bacteriemia por Pseudomonas)	NR	NR	NR	NR	NR
Sobrino III-5	Sano	Sano	10 semanas	Sano	300	< 6	< 16	26%	Cys 145
Nieto IV-6	3 semanas	13 meses bronquitis 18 meses faringitis	19m	Faringitis estreptococo	9.7	7.8	17.9	1%	NR

NR = No Realizado. ND = No Detectado. SD = Sin Diagnóstico. OM = Otitis Media

Lo más interesante en la XLA, es que incluso en pacientes afectados en una familia con la misma mutación en *BTK*, muestran gran heterogeneidad en la presentación clínica, niveles de inmunoglobulinas y edad al momento del diagnóstico. Como lo demuestran los estudios realizados por Morwood<sup>23</sup> en donde existen 3 varones afectados en una familia con la misma mutación en el gen de *BTK*. El primer paciente se diagnóstico a los 6 años de edad. Tiene historia de infección sinusal crónica con panhipogammaglobulinemia (IgG 100mg/dL, IgA

7mg/dL a IgM 24mg/dL) con linfocitos B (CD19+) ausentes. El segundo paciente es el abuelo materno con historia de lobectomía a los 9 años de edad, 16 episodios de neumonía a la edad de 21 años, cuadros frecuentes de infección de

vías aéreas superiores y peritonitis bacteriana espontánea a los 48 años. A los 56 años presenta infección vertebral por neumococo, la cuantificación de inmunoglobulinas reporta IgG 1000 mg/mL, IgA 7 mg/mL e IgM 52 mg/dL, diagnosticando inicialmente una deficiencia selectiva de IgA. A los 58 años de edad realizan neumectomía por infección pulmonar complicada, pero en esta ocasión los estudios inmunológicos demuestran panhipogammaglobulinemia y un porcentaje de LB (CD19+) ausentes. Basados en la información de estos dos pacientes afectados en la misma familia, se investiga al hermano menor del primer paciente. Tiene un año de edad y se encuentra asintomático. Los estudios muestran niveles bajos de inmunoglobulinas (IgG 100mg/dL, IgA 0.7mg/dL e IgM 7mg/dL) confirmándose el diagnóstico de XLA sin reportar el porcentaje de linfocitos B.

Una vez más se confirma la gran heterogeneidad que presentan los pacientes con XLA. Los estudios que demuestran la relación clínica e inmunológica con el porcentaje de linfocitos B (CD19+) son escasos en la literatura. No relacionan el porcentaje de linfocitos B (CD19+) con el inicio de las manifestaciones clínicas y/o con los niveles de IgG, solo reportan que la mayoría de los pacientes tienen un porcentaje menor del 2% al momento del diagnóstico. Se considera que dependiendo del porcentaje de linfocitos B periféricos deben de dar diferentes manifestaciones clínicas e inmunológicas.

Los criterios diagnósticos para XLA de acuerdo a PAGID (Grupo Panamericano de Inmunodeficiencias) y la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) son los siguientes:

**DEFINITIVA**

Masculino con células B (CD19+) < 2% y al menos uno de las siguientes características:

- Mutación en BTK
- Ausencia de BTK o proteínas de RNAm en células mononucleares periféricas o neutrófilos.
- Historia familiar materna con agammaglobulinemia o número anormal de células B.

**PROBABLE**

Masculino con células B (CD19+) < 2% y con todas las siguientes características:

- Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida.
- Niveles séricos de IgG, IgM e IgA más de 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad.
- Ausencia de isohemaglutininas o pobre respuesta a vacunas.
- Otras causas de hipogammaglobulina hayan sido descartado.

**POSIBLE**

Masculino con células B (CD19+) < 2% en quienes otras causas de hipogammaglobulinemia han sido excluidas y al menos una de las siguientes causas:

- Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida.
- Niveles séricos de IgG, IgM e IgA más de 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad.
- Ausencia de isohemaglutininas o pobre respuesta a vacunas.

**ATÍPICA**

15 A 20% de los pacientes tienen altas concentraciones de inmunoglobulinas séricas, que se espera o no sean reconocida a la edad de los 5 años.



## **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

- Deficiencia en la cadena pesada  $\mu$
- Deficiencia en la cadena ligera  $\lambda$
- Deficiencia de  $Ig\alpha$
- Deficiencia de BLNK.

## **JUSTIFICACION.**

Actualmente se trabaja en una tesis de Doctorado (número de protocolo 39/2005) para realizar la descripción de mutaciones en el gen de la tirosina cinasa de Bruton de los pacientes con XLA. Dado que las alteraciones clínicas e inmunológicas en los pacientes con agammaglobulinemia son muy variadas y hasta el momento no se tiene una correlación con respecto al porcentaje de linfocitos B (CD19+), se pretende conocer si existe una relación entre el perfil de presentación clínica e inmunológica con el porcentaje de linfocitos B (CD19+) en los pacientes varones con agammaglobulinemia atendidos en el servicio de inmunología del INP.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer si existe relación entre la presentación clínica e inmunológica con el porcentaje de linfocitos B (CD19+), en los pacientes con agammaglobulinemia que se encuentran a cargo del Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría (INP)

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir el perfil clínico e inmunológico de los pacientes con agammaglobulinemia atendidos en el servicio de inmunología del INP
  - a. Conocer el tipo de infecciones y número de hospitalizaciones previos al diagnóstico.
  - b. Conocer la presentación clínica al momento del diagnóstico.
  - c. Conocer el retraso en el diagnóstico desde el inicio de infecciones con el momento del diagnóstico.
  - d. Conocer el estado actual del paciente, su crecimiento y desarrollo, así como la cantidad de gammaglobulina que reciben mensualmente.

2. Describir si la presentación clínica y edad al inicio del padecimiento tiene relación con el porcentaje de linfocitos B (CD19+).
3. Determinar si existe una relación entre los niveles de inmunoglobulina G y el porcentaje de linfocitos B (CD19+).

## **HIPOTESIS**

La gravedad de la manifestación clínica, la edad al inicio del padecimiento y el nivel de inmunoglobulina G, tienen relación significativa con el porcentaje de linfocitos B (CD19+) en los pacientes con diagnóstico de agammaglobulinemia ligado a X (XLA). Se considera que a menor porcentaje de linfocitos B (CD19+), la cuantificación de inmunoglobulina G será menor y las manifestaciones clínicas se presentarán de una forma más temprana y grave.

## **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION**

Se trata de un estudio de tipo retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

## **MATERIAL Y METODOS**

**Población objetivo:** población infantil con diagnóstico de agammaglobulinemia.

**Población elegible:** se incluyeron en el estudio a todos los niños varones que reunieron criterios diagnósticos de agammaglobulinemia atendidos en el Servicio de Inmunología del INP, entre 1970 y 2004.

### **Descripción del estudio**

Con base en los expedientes que obran en el Archivo Clínico del INP, se identificaron a todos los pacientes con diagnóstico de agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia ligado a X, y se estableció contacto con ellos para solicitar su participación en este estudio, consistiendo ésta en la toma de una muestra de sangre para la cuantificación de el porcentaje de linfocitos B (CD19+) periféricos, por medio de citometría de flujo. Los valores iniciales de inmunoglobulinas se obtuvieron del expediente clínico respectivo, así como la

obtención de la información correspondiente a la edad de inicio, presentación clínica, número, tipo de infecciones y hospitalizaciones previas al diagnóstico. Los datos clínicos e inmunológicos fueron consignados en la hoja de recolección de datos y previo solicitud del consentimiento informado por parte de los padres.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes varones con diagnóstico de agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia con patrón de herencia sugestivo de enfermedad asociada al cromosoma X.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes que el expediente clínico no tuvieron al menos el 80% de la información a recabar.
2. Pacientes en los que no se logro realizar la cuantificación de células CD19+.
3. Pacientes que los padres no autorizaron el estudio.

### **Tamaño de muestra.**

Por ser este tipo de inmunodeficiencia poco común, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de XLA atendidos en el Servicio de Inmunología del INP, entre 1970 y 2004, resultando 15 casos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

### **Variables en el estudio.**

#### **Variables dependientes**

*Pacientes con XLA leve.* Definida en forma arbitraria como aquellos pacientes que han presentado infecciones frecuentes que no tienden a complicarse y que han sido hospitalizados como máximo una vez antes del diagnóstico. Además, este grupo de pacientes debió haber presentado hipogammaglobulinemia <600 mg/dL pero mayor de 100 mg/dL.

*Pacientes con XLA grave.* Son definidos como aquellos pacientes que han presentado infecciones frecuentes que tienden a complicarse y que han sido hospitalizados en más de una ocasión. A veces, aún después del diagnóstico. Además, este grupo de pacientes debió haber presentado niveles indetectables o menores de 100 mg/dL de inmunoglobulina G al momento del diagnóstico.

*Tipo y número de infecciones antes del diagnóstico.* Las bronconeumonias, otitis media perforada, sinusitis aguda o crónica, osteomielitis, meningoencefalitis, gastroenteritis que haya tenido el paciente antes del diagnóstico.

*Edad al inicio del padecimiento.* Es la edad en que se presenta la primera manifestación infecciosa grave.

*Edad al momento del diagnóstico.* Es la edad en el cual el paciente se confirmó la XLA.

*Número de hospitalizaciones.* Que son el número de veces que el paciente permaneció hospitalizado por 24 horas o más previo al diagnóstico.

*Cuantificación de inmunoglobulinas.* Se realizó medición de niveles de inmunoglobulinas séricas por medio del método de nefelometría. Todos los reportes son expresados en mg/dL.

### **Variables independientes**

*Determinación de población celular de linfocitos B (CD19+).* A los pacientes con las características anteriores se les tomó una muestra de sangre para realizar una fenotipificación por citometría de flujo.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Para las variables: cuantificación de inmunoglobulinas número de hospitalizaciones, edad al inicio de padecimiento, tipo y número de infecciones antes del diagnóstico, se realizó un análisis descriptivo de medidas de tendencia central: promedio, y como medidas de dispersión: rango y desviación estándar.

Para detectar si existe una diferencia significativa entre las medias de LB (CD19+) y la presentación clínica se realizó la contrastación de medias utilizando el estadístico t de Student<sup>24</sup>.

Para evaluar el grado de asociación que presentan las variables LB (CD19+) con edad al inicio del padecimiento y niveles de IgG se obtuvo el coeficiente de correlación de Pearson<sup>24</sup>.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS ) Ver. 12.

### **ASPECTOS ETICOS.**

Para esta investigación se requirió consentimiento escrito por parte de los sujetos involucrados. La información fue obtenida directamente de los padres y del expediente clínico. El manejo de los resultados y el análisis de éstos son de estricta confidencialidad por parte de los investigadores a cargo del estudio.

### **FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se diseñó una hoja de recolección de datos mismo que se muestra en el Anexo 1.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## RESULTADOS:

De los 15 pacientes resultantes que cumplieron con los criterios de inclusión se tienen los siguientes resultados.

La infección del tracto respiratorio fue predominante, de los cuales 5 correspondieron solo a neumonías y 5 con infección asociada (neumonía, sinusitis y otitis media) como se muestra en la tabla 1. La Gastroenteritis constituyó la segunda causa con un total de 6 pacientes. El resto de las infecciones se encuentran en la tabla 1.

El diagnóstico fue hecho en promedio a los  $18.2 \pm 6.0$  meses (5.1-29)\*. El retraso en el diagnóstico después de la primera infección que ameritó hospitalización fue en promedio de  $9.3 \pm 7.9$  meses (0-22). La edad promedio en que inició la primera infección grave fue de  $8.3 \pm 6.4$  meses (2-26). En dos casos se realizó el diagnóstico al momento de la primera infección seria que ameritó hospitalización.

De acuerdo a nuestra definición se catalogó a 7 pacientes con diagnóstico de XLA leve y 8 con la forma grave de la enfermedad.

Se utilizó gammaglobulina en todos los pacientes, la dosis administrada mensualmente en promedio fue de 0.48 g/kg/dosis. La dosis máxima fue de 2.5 g/kg/dosis y la mínima de 0.15g/kg/dosis.

Los niveles de inmunoglobulinas al momento del diagnóstico fueron en promedio IgG de  $65.1 \pm 69.9$  mg/dL (0-199), IgM de  $18 \pm 12.8$ mg/dL (4-56)) y el promedio de IgA de  $8.7 \pm 9.5$ md/dL (0-23).

El estado nutricional de los pacientes, expresado en percentila se encuentra en promedio de peso  $35 \pm 35$  PC (0-97) y promedio de talla  $25 \pm 25$  PC (3-97).

Actualmente se encuentran 7 pacientes asintomáticos, 5 con bronquiectasias, 2 con infecciones frecuentes y un paciente con leucoencefalopatía demencial progresiva, a pesar de tratamiento sustituto con gammaglobulina.

---

\* La notación (a-b) denota el rango de los valores observados siendo a el menor valor y b el mayor.

Tabla 1. Infecciones antes del diagnóstico en pacientes con agammaglobulinemia ligado a X.

Paciente	Neumonias	Sinusitis	Otitis media	Gastroenteritis	Meningitis	Artritis	Otras
VVR	1	0	0	0	0	0	Conjuntivitis purulenta.
PRR	1	4	1	1	0	0	Candidosis oral.
MVD	1	0	0	0	0	0	Necrosis escrotal.
AJJ	1	0	0	0	0	0	Candidosis oral.
MJM	0	0	0	12	0	0	Dermatitis, artritis reactiva.
ACI	0	0	0	0	0	0	Apendicitis.
ASM	1	4	5	5	0	0	Dermatitis atópica.
BMJ	0	2	10	0	1	1	Osteomielitis, apendicitis aguda abscedada.
OSA	1	2	7	0	1	0	Abceso subperiostico.
MHJ	6	0	0	0	0	0	0
STR	6	2	10	0	1	0	Pericarditis.
DCJ	2	2	4	12	0	0	Asma
PPD	0	0	1	0	0	3	PTI, Sepsis
VBR	0	20	0	1	1	1	0
RAJ	4	0	0	12	0	0	Piodermitis perianal
Total	24	36	38	43	4	5	

En la tabla 2, se muestran los factores que pueden influir en la gravedad del cuadro clínico de los pacientes.

Paciente	Clinica (leve o grave)	Edad al dx (meses)	Edad de inicio de infección (meses)	Retraso al dx (meses)	Número de infecciones antes de dx	Número de hospitaliz. antes de dx	Estado Socio-económ	Cel B CD19+ (%)	IgG al dx mg/dl
VVR	Leve	15	12	3	2	2	5	0.00	47.7
PRR	Leve	14.25	4.50	9.75	7	2	5	0.00	0.0
MVD	Leve	26	26	0	1	1	5	0.30	41.0
AJJ	Leve	5.25	4.75	0.5	1	1	2	0.00	6.7
MJM	Leve	15	4	11	12	2	2	0.10	6.6
ACI	Leve	18	18	0	1	1	6	0.00	33.3
ASM	Leve	21	6	15	15	0	2	0.05	146
BMJ	Grave	29.25	9	20.25	12	6	1	0.17	186.0
OSA	Grave	15	10.75	4.25	11	3	2	0.24	109.0
MHJ	Grave	21	2	20.50	18	1	1	0.00	6.6
STR	Grave	21	6	15	19	6	3	0.00	6.2
DCJ	Grave	21	3	18	20	3	2	0.00	199.0
PPD	Grave	10	4	6	4	4	2	0.12	28.0
VBR	Grave	15	9	6	23	6	2	0.00	27.0
RAJ	Grave	15.75	12	3.75	16	4	1	0.00	134
Promedio Leves		16.36 ± 10.38 (5.25-26)	10.75 ± 11.27 (4-26)	5.61 ± 7.58 (0-15)	5.57 ± 7.14 (4-23)	1.3 ± 1 (0-2)	4 ± 2 (2-6)	0.06	40.2 ± 75.4 (0-146)
Promedio en graves		18.5 ± 5.84 (10-29.25)	6.97 ± 3.74 (2-12)	11.75 ± 7.46 (3.75-20.5)	15.38 ± 6.09 (4-23)	4.1 ± 1 (1-6)	2 ± 1 (1-3)	0.07	88.5 ± 81.4 (6.2-199)

En cuanto a los valores medios de LB (CD19+) de acuerdo al tipo de presentación clínica se encontró que no hay diferencia significativa, ( $P > 0.05$ ).

La correlación entre la edad al inicio del padecimiento y el porcentaje de linfocitos B (CD19+) fue de 0.503, el cual no es significativo, ( $P > 0.05$ ).

La correlación entre el nivel de IgG y el porcentaje de linfocitos B (CD19+) fue de 0.18, el cual no es significativo, ( $P > 0.05$ ).

## DISCUSIÓN.

La manifestación clínica e inmunológica de la inmunodeficiencia ligada a X, se presenta generalmente después de los 6 meses de edad cuando los anticuerpos maternos empiezan a declinar<sup>(1-3, 5-12, 20-21)</sup>. La infección en la mayoría de los pacientes inicia a nivel del tracto respiratorio y gastrointestinal, en su mayoría por gérmenes encapsulados<sup>(12-13)</sup>.

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico se hace después de meses o años del comienzo de los síntomas. En diferentes artículos se cita la edad promedio al momento del diagnóstico a los 12 meses,<sup>(5-10,12,14,17,21)</sup> en este estudio retrospectivo, la edad al diagnóstico fue de 18.2 meses, esto muestra que los pacientes con XLA no se reconocen que tienen una inmunodeficiencia, hasta que son hospitalizados por una infección muy grave, lo cual es probable a que la mayoría de nuestros pacientes son referidos de otros estados, y se tiene poca sospecha clínica del diagnóstico.

Uno de los aspectos más importantes de las inmunodeficiencias primarias que orientan al diagnóstico de XLA, es la edad de inicio de la primera manifestación clínica grave. En nuestro estudio, la edad de inicio promedio fue de 8.3 meses, similar a lo reportado en la literatura,<sup>(5-10, 12, 14, 17,21)</sup> sin embargo, la gran mayoría de las citas no hacen referencia al retraso en el diagnóstico, nuestros resultados demuestran que el promedio fue de 9.3 meses, observando nuevamente que no se sospecha este tipo de inmunodeficiencia.



Las infecciones más frecuentes fueron del tracto respiratorio superior (otitis media, sinusitis) e inferior (neumonía), seguidas por manifestaciones gastrointestinales similar a los reportado en otras series<sup>(1-3, 12-13)</sup>.

En todos los pacientes se utilizó gammaglobulina, con una dosis promedio de 0.48 g/kg/dosis, similar al tratamiento de reemplazo utilizado en la mayoría de los pacientes<sup>(5-10, 12, 14, 17, 21)</sup>. De los 15 casos estudiados, actualmente se encuentran 2 pacientes con infecciones frecuentes, lo cual es debido a que se encuentran recibiendo dosis mensual de gammaglobulina menor a 0.2 g/kg/dosis.

En cuanto a la concentración de inmunoglobulina G, la literatura varía ampliamente, pero en promedio se encuentran niveles de IgG < 200 mg/dL, con una rango de 0 a 1000,<sup>(5, 19-23)</sup> en los resultados obtenidos en nuestra serie el promedio de IgG fue de 65.1 mg/dL.

Es muy importante el seguimiento integral pediátrico, ya que en la mayoría de los pacientes con este tipo de inmunodeficiencia, se encuentran con algún grado de desnutrición o con detención de peso y talla, ocasionado por los eventos infecciosos repetidos y/o crónicos, en nuestros resultados, los pacientes están en la porcentila de peso 35 y talla 25, aunque hay que mencionar que se encuentran en tratamiento sustituto con gammaglobulina.

## CONCLUSION.

El objetivo de este artículo fue realizar una correlación en la presentación clínica e inmunológica con el porcentaje de linfocitos B (CD19+) de los pacientes con diagnóstico de XLA, sin embargo, no hubo diferencia significativa debido al número pequeño de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Humbert B. Gaspar, MD,PhD, and Christine Kinnon, BSc,PhD. X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2001; 21(1); 23-43.
2. Ivan Roitt, MA DSc, Jonathan Brostoff MA, DM, and Male. Inmunodeficiencia primaria. INMUNOLOGÍA. 5ª Ed.1998. página 285.
3. Ohta Y, Haire N, Litman R. Et al, Genomic organization and structure of Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase: Localización of mutations associated with varied clinical presentations and course in X chromosome linked agammaglobulinemia. 1994. *Proc Natl Acad Sci. Usa*;91:9062-9066.
4. Mohiuddin AA, et al. Ureaplasma urealyticum chronic osteomyelitis in a patient with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:104.
5. Ochs HD, Smith CIE. X-linked agammaglobulinemia, a clinical and molecular analysis. *Medicine* 1996;75:287-99.
6. Bruton OC: Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722.
7. Conley ME: B cells in patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Immunol.* 1985;134:3070.
8. Minegishi Y, Coustan SE, Rapalus L, et al: Mutations in Ig $\alpha$  result in a complete block in B-cell development at the pre-B cell receptor checkpoint. *J Clin Invest* 1999;104:1115.
9. Harry W. Schroeder Jr. Primary Antibody Deficiencies. Section 4 Congenital and Acquired Deficiencies. A Primary Immunodeficiencies. *Clinical Immunology. Principles and Practice.* Robert R Rich. Second Edition. Vol one. Mosby. 2001. 34-5.
10. Lerman HM, Winkelstien JA: X-linked agammaglobulinemia: An analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:145.
11. Kornfeld, Stephen J. MD; Haire, Robert N. PhD; Litman, Gary W. PhD Primary Immunodeficiency Disease Presenting in Midlife. *JAMA* 1996;276(24):1953-54.
12. Triastram G. Parslow, MD,PhD, Daniel P. Stites, MD, Abba I. Terr, MD, John B. Imboden,MD. Agammaglobulinemia Ligada al Cromosoma X.

- Inmunología básica y clínica. 2002. Editorial El Manual Moderno. 10ª Ed. página 351-356.
13. Vinuesa CG, Lucas C, Cook MC. Clinical implications of the specialised B cell response to polysaccharide encapsulated pathogens. *Postgrad Med J*. 2001;77:562-569. ([www.postgradmedj.com](http://www.postgradmedj.com)).
  14. Rebecca H. Buckley, M.D. Primary Immunodeficiencies. Section III. 28 Primary Immunodeficiencies of Lymphocytes. Samter's Immunologic Disease. Vol 1.200.Sixth Edition: 317.
  15. Wilfert CM, et al. Persistent and fatal central nervous system echovirus infections in patients with agammaglobulinemia. *N Engl J Med*. 1977;296:1485.
  16. Vetrie D, et al. the gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinasa. *Nature* 1993;361:226.
  17. Sorensen R, MD and Moore C, MD. Antibody Deficiency Syndromes. *Pediatric Clin North Am*.2000;47(6):1225-1233.
  18. van-der-Meer JW, Weening RS, Schellenkens PT, et al: Colorectal cancer in pacientes with X-linked agammaglobulinemia. *Lancet*. 1993;341:1439.
  19. Gaspar HB, Caragol, M, Beltrán, J, García X, et al: Kinase mutant Btk in atypical X-linked agammaglobulinemia. *Clinic Exp Immunol* 2000;120:346-350.
  20. Campana D, Farrant J, Inamdar N, et al: Phenotypic features and proliferative activity of B cell progenitors in X-linked. *J Immunology*. 1990;145:1675.
  21. Conley M, MD and Howard V, RN,MSN. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002 ;141(4):October.
  22. Kornfeld SJ; Hairern; Strong SJ; Briginio EN; Tang H; Sung SS; Fusc; Litman GW. Extreme variation in X-linked agammaglobulinemia phenotype in a three-generation family. *J Allergy Clinical Immunology* 1997;100(5):702.
  23. Morwood K. MBBS, Bourne H. MBBS, Philpo R. et al Phenotypic variability: clinical presentation between the 6<sup>th</sup> and the 60<sup>th</sup> year in a family with X-linked agammaglobulinemia *J Allergy Clinical Immunology* 2005;113(4).

24. Douglas G. Altman. Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall. 1997; 181.

**ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS**

PERFIL CLÍNICO E INMUNOLÓGICO RELACIONADO CON EL PORCENTAJE DE LINFOCITOS B (CD 19+) EN PACIENTES CON AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADO A X DEL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**DATOS GENERALES**

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha Dx: \_\_\_\_\_

Presentación clínica. Leve-moderada \_\_\_\_\_, Severa \_\_\_\_\_.

Edad al iniciar el padecimiento \_\_\_\_\_

Edad al diagnóstico. \_\_\_\_\_, Retraso al diagnóstico. \_\_\_\_\_

Presentación clínica al momento del inicio del padecimiento.

si

No

Meningitis		
Otitis		
Faringoamigdalitis		
Sinusitis		
Neumonía		
Diarrea		
Artritis séptica		
Abscesos o infecciones cutáneas		
Sepsis.		
Meningitis		
Otros		

Cuantificación de inmunoglobulinas. IgG \_\_\_\_\_ IgA \_\_\_\_\_ IgM \_\_\_\_\_.

Linfocitos B (%) CD19+ \_\_\_\_\_.

Estado socioeconómico. \_\_\_\_\_

Estado actual de paciente. \_\_\_\_\_

Peso y talla al momento actual. \_\_\_\_\_

Cantidad de gammaglobulina que recibe el paciente. \_\_\_\_\_