



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE
ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO EN
PACIENTES MEXICANOS CON AGAMMAGLOBULINEMIA
LIGADA AL CROMOSOMA X**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DR. MIGUEL ANGEL GONZALEZ CRUZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARIA EDITH GONZALEZ SERRANO

MEXICO, 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO EN PACIENTES
MEXICANOS CON AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MARIA EDITH GONZALEZ SERRANO
TUTOR DE TESIS

Antecedentes

El sistema inmune es una red compleja de células y órganos que interactúa para proteger a los individuos de microorganismos así como de alteraciones como el cáncer. Cuando una parte del sistema inmune no trabaja adecuadamente se presenta una inmunodeficiencia que puede ser congénita (primaria) o adquirida (secundaria). Las inmunodeficiencias secundarias pueden ser causadas por factores ambientales, tales como infecciones (por ejemplo virus de inmunodeficiencia humana), quimioterapia, radiación, desnutrición, entre otros, a diferencia de las inmunodeficiencias primarias (IDP), las cuales son enfermedades hereditarias, causadas por mutaciones en genes específicos. (1)

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades heredadas, con defectos en uno o más componentes del sistema inmune. Estas enfermedades tienen un espectro amplio de manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio. Sin embargo en la mayoría de los casos se presenta una susceptibilidad incrementada a infecciones y una predisposición a enfermedades autoinmunes y cáncer.(1)

Hasta la fecha se han identificado más de 120 genes diferentes con alteraciones que dan lugar a más de 150 formas de inmunodeficiencias.(2)

Existen diferentes clasificaciones de IDP, la más reciente es aquella reportada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en conjunto con la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS, de sus siglas en inglés). Esta clasificación incluye las siguientes categorías: 1. Inmunodeficiencias de células B y células T; 2. Deficiencias predominantemente de anticuerpos; 3. Defectos de fagocitos; 4. Desórdenes genéticos de la regulación inmune; 5. Defectos en la inmunidad innata; 6. Enfermedades

autoinflamatorias; 7. Otras inmunodeficiencias bien definidas; 8. Defectos del complemento.(2)

Las inmunodeficiencias de anticuerpos constituyen el grupo más numeroso, de acuerdo con ESID, representan un 54.87%, este registro comprende 64 centros de Europa durante 2009 con un total de 10,279 pacientes.(3) De acuerdo al segundo registro del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID) publicado en 2007, en el cual se incluyeron 12 países latinoamericanos entre ellos México, en total se incluyeron 3321 pacientes. La inmunodeficiencia más frecuente fue la que afecta predominantemente a anticuerpos (53.2%).(4)

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA).

La agammaglobulinemia con ausencia de linfocitos B (LB) es una IDP que se caracteriza por la ausencia de LB circulantes y disminución grave en los niveles de todas las inmunoglobulinas (Ig) séricas. Se han descrito dos patrones de herencia, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X. La XLA fue descrita por primera vez en 1952 por el Coronel Bruton y el defecto genético se identificó en los 90's por 2 grupos diferentes. La tirosin cinasa de Bruton (BTK) es miembro de la familia de cinasas Tec y se encuentra mutada en la mayoría de los pacientes masculinos con agammaglobulinemia.(1)

Etiología

La tirosin cinasa de Bruton (Btk) es una tirosin cinasa que pertenece a la familia Tec de cinasas (TFKs), dicha familia constituye el segundo grupo más grande de tirosin cinasas citoplásmicas, de las células de los mamíferos e incluye junto con Btk a Tec, Itk, Txk y a la

tirosin cinasa de la médula ósea del cromosoma x (Bmx). La mayoría de las TFKs (Btk, Itk, Tec, Txk) se expresan en células hematopoiéticas. Btk es crítica para el desarrollo, diferenciación y señalización de los linfocitos B. Por lo tanto, los linfocitos deficientes en Btk no alcanzan el estado de madurez, bloqueándose el desarrollo de pro y pre-B y mueren prematuramente, de modo que los pacientes con mutaciones en el gen que codifica para Btk prácticamente carecen de LB circulantes y son incapaces de producir todas las clases de inmunoglobulinas (Igs), y montar una respuesta inmune humoral. La IDP caracterizada por deficiencia de Btk es conocida como agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA).(5)

Manifestaciones clínicas

Los pacientes típicamente inician con síntomas entre los 6 a 12 meses de edad, cuando la IgG materna es catabolizada.(1) Aunque existen casos reportados de inicio en edad más tardía (15 años).(6)

Los pacientes presentan típicamente infecciones respiratorias bacterianas recurrentes y/o infecciones gastrointestinales,(1) siendo las infecciones respiratorias la presentación clínica inicial más frecuentes (69%).(6) Las infecciones más características son otitis media, sinusitis, bronquitis, neumonía e infecciones gastrointestinales.(1) El desarrollo de enfermedad pulmonar crónica se relaciona con la edad al diagnóstico y el tratamiento inadecuado.(6)

Las infecciones bacterianas son características en los pacientes con XLA, principalmente aquellas causadas por bacterias piógenas encapsuladas, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, entre otras. En caso de septicemia las bacterias que se han reportado con mayor frecuencia son *Pseudomonas*,

seguidas de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. En caso de artritis séptica los gérmenes que se aíslan con mayor frecuencia son *H. influenzae* y *S. pneumoniae* antes del inicio del tratamiento de reemplazo con gammaglobulina (Ig) y una vez iniciado el tratamiento la artritis viral es la más frecuente. La meningitis bacteriana se presenta antes del inicio del tratamiento con Ig, y es causada por los agentes ya mencionados.(1) En una serie de 49 pacientes con XLA hasta un 16% de los pacientes presentaron infecciones del sistema nervioso central (SNC) como manifestación inicial, siendo el agente causal *H. influenzae* o pneumococo.(6)

Los pacientes con XLA presentan infecciones recurrentes del tracto respiratorio. La sinusitis crónica se presenta en más del 30% de los pacientes. La bronquitis y/o neumonía crónicas pueden presentarse aún cuando se inició el tratamiento de reemplazo con Ig, lo que da lugar al desarrollo de bronquiectasias.(1)

Las infecciones del tracto gastrointestinal son frecuentes en los pacientes con XLA, *Giardia lamblia* se aísla con frecuencia en las muestras de heces de los pacientes, este agente difícil de erradicar y es causante de diarrea crónica y síndrome de mala absorción. *Campylobacter jejuni* causa infecciones similares, acompañadas además de afección cutánea y fiebre. Salmonella es otro agente descrito como causante de diarrea en pacientes con XLA.(1)

Mycoplasma es otro agente que causa infección en los pacientes con XLA, sobre todo a nivel respiratorio, urogenital y articulaciones. Los pacientes con XLA son especialmente susceptibles a enterovirus (poliovirus, echovirus y coxsackie-virus). Los síntomas neurológicos progresivos, tales como ataxia, parestesias, pérdida de habilidades cognitivas y de audición neurosensorial, en pacientes con XLA, debe hacer sospechar de infección por enterovirus.(1)

Cabe mencionar que los procesos infecciosos graves que ameritan hospitalización antes del diagnóstico se reportan hasta en un 74%.⁽⁶⁾

Más del 20% de los pacientes con XLA presentan artritis la cual se presenta con limitación de la movilidad, aumento de volumen, dolor, y formación de pannus.^(1,7) En algunos casos se aísla algún agente piógeno, sin embargo, en la mayoría de los casos no se logra el aislamiento del agente.⁽¹⁾ Los agentes que se aislaron del cultivo de líquido sinovial de una serie de 19 pacientes de los cuales 25% cursaron con artritis séptica fueron estafilococo, pseudomonas y micobacterias.⁽⁷⁾

La neutropenia se ha reportado en pacientes con XLA, frecuencia variable 10-25% de acuerdo con las series. Otras manifestaciones que pueden presentar los pacientes con XLA son: glomerulonefritis, alopecia, amiloidosis y enfermedad de Von Reclinghausen.⁽¹⁾

A la exploración física las amígdalas están ausentes o hipoplásicas (79%).⁽⁶⁾

Como ya se mencionó la mayoría de los pacientes con XLA tienen un inicio de infecciones bacterianas, hipogammaglobulinemia y un número muy disminuido o ausencia de linfocitos B en sangre periférica.⁽⁸⁾ Sin embargo algunos pacientes tienen algo de IgG y/o IgM y escasos números de linfocitos B en sangre y aunque la edad de inicio es temprano, algunos adultos con XLA han sido diagnosticados hasta que se establece el diagnóstico en algún pariente como nieto o sobrino y la causa de esta variabilidad se desconoce.^(8,9) Broides *et al.* reportaron un estudio en que se incluyeron 110 pacientes con mutación en Btk los autores observaron que los pacientes con mutaciones menos graves (sustitución de aminoácidos o sustitución de pares de bases en los sitios dentro del consenso splice que es conservado, pero no invariante) tienen mayor probabilidad de diagnosticarse tardíamente, mayor porcentaje de LB, así como de IgM plasmática, comparados con pacientes con mutaciones graves (defectos de splicing en sitios invariantes dentro de la

secuencia consenso del splice (primeros 2 o dos últimos pares de bases del intron), codón de paro prematuro, mutaciones con corrimiento del marco de lectura).(8) En otro estudio realizado por López *et al.* los autores incluyeron 65 pacientes con agammaglobulinemia de los cuales a 54 se corroboró mutación en el gen que codifica para Btk, clasificaron las mutaciones en menos graves y graves y observaron que los pacientes con mutación menos grave tenían niveles detectables de IgG, IgA e IgM; los pacientes con niveles detectables de Btk presentaban un mayor porcentaje de LB al momento del diagnóstico.(10)

Diagnóstico

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de XLA cursan con infecciones bacterianas recurrentes, especialmente de la vía respiratoria, presentan niveles bajos de las inmunoglobulinas séricas la IgG sérica usualmente es menor a 200 mg/dl y la IgM e IgA son menores a 20 mg/dl, ausencia de linfocitos B, definido como células que expresan CD19 y CD20 <2%, lo que refleja un bloqueo en el desarrollo de los linfocitos B. Sin embargo existen algunos casos raros de pacientes con XLA, en los que se han reportado valores cercanos a los normales de linfocitos B. El análisis molecular del gen *BTK* se realiza para establecer la mutación.(1)

La Base de Inmunodeficiencias (IDR, de sus siglas en inglés *ImmunoDeficiency Resource*) es una base que integra datos clínicos, bioquímicos, genéticos, genómicos, computacionales, proteómicos, estructurales de las inmunodeficiencias en donde se encuentran publicados los criterios para establecer el diagnóstico posible, probable y definitivo de XLA.(11)

Se considera que un paciente tiene diagnóstico posible de XLA cuando presenta los siguientes criterios diagnósticos:

Masculino con menos de 2% de células CD19+, en quien se han excluido otras causas de agammaglobulinemia (Deficiencia de cadena pesada μ , deficiencia de λ 5, deficiencia de IgA) y que además cuenta con alguno de los siguientes criterios diagnósticos: 1) inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida; 2) IgG, IgM e IgA séricas 2 desviaciones estándar por debajo de los valores normales para la edad; 3) ausencia de isohemaglutininas.

El diagnóstico definitivo de XLA se establece en aquellos pacientes masculinos que tienen menos de 2% de células CD19+ y además alguna de las siguientes características: 1) mutación de Btk; 2) ausencia de (ácido desoxirribonucleico mensajero) RNAm determinado por northern blot de monocitos o neutrófilos; 3) ausencia de Btk en monocitos o plaquetas; 4) tíos, primos maternos o sobrinos con menos de 2% de células CD19+.

Justificación

Las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos constituyen el grupo más numeroso dentro de las inmunodeficiencias primarias, 54.97% de acuerdo a ESID y 53.2% de acuerdo a LAGID.(3, 4) La XLA constituye el grupo más característico dentro de este grupo. La mayoría de los pacientes con XLA tienen un inicio de infecciones bacterianas, hipogammaglobulinemia y un número disminuido o ausente de linfocitos B en sangre periférica,(8) sin embargo algunos pacientes tienen poca concentración de IgG y/o IgM y escasos linfocitos B en sangre; aunque la edad de inicio es temprano, algunos adultos con XLA han sido diagnosticados hasta que se establece el diagnóstico en algún

pariente como nieto o sobrino y la causa de esta variabilidad se desconoce.(8,9) , además no existen series de casos previos reportados en México.

Objetivos específicos

Describir las características clínicas de pacientes con diagnóstico de XLA que han sido atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 1985 a 2012.

Describir las características de laboratorio de pacientes con diagnóstico de XLA que han sido atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 1985 a 2012.

Clasificación del estudio

Observacional, retrospectivo.

Material y métodos

Población objetivo

Pacientes con diagnóstico de XLA de 6 meses a 18 años de edad atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico definitivo de XLA de acuerdo con la IDR
 - a. Pacientes masculinos que tienen menos de 2% de células CD19+
 - b. Y además alguna de las siguientes características
 - 1) mutación de Btk; (esta será determinada como parte del protocolo 39/2005 “Descripción de las mutaciones en el gen de la tirosina cinasa de Bruton en pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X”).
 - 2) ausencia de (ácido desoxirribonucleico mensajero) RNAm determinado por northern blot de monocitos o neutrófilos;
 - 3) ausencia de Btk en monocitos o plaquetas;
 - 4) tíos, primos maternos o sobrinos con menos de 2% de células CD19+.
2. Masculinos de 6 meses a 18 años de edad.
3. Firma de carta de consentimiento y/o asentimiento informado.

Definición operacional de las variables

| Variable | Definición | Categoría | Escala | Medición |
|-----------------------------|--|--------------------------------|---|-----------------------------|
| XLA | Diagnóstico de XLA de acuerdo a los criterios de IDR | Cualitativa nominal dicotómica | Pacientes masculinos que tienen menos de 2% de células CD19+ y además alguna de las siguientes características: 1) mutación de Btk; 2) ausencia de (ácido desoxirribonucleico mensajero) RNAm determinado por northern blot de monocitos o neutrófilos; 3) ausencia de Btk en monocitos o plaquetas; 4) tíos, primos maternos o sobrinos con menos de 2% de células CD19+ | Presente Ausente |
| Edad de inicio | Edad en que el paciente inició con el primer proceso infeccioso, dato obtenido por interrogatorio indirecto al familiar responsable del menor. | Cuantitativa discreta | Calendario | Meses |
| Edad al diagnóstico | Edad que tenía el paciente cuando se estableció el diagnóstico de XLA por el servicio tratante en el INP o en IMSS "La Raza", el dato será obtenido del expediente clínico | Cuantitativa discreta | Calendario | Años |
| Número de Hospitalizaciones | Número de hospitalizaciones previas al momento del diagnóstico, este dato será obtenido del expediente clínico. | Cuantitativa discreta | ----- | Número de hospitalizaciones |
| Bronquiectasias | Presencia bronquiectasias en tomografía pulmonar, de acuerdo a la valoración de un médico radiólogo. Pérdida de la relación 1:1 del bronquio y su arteria adyacente | Cualitativa nominal dicotómica | Telerradiografía de tórax y/o Tomografía axial computarizada pulmonar | Presencia o ausencia |
| Concentración de IgM | Niveles de IgM en sangre periférica al momento del diagnóstico y previo al inicio de tratamiento con gammaglobulina | Cuantitativa continua | Nefelometría | Mg/dL |

| | | | | |
|----------------------|--|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| | de reemplazo | | | |
| Concentración de IgG | Niveles de IgG en sangre periférica al momento del diagnóstico y previo al inicio de tratamiento con gammaglobulina de reemplazo | Cuantitativa continua | Nefelometría | Mg/dL |
| Concentración de IgA | Niveles de IgA en sangre periférica al momento del diagnóstico y previo al inicio de tratamiento con gammaglobulina de reemplazo | Cuantitativa continua | Nefelometría | Mg/dL |
| Linfocitos B | Porcentaje de linfocitos B (CD19+) en sangre periférica al momento del diagnóstico, determinados por citometría de flujo | Cuantitativa continua | Citometría de flujo | Porcentaje de Linfocitos B |
| Btk | Presencia o ausencia de Btk determinada por citometría de flujo y/o Western Blot | Cualitativa nominal dicotómica | Citometría de flujo y western blot | Presente o ausente |

1. Recolección de la información clínica

Se revisarán los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de XLA que sean incluidos en el estudio y se recabará la siguiente información:

- a. Edad de inicio
- b. Edad al diagnóstico
- c. Número de hospitalizaciones
- d. Presencia de bronquiectasias
- e. Concentración de IgM
- f. Concentración de IgG
- g. Concentración de IgA
- h. Porcentaje de linfocitos B

i. Enfermedades autoinmunes

Análisis estadístico

Las características clínicas de los pacientes serán resumidas con porcentajes y gráficos de pastel para aquellas variables cualitativas nominales dicotómicas o politómicas (XLA, bronquiectasias, tipo de mutación, dominio, Btk) y con medidas de tendencia central y de dispersión como media, mediana, desviación estándar y gráfico de barras, para las variables cuantitativas (edad de inicio, edad al diagnóstico, número de hospitalizaciones, concentraciones de IgM, IgG e IgA, linfocitos B), para identificar la forma de distribución de los datos.

Aspectos éticos

De acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y con apoyo en lo previsto en La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como de investigación en menores de edad o incapaces de acuerdo con los artículos 34-39, Título Segundo, Capítulo III; con riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21. Los individuos que ingresen al presente estudio firmarán la carta de consentimiento y/o asentimiento informado.

El presente estudio se dirigirá en todo momento de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas haciendo las siguientes consideraciones:

- Todos los participantes y su padre o tutor firmarán la carta de consentimiento y/o asentimiento informado.
- La información se obtendrá conservando el anonimato de los participantes en todo momento.
- La información será almacenada durante un plazo mínimo de 2 años, misma que podrá ser consultada en todo momento, por los implicados en el estudio o si a caso fuera motivo de una auditoria.
- Se evaluará toda la información contenida en la hoja de recolección de datos.
- Se reportarán con exactitud los datos y resultados encontrados.
- Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación y del Jefe de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias toda la información que le sea requerida para el seguimiento de los pacientes.
- Se comunicará a los Comités de Ética, de Investigación y al Jefe del Servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.

Resultados

En nuestra serie de casos se recolectó la información de 40 pacientes con el diagnóstico de XLA, provenientes de 38 familias no relacionadas, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante 22 años (entre 1985 a 2012). Todos los pacientes de género masculino. El diagnóstico se estableció según los criterios de PAGID y ESID (Conley y cols. 1999).

La edad de presentación fue a los 12 meses (intervalo de 1-69). El diagnóstico de XLA se estableció a los 66.5 meses de edad (intervalo 2-206). Se identificó un retraso en el diagnóstico de 49.5 meses (intervalo 0-182). El diagnóstico más temprano fue en un paciente con el antecedente de un hermano enfermo previamente diagnosticado. Se encontraron antecedentes familiares de masculinos afectados en un 65% de los pacientes.

Todos los pacientes tuvieron infecciones recurrentes previas al diagnóstico excepto uno, quien fue diagnosticado al nacimiento. Las infecciones más frecuentes encontradas en nuestra serie fueron: neumonía 85%, sinusitis 70%, otitis media 57.5%, meningitis 27.5%, artritis séptica 25%, celulitis/abscesos cutáneos 12.5%, conjuntivitis 12.5%, sepsis 7.5% e infecciones de vías urinarias 7.5%. Otras infecciones reportadas fueron osteomielitis, giardiasis, varicela, sarampión y hepatitis. Se encontraron manifestaciones gastrointestinales en un 25% de nuestros pacientes, de estos 7.5% se presentaron con síndrome de mala absorción.

El 27.5% de nuestros pacientes habían tenido por lo menos un episodio de neumonía previo al diagnóstico, similar a otros reportes descritos en la literatura (Basile 2008). En nuestra serie, el 95% de los pacientes fueron hospitalizados debido a algún proceso infeccioso, lo cual es mayor respecto a otras series con reportes de 74% (Basile 2008).

En la exploración física se encontró ausencia de amígdalas y de ganglios linfáticos en 70% y 65%, respectivamente.

Las complicaciones en nuestros pacientes fueron: Síndrome sinopulmonar (60%), con bronquiectasias confirmadas por Tomografía Axial Computarizada (50%), sinusitis crónica (30%), otitis media crónica (20%), mastoiditis (7.5%) y falla de medro (22.5%).

En los pacientes con XLA hay reportes de manifestaciones de autoinmunidad, nosotros encontramos síndrome de dermatomiositis-like (2.5%), artritis reactiva (2.5%) y anemia hemolítica (2.5%).

La media de las inmunoglobulinas séricas al momento del diagnóstico fueron: IgG 40 mg/dL (intervalo 0 – 282), IgM 16.8 mg/dL (intervalo 0-60), IgA 8 mg/dL (intervalo 0-27).

La media del porcentaje de células B en sangre periférica fue 0.11% (intervalo 0-1.9).

En otras series se ha descrito la presencia de neutropenia en pacientes con XLA, en nuestra serie encontramos pacientes con la presencia de neutropenia en 17.5%, sin embargo 15% con infecciones activas. Además encontramos la presencia de trombocitopenia en 10%, en todos los casos asociados a infecciones. Se presentó anemia en 30% de nuestros pacientes, uno con anemia hemolítica y el resto con anemia carencial.

Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron: *Streptococcus pneumoniae* 22.5%, *Haemophilus influenzae* tipo B 15%, *Giardia* 10%, *Pseudomonas aeruginosa* 10%, *Aspergillus fumigatus* 10%, *Serratia marcescens* 7.5%. Otros agentes fueron *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* spp, rotavirus, *Ascaris lumbricoides* y *Bordetella pertussis*.

Bibliografía

1. Aghamohammadi A, Lougaris V, Plebani A, Toshio M, Durandy A, Hammarstrom L. Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, editors. Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management. 1 ed. Spain: Springer; 2008. p. 386.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:1-26.
3. Immunodeficiency Registry [database on the Internet]. 2013. Available from: <http://www.esid.org/statistics.php?sub=1>.
4. Leiva LE, Zelazko M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho B, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID Registry. *Journal of clinical immunology*. 2006;27(1):101-8.
5. Mohamed AJ, Yu L, Backesjo CM, Vargas L, Faryal R, Aints A, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunological reviews*. 2009;228(1):58-73. Epub 2009/03/18.
6. Basile N, Danielian S, Oleastro M, Rosenzweig S, Prieto E, Rossi J, et al. Clinical and molecular analysis of 49 patients with X-linked agammaglobulinemia from a single center in Argentina. *Journal of clinical immunology*. 2009;29(1):123-9. Epub 2008/08/05.
7. Chun JK, Lee TJ, Song JW, Linton JA, Kim DS. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. *Yonsei medical journal*. 2008;49(1):28-36. Epub 2008/02/29.
8. Broides A, Yang W, Conley ME. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 2006;118(2-3):195-200. Epub 2005/11/22.

9. Hashimoto S, Miyawaki T, Futatani T, Kanegane H, Usui K, Nukiwa T, et al. Atypical X-linked agammaglobulinemia diagnosed in three adults. *Intern Med.* 1999;38(9):722-5. Epub 1999/09/10.

10. Lopez-Granados E, Perez de Diego R, Ferreira Cerdan A, Fontan Casariego G, Garcia Rodriguez MC. A genotype-phenotype correlation study in a group of 54 patients with X-linked agammaglobulinemia. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2005;116(3):690-7. Epub 2005/09/15.

11. Samarghitean C, Valiaho J, Vihinen M. IDR knowledge base for primary immunodeficiencies. *Immunome Res.* 2007;3(1):1-6.