



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**ACTIVACIÓN DE MONOCITOS POR LIGANDOS DE TLR EN PACIENTES CON  
AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X Y ASOCIACIÓN  
GENOTIPO-FENOTIPO. PROTOCOLO. FASE DE RECOLECCIÓN DE  
INFORMACIÓN CLÍNICA. PROYECTO 07/2010.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA: DR. ESTEBAN PEREZ GARCIA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA.

MÉXICO, D.F; 2016.

TUTOR DE TESIS

MARÍA EDITH GONZÁLEZ SERRANO

CD.MX.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



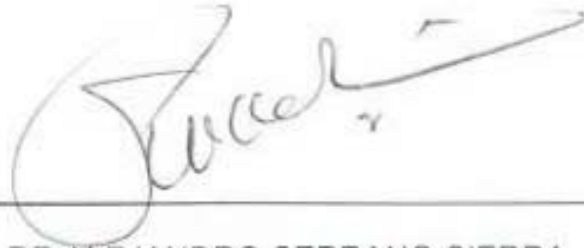
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

ACTIVACIÓN DE MONOCITOS POR LIGANDOS DE TLR EN PACIENTES CON  
AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X Y ASOCIACIÓN  
GENOTIPO-FENOTIPO. PROTOCOLO. FASE DE RECOLECCIÓN DE  
INFORMACIÓN CLÍNICA. PROYECTO 07/2010.



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

## INDICE.

1.- Antecedentes .....	4
2.- Planteamiento del problema .....	11
3.- Justificación .....	12
4.- Objetivo General y Específicos.....	12
5.- Material y Métodos .....	12
6.- Resultados .....	16
7.- Discusión .....	18
8.- Conclusión .....	19
9.- Bibliografía .....	21
10.- Cronograma de actividades .....	24

## **1.- TITULO.**

Activación de monocitos por ligandos de TLR en pacientes con Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y asociación genotipo-fenotipo. Protocolo. Fase de recolección de información clínica. Proyecto 07/2010.

## **2.- AUTORES.**

Tesista. Esteban Pérez García.

Especialidad. Pediatría.

TUTOR DE TESIS.

Dra. María Edith González Serrano. Investigador en Ciencias Médicas del Instituto Nacional de Pediatría.

## **3.- ANTECEDENTES.**

Introducción.

Durante la gestación, nos encontramos en un ambiente estéril, pero, al nacer, entramos en contacto con miles de microorganismos que se encuentran en el medio ambiente, que son colonizados por multitud de flora microbiana. La mayoría de la flora que nos coloniza no es patógena, aunque también hay microorganismos patógenos que favorecen la producción de memoria inmunológica. Siempre que exista un correcto balance entre el estado inmunitario y la virulencia del patógeno se producirá el correcto procesamiento de la infección, pasando como un episodio más en el reconocimiento microbiológico del recién nacido. (1) Cuando se producen infecciones recurrentes, persistentes, que no responden a tratamiento antibiótico, o de gran gravedad, hay que sospechar en la existencia de una inmunodeficiencia; sí, además, éstas se producen durante la infancia, lo más probable es que se trate de una inmunodeficiencia de tipo congénito o primario. (2)

Las inmunodeficiencias primarias o congénitas son defectos genéticos que provocan una mayor predisposición a las infecciones; y que se manifiestan habitualmente de forma precoz en la primera o la segunda infancia, aunque también pueden manifestarse en la edad adulta. Se calcula que en Estados Unidos en el año 2007 se estimó una prevalencia de 1/1200 niños que nacen con algún defecto en algún componente del sistema inmunitario. (3)

La Organización Mundial de la Salud clasifica a las inmunodeficiencias primarias, de acuerdo al componente del sistema inmune que se encuentra principalmente afectado (4):

- 1.- Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.
- 2.- Inmunodeficiencias predominantemente de linfocito T o combinadas.
- 3.- Deficiencias de fagocitos.
- 4.- Deficiencias de complemento.
- 5.- Síndromes bien definidos
- 6.- Síndromes de desregulación inmune.
- 7.- Síndromes auto inflamatorios
- 8.- Defectos de la respuesta inmune innata.

En este estudio nos enfocaremos a la descripción clínica de los pacientes con Enfermedad de Bruton o Agammaglobulinemia ligada a X (de sus siglas en inglés, XLA), que dentro de la clasificación corresponde al grupo de predominantemente de anticuerpos.

Definición.

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (**XLA**) es una inmunodeficiencia primaria humoral secundaria a mutaciones en el gen *BTK* que codifica para la proteína tirosina cinasa de Bruton, esencial para la supervivencia de los linfocitos B. La **XLA** fue la primera inmunodeficiencia descrita, por Ogden Bruton en 1952. (5)

Ontogenia del Linfocito B.

La ontogenia de las células B es el proceso de desarrollo que conduce desde los primeros precursores reconocibles de linaje de B hasta las células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Los linfocitos son las únicas células del cuerpo que expresan receptores para el antígeno de gran diversidad capaces de reconocer una enorme variedad de sustancias extrañas. Esta diversidad se genera durante el desarrollo de los linfocitos B y T inmaduros, a partir de células precursoras que no expresan receptores para el antígeno y que no son capaces de reconocer y de responder a los antígenos.

Los linfocitos B y T se originan de un precursor común derivado de la médula ósea que se compromete hacia la estirpe de los linfocitos. (6) La maduración de la célula B tiene lugar en la médula ósea, mientras que los precursores iniciales de la célula T migran al timo para completar su maduración en él. Las primeras etapas de la maduración se caracterizan por la proliferación celular inducida por citocinas y por un aumento marcado de la cifra de linfocitos inmaduros. La maduración de las células B y T implica la recombinación somática de segmentos génicos del receptor para el antígeno y la expresión de las moléculas de Ig en los precursores de las células B y de moléculas de TCR en los precursores de las células T. (7) La expresión de receptores para el antígeno es esencial para la supervivencia y la maduración de los linfocitos en desarrollo y para los procesos de selección que conducen a un repertorio diverso de especificidades antigénicas útiles. La maduración de las células B ocurre en estadios caracterizados por distintos patrones de recombinación y expresión de los genes de la Ig. Posteriormente las

células B maduras abandonan a continuación la médula ósea para poblar los tejidos linfoides periféricos. (8) En las diferentes inmunodeficiencias humorales, la anomalía primaria puede encontrarse en distintas fases de la maduración de los linfocitos o en las respuestas de los linfocitos maduros a la estimulación antigénica. Las anomalías del desarrollo y la función de los linfocitos B tienen como consecuencia una producción deficiente de anticuerpos y un aumento de la predisposición a las infecciones por microorganismos extracelulares. Las inmunodeficiencias de las células B se diagnostican por la presencia de niveles reducidos de inmunoglobulinas (Ig) séricas, por las respuestas de anticuerpos defectuosas a la vacunación y, en algunos casos, por la reducción del número de células B en la circulación o en los tejidos linfoides o por la ausencia de células plasmáticas en los tejidos. (9)

#### Manifestaciones clínicas.

Los niños afectados por este tipo de inmunodeficiencia presentan los primeros síntomas de enfermedad en los primeros 6-9 meses de vida, cuando los anticuerpos maternos transferidos por vía placentaria se agotan, ya que por la ausencia de linfocitos B no hay posibilidad de una adecuada formación de anticuerpos, aunque a veces las primeras manifestaciones pueden aparecer en etapas más tardías, entre los 5 y los 7 años de vida. (10) Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones bacterianas de repetición, ya sea del tracto digestivo, del aparato respiratorio o de nariz y/o garganta. Las localizaciones más frecuentes de las infecciones son el oído medio y el tracto respiratorio (60-87%): catarros, sinusitis, bronquitis, mastoiditis, neumonías e infecciones de repetición, procesos que, sin tratamiento, terminan comprometiendo la función ventilatoria pulmonar. Los patógenos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas*.(11) Los síntomas gastrointestinales, en particular la diarrea, se producen aproximadamente en un 35% de los casos, acompañados o no de un síndrome de malabsorción. También se han descrito casos extremos en que aparecen abscesos perirrectales, aunque es la forma más infrecuente. Los síntomas gastrointestinales pueden ser producidos por infestación con *Giardia lamblia* o *Campylobacter*, este último un germen implicado en las



enteritis recurrentes, tanto en la **XLA** como en la inmunodeficiencia variable común (IDVC). En un 20% de los casos los pacientes presentan manifestaciones articulares, como la artritis. Suele ser una artritis aséptica, que en la mayoría de los casos tiene un origen desconocido y se caracteriza por afectar a grandes articulaciones, con presencia de edema y disminución de la motilidad, aunque con poco dolor. A pesar de que la mayoría de ellas son asépticas, se han descrito artritis por *Mycoplasma* detectado en el líquido sinovial. La infección del sistema nervioso central, sobre todo en forma de meningoencefalitis, está producida por patógenos virales; aunque es una infección rara en otro tipo de inmunodeficiencias, es una de las más graves que pueden aparecer en la XLA, a menudo mortal a medio o corto plazo, aunque el pronóstico de estos pacientes ha variado en los últimos años gracias a la aparición de antivirales de amplio espectro. Esta entidad clínica tiene una gran susceptibilidad a infecciones por enterovirus, sobre todo *Echovirus*.<sup>(12)</sup>

Aunque el defecto inmunitario parece limitado al brazo humoral, y que en principio la inmunidad frente a virus debería estar conservada, no se puede olvidar que un mecanismo de protección frente a la infección por virus es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. La infección por enterovirus produce cuadros de meningoencefalitis o poliomielitis en un número significativo de casos. <sup>(13)</sup>

Diagnóstico.

El diagnóstico se ha de sospechar en el contexto de un paciente varón, en la mayoría de los casos entre los 6 meses y los 2 años de vida, que comienza con clínica de infecciones de repetición, o de mayor duración o virulencia que en la población infantil normal. Las células plasmáticas y los centros germinales están ausentes y, por tanto, las amígdalas son pequeñas y no se palpan los ganglios linfáticos. <sup>(14)</sup>

Se constatan unos niveles de todos los isotipos de Ig en sangre periférica muy bajos o indetectables (por debajo de 2 desviaciones estándar de los valores para la edad), ausencia de linfocitos maduros B circulantes (menos del 2%) y mutación en el gen de la BTK. Como los niños en los primeros 6 meses de vida tienen la IgG que ha

pasado la barrera placentaria, por tanto, materna, la determinación más útil para el diagnóstico en estas etapas es la determinación de células B en sangre periférica, así como considerar los valores de Ig de los isotipos IgM e IgA.

#### Tratamiento.

En el manejo de una inmunodeficiencia es crucial el control de las infecciones, porque es la principal causa de morbilidad en este grupo de niños. El tratamiento principal en las agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias es el reemplazo de anticuerpos con Ig de origen humano, como terapia sustitutiva. La vía de administración usada habitualmente es la intravenosa (GGIV), aunque hay una vía alternativa de administración muy utilizada en otros países europeos, como el Reino Unido, que es la subcutánea, actualmente disponible en México. Esta forma de administración estaría especialmente indicada en niños por el mal acceso venoso en los menores, y además le permite mantener niveles séricos de inmunoglobulinas más constantes sin la disminución que se observa al final del mes con la administración IV, además de que disminuye costos por hospitalización. (15) En la actualidad parece no haber diferencias entre ambas vías de administración para el mantenimiento de niveles óptimos séricos de Ig en sangre periférica. El mantenimiento de unas cifras de Ig en los valores normales según la edad en la mayoría de los pacientes se alcanza con una dosis de aproximadamente 400-600 mg/kg cada 21 días, aunque depende de cada uno de ellos, del catabolismo de las Ig y de la presencia de algún proceso agudo en ese momento. En el tratamiento con GGIV pueden aparecer reacciones adversas. Es importante considerar que la dosis se debe individualizar en cada paciente. (16) Las reacciones adversas más frecuentes son cefaleas, náuseas, vómitos, mialgias y aumento de la temperatura corporal, que se controlan con enlentecimiento de la infusión y tratamiento sintomático. Los efectos más graves suelen ser el dolor torácico y las reacciones anafilactoides, que aunque infrecuentes son de gran gravedad, lo cual requiere que el personal supervisor de estas infusiones esté entrenado en el manejo de estas entidades, ya que pueden comprometer la vida del paciente. Respecto a las reacciones adversas de la administración subcutánea, se producen

fundamentalmente un eritema y el aumento de la temperatura en la zona de infusión; prácticamente las mismas que con las GGIV. En todos los pacientes con ausencia de Ig es muy importante el uso de GGIV o GGSC sin IgA y, en el caso de transfusiones sanguíneas, hay que hacerlo con lavados y preparados libres de IgA para evitar las reacciones anafilácticas. Tras el inicio de las infusiones de gammaglobulinas, se produce una significativa mejoría clínica de los pacientes; por ello, son cruciales la estrecha monitorización de los niveles de Ig en sangre periférica y las revisiones clínicas exhaustivas para el rápido control y tratamiento de las posibles manifestaciones clínicas que puedan aparecer a lo largo de la vida de estos pacientes. En general, con un tratamiento antibiótico adecuado y con las correspondientes dosis de Ig, los pacientes alcanzan una óptima calidad de vida y pueden hacer una vida prácticamente normal. En el tratamiento con gammaglobulinas, así como con el resto de hemoderivados, se ha de tener presente que puede haber un riesgo de transmisión de virus; así, los preparados deben elaborarse mediante un correcto proceso de inactivación de determinados virus, como el de la hepatitis o el de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La monitorización de los niveles de Ig debe ser estrecha, manteniendo unos valores preinfusionales por encima de 500 mg/mL, aunque los parámetros que debe medirse son los signos clínicos del paciente. La revisión periódica de los parámetros hepáticos, como las enzimas, es obligada para diagnosticar las posibles infecciones y establecer el control del estado del hígado. Se solicitará la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de estos virus, ya que la serología no es lo más adecuado en una inmunodeficiencia de anticuerpos. Se deben realizar controles periódicos con radiografías de tórax o tomografía computarizada, ya que pueden producirse infecciones respiratorias asintomáticas que pueden dar lugar a alteraciones pulmonares del tipo de las bronquiectasias, origen de infecciones recurrentes; además, si es necesario, se realizará una espirometría para valorar la capacidad ventilatoria pulmonar. El pronóstico de las inmunodeficiencias está determinado por el momento del diagnóstico, ya que así se instaurará de forma temprana el tratamiento sustitutivo con gammaglobulina evitando el deterioro continuo de órganos como el pulmón por infecciones continuas y recurrentes. Como en otras

inmunodeficiencias, es fundamental el control clínico y analítico para el diagnóstico y el tratamiento de alteraciones autoinmunes, neumopatía intersticial linfoide o desarrollo de linfomas, que son complicaciones muy temidas y ensombrecen el pronóstico de estos pacientes. Además, no se debe olvidar que algunos pacientes diagnosticados como inmunodeficiencia común, con nulos o escasos linfocitos B

circulantes, pueden ser en realidad XLA, o que otros, con diagnóstico de XLA o inmunodeficiencia común variable pueden ser síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X, lo que evidentemente puede variar su pronóstico. En la actualidad, los nuevos avances en terapia génica desempeñan un papel muy importante, que prometen un futuro muy esperanzador, así como el diagnóstico en portadores sanos de la mutación para un correcto consejo genético.

#### **4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

A pesar de que los pacientes de XLA inician a edad muy temprana, existe un retraso en el diagnóstico. La XLA dentro de las inmunodeficiencias humorales representan el 50% aproximadamente dentro del grupo de inmunodeficiencias primarias, por eso los médicos generales de primer contacto deberían estar familiarizados con el diagnóstico de esta enfermedad, por ello es importante determinar las características clínicas que permitan mejorar la agudeza diagnóstica del médico de primer contacto como la fase de recolección clínica de este protocolo.

¿Cuáles son las características clínicas en los pacientes con diagnóstico de Agammaglobulinemia ligada a X en el Instituto Nacional de Pediatría?

En este protocolo se realizará específicamente la recolección y análisis de la información clínica de los pacientes con Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría del 2012-2015 para describir las características de la enfermedad.

## **5.- JUSTIFICACION.**

De todas las inmunodeficiencias, las humorales son las más frecuentes entre 50 a 60%. Siendo la inmunodeficiencia común variable y agammaglobulinemia ligada a X las más frecuentes. La agammaglobulinemia de Bruton es el mejor modelo clínico para comprender la ausencia de anticuerpos (inmunodeficiencia humoral). Constituye la parte clínica del protocolo con número de autorización: Proyecto 07/2010. Este protocolo de investigación se enfocará en la recolección y análisis de la información clínica de los pacientes con agammaglobulinemia ligada a X diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría del 2012-2015 y determinará las características clínicas que debe conocer el médico de atención primaria. Este protocolo forma parte del protocolo intitulado Activación de monocitos por ligandos de TLR en pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y asociación genotipo-fenotipo.

## **6.- OBJETIVO GENERAL**

Determinar las características clínicas e inmunológicas en pacientes con diagnóstico de Agammaglobulinemia ligada a X en el Instituto Nacional de Pediatría del 2012-2015.

## **7.- MATERIAL Y METODOS.**

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, la población de estudio fueron pacientes del Instituto Nacional de Pediatría menores de 18 años con diagnóstico de Agammaglobulinemia ligada a X durante el periodo 2012-2015, se utilizó un formato de recolección de variables (Cuadro1) incluyendo datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas de tipo infeccioso, características del diagnóstico como fecha de este, retraso en su realización, estudios de laboratorio y tratamiento. Se realizó descripción de las variables.

Cuadro 1. Definición de variables.

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>
Folio	Numero consecutivo asignado al ingresar al protocolo.	Cualitativa Nominal		Numero arábigo
Fecha de nacimiento	Fecha en que el paciente nació.	Cuantitativa discreta	Calendario	Día/mes/ Año
Genero	Uno de las dos formas que se presentan la mayoría de las especies.	Cualitativa nominal dicotómica		Femenino Masculino
Origen	Sitio geográfico en que nació el paciente.	Cualitativa nominal	Mapa geográfico	Estado de la republica
Consanguinidad	Relación de sangre entre los padres del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Los padres del paciente están relacionados genéticamente	No Si
AHF de infecciones graves o fallecimiento	Familiares que padecieron infecciones graves o que fallecieron en los primeros 5 años de vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Existencia de familiares que hayan padecido procesos infecciosos graves o fallecido en los primeros 5 años de vida.	No Si
Fecha de inicio	Fecha en que el paciente presento el primer proceso infeccioso.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Fecha del diagnostico	Fecha en que se establece el diagnostico de inmunodeficiencia primaria.	Cuantitativa Discreta	Calendario	Día/ mes/ Año
Retraso en el diagnostico	Tiempo transcurrido desde que el paciente presento las manifestaciones clínicas hasta el diagnostico.	Cuantitativo Discreta	Fecha del diagnostico	Meses
Infecciones graves	El paciente ha cursado con al menos un proceso infeccioso que requirió su hospitalización.	Cualitativo Nominal Dicotómica		No Si
Infección por oportunistas	Proceso infeccioso ocasionado por agente oportunista	Cualitativo nominal Dicotómica		No Si
Antecedente de neumonía	Enfermedad pulmonar caracterizada por inflamación, consolidación, se manifiesta con fiebre, tos, dificultad respiratoria.	Cuantitativa Discreta	Numero de eventos de neumonía	0, 1, 2, etc
Otitis media aguda	Inflamación del oído medio, cursa con otalgia, fiebre, con o sin perforación de la membrana timpánica.	Cuantitativa discreta	Numero de eventos de otitis media	0, 1, 2, etc

Abscesos	Colección localizada de pus circundada por inflamación tisular.	Cuantitativa Discreta	Numero de eventos de abscesos.	0, 1, 2, etc
Sepsis	Respuesta sistémica secundaria a proceso infeccioso generalmente bacteriano, se caracteriza por distermias, leucopenia o leucocitosis, taquicardia, taquipnea.	Cuantitativa Discreta	Numero de eventos de sepsis	0, 1, 2, etc
Meningitis	Inflamación de las meninges, cursa con fiebre, cefalea, vomito, rigidez de nuca, convulsiones, coma, alteraciones en líquido cefalorraquídeo.	Cuantitativa Discreta	Numero de eventos de meningitis.	0, 1, 2, etc
Mastoiditis	Inflamación de las celdillas de la mastoides.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Tomografía axial computada	No Si
Complicaciones por vacunas de virus o bacterias vivas	Efectos adversos secundarios a la aplicación de vacuna como bcgitis, polio postvacuna (sabin), etc.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Evidencia clínica de complicaciones por las vacunas mencionadas	No Si
Antecedente de diarrea	Aumento en la frecuencia de evacuaciones y disminución en su consistencia por más de 4 semanas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Interrogatorio	No Si
Amígdalas	Masa de tejido linfoide que se localiza a cada lado de la faringe, entre los pilares anterior y posterior.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	No Si
Ganglios palpables	Masa de tejido linfoide encapsulada en tejido conectivo distribuidos a lo largo del trayecto de los ganglios linfáticos, algunos son palpables a la exploración física en cadena cervical e inguinal.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	No Si
Falla de medro	Percentil para peso y talla, situado por debajo de la P3 para la edad.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Percentil, peso y talla	No Si
Ig G sérica al diagnostico	Concentración de Ig G mg/dl al momento del diagnostico	Cuantitativa Continua	Nefelometría	Mg/dl
Ig M sérica al diagnostico	Concentración de Ig M mg/dl al momento del diagnostico	Cuantitativa Continua	Nefelometría	Mg/dl
Ig A sérica al diagnostico	Concentración de Ig A mg/dl al momento del diagnostico	Cuantitativa Continua	Nefelometría	Mg/dl
Ig E sérica al diagnostico	Concentración de Ig E mg/dl al momento del diagnostico	Cuantitativa Continua	Nefelometría	Mg/dl
Neutropenia	Disminución de la cuenta de neutrófilos < 1500 células/uL	Cualitativa Nominal	Hemograma	Ausente Crónica intermitente
Leucocitos	Número de células blancas (carentes de Hb)	cuantitativa	Hemograma	Células/ uL
Linfocitos	Forman parte de los leucocitos, incluye a los Linfocitos T y B.	Cuantitativa Discreta	Hemograma	Células/ uL

CD 3+	Linfocitos T, que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+	Cuantitativa discreta	Citometria de flujo	Células/ uL
CD 4+	Linfocitos T, que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+ y CD4+	Cuantitativa discreta	Citometria de flujo	Células/ uL
CD 8+	Linfocitos T, que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+ y CD8+	Cuantitativa discreta	Citometria de flujo	Células/ uL
CD 19+	Linfocitos T, que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD19+	Cuantitativa discreta	Citometria de flujo	Células/ uL
GG IV	Se ha administrado GG IV en el paciente.	Cualitativa Nominal Dicotómica		No Si
Dosis GG IV	Especificar la dosis de GG IV administrada g/Kg	Cuantitativa discreta		g/Kg
Profilaxis	Mencionar si el paciente recibe profilaxis bacteriana	Cualitativa nominal		
Factor estimulante de colonia de granulocitos y monocitos (SCF-GM)	Especificar si el paciente ha recibido factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos para tratar la neutropenia.	Cualitativa Nominal Dicotómica		No Si

## 8.- TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La incidencia real de este padecimiento se desconoce, sin embargo, la incidencia se estimó en 1/200 000. Para este estudio el tamaño de la muestra fue a conveniencia y se incluyeron todos los expedientes clínicos de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría del 2012-2015 que cumplieron los criterios de inclusión.

## 9.- ANALISIS ESTADISTICO.

Las características clínicas, demográficas e inmunológicas de los pacientes se resumieron con porcentajes y gráficos para aquellas variables cualitativas nominales dicotómicas o politómicas; y con medidas de tendencia central y de dispersión como media, mediana, desviación estándar y gráficos de barras para las variables cuantitativas.



## 10.- RESULTADOS.

Durante el periodo del 2012-2015 en el Instituto Nacional de Pediatría se diagnosticaron 5 pacientes masculinos con Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Tres niños originarios del Estado de México, uno originario de Oaxaca y uno originario de Cadereyta, Querétaro. En ninguno de los cinco niños hubo consanguinidad. A continuación, se reportan la mediana (mínimo-máximo) de los siguientes parámetros en meses: la edad de inicio de los síntomas fue de 6 meses (1-12), la edad al diagnóstico fue de 5 años 5 meses (53-81), el retraso en el diagnóstico fue de 4 años 8 meses (52-64). Tres de cinco pacientes contaron con historia familiar positiva para inmunodeficiencia primaria. El paciente dos, tenía un tío materno con diagnóstico confirmado de XLA, fallecido por infecciones asociadas. Los cinco niños presentaron infecciones bacterianas recurrentes. Ningún niño presentó infección sino pulmonar recurrente. En relación a la exploración física los 5 pacientes, presentaron ausencia de amígdalas y ganglios linfáticos no palpables. Dos de los 5 pacientes con datos de falla de medro. Entre las condiciones de morbilidad asociadas, se encontró como primera manifestación sistémica, comorbilidad pulmonar en 60% de los casos (3 de 5 pacientes), el proceso infeccioso era neumonía. Con una mediana de 3 procesos infecciosos neumónicos durante la evolución. En el 60% de los casos se identificó gérmenes encapsulados en los hemocultivos, siendo *Streptococcus mitis* el más frecuente, incluso este microorganismo se aisló en cultivo bronquial de un paciente (20%).

Dos pacientes (40%) cursaron principalmente con cuadros de Gastroenteritis probablemente infecciosas, que ameritaron hospitalización sin aislamiento de ningún agente causal.

Paciente	Antecedente Heredo-Familiares.	Lugar de origen	Edad de inicio	Edad diagnostico (meses)	Retraso en el diagnostico (meses)	Tipo de infecciones	Manifestaciones no infecciosas
1	Hermano, primo hermano paterno	Cadereyta Querétaro	5 m	5 años 4 m	59 m	Neumonía	Dermatitis del pañal
2	Tío paterno	Estado de México	1 m	4 años 5 m	52 m	GEPI	Ninguna
3	Ninguno	Estado de México	12 m	6 años 4 m	64 m	Neumonía	Ninguna
4	Ninguno	Oaxaca	8 m	5 años 6 m	58 m	Neumonía	Ninguna
5	Hermano	Estado de México	2 m	6 años 9 m	54 m	GEPI	Ninguna

Cuadro 2. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Agammaglobulinemia ligada a X.

En un paciente se reportó neumopatía crónica, TACAR (Tomografía de alta resolución pulmonar) con bronquiectasias en ambos lóbulos inferiores. En relación a infecciones por oportunistas, en un niño se reportó la presencia de *Cándida albicans* en aspirado bronquial. Además, se pudo observar en un paciente manifestación no infecciosa, dermatitis del pañal y exantema. En ningún niño se demostró la presencia de otitis media aguda, sepsis, meningitis o mastoiditis.

Con relación a paraclínicos, en los 5 pacientes se reportó cuenta de CD 19 no detectables. El 60% (3/5 de los pacientes), cursó con cifras de neutropenia por lo que recibieron tratamiento con factor estimulante de colonia de granulocitos. En los 5 pacientes se demostraron cifras de inmunoglobulina A, M y G disminuidas.

Paciente	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgG (mg/dL)	CD 19
1	5,0	40	60	0%
2	0.59	8.1	6.1	0%
3	< 26.4	< 16.9	< 6.72	0.60%
4	< 5.71	53	214	0%
5	< 10.5	35	50	0%

Cuadro 3. Determinación de inmunoglobulinas en pacientes con diagnóstico de Agammaglobulinemia ligada a X. Los valores de las Igs se reportan en mg/dL.

Los 5 pacientes de este estudio, se manejaron con gammaglobulina intravenosa, a dosis de 300-400 mg/kg/día, hasta el momento actual.

Al concluir este estudio, durante el seguimiento de estos pacientes, no se reportó ningún fallecimiento. El número promedio de hospitalizaciones fue de cinco, todas relacionadas a procesos infecciosos, el más frecuente fue infección del parénquima pulmonar, en tres casos de los cinco se presentaron durante el primer año de evolución.

## 11.- DISCUSION.

La Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) es una inmunodeficiencia primaria humoral secundaria a mutaciones en el gen *BTK* que codifica para la proteína tirosina cinasa de Bruton. El diagnóstico temprano de XLA, se relaciona con el inicio del tratamiento inmediato, crucial para el buen pronóstico en este grupo de pacientes. Existe una diversidad entre los registros a nivel mundial con respecto a la edad de inicio de los síntomas con la edad al diagnóstico en estos niños. Ejemplo de ello, un grupo en Argentina reportó una media de edad de inicio de los síntomas de 1 año (17). En Italia la edad de diagnóstico promedio fue de 2 años, con edad al inicio de los síntomas de 3.5 años (18). La edad de inicio de los síntomas

frecuentemente no inicia en los primeros meses de vida, debido a la presencia de inmunoglobulinas maternas adquiridas durante el periodo de gestación. En este estudio, la mediana de edad de inicio de los síntomas fue de 6 meses difiriendo de lo mencionado anteriormente claro que es una serie pequeña de pacientes. Otro punto es que se observa que estos niños son afectados por procesos infecciosos recurrentes, con mayor frecuencia de tipo bacteriano, como neumonías y diarreas igual a lo encontrado en este estudio donde un 60% fueron neumonías y 40% gastroenteritis. El microorganismo aislado con mayor frecuencia en este estudio fue *S. mitis*.<sup>(19)</sup>

En países de primer mundo estos niños frecuentemente son diagnosticados antes del primer año de vida, en este estudio se demostró que en nuestro medio la mediana de edad fue de 5 años 7 meses. Este considerable retraso al diagnóstico se debe a la falta de conocimiento sobre este tipo de enfermedades en nuestros médicos de primer contacto, llámese médicos generales, familiares o incluso los mismos pediatras. Por ello debemos difundir que si un paciente tiene infecciones recurrentes y dentro de estas la principal comorbilidad es del tipo de neumonías, principalmente bacterianas o gastroenteritis se debe tener en mente inmunodeficiencia primaria humoral.<sup>(20)</sup> La importancia del diagnóstico temprano radica en instaurar el tratamiento oportuno con inmunoglobulinas de reemplazo, lo cual disminuye el riesgo de complicaciones pulmonares como bronquiectasias.

## **12.- CONCLUSION.**

De todas las inmunodeficiencias, las humorales corresponden aproximadamente entre 50 a 60%. Dentro de ellas, la inmunodeficiencia común variable y Agammaglobulinemia ligada a X son las más frecuentes. De acuerdo a varias series de casos se puede observar que las infecciones del tracto respiratorio siguen siendo el problema clínico principal. El retraso en el diagnóstico en nuestro medio sigue siendo considerable, en este estudio fue de 4 años 8 meses. Por lo que es de suma importancia, hacer conciencia en nuestros médicos de primer contacto para

sensibilizarlos en tener sospecha de este tipo de enfermedades. Esta entidad ocasionalmente se puede expresar con un espectro clínico diferente, que incluye enfermedades autoinmunes o incluso cáncer aunado a las infecciones recurrentes por bacterias piógenas.(21)

Los casos en este estudio se pudieron observar que se presentó igual a lo reportado en series mundiales, neumonía y gastroenteritis. Como agentes etiológicos más común, se observó gérmenes encapsulados, como *Streptococcus spp.*

La importancia de esta tesis es que se realizó una búsqueda de tres años, donde se incluyeron a los pacientes con Agammaglobulinemia ligada a X y se describieron las características clínico epidemiológicas, situación que debe difundirse entre los médicos de primer contacto para que se realice diagnóstico y consecuentemente tratamiento temprano de este tipo de paciente. Además se describió la parte clínica de un protocolo más amplio sobre este tipo de enfermedad que en muchas ocasiones se considera como rara y se olvida que debe estar presente en nuestra mente para realizar sospecha diagnóstica.

## **11.- BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- H. Abolhassania,b, A. Hirbod-Mobarakeha, S. Shahinpoura, M. Panahia, P. Mohammadinejada, B. Mirminachia, M.S. Shakari a, B. Samavata, A. Aghamohammadia. Mortality and morbidity in patients with X-linked agammaglobulinaemia. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014.
- 2.- F. Barbadillo, J. B Gonzalez de la Rosa, J.M Merino, J. Sanchez, T. Gil. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. A propósito de un caso. *Bol Pediatr* 1995; 36: 175 – 179.
- 3.- Broides A, Yang W, Conley ME. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 2006; 118(2,3): 195-200.
- 4.- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9(6): 722-728.
- 5.- Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5 (Supl A): 225-233.

- 6.- Chapel H. Intravenous immunoglobulin therapy. QJM. 1996; 89(9): 641-643.
- 7.- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. J Clin Immunol. 2000; 20(2): 94-100.
- 8.- Conley ME, Broides A, Hernández-Trujillo V, Howard V, Kanegane H, Miyawaki T, et al. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. Immunol Rev. 2005; 203: 216-234.
- 9.- Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. Am Fam Physician. 2003; 68(10): 2.001-2.008.
- 10.- European Society of Immunodeficiency E. Diagnostic criteria of primary immunodeficiency. Disponible en: [www.esid.org](http://www.esid.org)
- 11.- Estadísticas y registros de IDPs Sociedad latinoamericana de Inmunodeficiencias. Abril-mayo 2015.
- 12.- E. Farrar Jason, Rohrer Jurg, Ellen Conley Mary. Neutropenia in X-Linked Agammaglobulinemia. Clinical Immunology and Immunopathology. Vol. 81, No. 3, December, pp. 271-276, 1996.
- 13.- Gaspar HB, Ferrando M, Caragol I, Hernández M, Bertran JM, De Gracia X, et al. Kinase mutant Btk results in atypical X-linked agammaglobulinaemia phenotype. Clin Exp Immunol. 2000; 120(2): 346-350.
- 14.- Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. Arch Dis Child. 1998; 79(1): 48-51.
- 15.- Gaspar HB, Lester T, Levinsky RJ, Kinnon C. Bruton's tyrosine kinase expression and activity in X-linked agammaglobulinaemia (XLA): the use of protein analysis as a diagnostic indicator of XLA. Clin Exp Immunol. 1998; 111(2): 334-338.
- 16.- Hans D. Ochs MD, C. I Edvard Smith MD, Jennifer M, Puck, MD. Primary Immunodeficiency Diseases: A molecular and Genetic Approach. Second edition 2007. Oxford.
- 17.- Natalia Basile, Silvia Danielian, et al. Clinical and Molecular Analysis of 49 patients with X-linked Agammaglobulinemia From A Single Center in Argentina. J Clin Immunol (2009) 29:123-129
- 18.- Alessandro Plebani, Annarosa Soresina, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Analysis in a Large Cohort of Patients with X-Linked

Agammaglobulinemia: An Italian Multicenter Study. *Clinical Immunology* 2002; 221-230.

19.- Marsán Suárez Vianed. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001;17 (3):164-70. Agammaglobulinemia ligada al X o de bruton. Aspectos clínicos, moleculares y terapéuticos.

20.- Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf.* 1993; 9(4): 254-262.

21.- Nima Rezaei, Asghar Aghamohammadi, Luigi D. Notarangelo. *Primary Immunodeficiency Diseases. Definition, Diagnosis and Management.*

22.- Rich R. *Clinical immunology. Principles and Practice.* Mosby, 1996.

23.- Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell.* 1993; 72(2): 279-290.

24.- Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature.* 1993; 361(6409): 226-233.

25.- Webster AD. Pleconaril: an advance in the treatment of enteroviral infection in immuno-compromised patients. *J Clin Virol.* 2005; 32(1): 1-6.

26.- Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med.* 1993; 86(1): 31-42.

27.- M.E. Seoane Reula, M.A. Muñoz-Fernández. *Laboratorio de Inmunobiología Molecular. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».* Madrid *Acta pediátrica española.* 2006

## 12.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Abril	May	Jun	Julio	Agosto	Sept	Oct	Nov	Dic
Búsqueda Bibliográfica									
Marco teórico - Antecedentes									
Marco teórico - Planteamiento del Problema									
Marco teórico - Justificación y Objetivos									
Material y métodos Análisis estadístico									
Entrega de protocolo									
Procesamiento de la información									
Análisis de la información									
Presentación de la tesis									