



## Agammaglobulinemia ligada al Cromosoma X Una revisión de la literatura

Marlen Herrera Corrales<sup>1</sup>

### Resumen

La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) es una inmunodeficiencia que afecta a niños varones, caracterizada por niveles de IgG < 100 mg/dL y la disminución o ausencia de las otras Ig, desaparición o niveles casi detectables de células B y por el comienzo de infecciones recurrentes poco después de los 6 meses de vida, cuando desaparecen los Acs maternos, localizadas principalmente en pulmones, senos paranasales y huesos, por microorganismos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. También son susceptibles a la infección por poliovirus inducida por la vacuna y a la encefalitis crónica por virus ECHO. El defecto genético parece ser la incapacidad de formar células B a partir de las células pre – B, causado por mutaciones en el gen de la tirosin kinasa de Bruton, cuyo papel es vital en la maduración de las células B y, por consiguiente, en la producción de anticuerpos. El tratamiento consiste en la administración de por vida de inyecciones o infusiones de globulina inmune, en la menor dosis que prevenga la infección recurrente. Es crucial la administración rápida y adecuada de antibióticos en cada infección o como profilaxis.

### Introducción

La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) o también conocida como agammaglobulinemia congénita o de tipo Bruton, por haber sido descrita en primer instancia por el Dr. Ogden Bruton en 1952, consiste en una enfermedad caracterizada por una inmunodeficiencia hereditaria en la cual no se producen anticuerpos, por consiguiente los pacientes tienen susceptibilidad incrementada a infecciones oportunistas (8,12).

### Causa de la enfermedad

El daño inmunológico es causado por delecciones o mutaciones del gen de la tirosin kinasa de Bruton (Btk), cuyo producto está involucrado de forma crítica en la maduración de linfocitos pre-B a células B. El gen Btk se expresa no sólo en linfocitos, sino también en células de la línea mieloide, incluyendo células dendríticas (DC), pero el defecto en Btk no interfiere en la diferenciación y maduración de las DC (4,9,17,18,22,24).

<sup>1</sup> Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social. Correo electrónico: mherrerc@hnn.sa.cr





Las mutaciones en la tirosin kinasa de Bruton, son altamente diversas y aunque no existe una fuerte correlación del genotipo/fenotipo en la XLA, las mutaciones específicas en sí, son uno de los factores que influye principalmente en la severidad de la enfermedad (4,30).

El defecto causante de XLA involucra la maduración de células pre – B a células B maduras en la médula ósea. Los pacientes presentan números normales de células pre – B en la médula ósea, pero carecen (o tienen niveles muy reducidos < del 0.1%) de células B maduras y células plasmáticas, por lo que esta inmunodeficiencia primaria también se caracteriza por presentar niveles muy bajos o aún ausencia de los anticuerpos circulantes (9,12).

La enfermedad consiste en un defecto recesivo localizado en el brazo largo del cromosoma X y ocurre con una frecuencia de 1 en  $10^3$  a  $10^6$  varones, afectando las células del sistema hematopoyético y presentando un cuadro característico en estos pacientes, no obstante, se han reportado formas atípicas en algunos pacientes portadores del trastorno inmune e incluso se reportó un caso femenino causado por extrema inactivación del cromosoma X, en el cual el gen Btk fue demostrado (12,26).

Se han establecido más de 200 mutaciones, deleciones e inserciones de secuencias de transposones. Estas últimas ocupan el 0.2% de las mutaciones que causan la enfermedad, con participación tanto de transcriptasas reversas como endonucleasas en los sitios más vulnerables localizados a 12 bp antes del extremo del exon 9 (6,17,18,19,20,23,28,30).

Está demostrado que la tirosin kinasa de Bruton, además de participar en un amplio rango de vías de traducción de señales para la proliferación, sobrevivencia y desarrollo de las células B, también controla la maduración desde las células pre-B en al menos dos diferentes niveles, en la médula ósea y en el bazo, por lo tanto, los pacientes son incapaces de sintetizar las inmunoglobulinas en respuesta a antígenos T independientes (2,13,21).

La tirosin kinasa de Bruton también participa en la inducción de la expresión genética dependiente del factor nuclear kappaB (NfkappaB), por el receptor lipopolisacárido (LPS) (TLR4) (7). Ella es miembro de la familia Tec de las protein tirosin kinasas (PTKs), es conservada entre especies y juega un papel vital, pero diverso, modulador en muchos procesos celulares, tales como en las vías de señalización que gobiernan el desarrollo de células B periféricas, incluyendo la entrada y maduración folicular y diferenciación de células plasmáticas (13, 14).

Se ha visto que las células B remanentes en pacientes con XLA pueden proliferar y producir IgE si se estimulan con anti-CD40 y IL-4, aludiendo que las células remanentes son funcionales y sugieren la presencia de una vía compensadora que puede asemejar el papel de Btk (15,17,18). Por consiguiente, la señalización de CD40 está intacta y las células B remanentes pueden proliferar, sufrir cambio de isotipo y diferenciarse en células productoras de anticuerpos (15,17). En este sentido, se ha mostrado que la unión de CD40 lleva a la tirosin fosforilación de Btk en la línea de células inmaduras B MHH-PREB-1, resultando





en una activación marcada y continua de Btk en esas células, aunque de forma menos eficiente que la mediada a través del receptor de células B, por lo que así se puede explicar la variedad existente en la presentación de la enfermedad (2).

### Síntomas y diagnóstico

Los síntomas son evidentes dentro de los primeros seis meses, cuando los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente comienzan a desaparecer, manifestándose severas infecciones bacterianas recurrentes, especialmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, no obstante, pueden aparecer tardíamente entre los 3 y 5 años de edad (3,12).

La mayoría de los pacientes tienen historia recurrente de otitis a la hora del diagnóstico, lo cual combinado con el hallazgo físico de marcada disminución o ausencia de nódulos linfáticos cervicales y de amígdalas, podría alertar al médico del diagnóstico de XLA (5).

También se manifiestan otras enfermedades infecciosas comunes, tales como sinusitis, piodermia, conjuntivitis, osteomielitis, meningitis, bronquitis, neumonía, diarrea, artritis, entre otras; presentando además complicaciones y cuadros crónicos de las mismas (16,29).

El diagnóstico de la agamaglobulinemia ligada a X, partiendo del cuadro infeccioso, puede ser confirmado fácilmente por medio de una electroforesis sérica, siendo los niveles de IgG de los individuos afectados usualmente el 10 – 20% de los niveles normales y otros isotipos no son detectables (12).

El análisis genético, a través de citometría de flujo o utilizando la técnica de primers en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con segmentos de Btk conteniendo las secuencias mutadas, se pueden detectar portadores, distinguir el cuadro de otras hipogamaglobulinemias y constituye una importante herramienta en el diagnóstico definitivo y prenatal (11,25,26,27,29).

### Tratamiento y pronóstico

Los pacientes con XLA requieren inyecciones periódicas de gamma globulina para protegerlos pasivamente contra infecciones bacterianas. Se ha establecido que niveles séricos de IgG entre 300 – 500 mg/dL son suficientes para un tratamiento efectivo (1,12,21).

No obstante, los pacientes tratados son todavía susceptibles a infecciones sinopulmonares, debido a que la IgA secretora no es transferida por inyecciones de gamma globulina (12). Asimismo, no se ha visto un mayor beneficio con los trasplantes de médula ósea o de sangre de cordón umbilical en este caso, por consiguiente, no se recomienda su uso (10).

Es importante en esta enfermedad un diagnóstico y tratamiento precoz para asegurar una vida normal y activa al paciente sin mayores contratiempos. No es necesario el aislamiento (10).





## Conclusiones

Una de las más importantes inmunodeficiencias es la agammaglobulinemia ligada a X y a pesar de ser una de las primeras en describirse aún se desconoce mucho de su patogénesis, por lo que se dificulta un tratamiento más específico y temprano, evitándose con ello la susceptibilidad incrementada a infecciones en estos pacientes.

Se debe seguir un control familiar con el fin de brindar tratamiento de forma temprana, al establecer el diagnóstico en las siguientes generaciones, para prevenir las infecciones crónicas o recurrentes y evitar el suministro de vacunas con virus vivos en tales individuos.

Sin embargo, este defecto inmunológico no es incapacitante, de forma que el paciente puede llevar una vida relativamente normal, con la aplicación del tratamiento adecuado y la profilaxis indicada.

## Bibliografía

1. Bayrakci B, Ersoy F, Sanl O, Kilic S, Metin A & Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long – term follow up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). Turk J Pediatr 2005; 47 (3): 239-46.
2. Brunner C, Avots A, Kreth HW, Serfling E & Schuster V. Bruton's tyrosine kinase is activated upon CD40 stimulation in human B lymphocytes. Immunobiology 2002; 206 (4): 432-40.
3. Conley ME. Early defects in B cell development. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002; 2: 517-22.
4. 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: 216-34.
5. Conley ME & Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. J Pediatr 2002; 141(4): 566-71.
6. Conley ME, Partain JD, Norland SM, Shurtleff SA & Kazazian HH Jr. Two independent retrotransposon insertions at the same site within the coding region of BTK. Hum Mutat 2005; 25(3): 324-5.
7. Bruton's tyrosine kinase is involved in p65-mediated transactivation and phosphorylation of p65 on serine 536 during NfκB activation by lipopolysaccharide. J Biol Chem 2005. 280(25): 23496-501.
8. Faulkner GC, Burrows SR, Khanna R, Moss DJ, Bird AG & Crawford DH. X-linked agammaglobulinemia patients are not infected with Epstein-Barr virus: Implications for the biology of the virus. J Virol 1999; 73(2): 1555-1564.
9. Gagliardi MC, Finocchi A, Orlandi P, Corsi L, Cancrini C, Moschese V, et al. Bruton's tyrosine kinase defect in dendritic cells from X-linked agammaglobulinemia patients does not influence their differentiation, maturation and antigen-presenting cell function. Clin Exp Immunol 2003; 133(1): 115-22.
10. Howard V, Myers LA, Williams DA, Wheeler G, Turner EV, Cunningham JM, et al. Stem cell transplants for patients with X-linked agammaglobulinemia. Clin Immunol 2003; 107(2): 98-102.
11. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, Nomura K, Shinozaki K, Matsujura H, et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(6): 1012-20.





12. Kuby J. Immunology, Segunda Edición, New York: W.H. Freeman and Company, 1994: 510,512,515.
13. Lindvall JM, Blomberg KE, Valiaho J, Vargas L, Heinonen JE, Berglof A, et al. Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* 2005; 203: 200-15.
14. Maas A & Hendriks RW. Role de Bruton's tyrosine kinase in B cell development. *Dev Immunol* 2001; 8(3-4):171-81.
15. Mizuno T & Rothstein TL. **Cutting edge: CD40 engagement eliminates the need for Bruton's tyrosine kinase in B cell receptor signaling for NF-kappa B.** *J Immunol* 2003; 170(6): 2806-10.
16. Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Movahedi M, et al. X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients. *Immunol Invest* 2004; 33(1): 81-93.
17. Nonoyama S, Tsukada S, Yamadori T, Miyawaki T, Zhun Jin Y, Watanabe C, et al. Functional analysis of peripheral blood B cells in patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Immunol* 1998; 161:3925-29.
18. Novina C, Kumar S, Bajpai U, Cheriya V, Zhang K, Pillai S, et al. Regulation of Nuclear localization and Transcriptional Activity of TFII-I by Bruton's tyrosine kinase. *Mol Cell Biol* 1999; 19(7): 5014-24.
19. Okoh MP, Kainulainen L, Heiskanen K, Isa MN, Varming K, Ruuskanen O, et al. Novel insertions of Bruton tyrosine kinase in patients with X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mutat* 2002; 20(6): 480-1.
20. Ohta Y, Haire RN, Litman RT, Fu SM, Nelson RP, Kratz J, et al. Genomic organization and structure of Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase: localization of mutations associated with varied clinical presentations and course in X chromosome-linked agammaglobulinemia. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 9062-6.
21. Pawliczak R & Lowalski ML. X-linked agammaglobulinemia: an update. *Pol Merkuriusz Lek* 2003; 15(90): 592-9.
22. Petro JB, Castro I, Lowe J & Khan WN. Bruton's tyrosine kinase targets NF-KappaB to the bcl-x promoter via a mechanism involving phospholipase C-gamma 2 following B cell antigen receptor engagement. *FEBS Lett* 2002; 532(1-2): 56-60.
23. Sacristan C, Tussie-Luna MI, Logan SM & Roy AL. Mechanism of Bruton's tyrosine kinase-mediated recruitment and regulation of TFII-I. *J Biol Chem* 2004; 279(8): 7147-58.
24. Smith CI, Baskin B, Humire-Greiff P, Zhou JN, Olsson PG, Maniar HS, et al. Expression of Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase gene, BTK, is selectively down-regulated in T lymphocytes and plasma cells. *J Immunol* 1994; 152 (2): 557-565.
25. Speletas M, Kanariou M, Kanakoudi-Tsakalidou F, Papadopoulou-Alataki E, Arvanitidis K, Perdali E, et al. Analysis of Btk mutations in patients with X-linked agammaglobulinemia (XLA) and determination of carrier status in normal female relatives: a nationwide study of Btk deficiency in Grece. *Scand J Immunol* 2001; 54(3): 321-7.
26. Takada H, Kanegane H, Nomura A, Yamamoto K, Ihara K, Takahashi Y, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton Tyrosine Kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood* 2004; 103(1): 185-7.
27. Velickovic M, Prasad ML, Weston SA & Benson EM. Identification of the bruton tyrosine kinase (BTK) gene mutations in 20 Australian families with X-linked agammaglobulinemia (XLA). *Hum Mutat* 2004; 23(4): 398-9.
28. Vihinen M, Vetrie D, Maniar HS, Ochs HD, Zhu Q, Vorechovsky I, et al. Structural basis for chromosome X-linked agammaglobulinemia: a tyrosine kinase disease. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 12803-12807.
29. Xang XC, Wang Y, Kanegane H, Toshio M & Yu YH. Gene diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005; 43(6): 449-52
30. Wang XC. Clinical features of X-linked agammaglobulinemia: analysis of 8 cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004; 42(8): 564-7.

