

Comunicación breve

Diagnóstico y portación de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X en una familia

Dras. Fernanda Arnaldez*, Silvia Danelian** y Liliana Bezrodnik***

RESUMEN

Las agammaglobulinemias constituyen el 10% de las inmunodeficiencias primarias. La forma de transmisión en 80% de los casos está ligada al cromosoma X. Su presentación clínica puede ser muy heterogénea. A los 18 meses, el 90% de los afectados ha padecido alguna infección grave como neumonía, sinusitis, meningioencefalitis, artritis, diarrea, piodermitis o poliomiéltis. El diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica, los antecedentes familiares, la presencia de hipogammaglobulinemia y ausencia de linfocitos B en sangre periférica. Actualmente es posible realizar diagnóstico de certeza en aquellos pacientes con hipogammaglobulinemia en los que se sospecha alguna de estas entidades a través de la detección de mutaciones en el gen Btk por medio de técnicas de biología molecular. El objetivo de nuestra presentación es comunicar a una familia, en la cual, tras el diagnóstico del caso índice, se detectó a otro niño afectado con una forma de presentación clínica y de laboratorio atípica. La pesquisa familiar permitió el diagnóstico de portación en la madre y dos hermanas.

Palabras clave: agammaglobulinemia, inmunodeficiencia primaria.

SUMMARY

Ten percent of primary immunodeficiency syndromes in children are represented by agammaglobulinemias. Clinical manifestations may include pneumonia, sinusitis, meningitis, encephalitis, arthritis, diarrhea, skin infections and poliomyelitis. Hypogammaglobulinemia and the absence of B lymphocytes are considered key diagnostic findings. Molecular analysis can confirm the presence of mutations in Btk gene, responsible for the disease. The aim of this study was to report two male family members with XLA, in which, after the first case detected with a common phenotype, the second one showed "atypical" clinical and immunologic features.

By familial screening, carrier diagnosis was identified in the mother and two sisters.

Key words: agammaglobulinemia, primary immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

Las agammaglobulinemias constituyen el 10% de las inmunodeficiencias primarias. Entre ellas, las agammaglobulinemias ligadas al cromosoma X (ALX) representan aproximadamente el 80%.^{1,2}

Su presentación clínica puede ser muy heterogénea. A los 18 meses de edad el 90% de los afectados han padecido alguna infección grave (neumonía, sinusitis, meningioencefalitis, artritis, diarrea, piodermitis o poliomiéltis).³ El diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica, los antecedentes familiares, la presencia de hipogammaglobulinemia grave y ausencia de linfocitos B en sangre periférica.⁴⁻⁶ Actualmente el diagnóstico de certeza en pacientes con sospecha de ALX se realiza por medio de técnicas de biología molecular. En 1993 se identificó al gen que codifica para la proteinquinasa de Bruton (Btk) como responsable de ALX, constituyéndose en la primera inmunodeficiencia primaria en la cual pudo identificarse el defecto molecular subyacente. El gen Btk se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq21.3). Codifica para una enzima que se expresa en células de linaje linfocítico y mielocítico, miembro de una familia de proteínas quinasas similares las Src (Tec quinasas). La función de señalización intracelular mediada por Btk desempeña un papel importante en el funcionamiento de numerosos receptores de relevancia para el funcionamiento adecuado del sistema inmunológico, como BCR, receptores pre-B, FARE, IL-5R, IL-6R, entre otros.

La señal de activación del receptor induce el reclutamiento de Btk citosólica en la membrana celular y su activación por fosforilación en tirosina. Btk es capaz de activar así a la fosfolipasa γ C (PLC γ), que a través de una señalización ulterior de la vía diacilglicerol / inositol 3 fosfato conduce a la movilización de calcio intracelular. Asimismo, Btk activa a una proteína llamada BAP (por Btk associated protein), que sería en realidad un factor de transcripción previamente identificado como TFII.

Si bien existen mecanismos que todavía no han podido ser dilucidados, existe fuerte

* Residente de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

** Servicio de Inmunología, Hospital de Pediatría Dr. "Juan P. Garrahan".

*** Grupo de Trabajo de Inmunología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

cular (polimorfismo conformacional de cadena simple o SSCP y secuenciación directa), (Tabla 1).

El estudio molecular reveló la presencia de una mutación puntual en el exón 15 del gen Btk del paciente (R520Q), por lo que se arribó al diagnóstico de certeza: *Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX)*.

Pesquisa familiar

En la madre del paciente y en tres de las hermanas (18, 14 y 10 años) se detectó portación de una mutación R520Q en estado heterocigoto. La única mujer no afectada fue

la niña de 12 años (Figura 1). En los dos hermanos varones, ambos sin antecedentes patológicos y asintomáticos en el momento de la consulta, se comenzó la valoración inmunológica por medio de dosajes de inmunoglobulinas y búsqueda de linfocitos B en sangre periférica. Se valoró en ambos la respuesta funcional contra antígenos proteicos (antígenos anti-toxoide tetánico) y antígenos polisacáridos (anticuerpos anti-neumocócicos Ig G), luego de la provocación con la vacuna 23-valente (Pneumo 23 - Aventis). Criterio de respuesta, título igual o mayor a 113 mg/l, Consenso del Grupo de Trabajo de Inmunodeficiencias Primarias de la Sociedad Argentina de Pediatría, datos no publicados del Servicio de Inmunología del Hospital "Profesor Dr. J.P. Garrahan", método ELISA.

El niño de siete años, sin antecedentes clínicos sugestivos de inmunodeficiencia, reveló una hipogammaglobulinemia moderada y ausencia de linfocitos B en sangre periférica. La respuesta funcional contra antígeno proteico (anticuerpos anti-toxoide tetánico) estaba presente, pero se observó ausencia de isohemaglutininas y respuesta ante la provocación de antígeno polisacárido Ig G (anticuerpos antineumocócicos contra los 23 serotipos).

La valoración del hermano de 11 años fue normal (Tabla 2).

Sólo en el niño con diagnóstico probable de ALX se realizó la búsqueda de la mutación en el gen de Btk, hallándose la misma que el caso índice, por lo cual se arribó al diagnóstico de certeza de ALX.

Los dos pacientes con diagnóstico de ALX iniciaron tratamiento sustitutivo con gammaglobulina endovenosa, 400 mg/kg cada 30 días, con buena evolución clínica.

DISCUSIÓN

La ALX es una entidad de baja incidencia.¹ Los afectados pueden presentar infecciones graves o bien episodios recurrentes de infecciones relativamente frecuentes en la población general, como infecciones de la vía aérea superior, piodermitis y diarreas. Las manifestaciones se presentan a partir de los 6 meses de vida, si bien se han registrado casos de inicio de síntomas clínicos en niños mayores.^{2,3} El grado de compromiso en pacientes portadores de la misma mutación puede diferir, por lo cual se sospecha que la mutación en Btk no

TABLA 2. Evaluación inmunológica de los dos hermanos varones

Varón de 11 años (asintomático)

Dosajes de inmunoglobulinas

Ig G: 1.200 mg/dl (v.n. 1.227 ± 258 mg/dl)

Ig A: 165 mg/dl (v.n. 163 ± 76 mg/dl)

Ig M: 210 mg/dl (v.n. 125 ± 57 mg/dl)

*Fenotipo linfocitario

CD20: 15% (v.n. 6% - 20%)

CD19: 16% (v.n. 6% - 20%)

**Anticuerpos anti-toxoide tetánico

título 2 UI/ml

***Anticuerpos antipolisacáridos contra 23 serotipos

título: mayor de 270 mg/dl

Varón de 7 años (asintomático)

Dosaje de inmunoglobulinas

IgG: 643 mg/dl (v.n. 923 ± 256)

IgA: 8 mg/dl (v.n. 124 ± 45)

IgM: 37 mg/dl (v.n. 65 ± 25)

Fenotipo linfocitario

CD20: 0% (v.n. 6% - 20%)

CD19: 0% (v.n. 6% - 20%)

**Anticuerpos antitoxoide tetánico

título: 0,2 UI/ml

***Anticuerpos antipolisacáridos contra 23 serotipos

título: 0 mg/l

Biología molecular:

mutación en el gen btk-exón 15 R520Q

*CD20-CD19: linfocitos B.

**Anticuerpos proteicos: títulos protectores mayor o igual a 0,1 UI/ml.

***Anticuerpos antipolisacáridos: respuesta mayor o igual a 113 mg/l.

sería la única responsable de la entidad, aunque hasta la actualidad no se han descripto otros genes afectados en la ALX.⁷

Nuestros pacientes constituyen un ejemplo de ello; a pesar de portar la misma mutación, se observó una marcada diferencia en la gravedad de su manifestación en la clínica y en el laboratorio inmunológico. Nuestro caso índice cumplía con la definición estricta de ALX. La valoración por medio del laboratorio inmunológico para esta enfermedad (dosajes de inmunoglobulinas y búsqueda de linfocitos B en sangre periférica) en los otros dos varones de la familia, nos reveló que uno de los hermanos (7 años de edad) asintomático presentaba una hipogammaglobulinemia moderada y ausencia de linfocitos B en sangre periférica. Al completar los estudios funcionales de anticuerpos se observó que el mismo paciente conservaba una respuesta funcional ante la provocación con antígenos proteicos (0,2 UI/ml), no así ante el estímulo con antígenos polisacáridos. Debido al perfil inmunológico de este niño con diagnóstico probable de ALX, se realizó el estudio molecular, arribando al diagnóstico de certeza por presentar la misma mutación del gen de Btk que su hermano. Esta forma poco habitual de presentación clínica nos revela las diferencias que pueden registrarse en este grupo de pacientes, con la misma mutación y en miembros de una misma familia. Algunos de estos pacientes podrían presentar cierta producción de anticuerpos (casos muy aislados), lo que nos llevaría a pensar en una evolución clínica menos comprometida. Cuál es el mecanismo de escape que lleva a la síntesis de inmunoglobulinas y en qué lugar se realiza su producción son interrogantes no resueltos aún.

El niño de 11 años presentaba un perfil inmunológico normal, por lo cual no se necesitó realizar los estudios moleculares más específicos.

Las agammaglobulinemias representan hoy un grupo heterogéneo de entidades en las cuales mutaciones puntuales conducen a diversos frenos en la ontogenia B. Presentan diferentes formas de herencia: si bien su forma de transmisión es ligada al X en el 80%, se han descripto varias mutaciones de herencia autosómica recesiva.^{4,11} Desde el laboratorio inmunológico todos los pacien-

tes presentan hipogammaglobulinemia grave y ausencia de linfocitos B en sangre periférica. La diferencia radica en que generalmente quienes padecen las formas autosómicas recesivas no tienen antecedentes familiares claros y los afectados pueden ser de ambos sexos.¹²⁻¹⁴

Nuestra comunicación revela la posibilidad que pacientes con ALX, puedan presentar variabilidad clínica (aunque con escasa frecuencia) debido a que, en el seno de una misma familia, un niño se comportó de acuerdo con la descripción clásica y su hermano de siete años, sin sospecha de enfermedad, también resultó ser agammaglobulinémico. Ante el diagnóstico de certeza de un paciente, esto pone en manifiesto la necesidad de realizar la búsqueda de este síndrome en otros miembros de la familia.

La valoración inmunológica se comienza con dosajes de inmunoglobulinas y búsqueda de linfocitos B en sangre periférica, seguido del estudio funcional de anticuerpos. Sólo en los niños que presentan alteración en la pesquisa inicial, se indicará el estudio molecular específico.

El diagnóstico de certeza permitió instaurar el tratamiento antes de que el paciente asintomático presentase infecciones. A través del estudio molecular en los miembros femeninos de la familia se realizó el diagnóstico de portación en la madre y tres de las hermanas.

El diagnóstico precoz permite prevenir complicaciones graves e instaurar el tratamiento sustitutivo, con disminución de la morbimortalidad y permitiendo una buena calidad de vida en estos niños.^{2,3,5,7,13-15}

Creemos necesario que ante niños con este cuadro clínico exista un índice de sospecha por parte del pediatra y un enfoque multidisciplinario para realizar su diagnóstico.

Es importante realizar pesquisa en la familia ya que, como se comprobó en nuestra presentación, ésta resultó relevante para el diagnóstico de otros miembros afectados poco sintomáticos y la detección de mujeres portadoras, con el consiguiente consejo genético; hoy se puede realizar el diagnóstico prenatal de esta enfermedad.

Es posible que investigaciones futuras permitan conocer los factores involucrados en la etiología de la heterogeneidad clínica observada. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica/Comité de la Sociedad Argentina de Pediatría. Inmunodeficiencias primarias: informe del Registro Argentino. *Arch. argent. pediatr* 2001; 99(3):263-268.
2. Ochs HE, Stiehm R, Winkelsstein JA. Antibody deficiencies. *Immunologic disorders in infants and children*. 5a. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004; 13:356-426.
3. Sorensen R, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Ped Clin N Am* 2000; 47(6):1225-1252.
4. Simontes J, Cunningham-Rundles C. Update on primary immunodeficiency: defects of lymphocytes. *Clin Immun* 2003; 109:109-118.
5. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J All Clin Immun* 2002; 109:581-591.
6. Buckley R. Primary immunodeficiencies diseases due to defects in lymphocytes. *NEJM* 2000; 343:1313-1324.
7. Janeway C, Travers P. *Immunobiology: The immune system in health and disease*. 3ª ed. New York: Garland publishing, 1997.
8. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immun Rev* 2004; 5(1):23-30.
9. Manis J. Agammaglobulinemia and insights into B-Cell differentiation. *NEJM* 1996; 335:1523-1525.
10. Conley ME, Noatangelo L, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immun* 1999; 93(3):190-197.
11. Gaspar HB, Conley ME. Early B cell defects. *Clin Exp Immun* 2000; 119:383-389.
12. Rosen F, Cooper M, Wedgwood R. The primary immunodeficiencies. *NEJM* 1995; 333:431-440.
13. Timmers E, de Weers M, Alt FW, Hendriks RW, Schuurman RK. X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immun Immunopathol* 1991; 61:S83-93.
14. Conley ME, Cooper MD. Genetic basis of abnormal B cell development. *Cur Op Immun* 1998; 10(4):399-406.
15. Minegishi Y, Rohrer J, Conley ME. Recent progress in the diagnosis and treatment of patients with defects in early B-cell development. *Cur Op Ped* 1999; 11(6):528-532.