



## Enfermedad de Bruton de diagnóstico precoz: importancia de una adecuada historia clínica y los antecedentes familiares

Ilargi Urriza Ripa<sup>a</sup>, María Villarreal Calvo<sup>a</sup>, Jorge Álvarez García<sup>b</sup>, Gabriel Durán Urdániz<sup>c</sup>,  
María Antonia Ramos Arroyo<sup>d</sup>, Mercedes Herranz Aguirre<sup>b</sup>

Publicado en Internet:  
9-junio-2016

Ilargi Urriza Ripa:  
ilargi.urriza@gmail.com

<sup>a</sup>MIR-Pediatría. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España • <sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España • <sup>c</sup>Servicio de Pediatría. Hospital García Orcoyen. Estella. Navarra. España • <sup>d</sup>Servicio de Genética. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.

### Resumen

La enfermedad de Bruton o agammaglobulinemia ligada al cromosoma X es una inmunodeficiencia primaria que cursa con la disminución drástica o la inexistencia de inmunoglobulinas en la sangre periférica. Esto va a originar una predisposición a desarrollar infecciones bacterianas recurrentes en el periodo de lactancia. Lo más importante y complejo a su vez es establecer el diagnóstico de sospecha, ya que se trata de una enfermedad infrecuente que cursa con manifestaciones muy comunes, como son las infecciones. Una vez sospechada la enfermedad, es importante derivar al paciente a un centro especializado para realizar los análisis pertinentes; en primer lugar, un análisis de sangre con recuento de inmunoglobulinas, y si están descendidas hay que solicitar la determinación de subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo. El diagnóstico de certeza se establece mediante análisis genéticos. El tratamiento consiste en la administración temprana de gammaglobulina intravenosa. Presentamos el caso de un paciente en el que una buena historia clínica permitió un diagnóstico precoz de enfermedad de Bruton, previo a la aparición de potenciales complicaciones.

### Palabras clave:

- Agammaglobulinemia
  - Enfermedad de Bruton
  - Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X

## Early diagnosis of Bruton's disease: the importance of an adequate medical and family history

### Abstract

Bruton's disease or X-linked agammaglobulinemia (XLA) is a primary immunodeficiency characterized by severe hypogammaglobulinemia. This causes increased susceptibility to bacterial recurrent infections at young age. It is very important, but difficult, to establish a diagnosis based on suspicion because of the common clinical symptoms of this rare disease. Once XLA is suspected, it is very important to refer the patient to a specialized hospital for specific analysis to confirm the disease. First, a blood analysis is done to see if antibody levels are low. In that case, a fluorocytometric analysis is needed to study the antibody classes. Genetic analysis shows mutation of BTK gene resulting in defective B cell differentiation and it must be done for diagnosis certainty. Treatment is based on intravenous immunoglobulin administration for life. We report a case in which a good clinical history was the key for an early diagnosis and treatment of a patient with Bruton's disease before any potential complications appeared.

### Key words:

- Agammaglobulinemia
  - Bruton disease
  - X-linked genetic disease

**Cómo citar este artículo:** Urriza Ripa I, Villarreal Calvo M, Álvarez García J, Durán Urdániz G, Ramos Arroyo MA, Herranz Aguirre M. Enfermedad de Bruton de diagnóstico precoz: importancia de una adecuada historia clínica y los antecedentes familiares. Rev Pediatr Aten Primaria. 2016;18:e111-e114.

## INTRODUCCIÓN

La historia clínica es la herramienta diagnóstica más valiosa para los médicos, ya que en muchas ocasiones una historia clínica exhaustiva permite realizar un diagnóstico precoz de enfermedades potencialmente graves, lo que hace posible evitar complicaciones posteriores. Esto es especialmente importante en pacientes inmigrantes, en los cuales las barreras idiomáticas y en ocasiones culturales dificultan la anamnesis.

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades de carácter congénito que afectan a la función del sistema inmune, provocando una respuesta inadecuada a microorganismos patógenos o a antígenos propios. Son enfermedades muy poco prevalentes, pero no por ello menos importantes, ya que un retraso en el diagnóstico puede ocasionar elevada morbilidad.

## CASO CLÍNICO

Lactante de tres meses y medio de edad, de origen magrebí, correctamente vacunado para su edad, sin antecedentes médicos de interés. Embarazo controlado en España, periodo gestacional transcurrido sin incidencias.

Como antecedentes familiares presenta progenitores sanos, no consanguíneos; dos hermanas de tres y diez años sanas y cinco hermanos varones fallecidos antes del año de vida, todos ellos fallecidos por un cuadro respiratorio complicado.

El lactante presenta una adecuada ganancia ponderal y no ha presentado infecciones desde el nacimiento.

En su hospital de referencia lo remiten para estudio por los antecedentes familiares de niños varones fallecidos precozmente.

En nuestro centro se realiza una analítica sanguínea que muestra cifra absoluta de inmunoglobulinas y de subclases descendida: IgG 153 mg/dl, IgA 23 mg/dl, IgM 17 mg/dl e IgE 10,8 mg/dl. Se realiza una citometría de flujo para el estudio de subpoblaciones linfocitarias que muestra un descenso

porcentual y absoluto de linfocitos B (1,5%, 109/ $\mu$ l), con predominio relativo de linfocitos T, confirmando el diagnóstico de inmunodeficiencia de tipo humoral, sospecha de enfermedad de Bruton, que se confirma por estudio genético.

Se inicia tratamiento con gammaglobulina intravenosa mensual (400 mg/kg) y vacunación completa (incluyendo antineumocócica), con evolución satisfactoria.

Actualmente tiene seis años, realiza tratamiento sustitutivo con gammaglobulina mensual y no ha presentado complicaciones ni procesos intercurrentes, presentando buena curva estaturoponderal.

## DISCUSIÓN

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) o enfermedad de Bruton es una inmunodeficiencia primaria originada por una mutación que codifica la tirosina kinasa de Bruton (BTK). Dicha mutación condiciona un defecto en la diferenciación temprana de linfocitos B maduros e inmunoglobulinas<sup>1</sup>.

Habitualmente, la forma de presentación son las infecciones bacterianas recurrentes a partir de los seis meses de edad, cuando las inmunoglobulinas maternas séricas disminuyen. Los gérmenes que más frecuentemente causan patología son las bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae*, *H. influenza*, *S. pyogenes*, *Pseudomonas*, etc.), aquellos gérmenes en los que la opsonización por parte del anticuerpo es fundamental para su eliminación. Las infecciones más comunes son aquellas que engloban al tracto respiratorio alto y bajo, como la otitis media, sinusitis y las neumonías de repetición<sup>2</sup>. Las infecciones bacterianas invasivas graves (bacteriemia, artritis séptica, osteomielitis, meningitis) cada vez son menos frecuentes gracias al adecuado tratamiento con gammaglobulina intravenosa<sup>3</sup>. Por otro lado, los pacientes afectados de enfermedad de Bruton son más susceptibles a padecer infecciones virales por enterovirus (*Echovirus* y *Coxsackievirus*).

Aproximadamente un 50% van a presentar manifestaciones clínicas en su primer año de vida<sup>3</sup>. Alrededor del 40% de los pacientes afectados de dicha enfermedad tienen un familiar afecto<sup>3</sup>, por lo que en más de la mitad de los casos va a ser prioritaria la realización de una adecuada historia clínica y recogida de antecedentes personales. La existencia de hermanos fallecidos en el periodo de lactante sin causa conocida son datos que deben hacernos sospechar esta enfermedad.

Con respecto a la exploración física, la ausencia de tejido linfoide como las amígdalas o adenoides deben hacernos sospecharla. Las infecciones respiratorias crónicas pueden manifestarse como tos, rinitis, goteo posnasal o acropaquias<sup>3</sup>.

El diagnóstico de sospecha se establece mediante la combinación de historia familiar, historia clínica y exploración física. Hay que sospechar esta entidad sobre todo en lactantes varones con infecciones de repetición de vías respiratorias altas y bajas, especialmente en aquellos que presentan amígdalas y nódulos linfoides de pequeño tamaño, o incluso ausentes<sup>4</sup>.

El primer análisis a realizar es el recuento de inmunoglobulinas en suero, ya que en la ALX el número se encuentra muy reducido o es inexistente. Una vez realizada esta primera aproximación, hay que determinar el recuento de subpoblaciones linfocitarias (T, B y NK) mediante citometría de flujo, que va a mostrar un número muy reducido de células B. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la demostración de la mutación del gen BTK, situado en el *locus* Xq22<sup>1</sup>.

El tratamiento de elección actualmente es la administración de gammaglobulina intravenosa a dosis de 200-400 mg/kg/día cada 3-4 semanas para mantener cifras normales de IgG en el paciente.

No hay que olvidarse de que existen otros pilares de tratamiento fundamentales en esta enfermedad, en los que se puede insistir mucho desde Atención Primaria, como fomentar la educación familiar acerca de la enfermedad, asegurar un adecuado soporte nutricional, insistir en las medidas de higiene personal y ambiental y por supuesto tener un calendario vacunal actualizado, incluyendo gérmenes capsulados como el neumococo.

Se recomienda el uso de antibioterapia precoz de amplio espectro en el tratamiento de las infecciones<sup>5</sup>.

## CONCLUSIÓN

---

La ALX es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio, que requiere un diagnóstico de sospecha precoz, que puede realizarse fundamentalmente mediante una adecuada historia clínica y una buena recogida de antecedentes familiares.

La mayoría de las ocasiones va a realizarse en las consultas de Atención Primaria. Por este motivo hemos creído importante realizar esta publicación, ya que un diagnóstico y tratamiento tempranos permiten mejorar la calidad de vida y disminuir las comorbilidades asociadas.

## CONFLICTO DE INTERESES

---

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## ABREVIATURAS

---

**ALX:** agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o enfermedad de Bruton.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Fernandes A, Guedes M, Vasconcelos J, Neves E, Fernandes S, Marques L. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X: experiencia en un hospital portugués. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:166-71.
2. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine*. 1996; 75:287.
3. Winkelstein JA. Agammaglobulinemia. En: UpToDate [en línea] [consultado el 09/06/2016]. Disponible en [www.uptodate.com/contents/agammaglobulinemia](http://www.uptodate.com/contents/agammaglobulinemia)
4. Román-Jiménez MG, Yamazaki-Nakashimida MA, Blancas-Galicia L. Evolución satisfactoria de un paciente diagnosticado en la infancia con enfermedad de Bruton. *Rev Alerg Mex*. 2010;57:164-70.
5. Conley ME, Howard VC. X-Linked Agammaglobulinemia. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH (eds.). *GeneReviews*® [en línea] [consultado el 09/06/2016]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453)