

## AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X EN ADULTOS. EVOLUCION CLÍNICA

ORLANDO B. GIORGETTI<sup>1</sup>, MARÍA V. PAOLINI<sup>1</sup>, MATÍAS M. OLEASTRO<sup>2</sup>, DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Inmunología e Histocompatibilidad, Hospital Dr. Carlos G. Durand, <sup>2</sup>Servicio de Inmunología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) se caracteriza por la ausencia o reducción significativa de linfocitos B, niveles bajos o indetectables de inmunoglobulinas y, clínicamente, por infecciones principalmente respiratorias por bacterias capsuladas extracelulares y diarrea recurrente. El tratamiento de reemplazo con gammaglobulina ha permitido a la mayor parte de los enfermos llegar a adultos con una buena calidad de vida. Analizamos las características clínicas de 14 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de XLA asistidos en nuestra Unidad desde 2003, fecha en que fue derivado el primer paciente, hasta 2015. La edad promedio en el momento de la derivación fue de 20.4 años, en el momento de la última consulta de 25.5. El tiempo promedio de seguimiento fue de 59.8 meses. Previo al diagnóstico todos habían presentado infecciones, las más frecuentes fueron las respiratorias. Posteriormente al diagnóstico todos iniciaron tratamiento de reemplazo con gammaglobulina endovenosa, y a pesar de que las infecciones disminuyeron en frecuencia y gravedad, en este período se presentaron enfermedades con secuelas graves. Al comenzar el seguimiento en nuestra Unidad, 35.7% presentaban deterioro de la función respiratoria, solo grave en un paciente. Durante el seguimiento ninguno presentó deterioro de la función respiratoria ni complicaciones clínicas importantes. Tres pasaron a gammaglobulina subcutánea con buena tolerancia. El número de adultos con XLA es cada vez mayor, la mayoría llegan a la segunda década de la vida sin complicaciones graves y bajo tratamiento se mantienen libres de enfermedades infecciosas graves y de progresión de sus secuelas pulmonares.

**Palabras clave:** agammaglobulinemia ligada al X, tirosina quinasa de Bruton, gammaglobulina endovenosa

**Abstract** *X-linked agammaglobulinemia in adults. Clinical evolution.* X-linked agammaglobulinemia (XLA) is characterized by absent or severely reduced B cells, low or undetectable immunoglobulin levels and clinically by extracellular bacterial infections which mainly compromise the respiratory tract as well as recurrent diarrheas. The mainstay of treatment is gammaglobulin replacement therapy, which allows most patients to reach adulthood with high quality of life. We analyzed the clinical features of 14 patients over 18 years of age with XLA diagnosis that received treatment in our unit from the year 2003, the date the first patient was derived, until 2015. The average age at which patients were referred was 20.4 years old; age at the last consult was 25.5. The average follow-up time was 59.8 months. Previously to being diagnosed all patients had suffered infections, most frequently respiratory. After diagnosis all were started on intravenous gammaglobulin replacement treatment and in spite of infections being reduced in severity and frequency, there were cases of severe disease with long term sequelae. At the beginning of our follow-up 35.7% presented impaired respiratory function with only one case being severe. In no cases during this period did the respiratory function worsen, nor were there severe clinical complications. Three patients were switched to subcutaneous immunoglobulin treatment with good tolerance. The number of XLA cases is increasing, as most reach the second decade of life without serious complications and remain free of severe infectious disease and further impairment of their respiratory functions with the treatment.

**Key words:** X-linked agammaglobulinemia, Bruton tyrosine kinase, intravenous immunoglobulin

La agammaglobulinemia ligada al X (XLA), también llamada congénita o de Bruton, es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por la ausencia o reducción significativa de linfocitos B en sangre periférica y tejidos linfoides con niveles bajos o indetectables de inmunoglobulinas<sup>1</sup>.

Se origina por mutaciones en el gen de la tirosina quinasa de Bruton (*BTK*) que causan un bloqueo en la ontogenia de los linfocitos B en el pasaje del estadio pre-B a B maduro<sup>2,3</sup>. Afecta a varones siguiendo el patrón de herencia ligado al cromosoma X, donde la madre se comporta como portadora de la mutación con una incidencia variable de 0.26/100 000 nacidos vivos en EE.UU. a 1.68/100 000 en Argentina<sup>4,5</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones por bacterias capsuladas extracelulares,

Recibido: 21-XII-2015

Aceptado: 1-II-2016

**Dirección postal:** Diego S. Fernández Romero, Peña 2562 4° 10, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: dfromero@live.com.ar

principalmente del tracto respiratorio, y las diarreas recurrentes que suelen comenzar después de los seis meses de vida, momento en el cual descienden los niveles de anticuerpos maternos recibidos por vía transplacentaria. Los niños afectados pueden tener una historia familiar de hermanos que fallecieron a edad temprana o con numerosas enfermedades infecciosas en la infancia<sup>5-10</sup>.

El diagnóstico temprano, el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina endovenosa (IVIG) o subcutánea (SCIG) y el mejor uso de antibióticos han disminuido significativamente el número y la gravedad de las infecciones, permitiendo a la mayor parte de los niños afectados llegar a adultos con una buena calidad de vida. La enfermedad pulmonar crónica (EPC), caracterizada por infecciones respiratorias recurrentes asociadas a alteraciones estructurales del parénquima pulmonar, es en algunos pacientes, aun bajo tratamiento adecuado, la principal causa de morbilidad y mortalidad en la actualidad<sup>5, 8, 11, 12</sup>.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de XLA que fueron derivados a nuestra Unidad y su evolución durante nuestro seguimiento.

## Materiales y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo donde incluimos a todos los pacientes con diagnóstico de XLA asistidos en la Unidad Inmunología e Histocompatibilidad del Hospital Dr. Carlos G. Durand desde julio de 2003, fecha en que fue derivado el primer paciente, hasta julio de 2015.

Todos los diagnosticados con XLA fueron derivados después de cumplidos los 18 años. El diagnóstico fue realizado en base a la disminución del nivel plasmático de inmunoglobulinas y la disminución de linfocitos B circulantes por debajo del 2% de los linfocitos totales y fue confirmado por la secuenciación del gen *BTK*.

Analizamos las historias clínicas de donde obtuvimos las fechas de la primera y la última consulta, la edad al momento de la última consulta, del inicio de los síntomas de inmunodeficiencia, del diagnóstico y del inicio del tratamiento de reemplazo con gammaglobulina, con lo que calculamos el tiempo de evolución de la enfermedad, el retraso diagnóstico y el terapéutico. Analizamos las manifestaciones clínicas, los antecedentes familiares, los valores de inmunoglobulinas séricas, las poblaciones linfocitarias, los estudios por imágenes y los estudios funcionales respiratorios durante la evolución, así como el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina y otros tratamientos instaurados.

Se consideró retraso diagnóstico al tiempo entre la edad del inicio de los síntomas y la edad del diagnóstico, y retraso terapéutico al tiempo entre la edad del diagnóstico y la del inicio del tratamiento de reemplazo con gammaglobulina.

Las poblaciones linfocitarias se estudiaron por citometría de flujo. Los niveles de inmunoglobulinas plasmáticas, IgG, IgM e IgA, fueron determinados por nefelometría o inmunodifusión radial en laboratorios de referencia, a lo largo de la evolución. Consideramos como disminuido a todo valor menor a la media menos dos desvíos estándar de la población normal para cada inmunoglobulina o de acuerdo a los valores establecidos como normales para los diferentes laboratorios de referencia. La secuenciación del gen *BTK* fue realizada en el Laboratorio de Biología Molecular del

Servicio de Inmunología del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

Para la descripción de la evolución clínica consideramos en seguimiento a todos aquellos que fueron evaluados en los dos meses previos a la finalización de la recolección de datos, o bien que se encuentran en contacto a distancia con el Centro. Los fallecidos y los perdidos del seguimiento fueron evaluados hasta el momento de la defunción o de la última consulta.

A todos se les evaluó el compromiso respiratorio por tomografía axial computarizada (TAC) y por estudios funcionales respiratorios, ya sea realizados recientemente antes de la derivación a nuestra Unidad o solicitados al inicio de nuestro seguimiento. Los estudios funcionales respiratorios fueron realizados frecuentemente para evaluar un posible deterioro de la función pulmonar.

A todos se les informó desde finales de 2010 de la disponibilidad en el país de SCIG, su forma de administración, riesgos y beneficios, y se les ofreció un plan de entrenamiento para su autoaplicación domiciliaria.

## Resultados

Evaluamos 14 pacientes derivados a nuestra Unidad después de cumplidos los 18 años, con una edad promedio en el momento de la derivación de  $20.4 \pm 3.6$  años, mediana 19.5, rango 18 a 29 y una edad promedio en el momento de la última consulta de  $25.5 \pm 4.5$  años, mediana de 24.5, rango 19 a 32. Todos, a excepción de uno cuya última consulta fue en 2006, se encontraban en seguimiento al finalizar el estudio. El tiempo promedio de seguimiento fue de  $59.8 \pm 39.0$  meses, mediana de 53.5, rango 1 a 143 (Tabla 1).

La edad promedio de inicio de los síntomas fue de  $8.8 \pm 6.8$  meses, mediana de 8, rango 3 a 28, y la edad promedio al momento del diagnóstico fue de  $50.4 \pm 42.0$  meses, mediana de 36, rango 4 a 108. El retraso diagnóstico promedio fue de  $40.9 \pm 43.2$  meses, mediana de 12, rango 1 a 105 (Tabla 1).

Antes del diagnóstico todos habían presentado infecciones, en su mayoría recurrentes; las más frecuentes fueron las respiratorias en 13 y la diarrea recurrente en cinco, en su mayoría por *Giardia lamblia*. En el caso que no presentó infecciones respiratorias, la manifestación clínica que orientó al diagnóstico fue una artritis séptica. De los 13 con infecciones respiratorias, cinco presentaron compromiso de vías aéreas superiores, cinco de vías aéreas superiores e inferiores y tres solo de vías aéreas inferiores. Dos presentaron enfermedades no infecciosas, uno síndrome de Guillain-Barré (paciente 9) y el otro púrpura trombocitopénica autoinmune (paciente 14). Las manifestaciones clínicas infecciosas previas al diagnóstico se describen en la Tabla 2.

De los 13 en que se obtuvieron datos sobre antecedentes familiares, cinco presentaron varones fallecidos en los primeros años de vida, hermanos (pacientes 2, 10 y 11), tíos maternos (paciente 11 y 12) y tíos abuelos

TABLA 1.— Pacientes con XLA. Datos epidemiológicos y valores de inmunoglobulinas al momento del diagnóstico

Pac.	Ed. Ult. Cons. (años)	Ed. Inc. de Seg. (años)	Ed. Sint. (meses)	Ed. Diag. (meses)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	T. de seg. (meses)
1	31	20	8	72	431	93*	206*	143
2	30	20	8	11	45	60*	20	94
3	27	20	8	96	310	7	166*	90
4	31	22	3	108	ND	ND	ND	88
5	24	18	28	48	1	7	7	75
6	24	18	10	24	12	7	12	71
7	23	18	3	4	119	7	17	71
8	25	20	4	12	80	23	170*	68
9	22	18	12	72	6	6	13	51
10	32	28	4	108	384	10	20	44
11	20	18	17	24	15	9	36	17
12	19	18	6	12	379	7	6	13
13	20	19	4	7	ND	ND	ND	12
14	29	29	8	108	ND	ND	ND	1

\*Valores normales

Pac.: paciente, Ed. Ult. Cons.: edad en la última consulta, Ed. Inc. de Seg.: edad en el inicio del seguimiento en nuestra Unidad, Ed. Sint.: edad de comienzo de los síntomas.

Ed. Diag.: edad al momento del diagnóstico, Ed. Der.: edad al momento de la derivación a nuestra Unidad, T. de seg.: tiempo de seguimiento, ND: sin datos.

maternos (paciente 4). En ningún caso había diagnóstico previo en un familiar directo.

Al momento del diagnóstico todos presentaron menos de 2% de linfocitos B circulantes en sangre periférica y niveles disminuidos de IgG; dos (pacientes 1 y 8) tuvieron niveles de IgA e IgM normales, uno (paciente 2) niveles normales de IgA y otro (paciente 3) niveles normales de IgM; el resto niveles disminuidos de IgA e IgM (Tabla 1).

Al realizarse el diagnóstico, todos iniciaron tratamiento de reemplazo con gammaglobulina endovenosa. Durante la evolución, posteriormente al inicio del tratamiento y antes de la derivación a nuestra Unidad, todavía se observaron complicaciones infecciosas, siendo las más frecuente la diarrea recurrente por *Giardia lamblia* en tres pacientes y las infecciones respiratorias altas en otros tres. Dos fueron internados, en una oportunidad cada uno, por infecciones respiratorias bajas (pacientes 4 y 14), y dos requirieron de timpanoplastia por episodios recurrentes de otitis media (pacientes 4 y 5). En un caso (paciente 1) se diagnosticó leucoencefalopatía multifocal progresiva por poliomavirus JC tres años después del diagnóstico de XLA. Las manifestaciones clínicas infecciosas posteriores al diagnóstico y previas a la derivación a nuestra Unidad se describen en la Tabla 2.

Al inicio del seguimiento en nuestra Unidad, dos con antecedentes de otitis recurrentes (pacientes 5 y 11) presentaban hipoacusia secuellar y el paciente con antecedente de leucoencefalopatía multifocal progresiva por poliomavirus JC, presentaba una secuela psicomotora con imposibilidad para la deambulaci3n. En siete

se diagnostic3 bronquiectasias (pacientes 1, 2, 4, 5, 9, 13 y 14), en cinco de ellos se constat3 deterioro de la funci3n respiratoria (pacientes 2, 5, 9, 13 y 14), en uno de los cuales el deterioro fue grave, por lo que al finalizar el estudio se encontraba con requerimiento de oxigenoterapia en evaluaci3n para posible trasplante pulmonar (paciente 14).

Durante el seguimiento, la diarrea recurrente por *Giardia lamblia* continu3 siendo la manifestaci3n infecciosa m3s frecuente en cuatro pacientes, seguida por la sinusitis cr3nica en dos. Las manifestaciones clínicas infecciosas posteriores a la derivaci3n a nuestra Unidad se describen en la Tabla 2.

Un paciente a los 31 a3os, 25 despu3s del diagnóstico de XLA, requiri3 la resoluci3n quir3rgica de una fístula perianal secundaria a reiterados cuadros de abscesos perianales (paciente 1) y dos debieron ser internados por neumonías, uno de ellos con mala adherencia al tratamiento (paciente 10) y otro con enfermedad pulmonar grave (paciente 14).

Al ser derivados a nuestra Unidad todos se encontraban en tratamiento sustitutivo con IVIG; durante el seguimiento, tres de los 13 que se encontraban en seguimiento al finalizar el estudio, habían pasado a SCIG administrada de forma domiciliaria. Los que pasaron a SCIG, el primero en junio de 2011, mantuvieron buenos niveles plasmáticos de gammaglobulina IgG, no presentaron complicaciones de importancia y ninguno retom3 la IVIG. Todos los pacientes con diagnóstico de bronquiectasias fueron tratados con antibióticos en forma profiláctica y, a excepci3n

TABLA 2.— *Pacientes con XLA. Manifestaciones clínicas infecciosas anteriores y posteriores al diagnóstico, anteriores y posteriores a la derivación a nuestra Unidad*

Manifestaciones clínicas	Pre-Diag.	Pre-seg. N = Pacientes (número de pacientes de Tabla 1)	Seg.
Infecciones	14	8 (4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14)	6 (1, 6, 7, 9, 11, 12)
Resp. altas	10 (1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14)	3 (8, 9, 14)	2 (8, 9)
Resp. bajas	8 (3, 4, 5, 6, 9, 11, 13, 14)	2 (4, 14)	1 (10)
Otitis	8 (1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 11)	2 (4, 5)	
Diarreas	5 (1, 2, 3, 4, 8)	3 (6, 11, 12)	4 (6, 8, 11, 12)
Artritis séptica	3 (10, 11, 12)		
Piodermitis	4 (1, 10, 11, 13)		1 (7)
Meningitis	2 (5, 10)		
LMP		1 (8)	
ITU		1 (12)	
Conj. purulenta	2 (1, 6)		
Sepsis	1 (13)		

*Resp. altas: respiratorias altas, Resp. bajas: respiratorias bajas, LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva por poliomavirus JC, ITU.: infección del tracto urinario, Conj. purulenta: conjuntivitis purulenta, Pre-Diag: previo al diagnóstico, Pre-Seg: previo al seguimiento, Seg: durante el seguimiento.*

de uno que abandonó el seguimiento, presentaron buena adherencia a los tratamientos instaurados.

Durante el seguimiento no registramos deterioro de la función pulmonar en ninguno; el de mayor compromiso respiratorio (paciente 14), que es el de menor tiempo de seguimiento, fue derivado a los 29 años con deterioro grave de la función pulmonar, el cual se acentuó bajo tratamiento adecuado en forma progresiva en los últimos cuatro años previos a la derivación.

Al finalizar el estudio, dos pacientes, uno con compromiso respiratorio grave (paciente 14) y otro que presentó secuelas psicomotoras secundarias a leucoencefalopatía multifocal progresiva por poliomavirus JC (paciente 1), presentaban una alteración significativa de su calidad de vida.

## Discusión

A fines de los años cuarenta, con la utilización de los primeros tratamientos antibióticos, se comenzaron a observar cuadros poco frecuentes de niños con infecciones graves recurrentes que habían permanecido ocultos en la era pre-antibiótica debido a su alta mortalidad. La posibilidad de estudiar las proteínas en sangre mediante análisis electroforéticos le permitió a Ogden C. Bruton, en 1952, determinar la ausencia de la fracción gamma en un niño de 8 años con infecciones graves recurrentes por neumococo, siendo el primer caso descrito de inmunodeficiencia primaria por déficit de anticuerpos<sup>13</sup>. Desde esta primera descripción se ha logrado una mejor clasificación de estas enfermedades y se ha demostrado la efectividad

del tratamiento de reemplazo con gammaglobulina para disminuir la frecuencia y gravedad de las infecciones con la consecuente disminución de la morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>.

La XLA es la inmunodeficiencia sintomática por déficit de anticuerpos más frecuente después de la inmunodeficiencia común variable (IDCV) y, a diferencia de ésta, donde los síntomas pueden comenzar a cualquier edad, en la XLA comienzan frecuentemente antes de los dos años de vida, por lo cual es una enfermedad que se suele diagnosticar y comenzar a tratar en la infancia, generalmente en centros pediátricos de referencia<sup>1</sup>. En nuestro estudio, donde la edad promedio de inicio de los síntomas fue menor al año y la de diagnóstico menor a los cuatro años y medio, todos los pacientes comenzaron con síntomas en la infancia al igual que en otras series<sup>5, 8-12</sup>. A todos se les realizó el diagnóstico en centros pediátricos de referencia donde comenzaron el tratamiento sustitutivo con IVIG.

En la actualidad, el diagnóstico temprano, el seguimiento y tratamiento adecuado, permite a la mayoría de los niños con XLA llegar a adultos y ser derivados a centros especializados para la atención de inmunodeficiencias en adultos, con el consecuente aumento de la cantidad de casos de XLA en seguimiento en estos centros<sup>5, 8-12, 14</sup>. En una serie publicada en 2006 de 187 pacientes, el 26% era mayor de 21 años<sup>5</sup>.

En nuestro estudio, el primer paciente fue derivado en el 2003 y doce años después, al finalizar el mismo, se encontraban en seguimiento 13 de los 14 pacientes derivados, con un tiempo promedio de seguimiento menor a los cinco años. Estos datos ponen de manifiesto que es una enfermedad relativamente nueva y creciente en adultos.

Todos los pacientes de nuestra serie tuvieron infecciones características antes del diagnóstico, a diferencia de otros estudios donde hasta en el 14% son diagnosticados antes de presentar infecciones<sup>5</sup>. Esta diferencia se debe probablemente a que no recibimos casos detectados en base a un familiar con diagnóstico previo. Las infecciones más frecuentes, previas al diagnóstico, fueron las respiratorias en más del 90% de los casos, seguidas por la diarrea recurrente, al igual que en otras series<sup>5, 8-10</sup>.

Según diversas series, las infecciones continúan siendo la manifestación clínica más frecuente después del diagnóstico y aun bajo un tratamiento adecuado<sup>5, 8-10</sup>. En un estudio de 73 pacientes, con un seguimiento promedio de 10 años, se registraron 37 internaciones por neumonía en 15<sup>8</sup>. Una vez instaurado el tratamiento de reemplazo con IVIG, antes de la derivación a nuestra Unidad, las infecciones disminuyeron en gravedad y frecuencia, a pesar de lo cual es en este período en el cual sufrieron las enfermedades que les causaron las secuelas más serias, por lo que pareciera ser el de mayor riesgo para sufrir enfermedades con secuelas graves.

La EPC, posiblemente causada por los reiterados episodios infecciosos, se observa hasta en el 43% al momento del diagnóstico y se desarrolla durante el seguimiento en un 15.5 a 28.6% según diferentes series<sup>5, 8-10</sup>. En nuestro estudio, las bronquiectasias como manifestación de EPC se observaron en siete pacientes, dos de ellos sin antecedentes claros de infecciones respiratorias bajas; en otra serie más de la mitad de los pacientes que desarrollaron EPC no habían presentado infecciones respiratorias bajas durante el seguimiento<sup>8</sup>. El tiempo de seguimiento es la única variable asociada significativamente con el desarrollo de EPC observada en el 90% con más de 25 años de seguimiento<sup>8</sup>. En nuestro estudio, de los cuatro pacientes mayores de 30 años, tres presentaron EPC.

Durante el seguimiento, ninguno de los pacientes con función pulmonar normal presentó deterioro de la misma y ninguno con alteración de la función pulmonar presentó progresión. El único con deterioro grave de la función pulmonar lo desarrolló rápidamente y en forma tardía antes de su derivación, siendo el de menor tiempo de seguimiento, lo cual nos alerta sobre la evolución que puede esperarse en algunos pacientes funcionalmente estables.

El número de tratados con SCIG aumentó considerablemente a nivel mundial en la última década debido a que su eficacia es similar a la IVIG, ocasiona considerablemente menores eventos adversos sistémicos, mantiene una concentración plasmática más estable, por lo cual casi no tiene pérdida del efecto terapéutico por disminución plasmática y ofrece una mayor flexibilidad para programar los tiempos de administración dando independencia y una mejor calidad de vida<sup>15-19</sup>. En la Argentina, la SCIG se comenzó a utilizar a fines de 2010, el primer paciente de nuestra serie la comenzó a utilizar a mediados de 2011 y cuatro años después, al finalizar el estudio, tres se encontraban con SCIG. Ninguno de los que pasó a SCIG volvió a IVIG. Estos datos ponen de manifiesto que, a pesar de que un número importante de pacientes no la consideró como opción, la SCIG posiblemente sea utilizada cada vez más frecuentemente y de forma definitiva, con lo cual puede ser esperable que continúe aumentando el número de tratados con esta modalidad.

En la IDCV hay una mayor susceptibilidad a padecer enfermedades autoinmunes, granulomatosas y oncológicas<sup>7, 20-22</sup>. En la XLA no parece haber una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes ni granulomatosas y la de neoplasias no es del todo clara, ya que se han comunicado casos aislados de diferentes tumores, principalmente cáncer de estómago y de colon, este último en el 6% de una serie de 52 pacientes, mientras que en otras series, con mayor número de pacientes, llamativamente no se han registrado casos<sup>5, 8, 23, 24</sup>. En nuestra serie, dos presentaron enfermedades autoinmunes, uno síndrome de Guillain-Barré y el otro púrpura trombocitopénica autoinmune. El cáncer de estómago es una complicación tardía de alta

incidencia en IDCV en nuestro país, por lo cual sería una posible complicación a tener en cuenta durante la evolución de los pacientes con XLA<sup>25</sup>.

La mortalidad difiere de 17 a 25% en series de 1985 y 1993, a 1.4% en un período de seis años en 2002<sup>6-8</sup>. Las causas de muerte más frecuentes son las infecciones diseminadas por enterovirus, la EPC y la hepatitis<sup>5, 8</sup>. Tanto la mortalidad como las causas de muerte son datos obtenidos de series de casos, en su gran mayoría pediátricos. En un estudio en forma prospectiva se ha estimado una mortalidad de 1% anual, pero la misma incluye casos de iatrogenia, por lo cual podría ser considerablemente menor<sup>5</sup>. Estimar la supervivencia en adultos en base a los estudios actuales donde la mayoría son niños, no resulta adecuado. En nuestra serie no se registraron muertes y, dado el buen estado clínico sin secuelas de importancia, con la excepción del que presenta una EPC grave, y las escasas complicaciones en nuestra Unidad durante su seguimiento, pensamos que la supervivencia podría estimarse cercana a la normalidad.

En conclusión, nuestros datos muestran que del número creciente de adultos con XLA, la mayoría de los que llegan a la segunda década lo hacen sin mayores complicaciones, con una aceptable calidad de vida y, bajo tratamiento y seguimiento, se mantienen libres de enfermedades infecciosas graves y de progresión de sus secuelas pulmonares. Sin embargo, esto último es un riesgo a considerar, al igual que la aparición de enfermedades neoplásicas, a pesar de que la incidencia de éstas no pareciera estar aumentada. La SCIG es una muy buena opción a la IVIG que posiblemente sea cada vez más requerida por los pacientes. La supervivencia en pacientes sin secuelas graves dada la falta de complicaciones durante su evolución en la edad adulta, podría aproximarse a la normal.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies: representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-7.
- Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993; 361: 226-33.
- Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279-90.
- Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007; 27: 101-8.
- Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 193-202.
- Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 145-56.
- Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86: 31-42.
- Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. Clinical, immunological and molecular analysis of a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002; 104: 221-30.
- Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, et al. X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients. *Immunol Invest* 2004; 33: 81-93.
- Basile N, Danielian S, Oleastro M, et al. Clinical and molecular analysis of 49 patients with X-linked agammaglobulinemia from a single center in Argentina. *J Clin Immunol* 2009; 29: 123-9.
- Howard V, Greene JM, Pahwa S, et al. The health status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2006; 118: 201-8.
- Winkelstein JA, Conley ME, James C, Howard V, Boyle J. Adults with X-linked agammaglobulinemia: impact of disease on daily lives, quality of life, educational and socioeconomic status, knowledge of inheritance, and reproductive attitudes. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 253-8.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-8.
- Fernández Romero DS, Juri MC, Paolini MV, Malbrán A. Inmunodeficiencias humorales. Un estudio en tres Centros de Inmunología Clínica de adultos en la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 350-6.
- Gardulf A, Hammarstrom L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gamma-globulin by rapid infusion. *Lancet* 1991; 338: 162-6.
- Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996; 98: 1127-31.
- Thomas MJ, Brennan VM, Chapel HH. Rapid subcutaneous immunoglobulin infusions in children. *Lancet* 1993; 342: 1432-3.
- Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child* 1998; 79: 48-51.
- Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta-analysis. *J Clin Immunol* 2012; 32: 1180-92.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
- Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119: 1650-7.
- Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 116-26.
- Van de Meer JW, Weening RS, Schellekens PT, van Munster IP, Nagengast FM. Colorectal cancer in patients with X-linked agammaglobulinemia. *Lancet* 1993; 341: 1439-40.
- Lavilla P, Gil A, Rodriguez MC, et al. X-linked agammaglobulinemia and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1993; 72: 1528-31.
- Fernández Romero DS, Juri MC, Paolini MV, Malbrán A. Inmunodeficiencia común variable. Epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 315-23.