

CAPÍTULO II

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL X

El defecto básico en la Agammaglobulinemia ligada al X es la falla de los linfocitos B precursores de madurar en -B y finalmente en células plasmáticas. Debido a la falta de las células que son responsables de producir gammaglobulinas, estos pacientes tienen severas deficiencias en gammaglobulinas.

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL X

DEFINICIÓN:

La Agammaglobulinemia ligada al X (XLA) fue descrita por primera vez en 1952 por el Dr. Ogden Bruton. Esta enfermedad, algunas veces llamada Agammaglobulinemia de Bruton o Agammaglobulinemia Congénita, fue una de las primeras enfermedades de inmunodeficiencia en ser identificada. La XLA es una enfermedad de inmunodeficiencia heredada en la que los pacientes no poseen la habilidad de producir anticuerpos, proteínas que forman la globulina gamma o la fracción de inmunoglobulina del plasma sanguíneo.

Los anticuerpos son una parte integral del mecanismo de defensa del cuerpo contra ciertos microorganismos (e.g. bacterias, virus). Los anticuerpos son importantes en la recuperación después de infecciones, y también protegen para no adquirir algunas infecciones más de una vez. Existen anticuerpos diseñados específicamente para combinarse con todos y cada uno de los microorganismos - tal como la llave y el cerrojo. Cuando los microorganismos, tales como las bacterias, llegan a una membrana mucosa o entran al cuerpo, las moléculas de anticuerpos específicas para dicho microorganismo se adhieren a la superficie del microorganismo. Los anticuerpos unidos a la superficie del microorganismo pueden tener uno o más efectos que son benéficos para la persona. Por ejemplo, algunos microorganismos deben adherirse a células del cuerpo antes de poder provocar una infección y los anticuerpos previenen que los microorganismos se “peguen” a las células. Los anticuerpos adheridos a la superficie de algunos microorganismos causarán también la activación de otras defensas del cuerpo (tales como un grupo de proteínas de la sangre llamadas complemento del suero) que pueden destruir directamente a las bacterias o virus. Finalmente, las bacterias cubiertas por anticuerpos son mucho más fáciles de ser digeridas y destruidas por los glóbulos blancos (fagocitos) que aquellas bacterias que no se encuentran cubiertas por anticuerpos. Todas estas acciones previenen que los microorganismos invadan tejidos corporales donde pueden causar infecciones graves (véase capítulo de Sistema Inmune).

El defecto básico en XLA es una inhabilidad del paciente de producir anticuerpos. Los anticuerpos son proteínas que son producidas por células especializadas del cuerpo, las células plasmáticas (véase capítulo de El Sistema Inmune Normal). El desarrollo de células plasmáticas se da de una forma ordenada a partir de células madre localizadas en la médula ósea. Las células madre dan origen a linfocitos inmaduros llamados linfocitos-pro-B. Los linfocitos-pro-B dan origen a los linfocitos-pre-B, quienes a su vez dan origen a los linfocitos B. Al entrar en contacto con una sustancia extraña llamada antígeno (tal como los microorganismos) los linfocitos B maduran en células plasmáticas que producen y secretan anticuerpos.

La mayoría de los pacientes con XLA poseen linfocitos B precursores, pero muy pocos de estos se desarrollan para convertirse en Linfocitos B. Por lo tanto, el defecto sobresaliente en XLA es la imposibilidad de los linfocitos B precursores de convertirse en

células-B maduras. Los pacientes con XLA presentan mutaciones en un gen que es necesario para el desarrollo normal de los linfocitos B. Este gen, descubierto en 1993, es llamado BTK, o Cinasa de Tirosina de Bruton, en honor al descubridor del trastorno, el Coronel Ogden Bruton, M.D. Tal como lo sugiere el nombre del trastorno, el gen BTK se localiza en el cromosoma X.

CUADRO CLÍNICO: Los pacientes con Agammaglobulinemia Ligada al X (XLA) son propensos a desarrollar infecciones dado que carecen de anticuerpos. Las infecciones frecuentemente ocurren en o cerca de la superficie de las membranas mucosas, tales como el oído medio, los senos paranasales y los pulmones, pero en algunos casos pueden también involucrar al torrente sanguíneo u órganos internos. Por lo tanto los pacientes con XLA pueden presentar infecciones que involucran los senos paranasales (sinusitis) los ojos (conjuntivitis), los oídos (otitis), la nariz (rinitis), los bronquios (bronquitis) o los pulmones (neumonía). Pueden también presentar infecciones recurrentes del tracto gastrointestinal que pueden causar diarrea (gastroenteritis). En los pacientes sin anticuerpos, cualquiera de estas infecciones también puede penetrar la superficie mucosa, invadir el torrente sanguíneo y extenderse a otros órganos dentro del cuerpo, tales como los huesos, ligamentos o cerebro. Las infecciones en pacientes con XLA son usualmente causadas por microorganismos que en personas normales son destruidos o desactivados muy eficientemente por anticuerpos.

Las bacterias más comunes que causan infección son los neumococos, estreptococos, estafilococos y Hemophilus influenzae. Algunos tipos específicos de virus pueden también provocar infecciones en estos pacientes.

DIAGNÓSTICO: Cuando se sospecha que un paciente tiene Agammaglobulinemia Ligada al X (XLA), el diagnóstico se establece por varias pruebas. En la XLA todas las inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) se encuentran marcadamente reducidas o ausentes en la sangre. Es difícil establecer los valores exactos de los niveles normales de inmunoglobulinas porque estos varían dependiendo de la edad de los niños. Dado que los bebés normales producen solo pequeñas cantidades de inmunoglobulinas en los primeros meses de vida, es importante recordar que puede ser difícil distinguir a un bebé de pocos meses (menos de 6 meses de edad) con XLA de un bebé normal examinando únicamente los niveles de inmunoglobulina en la sangre.

En algunos casos, se pueden aplicar pruebas para ver en el paciente qué buen efecto tienen las inmunoglobulinas como anticuerpos. Por ejemplo, se puede examinar la sangre del paciente para determinar si ha respondido con anticuerpos específicos a las vacunas usuales de la infancia (por ejemplo, tétanos y/o difteria), o se pudiera inmunizar al niño con estas vacunas muertas y después ser examinado.

El rasgo de laboratorio más característico del XLA es la ausencia de linfocitos B en la sangre. La sangre puede ser examinada en muchos laboratorios para determinar si el paciente tiene linfocitos B. Esta es la prueba más fiable, ya que no está influenciada por la edad, vacunas previas, o el IgG que el bebé recibió de la madre a través de la placenta.

Para terminar, ahora es posible examinar errores o mutaciones en el gen BTK.

HERENCIA: La Agammaglobulinemia ligada al X (XLA) es una enfermedad genética y como tal puede ser heredada o transmitida en una familia. Es heredada como un rasgo recesivo ligado al X. Una explicación completa de cómo los rasgos recesivos ligados al X

son heredados va más allá del alcance de este capítulo (véase capítulo de Herencia). Es importante entender el tipo de herencia para que las familias puedan entender el porqué un niño está afectado, el riesgo de que niños subsecuentes puedan ser afectados, y las implicaciones para otros miembros de la familia.

Ahora que ha sido identificado el gen preciso que causa XLA, es posible examinar a miembros del sexo femenino de la familia (hermanas) del paciente con XLA, y otros parientes del sexo femenino tales como las tías maternas del niño, para determinar si son portadores de la enfermedad. Los portadores del XLA no presentan síntomas, pero tienen una probabilidad del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos (véase capítulo de Herencia). En algunos casos, es también posible determinar si un feto de un portador de sexo femenino nacerá con XLA. Por ahora, estas pruebas genéticas son practicadas por muy pocos laboratorios.

TRATAMIENTO: En el presente, no existe una cura para los pacientes con Agammaglobulinemia Ligada al X (XLA). El gen defectuoso no puede ser reparado o reemplazado, ni se puede inducir la maduración de los linfocitos B precursores en linfocitos B y células plasmáticas.

Sin embargo, a los pacientes con XLA se les pueden dar algunos de los anticuerpos que les hacen falta. Los anticuerpos son suministrados en forma de gammaglobulinas (o inmunoglobulinas) y pueden ser administrados directamente en el torrente sanguíneo de forma “intravenosa” (véase capítulo Terapia Médica Específica).

Las preparaciones de gammaglobulina contienen anticuerpos que sustituyen a los anticuerpos que los pacientes con XLA no pueden producir por ellos mismos. Contienen anticuerpos para una gran variedad de microorganismos. La gammaglobulina es particularmente efectiva en prevenir que las infecciones se extiendan al torrente sanguíneo y a los órganos y tejidos corporales profundos. Las infecciones crónicas o recurrentes de las membranas mucosas, tal como la sinusitis, ocurren en algunos pacientes con XLA aún con el uso de gammaglobulina. En estos pacientes, puede ser necesario obtener muestras de secreciones infectadas tal como el esputo, heces, y en algunas ocasiones el propio tejido infectado. Estas muestras son cultivadas en el laboratorio para poder identificar exactamente que microorganismo es responsable de causar la infección. Los resultados del cultivo dictarán los lineamientos de la terapia, la cual puede incluir antibióticos.

Finalmente los pacientes con XLA no deben recibir vacunas con virus vivos, tales como la de la polio o la de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR por sus siglas en inglés). Aunque es poco común, es posible que las vacunas vivas (especialmente la vacuna oral de polio) en pacientes con agammaglobulinemia puedan transmitir la enfermedad que deben prevenir.

EXPECTATIVAS: La mayoría de pacientes con Agammaglobulinemia Ligada al X (XLA) que reciben gammaglobulina de modo regular podrán vivir una vida relativamente normal. No necesitan ser aislados o limitados en sus actividades. Las infecciones pueden requerir atención extra de vez en cuando, pero los niños con XLA pueden participar en todas las actividades escolares y extracurriculares, y los adultos pueden tener familia y carreras productivas. Se debe no solo esperar de ellos, sino animarlos a tener un estilo de vida plenamente activo.