

# **Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) en el paciente pediátrico**

**Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria**

**Unitat de Pneumologia i Al·lèrgologia Pediàtriques**

**Servei de Radiologia Pediàtrica**

**Unitat d'Endocrinologia Pediàtrica**

**Servei de Farmàcia**

**Servei d'Immunologia**

**Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia**



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Agammaglobulinemia ligada a X en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Septiembre 2019	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	2 de 7

## INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

### AUTOR/ES:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Martín	Nalda	Andrea	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Riviere		Jacques	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Moreno	Galdó	Antonio	Cap d'Unitat	Unitat de Pneumologia i Al·lèrgologia Pediàtriques
Coma	Muñoz	Anna	Facultativa especialista	Servei de Radiologia Pediàtrica
Fernández	Polo	Aurora	Facultativa especialista	Servei de Farmàcia
Hernández	González	Manuel	Cap de Servei	Servei d'Immunologia
Campins	Martin	Magda	Cap de Servei	Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia
Clemente	Leon	Maria	Facultatiu especialista	Unitat d'Endocrinologia Pediàtrica
López	Seguer	Laura	Psicòloga	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Soler	Palacín	Pere	Cap d'Unitat	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

### BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

Este protocolo recoge de manera práctica las indicaciones para un correcto diagnóstico, tratamiento, seguimiento y medidas preventivas a tomar en el paciente en edad pediátrica afecto de una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o enfermedad de Bruton.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Agammaglobulinemia ligada a X en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Septiembre 2019	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	3 de 7

## GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

**Periodicidad prevista de revisión:** cada 3 años o en caso de que aparezcan novedades que obliguen a su revisión y modificación.

### 1. JUSTIFICACIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades muy diversas, complejas y que en la mayoría de las ocasiones afectan a diferentes órganos y sistemas. Es muy importante un correcto diagnóstico, así como un adecuado tratamiento y seguimiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

De todas las IDP, aquellas con un defecto en la producción de anticuerpos constituyen el grupo más numeroso y es en este grupo en el que se encuentra la agammaglobulinemia ligada a X (enfermedad de Bruton) y de la cual se hablará en el presente protocolo.

No todas las IDP disponen de un tratamiento curativo (ej: trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), terapia génica) y se consideran enfermedades crónicas (como es el caso de la enfermedad de Bruton en la que la indicación de TPH es excepcional) requiriendo controles médicos y exploraciones complementarias frecuentes para detectar y resolver las complicaciones que puedan aparecer para disminuir así la morbimortalidad.

### 2. OBJETIVO

Protocolización de las pruebas diagnósticas, profilaxis, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos con una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. La [infografía](#) correspondiente ofrece información de la enfermedad a paciente y familiares.

### 3. AMBITO DE ACTUACIÓN

Pacientes pediátricos (< 18 años) afectados de una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X controlados en nuestro centro.

Posteriormente, los pacientes serán transferidos a la Unidad de Inmunología de adultos según el correspondiente protocolo ([ver aquí](#)).



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Agammaglobulinemia ligada a X en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Septiembre 2019	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	4 de 7

## 4. ACTIVIDADES, CONTENIDO DEL PROTOCOLO

### 4.1. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE BRUTON

Se basa en los criterios diagnósticos de la *European Society for Immunodeficiencies (ESID)* ([enlace](#)) y las pruebas determinantes para su diagnóstico son las concentraciones de inmunoglobulinas y de los linfocitos B, además de la confirmación genética (gen Btk y ligado al cromosoma X).

Estos son los criterios diagnósticos utilizados en el registro de la ESID:

#### SE DEBEN CUMPLIR LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- Menos del 2% de células B (CD19+ y CD20+), preferiblemente en dos determinaciones separadas
- Número normal de células T (CD3+, CD4+ y CD8+)

#### Y ADEMÁS:

- Valores de IgG por debajo de 200mg/dL en menores de 12 meses o 500 mg/dL en mayores de 12 meses **O** valores normales de IgG con valores de IgA e IgM por debajo de 2DE.

#### Y ADEMÁS:

- Inicio de infecciones recurrentes antes de los 5 años de edad **O** historia familiar de agammaglobulinemia por parte materna

### 4.2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BRUTON

El tratamiento habitual de esta enfermedad es la sustitución con gammaglobulina intravenosa o subcutánea de manera periódica para alcanzar concentraciones plasmáticas valle de IgG > 800 mg/dL (e incluso mayores si hay bronquiectasias) pero individualizando según el paciente y el tipo de infecciones que presente.

La profilaxis antibiótica (ej: trimetoprim-sulfametoxazol...) puede tener su indicación en ciertos pacientes que siguen presentando infecciones a pesar del tratamiento sustitutivo con gammaglobulina y hay diferentes trabajos que la apoyan.

Según las complicaciones que se desarrollen durante el seguimiento (bronquiectasias, bacteriemia por *Campylobacter* spp, encefalitis por enterovirus...) se deben asociar diferentes tratamientos dirigidos específicamente a estas manifestaciones (antibióticos nebulizados...).

Existen descripciones puntuales de pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X tratados mediante TPH, sin que éste sea una opción terapéutica habitual en estos pacientes.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Agammaglobulinemia ligada a X en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Septiembre 2019	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	5 de 7

#### 4.3. SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BRUTON

Es una inmunodeficiencia que puede afectar a muchos órganos y sistemas y por lo tanto asociar múltiples manifestaciones clínicas. Por ello requiere control conjunto por múltiples especialistas, así como apoyo psicológico.

En la **tabla 1** se propone un esquema de las visitas y pruebas a realizar en el seguimiento de los pacientes que se encuentran “asintomáticos” y sin graves complicaciones.

**Tabla 1. Seguimiento del paciente pediátrico “asintomático” con enfermedad de Bruton**

<b>RESPIRATORIO</b>	<b>Control clínico</b> Cada 6 meses	<b>Espirometría (&gt; 4 años)</b> Cada 6 meses	<b>Pletismografía con DLCO (&gt; 8 años)</b> Anual	<b>TC torácica</b> Cada 5 años si asintomático/ cada 2 años o antes si TC previa patológica
<b>INMUNOLÓGICO</b>	<b>Control clínico<sup>(**)</sup> + peso y talla<sup>(***)</sup></b> Cada 3-6 meses	<b>Concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas</b> Cada 6 meses si valores de IgG valle > 800 mg/dL		

(\*) Las pruebas se adaptarán ante la aparición de una sintomatología concreta, agilizándose la realización de las mismas cuando sea necesario y con el objetivo claro de demostrar la causa exacta de la misma.

(\*\*) Se realizarán visitas periódicas de seguimiento y apoyo psicológico coincidiendo con los controles médicos.

(\*\*) Se remitirá al paciente a endocrinología pediátrica si:

- Se detecta estancamiento de peso y talla o percentiles muy disminuidos.

- A todos los pacientes “asintomáticos” a los 9 años en el caso de las niñas y a los 10 años en el caso de los niños para evaluar la posibilidad de retraso puberal.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Agammaglobulinemia ligada a X en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Septiembre 2019	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	6 de 7

**4.4. VACUNACIÓN EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BRUTON** *(se recomienda administrarlas coincidiendo con el valle de inmunoglobulinas y antes de la siguiente infusión)*

<b>Vacunas recomendadas</b>	<b>Vacunas contraindicadas</b>	<b>Comentarios</b>
Neumocócica (pauta secuencial: 13v + 23v) Meningocócica ACWY conjugada Meningocócica B Gripe Hib	VPO Tifoidea oral BCG Fiebre amarilla Gripe atenuada Rotavirus TV VVZ	Se administrará el resto de vacunas inactivadas según calendario vacunal vigente (efectividad vacunal incierta si sólo depende de respuesta humoral, por lo tanto, vacunas de polisacáridos capsulares no conjugadas no resultarían efectivas)

#### 4.5 CONSEJO GENÉTICO

Durante el seguimiento se remitirá a los padres del paciente (en el caso de madres portadoras) a la unidad de consejo genético para poder establecer el consejo adecuado para futuras gestaciones.

#### 5. PROTOCOLOS RELACIONADOS

- Protocolo de transición del paciente pediátrico con una IDP desde pediatría a la unidad de adultos ( <a href="#">disponible aquí</a> )
- Vacunación en IDP ( <a href="#">disponible aquí</a> )



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Agammaglobulinemia ligada a X en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Septiembre 2019	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	7 de 7

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. Clin Immunol. 2017 Oct;183:54-62.
2. Vivian P, Hernandez-Trujillo, MD. Agammaglobulinemia. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (last updated: Dec 12, 2018.).
3. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE. Enteroviruses in X-Linked Agammaglobulinemia: Update on Epidemiology and Therapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:1059-1065.
4. Plebani A et al. Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP.. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. Clin Immunol. 2002;104:221-30.
5. Smith CIE, Berglöf A. X-Linked Agammaglobulinemia. 2001 Apr 5. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews®.
6. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. Clin Infect Dis. 2014;59:1462-70.
7. Agencia de Salut Pública de Catalunya. Manual de vacunacions de Catalunya. (1ª ed). Barcelona, maig 2018.