

Protocolo

Seguimiento de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) en el paciente pediátrico

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Unidad de Neumología y Alergología Pediátricas. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Clínica Pediátrica. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico

Versión 2 | Fecha febrero 2025

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.

Se han subrayado en amarillo los cambios incorporados a este protocolo respecto a versiones previas.

1. Justificación

Los errores congénitos de la inmunidad (ECI) 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 los ECI, 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.

Los síntomas de esta agammaglobulinemia son principalmente la presencia de infecciones respiratorias recurrentes de vía aérea superior e inferior sobre todo por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* con la posibilidad del desarrollo de lesiones secundarias en forma de bronquiectasias. Además, la afectación pulmonar puede ocurrir aunque la enfermedad este estable y el paciente recibiendo tratamiento adecuado. Esta afectación silente produce una afectación crónica y progresiva pulmonar a menudo irreversible. Otras infecciones frecuentes son las que se producen a nivel gastrointestinal sobre todo por *Giardia* spp y *Campylobacter* spp; y de manera más excepcional pero muy característica es la encefalitis crónica por enterovirus. Hay que considerar también la posible aparición de fenómenos autoinmunes e inflamatorios sobre todo a nivel intestinal en forma de enteritis.

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

Protocolo	Versión
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) en el paciente pediátrico	2

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. Profesionales implicados

Profesionales que atiendan a pacientes afectados de una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

4. Población diana

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

Posteriormente, y a partir de los 18 años, los pacientes serán transferidos a la Unidad de Inmunología de adultos según el correspondiente protocolo de transición ([ver aquí](#)).

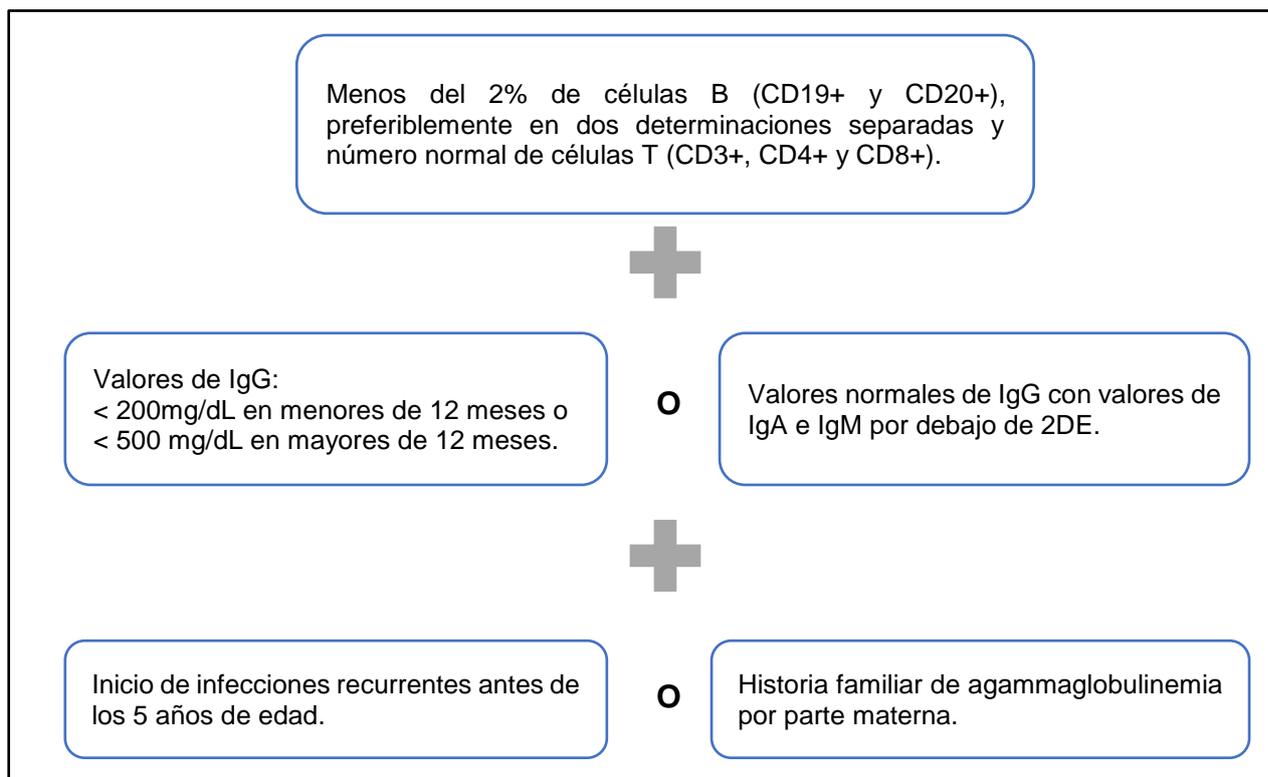
5. Descripción del protocolo

5.1. Diagnóstico de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Se basa en los [criterios diagnósticos](#) de la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) y las pruebas determinantes para su diagnóstico son las concentraciones de inmunoglobulinas y los valores de linfocitos B, además de la confirmación genética (gen *BTK* situado en el cromosoma X). También es posible determinar la expresión de la proteína BTK por citometría de flujo o Western Blot pero disponible solo en laboratorios de alta complejidad. De todos modos, hay que tener en cuenta que puede existir algún caso de enfermedad de Bruton con expresión normal de BTK.

Protocolo	Versión
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) en el paciente pediátrico	2

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



5.2. Tratamiento de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

El tratamiento habitual de esta enfermedad es la sustitución con gammaglobulina intravenosa o subcutánea de manera periódica en el momento del diagnóstico para alcanzar concentraciones plasmáticas valle de IgG > 800-1000 mg/dL (mantener valores de IgG > 1000 mg/dL si hay bronquiectasias o colitis). En el caso de que el paciente se haya diagnosticado de manera precoz al nacimiento (por historia familiar o cribado neonatal), el inicio de gammaglobulina sustitutiva se indica a los 2 meses de vida.

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

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

En cuanto al tratamiento curativo con un TPH, son escasos los casos descritos de pacientes con enfermedad de Bruton sometidos a TPH y se reserva para casos con manifestaciones muy graves realizándose en centros de referencia y tras valoración multidisciplinar e individualizada.

5.3. Seguimiento de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Este ECI puede afectar a muchos órganos y sistemas y por lo tanto asociar múltiples manifestaciones clínicas. Además de la susceptibilidad a infecciones se describe por ejemplo la posibilidad de presentar colitis y afectación hepática. Esta última complicación es poco frecuente y es en forma hiperplasia nodular regenerativa. Su aparición se describe en algunos pacientes durante la evolución de la enfermedad con una media de aparición a los 20 años de edad y conlleva un aumento de la morbi-mortalidad. Por ello, se requiere

Protocolo	Versión
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) en el paciente pediátrico	2

el control conjunto por múltiples especialistas y se recomienda también el apoyo psicológico al paciente y su familia.

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 complicaciones graves.

Tabla 1. Seguimiento del paciente pediátrico asintomático con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

RESPIRATORIO	Control clínico Cada 6 meses	Espirometría (> 4 años) Cada 6 meses	Pletismografía con DLCO (> 8 años) Anual	TC torácica Cada 5 años si asintomático / cada 2 años o antes si TC previa patológica
INMUNOLÓGICO	Control clínico² + peso y talla³ Cada 3-6 meses	Concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas Cada 6 meses si valores de IgG valle > 800-1000 mg/dL		
DIGESTIVO	Control clínico Cada 6 meses	Proteína C reactiva y VSG Cada 12 meses en paciente asintomático	Calprotectina en heces Cada 12 meses en paciente asintomático o el momento de inicio de clínica digestiva	Endoscopia digestiva- enteroresonancia Si existe sospecha de colitis (por los síntomas o pruebas no invasivas realizadas)
HEPÁTICO	Control clínico Cada 6 meses (evaluando hepato-esplenomegalia)	AST, ALT, FA, GGT, Bilirrubina (si parámetros alterados o plaquetopenia, añadir INR) Cada 6 meses junto con los controles de inmunoglobulinas	Ecografía abdominal con doppler hepático y elastografía hepática En el momento del diagnóstico y si resultado normal, valorar repetirla cada 2-3 años.	

¹Las 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.

²Se realizarán visitas periódicas de seguimiento y apoyo psicológico coincidiendo con los controles médicos.

³Se 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.

Protocolo	Versión
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) en el paciente pediátrico	2

5.4. Vacunación en los pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

El momento óptimo de la administración de las vacunas en estos pacientes (tabla 2) no está claramente definido y no existe ninguna recomendación específica al respecto. Por lo tanto, y en cuanto a las vacunas inactivadas, éstas se pueden administrar de forma simultánea (en lugares diferentes) a la administración de las inmunoglobulinas (intravenosas o subcutáneas) o en cualquier momento antes o después de recibir estas inmunoglobulinas produciéndose así una mínima afectación en el desarrollo de la respuesta protectora.

Tabla 2. Vacunas recomendadas y contraindicadas en pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Vacunas recomendadas	Vacunas contraindicadas	Comentarios
Neumocócica (pauta secuencial: 15v + 23v) Meningocócica ACWY conjugada Meningocócica B Gripe Hib SARS-CoV2	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).

5.5. 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. También es muy importante poder hacer una buena historia familiar para poder detectar otros posibles pacientes así como mujeres portadoras.

6. Documentos relacionados (protocolos, procedimientos y otros documentos con los que se vincula)

Título documento	Código
Plan de transición del paciente con una inmunodeficiencia primaria desde pediatría a la unidad de adultos	
Guía de vacunación de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias	
Infografía Enfermedad de Bruton	

Protocolo	Versión
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) en el paciente pediátrico	2

7. Referencias

- Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. *Clin Immunol.* 2017;183:54-62. doi:10.1016/j.clim.2017.07.008
- Hernandez-Trujillo VP, Puck JM, TePas E. Agammaglobulinemia [Internet]. UpToDate Inc (last updated: Jun 2024).
- 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(6):1059-1065. doi:10.1016/j.jaip.2015.12.015
- Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 2002;104(3):221-230. doi:10.1006/clim.2002.5241
- Smith CIE, Berglöf A. X-Linked Agammaglobulinemia. 2001 Apr 5 [Updated 2024 Jun 27]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453/>
- Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2014;59(10):1462-1470. doi:10.1093/cid/ciu646
- Agencia de Salut Pública de Catalunya. Manual de vacunacions de Catalunya. (1ª ed). Barcelona, maig 2018.
- Khan F et al. Crohn's-like Enteritis in X-Linked Agammaglobulinemia: A Case Series and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(9):3466-3478.
- Hernandez-Trujillo VP, Puck JM, TePas E. Agammaglobulinemia [Internet]. UpToDate Inc (last updated: Jun 2024).
- Rezaei N, Mohammadinejad P, Zeinoddini A, Abolhassani H. Gastrointestinal manifestations in primary immunodeficiency [Internet]. UpToDate Inc (last updated: May 2024).
- Barmettler S et al. Gastrointestinal Manifestations in X-linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2017;37(3):287-294.
- Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1050-1063.
- Nishimura A et al. An International Survey of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for X-Linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2023 Nov;43(8):1827-1839.
- Centers of Disease Control and Prevention. Timing and Spacing of Immunobiologics General Best Practice Guidelines for Immunization. 2024. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>. Accessed 2/10/2024.
- Nunes-Santos CJ et al. Nodular regenerative hyperplasia in X-linked agammaglobulinemia: An underestimated and severe complication. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jan;149(1):400-409.

Trazabilidad

Elaborado	Revisado	Validado
Nombre/cargo: Andrea Martín Nalda Servicio/comisión: UPIIP Dirección de referencia: Asistencial. HI	Nombre/cargo: Jacques G. Rivière, Pere Soler Palacín Servicio/comisión: UPIIP Dirección de referencia: Asistencial. HI	Nombre/cargo: Pere Soler Palacín Servicio/comisión: UPIIP Dirección de referencia: Asistencial. HI
Fecha: Noviembre 2024	Fecha: Diciembre 2024	Fecha: Febrero 2025

Protocolo	Versión
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) en el paciente pediátrico	2

No se garantiza la validez de este documento una vez impreso. La versión vigente está disponible en formato electrónico en el servidor.

Histórico de actualizaciones

Frecuencia de actualización programada cada 3 años		Próxima actualización 2028	
Versión	Motivo de la actualización	Responsable de aprobación de la versión	Fecha de cierre de la versión
1	Protocolo de nueva creación	Pere Soler Palacin	2019
2	Actualización sobre el seguimiento de la afectación digestiva	Pere Soler Palacin	2025