South American Publishing

SAP Multidisciplinary Open. 2026; 4:184
doi: 10.62486/mo2026184

CASE REPORT

X-linked agammaglobulinemia, a case report

Agammaglobulinemia asociada al cromosoma X, reporte de un caso

Maikro Osvaldo Chávez Moya[1], Avimael Hernández Rodríguez[1], Vicente José Hernández Moreno[2], Leodanis Hernández Cabrera[1]

[1]Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Facultad de Medicina. Santa Clara, Cuba.
[2]Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Facultad de Medicina, Departamento de Inmunología. Santa Clara, Cuba.

Cite as
Chávez Moya MO, Hernández Rodríguez A, Hernández Moreno VJ, Hernández Cabrera L. X-linked agammaglobulinemia, a case report. SAP Multidisciplinary Open. 2026; 4:184. https://doi.org/10.62486/mo2026184

Publication History
Submitted: 14-01-2026
Revised: 18-03-2026
Accepted: 06-05-2026
Published: 07-05-2026

Corresponding Author
Maikro Osvaldo Chávez Moya

ABSTRACT

Introduction: X-linked agammaglobulinemia is a primary immunodeficiency caused by mutations in the Bruton tyrosine kinase gene, predominantly affecting males. It is characterized by the absence of B lymphocytes and extremely low levels of serum immunoglobulins. This leads to vulnerability to recurrent bacterial infections starting at six months of age, following the loss of maternal antibodies.
Case Presentation: a fourteen-month-old infant presented with fever, respiratory distress, and a history of otitis, pneumonia, and gastroenteritis since seven months of age. Physical examination revealed the absence of tonsillar tissue and palpable lymph nodes. Studies confirmed nearly undetectable immunoglobulins (IgG: 45 mg/dL, IgA: < 5 mg/dL, IgM: < 5 mg/dL, IgE: Indetectable) and a virtual absence of B lymphocytes. Genetic sequencing detected a mutation in the Bruton tyrosine kinase gene. The patient began lifelong immunoglobulin replacement therapy.
Conclusions: early diagnosis through medical history and physical examination is crucial to avoid serious complications. Although treatment improves quality of life, the risk of chronic lung damage persists.

Keywords: Primary Immunodeficiency; Recurrent Infections; X-linked.

RESUMEN

Introducción: la agammaglobulinemia asociada al cromosoma X es una inmunodeficiencia primaria causada por mutaciones en el gen de la tirosina quinasa de Bruton, que afecta predominantemente a varones. Se caracteriza por la ausencia de linfocitos B y niveles extremadamente bajos de inmunoglobulinas séricas. Esto provoca una vulnerabilidad a infecciones bacterianas recurrentes a partir de los seis meses de edad, tras la pérdida de anticuerpos maternos.
Presentación del caso: un lactante de catorce meses presentó fiebre, dificultad respiratoria y antecedentes de otitis, neumonía y gastroenteritis desde los siete meses. El examen físico reveló ausencia de tejido amigdalino y ganglios linfáticos palpables. Los estudios confirmaron inmunoglobulinas casi indetectables (IgG: 45 mg/dL, IgA: < 5 mg/dL, IgM: < 5 mg/dL, IgE: Indetectable) y ausencia virtual de linfocitos B. La secuenciación genética detectó una mutación en el gen de la tirosina quinasa de Bruton. El paciente inició terapia de reemplazo con inmunoglobulina de por vida.
Conclusiones: el diagnóstico temprano mediante la historia clínica y el examen físico es crucial para evitar complicaciones graves. Aunque el tratamiento mejora la calidad de vida, persiste el riesgo de daño pulmonar crónico.

Palabras clave: Agammaglobulinemia, Cromosoma X; Infecciones Recurrentes; Inmunodeficiencia Primaria.

© 2026; The Authors. This Open access article is distributed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCCIÓN

La agammaglobulinemia asociada al cromosoma X, también conocida como agammaglobulinemia de Bruton o simplemente XLA por sus siglas en inglés (X-linked agammaglobulinemia), representa una de las inmunodeficiencias primarias más emblemáticas y mejor caracterizadas en la historia de la inmunología clínica. Descrita por primera vez hace más de siete décadas por el pediatra estadounidense Ogden Bruton en 1952, esta enfermedad constituye el prototipo de las deficiencias puras de linfocitos B y ha servido como modelo fundamental para comprender los mecanismos moleculares del desarrollo y maduración de estas células esenciales del sistema inmunitario adaptativo.[1,2]

La XLA, es una inmunodeficiencia primaria (IDP) rara, caracterizada por un bloqueo en la diferenciación de los linfocitos B pre-B a B maduros, lo que conlleva a una ausencia virtual de anticuerpos y células B periféricas. Su baja frecuencia, estimada globalmente entre 1:200,000 y 1:500,000 nacidos vivos varones, confiere un valor singular a este reporte de caso. La presentación de casos clínicos detallados es fundamental para sensibilizar al personal médico de primera línea (pediatras y médicos de familia), dado que el retraso en el diagnóstico —frecuentemente secundario a un bajo índice de sospecha— deriva en un daño orgánico irreversible, especialmente bronquiectasias por infecciones recurrentes.[3]

Registros Norteamericano (USIDNET) y Europeo (ESID) muestran que en estas regiones, las deficiencias de anticuerpos representan más del 50 % de los diagnósticos de IDP, siendo la XLA una de las formas más emblemáticas de agammaglobulinemia, con una distribución global consistente que refuerza la necesidad de implementar cribados (screening) tempranos en pacientes varones con historia familiar sugerente o infecciones recurrentes desde la caída de los anticuerpos maternos (después de los 6 meses de edad).[4,5]

El Registro Latinoamericano (LASID) muestra los datos del registro de la Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID), subrayan que, aunque existe un subregistro importante en nuestra región, las deficiencias predominantemente de anticuerpos siguen encabezando las notificaciones. La colaboración a través de LASID es vital para estandarizar los criterios diagnósticos y mejorar la sobrevida en pacientes latinoamericanos, donde el acceso a terapias de reemplazo de inmunoglobulinas ha sido históricamente un desafío logístico.[6]

En Cuba, el abordaje de estas entidades se ha sistematizado a través del Registro Nacional de Inmunodeficiencias Primarias, coordinado por el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). Tal como reportan Macías et al.[7] en sus estudios sobre la epidemiología de las IDP en el país, las deficiencias predominantemente de anticuerpos representan el subgrupo diagnóstico más frecuente. Estos estudios han permitido centralizar la vigilancia epidemiológica y mejorar el acceso al diagnóstico inmunológico y molecular, a pesar de las limitaciones tecnológicas globales.

En nuestra provincia de Villa Clara, la atención a pacientes con sospecha de IDP se rige por los protocolos nacionales establecidos. La institución de referencia, el Hospital Pediátrico Universitario Clínico Quirírgico “José Luis Miranda García”, trabaja en red con el IHI para asegurar la continuidad asistencial. La vigilancia epidemiológica local se enfoca en la identificación precoz mediante la historia clínica y los signos de alarma (infecciones recurrentes, ausencia de amígdalas, antecedentes familiares), garantizando que todo caso sospechoso sea derivado oportunamente a las instancias de tercer nivel para el diagnóstico confirmatorio y la instauración del tratamiento de reemplazo (IGIV o IGSC), que es la piedra angular para mejorar la calidad de vida de estos pacientes en nuestro sistema de salud.[7]

Este artículo tiene como objetivo describir una presentación de un caso de la Agammaglobulinemia asociada al cromosoma X, analizando los aspectos clínicos y terapéuticos.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 14 meses de edad que es recibido en el Cuerpo de Guardia de Pediatría por presentar un cuadro respiratorio agudo caracterizado por fiebre de 39,5 °C de dos días de evolución, tos productiva severa, letargo y signos de dificultad respiratoria.

Examen Físico

- Signos vitales: Temperatura 39,5 °C, Frecuencia Cardíaca 160 lpm, Frecuencia Respiratoria 45 rpm, Saturación de Oxígeno (SpO2) 88 % al aire ambiente.
- Aspecto general: Paciente pediátrico agudamente enfermo, letárgico, con evidentes signos de dificultad respiratoria (aleteo nasal y tiraje subcostal).
- Cabeza y Cuello: A la otoscopía se observan membranas timpánicas opacas y abombadas bilateralmente. Llama la atención la ausencia de tejido amigdalino (amígdalas palatinas hipoplásicas/invisibles). No se palpan ganglios linfáticos cervicales, submandibulares ni axilares, hallazgo inusual ante un cuadro infeccioso agudo y severo.
- Tórax y Pulmones: A la auscultación se constatan crepitantes basales derechos y disminución del murmullo vesicular en el tercio inferior del hemitórax derecho.
- Abdomen: Blando, depresible, sin hepatoesplenomegalia.

Antecedentes Patológicos Personales (APP)

Perinatales (0 meses): Embarazo normoevolutivo. Nacido a término (39 semanas) por parto vaginal espontáneo. Peso al nacer: 3 200 g. Nutricionales y de desarrollo (0-6 meses): Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses. Niño aparentemente sano en esta etapa. Inmunizaciones (2-6 meses): Esquema de vacunación al día. Incluye vacunas vivas atenuadas como la del rotavirus. Aunque no presentó complicaciones graves sistémicas, se reportó un cuadro de diarrea prolongada tras la segunda dosis.

Infecciosos (7-14 meses): Coincidiendo con el destete, inicia con un patrón de infecciones recurrentes:

- 7, 8 y 12 meses: Tres episodios de otitis media aguda. Tratados ambulatoriamente con Amoxicilina-ácido clavulánico (40 mg/kg/día por 10 días).
- 9 meses: Un episodio de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) que requirió hospitalización. Recibió terapia antimicrobiana intravenosa con Ceftriaxona (50 mg/kg/día) por 7 días, con evolución favorable.
- 10 y 13 meses: Dos episodios de gastroenteritis aguda prolongada. En el segundo episodio se aisló Giardia lamblia, tratado con Metronidazol (15 mg/kg/día por 5 días).

Antecedentes Patológicos Familiares (APF): No hay antecedentes de consanguinidad. Se destaca una historia clínica sugestiva: un tío materno (hermano de la madre) falleció a los 2 años de edad a causa de una sepsis de origen pulmonar.

Dada la historia familiar de muerte temprana en un varón por causas infecciosas y los APP del paciente, el caso fue evaluado previamente por el servicio de Genética Clínica. El levantamiento del árbol genealógico apuntó a un patrón de herencia ligado al cromosoma X, justificando la posterior sospecha de una inmunodeficiencia primaria y guiando la ruta diagnóstica.

Exámenes Complementarios (Orden Cronológico)

1. Radiografía de tórax (al ingreso): Evidencia de consolidación lobar en el lóbulo inferior derecho, compatible con neumonía aguda.
2. Hemograma completo: Leucocitos totales: 14 500 /µL (Valor de referencia: 6 000 – 15 000 /µL)
    - Neutrófilos: 75 % | 10,875 /µL (Valor de referencia: 25 – 60 % | 1,500 - 8,500 /µL)
    - Linfocitos: 20 % | 2 900 /µL (Valor de referencia: 35 – 65 % | 3 000 – 9 500 /µL)
    - Monocitos: 3 % | 435 /µL (Valor de referencia: 2 – 8 % | 200 – 1 000 /µL)
    - Eosinófilos: 2 % | 290 /µL (Valor de referencia: 1 – 5 % | 50 - 700 /µL)
    - Basófilos: 0 % | 0 /µL (Valor de referencia: 0 - 1 % | 0 - 150 /µL)
    - Hemoglobina: 11,5 g/dL (Valor de referencia: 11,0 – 14,0 g/dL)
    - Plaquetas: 250 000 /µL (Valor de referencia: 150 000 – 400 000 /µL)
3. Hemocultivo (extraído al ingreso): Positivo a las 48 horas para Streptococcus pneumoniae.
4. Niveles de Inmunoglobulinas Séricas (indicados por sospecha de inmunodeficiencia):
    - IgG: 45 mg/dL (Valor de referencia: 400 – 1200 mg/dL) – Profundamente disminuida.
    - IgA: < 5 mg/dL (Valor de referencia: 30 - 100 mg/dL) – Indetectable.
    - IgM: < 5 mg/dL (Valor de referencia: 40 - 140 mg/dL) – Indetectable.
    - IgE: Indetectable (Valor de referencia: < 60 UI/mL).

1. Citometría de Flujo - Subpoblaciones Linfocitarias: Estudio realizado previa coordinación en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) en La Habana.
    - Linfocitos T totales (Gating: CD3+/CD45+): 83 % | 2 407 cels/µL (Valor de ref: 55-80 % | 1 500-4 000 cels/µL).
    - Linfocitos T cooperadores (Gating: CD3+/CD4+/CD45+): 52 % | 1 508 cels/µL (Valor de ref: 30-55 % | 1 000-2 500 cels/µL).
    - Linfocitos T citotóxicos (Gating: CD3+/CD8+/CD45+): 28 % | 812 cels/µL (Valor de ref: 15-35 % | 500-1 500 cels/µL).
    - Células NK (Gating: CD3-/CD16+CD56+/CD45+): 16 % | 464 cels/µL (Valor de ref: 5-15 % | 150-700 cels/µL).
    - Linfocitos B (Gating: CD3-/CD19+/CD20+/CD45+): 0,05 % | 1,45 cels/µL (Valor de ref: 10-25 % | 300-1 000 cels/µL) – Prácticamente ausentes.

Secuenciación Genética

La muestra de ADN fue enviada y procesada en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana. Se utilizó un panel de inmunodeficiencias primarias por Secuenciación de Nueva Generación (NGS), confirmándose una mutación patogénica en el gen BTK (Tirosina Quinasa de Bruton), localizado en el cromosoma X (Xq21,3-q22). El estudio familiar confirmó a la madre como portadora heterocigota, estableciendo el diagnóstico definitivo de Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (Enfermedad de Bruton).

Evolución y Tratamiento

Se inició antibioterapia empírica intravenosa con Cefotaxima (bulbo de 1g/4ml), a una dosis de 150 mg/kg/día, fraccionada cada 8 horas. El tratamiento empírico fue avalado posteriormente por los resultados del antibiograma del hemocultivo, el cual reportó:

- Sensible a: Cefotaxima (CIM <0,5 µg/mL), Ceftriaxona, Penicilina, Vancomicina.
- Resistente a: Eritromicina, Trimpetoprima-Sulfametoxazol.

De manera conjunta, se administró Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV) a dosis de 600 mg/kg. Para el manejo crónico y ambulatorio se indicó:

- Terapia de Reemplazo: IGIV mensual o Inmunoglobulina Subcutánea (IGSC) semanal, con el objetivo de mantener niveles valle de IgG por encima de 500-800 mg/dL y prevenir infecciones graves.
- Precauciones: Prohibición estricta de vacunas vivas atenuadas (ej. Poliomielitis oral, rotavirus, triple vírica, fiebre amarilla).
- Monitoreo: Evaluación pulmonar periódica (pruebas de función pulmonar y TAC de tórax) para vigilar el desarrollo de bronquiectasias.
- Asesoramiento Genético: Proporcionado a la madre y la familia extendida (tías, hermanas) para la detección de otras posibles portadoras y planificación familiar.

El paciente respondió favorablemente. Su fiebre cedió al tercer día y su requerimiento de oxígeno disminuyó progresivamente. Fue dado de alta al séptimo día y, a los 6 meses de seguimiento en consulta especializada, ha mantenido niveles adecuados de IgG sérica sin nuevas hospitalizaciones.

DISCUSIÓN

Este caso clínico ilustra de manera paradigmática la presentación de la Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), subrayando la importancia de los signos de alarma para la detección temprana de las deficiencias predominantes de anticuerpos. La historia del lactante —con tres episodios de otitis media, una neumonía grave que requirió antibióticos intravenosos y gastroenteritis recurrente— coincide plenamente con los criterios de sospecha clínica establecidos por organizaciones como la Fundación Jeffrey Modell. La necesidad de hospitalización y el uso de terapia antimicrobiana parenteral son indicadores críticos que deben orientar al médico hacia una evaluación inmunológica profunda.[8,9]

En el proceso diagnóstico, es fundamental reconocer que la citometría de flujo y la secuenciación genética no suelen ser herramientas de acceso inmediato en la práctica clínica inicial. Mientras se aguardaban estos resultados, el razonamiento clínico debió considerar diversos diagnósticos diferenciales. La Hipogammaglobulinemia Transitoria de la Infancia (THI) es una entidad frecuente en este grupo de edad; sin embargo, a diferencia de la XLA, los niños con THI suelen presentar linfocitos B circulantes y niveles de inmunoglobulinas que tienden a normalizarse entre los 2 y 4 años de vida.[10]

Otro diagnóstico probable es la Inmunodeficiencia Variable Común (CVID), aunque esta suele manifestarse en etapas más tardías (generalmente después de los 4 años o en la adultez) y se asocia frecuentemente con tejido linfoide normal o aumentado (linfadenopatías o esplenomegalia), lo que contrasta con la hipoplasia linfoide observada en este paciente. Asimismo, se debieron considerar síndromes de Hiper-IgM, los cuales se caracterizan por una marcada reducción de IgG e IgA pero con niveles de IgM normales o elevados, lo cual fue descartado ante la pan-hipogammaglobulinemia del caso.[8]

La anamnesis del paciente sigue el patrón temporal característico de XLA. El período de salud durante los primeros 6 meses de vida refleja la protección conferida por las inmunoglobulinas maternas transferidas transplacentalmente, particularmente IgG. El inicio de infecciones bacterianas recurrentes a los 7 meses, coincidiendo con el destete y la degradación de los anticuerpos maternos, es altamente sugestivo de una deficiencia humoral primaria. Los pacientes con XLA típicamente desarrollan síntomas entre los 6 y 12 meses de edad, aunque aproximadamente el 60 % son diagnosticados cuando presentan una infección grave que amenaza la vida.[11]

El patrón de infecciones es paradigmático de XLA: tres episodios de otitis media aguda (la manifestación más común antes del diagnóstico), neumonía que requirió hospitalización, y gastroenteritis prolongada con aislamiento de Giardia lamblia. La otitis media recurrente se reporta en el 88 % de los pacientes con XLA en el registro USIDNET, mientras que las infecciones respiratorias son las más comúnmente documentadas. La susceptibilidad a Giardia lamblia es característica de todas las deficiencias de anticuerpos, pudiendo causar diarrea crónica, pérdida de peso y enteropatía perdedora de proteínas.[12]

El examen físico reveló dos hallazgos cruciales que deberían haber alertado inmediatamente sobre una inmunodeficiencia primaria: la hipoplasia linfoide marcada (amígdalas palatinas hipoplásicas/invisibles) y la ausencia de ganglios linfáticos palpables a pesar de una infección activa. Estos hallazgos contrastan dramáticamente con lo esperado en un niño con infección aguda, donde normalmente se observaría linfadenopatía reactiva. La ausencia de tejido linfoide es una característica distintiva de XLA que la diferencia de otras inmunodeficiencias como la inmunodeficiencia variable común (CVID), donde el tejido linfoide es de tamaño normal o aumentado.[9]

Este hallazgo físico debería facilitar el reconocimiento temprano del trastorno y es suficientemente específico para justificar estudios inmunológicos inmediatos.[13,14]

Los estudios de laboratorio confirmaron los criterios diagnósticos de XLA:

1. Hipogammaglobulinemia profunda: IgG de 45 mg/dL (normal 400-1200 mg/dL), con IgA e IgM indetectables (200 mg/dL. La atención particular a la IgM es crítica: aunque la disminución de IgG e IgA puede verse en niños con retraso constitucional en la producción de inmunoglobulinas, la IgM baja combinada con IgA e IgG reducidas es casi siempre indicativa de inmunodeficiencia.[15]
2. Ausencia virtual de linfocitos B: 0,1 % de células CD19+ (normal 10-20 %). Este hallazgo es patognomónico de XLA y refleja el bloqueo en la diferenciación de células pro-B a pre-B causado por la mutación en BTK.[16]
3. Inmunidad celular preservada: Los linfocitos T (CD3+, CD4+, CD8+) y células NK fueron normales, confirmando que se trata de una deficiencia pura de linfocitos B.[17]

El antecedente de un tío materno fallecido a los 2 años por sepsis de origen pulmonar es altamente sugestivo de XLA en la

familia. Dado el patrón de herencia recesiva ligada al X, las hermanas de varones afectados tienen un 50 % de probabilidad de ser portadoras, y los hijos varones de portadoras tienen un 50 % de probabilidad de estar afectados. En el 80-85 % de los casos, la madre es portadora de la mutación, mientras que el 15-20 % corresponde a mutaciones de novo. La confirmación de que la madre de Mateo es portadora heterocigota tiene implicaciones importantes para el asesoramiento genético familiar y futuros embarazos.[18]

La presentación actual con neumonía lobar por Streptococcus pneumoniae es típica de XLA. Las bacterias encapsuladas, particularmente S. pneumoniae y Haemophilus influenzae, son los patógenos más comúnmente implicados antes del diagnóstico y pueden continuar causando sinusitis y otitis incluso después del inicio de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas. El hemocultivo positivo para S. pneumoniae confirma una infección bacteriémica grave, que representa una de las complicaciones potencialmente mortales que llevan al diagnóstico en aproximadamente el 60 % de los casos.[19]

Un aspecto preocupante del caso es que el paciente recibió vacunas vivas atenuadas (rotavirus) según el esquema de vacunación, presentando diarrea prolongada tras la segunda dosis. Aunque no se reportaron complicaciones graves, esto representa un riesgo significativo. Los pacientes con XLA son susceptibles a infecciones persistentes por virus vivos vacunales; históricamente, el 5-10 % desarrollaban poliomielitis paralítica asociada a la vacuna oral con virus vivos atenuados antes de la disponibilidad de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas. La diarrea prolongada post-vacunal podría haber sido una manifestación de infección por rotavirus vacunal. Este hallazgo retrospectivo subraya la importancia del diagnóstico temprano, idealmente mediante tamizaje neonatal, para evitar la administración de vacunas vivas en estos pacientes.[20,21]

El tratamiento agudo fue apropiado: antibioterapia intravenosa empírica con cefotaxima. Esta conducta se tomó fundamentada en los protocolos de actuación nacionales para la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) grave en pediatría, los cuales recomiendan cefalosporinas de tercera generación para cubrir de manera empírica a los principales gérmenes capsulados de la comunidad (como el neumococo o H. influenzae), patógenos a los que este paciente es altamente susceptible.[12]

Administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a dosis terapéutica de 600 mg/kg para proveer anticuerpos inmediatos contra la infección activa.[15,19] Es importante aclarar que, aunque la IGIV es fundamentalmente una terapia de reemplazo, en el contexto de este cuadro infeccioso severo actúa como adyuvante sistémico al proveer una carga inmediata de opsoninas y anticuerpos neutralizantes contra la infección en curso, tal y como amparan las indicaciones del Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba para sepsis graves en pacientes inmunodeprimidos.[7]

Para el manejo crónico, la terapia de reemplazo con inmunoglobulina es el pilar del tratamiento:[22]

- Dosis: 300-800 mg/kg cada 3-4 semanas para IVIG, o 100 mg/kg semanalmente para inmunoglobulina subcutánea (SCIG).[22]
- Objetivo de niveles valle: Mantener IgG >500-800 mg/dL, con un objetivo óptimo de ≥600 mg/dL.[19,22,23]
- Individualización: La dosis debe ajustarse según la respuesta clínica y los niveles valle, ya que existe variabilidad significativa en la vida media de IgG entre pacientes.[24]

La decisión de utilizar inmunoglobulina subcutánea semanal en el domicilio es apropiada y refleja la práctica contemporánea. Tanto IVIG como SCIG tienen eficacia comparable, y la elección depende de factores relacionados con la conveniencia del paciente y la familia. La SCIG ofrece ventajas de administración domiciliaria, niveles más estables de IgG, y potencialmente menos reacciones adversas sistémicas.[16]

Aunque el paciente respondió favorablemente al tratamiento inicial y no ha presentado nuevas hospitalizaciones a los 6 meses de seguimiento, es crucial reconocer que la XLA conlleva riesgos a largo plazo incluso con tratamiento óptimo.[12] Las infecciones recurrentes pueden conducir a bronquiectasias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica cuando no se implementa tratamiento profiláctico adecuado. Los estudios de cohorte recientes confirman que la bronquiectasia permanece como una carga importante para estos pacientes a pesar de los mejores esfuerzos terapéuticos actuales. A pesar de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas, los pacientes permanecen susceptibles a infecciones enterovirales sistémicas, incluyendo meningoencefalitis enteroviral. Las manifestaciones neurológicas son una comorbilidad importante asociada con mortalidad.[12,25]

Aunque la terapia actual reduce la mortalidad temprana, la esperanza de vida sigue siendo reducida comparada con la población general. En el registro USIDNET, la mortalidad relacionada con infecciones se reportó en el 71 % de los fallecidos, con enfermedad pulmonar crónica como complicación frecuente (53 %). La edad mediana de muerte fue de 21 años.[12]

Aunque la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas es el estándar actual, tiene limitaciones inherentes: carece de IgA e IgM, lo que coloca a los pacientes en riesgo teórico de infecciones respiratorias recurrentes y desarrollo de bronquiectasias. El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) ofrece una estrategia potencialmente curativa, pero no es el estándar de cuidado debido a los riesgos asociados que deben balancearse contra la severidad de XLA y la disponibilidad de otros tratamientos existentes. La terapia génica representa una opción futura prometedora con modelos murinos que han demostrado prueba de concepto.[26]

Como recomendación práctica para clínicos generales, este reporte destaca la relevancia del examen físico minucioso. La ausencia de amígdalas palatinas y de ganglios linfáticos palpables en un niño con un proceso infeccioso activo es un hallazgo físico altamente sugestivo de un defecto en la maduración de los linfocitos B. Ante este signo, el médico debe abstenerse estrictamente de administrar vacunas vivas atenuadas (como rotavirus o la polio oral), dado que pueden desencadenar la enfermedad activa, tal como sugirió la diarrea prolongada post-vacunal en este lactante.[27]

Finalmente, es necesario reconocer las limitaciones de este estudio. Al tratarse del reporte de un caso único, sus hallazgos no pueden generalizarse a toda la población de pacientes con XLA ni permiten establecer inferencias de causalidad definitivas. Además, el seguimiento de seis meses es considerablemente corto para evaluar la evolución crónica de la enfermedad y el éxito del tratamiento en la prevención de daños orgánicos a largo plazo. No obstante, la presentación detallada de este caso cumple una

función educativa vital al sensibilizar al personal de salud sobre una enfermedad rara cuyo pronóstico depende críticamente de un diagnóstico precoz.

CONCLUSIONES

La presentación de este paciente demuestra que la detección temprana de la agammaglobulinemia asociada al cromosoma X depende de una anamnesis detallada que identifique el inicio de infecciones bacterianas recurrentes tras la pérdida de la inmunidad materna. La exploración física, específicamente la notable ausencia de tejido amigdalino y de ganglios linfáticos palpables a pesar de procesos infecciosos activos, se confirma como una herramienta clínica poderosa y específica para diferenciar este trastorno de otras deficiencias inmunitarias. El diagnóstico definitivo alcanzado mediante la secuenciación del gen de la tirosina quinasa de Bruton no solo valida el manejo médico del niño, sino que resulta indispensable para identificar a la madre como portadora y brindar un asesoramiento genético esencial para la familia. Por último, el caso subraya que, si bien la terapia de reemplazo con inmunoglobulina de por vida permite un control efectivo de las infecciones y una evolución favorable inicial, es vital mantener una vigilancia continua del estado pulmonar y prohibir estrictamente el uso de vacunas con microorganismos vivos para evitar complicaciones graves a largo plazo.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de esta investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE AUTORIA

Conceptualización: Maikro Osvaldo Chávez Moya, Vicente José Hernández Moreno
Investigación: Maikro Osvaldo Chávez Moya, Leodanis Hernández Cabrera, Avimael Hernández Rodríguez
Redacción - borrador inicial: Maikro Osvaldo Chávez Moya, Vicente José Hernández Moreno, Avimael Hernández Rodríguez

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The Primary Immunodeficiencies. N Engl J Med. 1995;333(7):431-40. doi:10.1056/NEJM199508173330707

2. Ochs HD, Edvard Smith CI. X-Linked Agammaglobulinemia A Clinical and Molecular Analysis: Medicine (Baltimore). 1996;75(6):287-99. doi:10.1097/00005792-199611000-00001

3. Rivière JG, Franco-Jarava C, Martínez-Gallo M, Aguiló-Cucurull A, Blasco-Pérez L, Paramonov I, et al. Uncovering Low-Level Maternal Gonosomal Mosaicism in X-Linked Agammaglobulinemia: Implications for Genetic Counseling. Front Immunol. 2020;11:46. doi:10.3389/fimmu.2020.00046

4. Kindle G, Alligon M, Albert MH, Buckland M, Edgar JD, Gathmann B, et al. Inborn errors of immunity: manifestation, treatment, and outcome – an ESID registry 1994-2024 report on 30,628 patients [Internet]. Allergy and Immunology; 2025. http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.02.20.25322586 doi:10.1101/2025.02.20.25322586

5. Pickett G, Motazedi T, Kutac C, Cahill G, Cunnigham-Rundles C, Fuleihan RL, et al. Infection Phenotypes Among Patients with Primary Antibody Deficiency Mined from a US Patient Registry. J Clin Immunol. 2021;41(2):374-81. doi:10.1007/s10875-020-00916-1

6. Villavicencio MF, Pedroza LA. Diagnosis of primary immunodeficiency diseases in the developing world: the need for education and networking with the developed world. Curr Opin Pediatr. 2019;31(6):835-42. doi:10.1097/MOP.0000000000000834

7. Macías-Abraham C, Marsán V, Sánchez M, Ustariz C, Alfonso M, Adams Y, et al. Registro cubano de inmunodeficiencias primarias. Rev Cuba Hematol Inmunol Ía Hemoter. 2017. https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/download/791/751/5127?hl=es-ES

8. Rawat A, Jindal AK, Suri D, Vignesh P, Gupta A, Saikia B, et al. Clinical and Genetic Profile of X-Linked Agammaglobulinemia: A Multicenter Experience From India. Front Immunol. 2021;11. doi:10.3389/fimmu.2020.612323

9. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. Front Immunol. 2022;13:900055. doi:10.3389/fimmu.2022.900055

10. Chen XF, Wang WF, Zhang YD, Zhao W, Wu J, Chen TX. Clinical characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia: Report from Shanghai, China (2000–2015). Medicine (Baltimore). 2016;95(32):e4544. doi:10.1097/MD.0000000000004544

11. Rondón-Carrasco J, Morales-Vázquez CL, Rosabal-Pérez K, Rondón-Carrasco J, Morales-Vázquez CL, Rosabal-Pérez K. Papel inmunológico de la lactancia materna en la prevención de enfermedades. Rev Cienc Médicas Pinar Río. 2024; 28(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942024000200022&lng=es&nrm=iso&tlng=es

12. O'Toole D, Groth D, Wright H, Bonilla FA, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, et al. X-Linked Agammaglobulinemia: Infection Frequency and Infection-Related Mortality in the USIDNET Registry. J Clin Immunol. 2022;42(4):827-36. doi:10.1007/s10875-022-01237-1

13. van Schouwenburg P, Unger S, Payne KJ, Kaiser FMP, Pico-Knijnenburg I, Pfeiffer J, et al. Deciphering imprints of impaired memory B-cell maturation in germinal centers of three patients with common variable immunodeficiency. Front Immunol. 2022;13:959002. doi:10.3389/fimmu.2022.959002 PubMed PMID: 36275744; PubMed Central PMCID: PMC9582261.

14. Ransmayr B, Bal SK, Thian M, Svaton M, van de Wetering C, Hafemeister C, et al. LTβR deficiency causes lymph node aplasia and impaired B cell differentiation. Sci Immunol. 2024;9(101):eadq8796. doi:10.1126/sciimmunol.adq8796 PubMed PMID: 39576873; PubMed Central PMCID: PMC7618087.

15. Smith CE, Berglöf A. X-Linked Agammaglobulinemia. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453/ PubMed PMID: 20301626.

16. Sun D, Heimall JR, Greenhawt MJ, Bunin NJ, Shaker MS, Romberg N. Cost Utility of Lifelong Immunoglobulin Replacement Therapy vs Hematopoietic Stem Cell Transplant to Treat Agammaglobulinemia. JAMA Pediatr. 2022;176(2):176. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.4583

17. Buckley RH. Primary Immunodeficiency Diseases Due to Defects in Lymphocytes. Mackay IR, Rosen FS, editores. N Engl J Med. 2000;343(18):1313-24. doi:10.1056/NEJM200011023431806

18. Jain A, Govindaraj GM, Edavazhippurath A, Faisal N, Bhoyar RC, Gupta V, et al. Whole genome sequencing identifies novel structural variant in a large Indian family affected with X-linked agammaglobulinemia. Bandapalli OR, editor. PLOS ONE. 2021;16(7):e0254407. doi:10.1371/journal.pone.0254407

19. Lackey AE, Ahmad F. X-Linked Agammaglobulinemia. En: StatPearls. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549865/ PubMed PMID: 31751055.

20. Blom M, Duintjer AJ, Jamee M, De Gier M, Bloomfield M, Klocperk A, et al. Self-reported Clinical Outcomes and Quality of Life in Agammaglobulinemia: the Importance of an Early Diagnosis. J Clin Immunol. 2025;45(1):125. doi:10.1007/s10875-025-01904-z

21. Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, Swaminathan VV, Cheng Y, Abu-Arja RF, et al. An International Survey of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for X-Linked Agammaglobulinemia. J Clin Immunol. 2023;43(8):1827-39. doi:10.1007/s10875-023-01551-2 PubMed PMID: 37454339.

22. Research C for BE and. BIVIGAM. FDA. 2024. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/bivigam

23. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Hoepelman IM, Ellerbroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. Int J Antimicrob Agents. 2011;37(5):396-404. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.11.027

24. Peddi NC, Vuppalapati S, Sreenivasulu H, Muppalla SK, Reddy Pulliahgaru A. Guardians of Immunity: Advances in Primary Immunodeficiency Disorders and Management. Cureus. 2023;15(9):e44865. doi:10.7759/cureus.44865 PubMed PMID: 37809154; PubMed Central PMCID: PMC10560124.

25. Cinicola BL, Uva A, Leonardi L, Moratto D, Giliani S, Carsetti R, et al. Case Report: A Case of X-Linked Agammaglobulinemia With High Serum IgE Levels and Allergic Rhinitis. Front Immunol. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.582376

26. Shillitoe BMJ, Gennery AR. An update on X-Linked agammaglobulinaemia: clinical manifestations and management. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019;19(6):571-7. doi:10.1097/ACI.0000000000000584

27. Chear CT, Ismail IH, Chan KC, Noh LM, Kassim A, Latiff AHA, et al. Clinical features and mutational analysis of X-linked agammaglobulinemia patients in Malaysia. Front Immunol. 2023;14:1252765. doi:10.3389/fimmu.2023.1252765 PubMed PMID: 37809070; PubMed Central PMCID: PMC10560089.