

Neutropenia como manifestación precoz de una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Descripción de cuatro pacientes

F. Plo Rodríguez, M. C. García Rodríguez, A. Ferreira Cerdán, G. Fontán Casariego

Resumen. *Objetivo:* Averiguar la frecuencia y describir las características clínicas de los niños diagnosticados en nuestra Unidad de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) que manifestaron una neutropenia.

Pacientes y métodos: Revisión de las historias clínicas registradas durante el período 1970-1998 de acuerdo con los criterios diagnósticos de ALX. Se incluyeron como grupo de estudio aquellos pacientes que manifestaron una neutropenia. El estudio inmunológico se realizó mediante técnicas estándar.

Resultados: De 37 pacientes diagnosticados de ALX, 4 manifestaron una neutropenia (10,81%). La frecuencia de neutropenia dentro del grupo sin antecedentes familiares representa un 15% y dentro del grupo con antecedentes familiares representa el 5,88%. La neutropenia se presenta en el transcurso de una enfermedad infecciosa aguda grave. En todos los pacientes la neutropenia fue transitoria y se resuelve tras la administración del tratamiento antibiótico. Ninguno de los pacientes ha manifestado una neutropenia bajo tratamiento con gammaglobulina intravenosa.

Conclusiones: La asociación de ALX y neutropenia parece ser suficientemente frecuente como para tenerla presente en el diagnóstico diferencial de una neutropenia en la infancia; cuando un niño presenta neutropenia y una infección grave es importante considerar un diagnóstico de inmunodeficiencia primaria; una cuantificación de inmunoglobulinas séricas y un recuento de subpoblaciones linfocitarias puede conducir a un diagnóstico temprano.

An Esp Pediatr 1999;51:235-240.

Palabras clave: Inmunodeficiencia; Agammaglobulinemia; Neutropenia; Cromosoma X.

NEUTROPENIA AS A PRESENTING FEATURE OF PATIENTS WITH X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA. A STUDY OF FOUR PATIENTS

Abstract. *Objective:* The aim of this study was to determine the frequency of neutropenia associated to X-linked agammaglobulinemia (XLA) and to describe the clinical characteristics of the children diagnosed in our unit.

Patients and methods: A revision of the medical records registered in our unit during a 28 year period (1970-1998) according to the diagnostic criteria of XLA was performed. We included in the study group those patients that expressed a neutropenia. Immunological studies by standard techniques were performed.

Results: Of the 37 patients fulfilling the diagnostic criteria of XLA, 4 cases had experienced episodes of neutropenia (10.81%). The

frequency of neutropenia within the group without familiar antecedents was 15% and within the group with familiar antecedents 5.88%. In all cases, the neutropenia was present during a serious acute infectious disease. The neutropenia was transient and resolved promptly after the onset of antibiotic therapy in all patients. None of the patients experienced neutropenia while under therapy with intravenous gammaglobulin.

Conclusions: The association of XLA and neutropenia seems to be sufficiently frequent as to include it in the differential diagnosis of neutropenia during infancy. It is important to consider a primary immunodeficiency diagnosis when a child presents neutropenia and a serious acute infectious disease. Quantification of serum immunoglobulin levels and enumeration of lymphocyte subpopulations can lead to an early diagnosis.

Key words: Immunodeficiency. Agammaglobulinemia. Neutropenia. X-chromosome.

Introducción

El descubrimiento de una neutropenia es una circunstancia relativamente frecuente en pediatría. Los niños menores de un año son particularmente susceptibles a las neutropenias transitorias en asociación con infecciones, iatrogenia, ciertas carencias nutricionales, isoinmunización neonatal o aloinmunización. También se han descrito neutropenias transitorias en pacientes con agammaglobulinemia ligada al sexo (ALX). La ALX no es la única inmunodeficiencia primaria (IDP) asociada a neutropenia. Dentro de las IDP recogidas en el último informe de la OMS, otros defectos en la producción de anticuerpos están asociados con neutropenia. Los pacientes con síndrome variable común manifiestan frecuentemente neutropenia, probablemente de origen autoinmune⁽¹⁾.

Los defectos de la inmunidad celular también pueden estar asociados con neutropenia. Una neutropenia persistente o recurrente se ha descrito en el síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X,^(2,3) un trastorno causado por alteraciones en el gen que codifica el ligando del receptor CD40⁽⁴⁾. El mecanismo patogénico no se ha establecido pero Galy y Spits han descrito que la estimulación de células epiteliales tímicas con anticuerpos anti-CD40 da como resultado una secreción de GM-CSF que puede dar apoyo a la implicación de un mecanismo de disregulación de citocinas⁽⁵⁾. La manifestación inicial de una ataxia telangiectasia puede ser una neutropenia⁽⁶⁾. El síndrome de Wiskott-Aldrich se puede acompañar de neutropenia dentro de un mecanismo autoinmune frecuente en las formas graves⁽⁷⁾. En el síndrome de

Unidad de Inmunología. Hospital Universitario "La Paz". Madrid.
Correspondencia: Dr. G. Fontán Casariego. Unidad de Inmunología.
Hospital Universitario "La Paz". Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Recibido: Enero 1999
Aceptado: Marzo 1999

Chediak-Higashi se descubre precozmente una neutropenia, por destrucción intramedular⁽⁸⁾. Una neutropenia puede estar también presente en el síndrome de Griscelli⁽⁹⁾. La linfocitopenia familiar incluye en su definición una neutropenia⁽¹⁰⁾.

Particular interés tienen las neutropenias asociadas a las inmunodeficiencias combinadas severas, en muchas ocasiones reversibles⁽¹¹⁾. La alteración profunda, simultánea y persistente de la línea granulocítica y linfocitaria define la infrecuente disgenesia reticular⁽¹²⁾.

Dentro de las neutropenias constitucionales primitivas la agranulocitosis congénita o enfermedad de Kostmann⁽¹³⁾ de carácter crónica y la neutropenia constitucional intermitente de características cíclicas⁽¹⁴⁾ entran en el diagnóstico diferencial de estos niños.

Describimos a cuatro pacientes afectados de ALX que manifestaron una neutropenia en el transcurso de una enfermedad infecciosa crítica que precipita un estudio de inmunodeficiencia. Esta asociación parece ser suficientemente frecuente como para tenerla presente en el diagnóstico diferencial de una neutropenia en la infancia.

Pacientes y métodos

Se revisaron las historias clínicas registradas en la Unidad de Inmunología del Hospital Universitario "La Paz" durante el período 1970-1998 de acuerdo con los criterios diagnósticos de la ALX recomendados por el grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁵⁾: 1) sexo varón, 2) comienzo de la sintomatología antes de los cinco años, 3) bajas concentraciones séricas de todos los isotipos de las inmunoglobulinas, 4) ausencia de linfocitos B circulantes, 5) número y función de los linfocitos T intacta.

De todos los enfermos seleccionados por su diagnóstico de ALX, se incluyeron en el grupo de estudio aquellos pacientes que manifestaron una neutropenia en el período inicial de la enfermedad.

La cifra de inmunoglobulinas se determinó, dependiendo de la fecha del estudio, mediante inmunodifusión o nefelometría, excepto la inmunoglobulina E que se cuantificó mediante una técnica de enzimoanálisis (ELISA).

Los antígenos de superficie sobre los linfocitos fueron estudiados, dependiendo de la fecha del estudio, mediante examen con microscopio de fluorescencia usando antisueros marcados o mediante inmunofluorescencia directa utilizando sangre total y anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína (FITC) de Becton Dickinson, los linfocitos teñidos fueron examinados en un citómetro de flujo FACSort (Becton Dickinson, San José, California, EE.UU.) y analizados mediante la aplicación informática Cell-Quest.

La respuesta a la estimulación *in vitro* con mitógenos se ha valorado mediante ensayos de incorporación de timidina.

La revisión de la casuística de nuestra Unidad ha permitido identificar cuatro pacientes que cumplen los criterios de selección expuestos. A continuación, presentamos una descripción de estos pacientes.

Casuística

Paciente 1

Varón de 11 meses de edad sin antecedentes familiares de interés. Embarazo que a los 4 meses de gestación precisa una transfusión de sangre por hemorragia interna. Parto a término eutócico. Pesó al nacer 3.470 g. Lactancia artificial. Febrícula y diarrea tras la administración de DTP y polio.

A partir de los 5 meses de edad comienza con diarreas. A los 8 meses de edad ingresa por diarrea prolongada con fiebre intermitente y pérdida ponderal. Se diagnostica de otitis media y en el cultivo de heces se aísla *Pseudomonas aeruginosa*. Amígdalas palatinas hipotróficas. Se descubre una neutropenia intensa con 142 neutrófilos/mm³, que persiste durante 10 días, recuperándose espontáneamente. Medula ósea: serie blanca poco madurativa a nivel de mielocito con escasa evolución a granulocitos maduros. Se observa una hipogammaglobulinemia. Biopsia intestinal: ausencia de células plasmáticas en la lámina propia. Se cataloga de neutropenia inducida por fármacos con un defecto inmune compatible con ALX. Estudio inmunológico en las tablas I y II.

Se instaura tratamiento antibiótico e inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a dosis de 400 mg/kg/3 semanas. De los 15 meses hasta los 3 años de edad ha presentado algunos episodios diarreicos con coprocultivo negativo y ausencia de huevos y parásitos. A los 4 años y 11 meses se diagnostica una enterocolitis subaguda por *Campylobacter jejuni*.

Paciente 2

Varón de 2 años sin antecedentes familiares de interés. Primer hijo de padres no consanguíneos y nacido de embarazo normal y a término. Parto con ventosa. Pesó al nacer 2.950 g. Lactancia materna exclusiva 4 meses y medio. Tiene todas las inmunizaciones según calendario.

A partir del primer año de vida presentó cuadros infecciosos recurrentes de vías respiratorias altas (VRA) con fiebre elevada y necesidad de tratamiento antibiótico con una periodicidad de un episodio al mes. A los 20 meses de edad, cuadro infeccioso de VRA con fiebre elevada y aparición de dos lesiones necróticas, de crecimiento progresivo, localizadas en el mentón y en el labio superior. En las lesiones se aísla *Pseudomonas aeruginosa*. Se descubre entonces una neutropenia intensa con 30 neutrófilos/mm³. Medula ósea: celularidad escasa, rasgos mielodisplásicos, serie roja con elementos inmaduros y escasas formas de grado medio de maduración, abundancia relativa de linfocitos y monocitos de aspecto normal y serie granulocítica pobre en formas inmaduras y maduras. Se diagnostica de neutropenia central. La cifra de neutrófilos fue ascendiendo progresivamente tras el tratamiento antibiótico, siendo doce días después de 1.610/mm³.

A los 22 meses ingresa por un síndrome febril con otra neutropenia de 28 neutrófilos/mm³. La exploración revela una faringe hiperémica y unas lesiones mínimas en la mano izquierda y en el mentón. Se instaura un tratamiento antibiótico y seis días después recibe el alta con 2.490 neutrófilos/mm³. Estudio inmunológico en las tablas I y II.

Tabla I Estudio inmunológico: Cuantificación de inmunoglobulinas y respuesta proliferativa a mitógenos

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad inicio síntomas	5 meses	12 meses	5 meses	7 meses
Edad al estudio	8 meses	22 meses	8 meses	15 meses
Leucocitos (nº/mm ³)	7.100	1.980	4.900	9.500
Neutrófilos (nº/mm ³)	142	30	49	342
Inmunoglobulinas				
IgG (mg/dL)	75,2	39	73	3
IgA (mg/dL)	4,4	< 5	< 6	0,3
IgM (mg/dL)	58,5	7,5	4	29
IgE (UI/ml)	< 2	< 2	< 2	< 2
Respuesta a mitógenos				
PHA	Normal	Normal	Normal	Normal
Con A	Normal	Normal	Normal	Normal
PWM	Normal	Normal	N.H.	Normal
OKT3	Normal	Normal	Normal	Normal
Autoanticuerpos				
ANA	Negativos	Negativos	N.H.	Negativos
FR	Negativos	Negativos	N.H.	Negativos
Ac. anti-IgA	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos

PHA= fitohemaglutinina; Con A= concanavalina A; PWM= mitógeno de pokeweed; OKT3= anticuerpo monoclonal anti-CD3; ANA= anticuerpos antinucleares; FR= factor reumatoide; Ac= anticuerpos; N.H.= no hecho.

Iniciamos un tratamiento con IGIV a la dosis de 400 mg/kg/3 semanas. La respuesta, en los 5 meses de evolución, es buena con ganancia ponderal. Sólo ha presentado una laringitis aguda que no precisó ingreso y cedió bien con el tratamiento.

Paciente 3

Varón de 8 meses de edad sin antecedentes familiares de interés. Primer hijo de padres no consanguíneos y nacido de embarazo a término, complicado con una diabetes gestacional. Cesárea por cordón corto. Lactancia materna exclusiva 4 meses. Tiene todas las inmunizaciones según calendario.

A los cinco meses es diagnosticado de bronquiolitis. Le aparece muguet y unas lesiones papuloeritematosas con pústulas peribucales y en el pabellón auditivo. Tres meses más tarde es diagnosticado de nuevo de bronquiolitis. Desde los seis meses retraso ponderoestatural. Doce días antes de venir a nuestra Unidad inicia cuadros febriles recidivantes. Se establece un diagnóstico de foco ORL y bronquitis asmática que responde adecuadamente al tratamiento antibiótico. Se descubre entonces una neutropenia intensa con 49 neutrófilos/mm³. Estudio inmunológico en las tablas I y II.

Iniciamos tratamiento con IGIV a la dosis de 400 mg/kg de peso cada 3 semanas. Los 3 meses de evolución son escasos para su evaluación.

Paciente 4

Varón de 15 meses de edad con antecedentes familiares de muertes por infecciones en un hermano de la madre y en dos her-

manos de la abuela materna antes de los dos años de vida. Dos familiares en tercer grado de parentesco están diagnosticados de agammaglobulinemia. Primer hijo de padres no consanguíneos y nacido de embarazo normal y controlado. Parto a término eutócico. Lactancia artificial. Tiene todas las inmunizaciones según calendario, excepto la triple vírica.

El paciente estuvo bien hasta los 7 meses de edad que comienza con otitis medias supuradas y cuadros infecciosos de VRA. A los 15 meses de edad ingresa por un cuadro infeccioso óptico, con fiebre elevada, de más de una semana de evolución y llama la atención una desproporcionada alteración del estado general. En un hemocultivo se aísla *Pseudomonas aeruginosa*. Se diagnostica de sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*, osteomielitis costal derecha y una celulitis del brazo derecho. Se descubre una neutropenia severa con 342 neutrófilos/mm³. Se constata un defecto inmune compatible con ALX. Estudio inmunológico en las tablas I y II.

Se instaura tratamiento antibiótico e inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a dosis de 500 mg/kg/3 semanas. Desde los 15 meses hasta los 6 años de edad a presentado algunos episodios de otitis no supurada y episodios diarreicos por *Giardia lamblia*. Desde los 6 años hasta los 9 años dos o tres episodios catarrales leves al año de VRA. Desde los 2 años está diagnosticado de sordera neurosensorial sin relación con los episodios de otitis ni con el tratamiento. A los 5 años manifiesta una distonía de torsión idiopática progresiva. Se constata una delección en el brazo largo del cromosoma X que afecta como mínimo a tres genes diferentes.

Tabla II Estudio inmunológico: Subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica.*

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Linfocitos (n°/mm³)	6.390	1.020	4.280	6.840
Células T				
CD3 +	83	95	94	77
CD4 +	59	56	71	51
CD8 +	24	34	24	30
Receptor αβ	83	88	N.H.	N.H.
Receptor γδ	4	3	N.H.	N.H.
Células B				
CD19 +	0	0	0	0
CD20 +	0	0	0	0
Cadena κ	0	0	N.H.	N.H.
Cadena λ	0	1	N.H.	N.H.
Moléculas adhesión				
CD18 +	N.H.	95	99	N.H.
Antígenos activación				
DR +	3	5	6	N.H.
CD23 +	0	N.H.	N.H.	N.H.
Células vírgenes				
CD4/CD45Ra	40	44	N.H.	N.H.
CD8/CD45Ra	18	37	N.H.	N.H.
Células memoria				
CD4/CD45Ro	6	10	N.H.	N.H.
CD8/CD45Ro	3	4	N.H.	N.H.
Células NK				
CD3- CD16+ CD56+	10	3	1	N.H.

* Unidades en porcentaje del total de linfocitos de sangre periférica.
N.H.: no hecho.

Resultados

De 37 pacientes diagnosticados de ALX en la Unidad de inmunología sólo los cuatro que se describen en este artículo manifestaron una neutropenia, lo que representa una incidencia de algo menos del 11%. Veinte de nuestros pacientes con ALX no tienen una historia familiar de inmunodeficiencia, donde se incluyen los pacientes 1, 2 y 3, mientras que los diecisiete restantes tienen hermanos, primos o tíos con hipogammaglobulinemia, donde se incluye el paciente 4. La incidencia de neutropenia dentro del grupo de pacientes sin antecedentes familiares representa un 15% y dentro del grupo de pacientes con antecedentes familiares representa algo menos del 6%.

La neutropenia se presenta en el transcurso de una enfermedad infecciosa aguda que precipita un estudio de inmunodeficiencia en los cuatro pacientes que describimos. Los cuatro pacientes tenían una enfermedad importante, en tres se aisló *Pseudomonas aeruginosa*. Uno tenía extensas lesiones necróticas de la piel, otro una diarrea severa con importante repercusión en el desarrollo ponderoestatural y el otro una sepsis, una osteomielitis costal y una celulitis. La edad de comienzo de las manifestaciones infecciosas en dos de los pacientes fue a partir de los 5 meses de edad, en otro a partir de los 7 meses de edad,

mientras que el cuarto comenzó a partir de los 12 meses. Ninguno de los 33 pacientes restantes sin neutropenia ha padecido una infección severa por *Pseudomonas aeruginosa*.

El recuento de los neutrófilos refleja la severidad de la neutropenia con recuentos inferiores a 200/mm³ en tres de los pacientes. Uno de los pacientes tuvo más de un episodio de neutropenia. En el paciente 2 ambos episodios de neutropenia ocurrieron antes de establecerse el diagnóstico de ALX.

En todos los pacientes la neutropenia fue transitoria, lo que descarta la presencia de una enfermedad de Kostmann. Llama la atención que la neutropenia se resuelve de forma rápida en los cuatro pacientes tras la administración del tratamiento antibiótico y antes de establecerse el diagnóstico y, por lo tanto, de recibir el tratamiento substitutivo con gammaglobulina intravenosa.

El estudio de médula ósea se llevo a cabo en dos de los pacientes y demostró un bloqueo en la maduración de la línea mielóide, con un número disminuido de formas inmaduras y rasgos mielodisplásicos en el paciente 2 que fue catalogada de neutropenia severa de origen central y un número normal de formas inmaduras en el paciente 1 que fue catalogada de neutropenia inducida por fármacos.

Ninguno de los pacientes ha manifestado una neutropenia durante su evolución una vez diagnosticada la enfermedad de ALX y bajo tratamiento con gammaglobulina intravenosa.

Discusión

La ALX es una IDP que se caracteriza por un bloqueo en el desarrollo del linfocito B, con una ausencia de linfocitos B, dando como resultado una severa hipogammaglobulinemia⁽¹⁶⁾.

Los microorganismos involucrados con mayor frecuencia en las infecciones de los pacientes con ALX son las bacterias encapsuladas piogénicas, microorganismos en los que los anticuerpos son importantes en el proceso de opsonización. La resistencia a las infecciones virales está generalmente intacta, con excepción de una inusual susceptibilidad a las infecciones por enterovirus. Estos virus habitualmente causan infecciones primarias en el tracto gastrointestinal, con diseminación sanguínea e infección secundaria del sistema nervioso central, siendo los anticuerpos importantes en la neutralización de estos virus durante su paso hacia la corriente sanguínea.

En 1993 dos grupos independientes identificaron la alteración genética responsable de la ALX. Está causada por mutaciones del gen Btk que codifica una proteína tirosina quinasa, expresada en todas las líneas hematopoyéticas, excepto en linfocitos T y células plasmáticas^(17,18).

Como la IgG se transporta de forma activa a través de la placenta, los recién nacidos con ALX tienen niveles normales de IgG sérica en el momento del nacimiento y pocos o ningún síntoma. Conforme se cataboliza la IgG materna aparece una panhipogammaglobulinemia y un incremento en la susceptibilidad a desarrollar infecciones. De esta forma, la mayor parte de los pacientes están asintomáticos durante los primeros meses de vida y comienzan a tener infecciones recurrentes a partir de los 12 meses. Sin embargo, no todos los pacientes están sintomáticos en el primer año. En una serie de 96 pacientes con ALX, cerca del 10% no presentan clínica hasta después de los 18 meses de edad⁽¹⁹⁾. En otra serie de 44 pacientes un 21% de los pacientes presenta sus primeros síntomas a una edad tan tardía como en el período desde los 3 a los 5 años de vida⁽²⁰⁾. La edad media en el momento del diagnóstico de nuestra serie de 37 pacientes con ALX ha sido de 3,8 años, mientras que la edad media en el momento del diagnóstico de los cuatro pacientes con neutropenia ha sido de 1,2 años. Esta diferencia entre ambos grupos creemos que se debe a la aparición precoz de una infección grave que precipita el estudio inmunológico.

Farrar et al. destacan la alta incidencia de neutropenia como hallazgo inicial en los pacientes con ALX. En un 24% de sus pacientes con ALX, la neutropenia forma parte de una enfermedad infecciosa aguda importante que justifica el estudio de inmunodeficiencia y destaca que un 46% de sus pacientes que carecen de antecedentes familiares de inmunodeficiencia manifiestan neutropenia como inicio de la ALX⁽²¹⁾. Lederman y Winkelstein refieren una incidencia de neutropenia en sus pacientes con ALX del 10%, incrementándose a un 14% en sus pacientes sin ante-

cedentes familiares y destacan su asociación con la infección⁽¹⁹⁾. Es probable que la incidencia real este infraestimada y existan situaciones en las que la neutropenia pueda pasar inadvertida como en ausencia de infección significativa o fallecimiento. La diferencia observada en la frecuencia de aparición de neutropenia en ambos grupos es probablemente debida a un diagnóstico más rápido en el grupo en el que se contempla la posibilidad de enfermedad por sus antecedentes familiares y que permite un tratamiento antes de cualquier manifestación infecciosa.

A pesar de una falta de evidencia de defectos en la función de las células fagocíticas, la Btk es sintetizada en las células mieloides, lo que ha llevado a plantear la posibilidad de que ciertas mutaciones en el gen de la Btk puedan predisponer a la aparición de neutropenia en estos pacientes. No obstante, Farrar et al. no han encontrado una asociación entre la manifestación de neutropenia y alguna mutación específica en el gen de la Btk⁽²¹⁾.

Kozlowski y Evans han sugerido que la neutropenia en la ALX puede ser debida a un incremento en la destrucción de los neutrófilos por las toxinas bacterianas⁽²²⁾. Sin embargo, sus pacientes han manifestado la neutropenia en el curso de infecciones severas por *Pseudomonas* o *Staphylococcus* que son típicas en los pacientes con neutropenia crónica sugiriendo que la neutropenia ha precedido a estas infecciones. Lederman y Winkelstein describen que el 74% de los pacientes tiene infecciones del tracto respiratorio superior antes del diagnóstico, pero de éstos más de dos tercios tuvieron, además, infecciones del tracto respiratorio inferior y/o tracto gastrointestinal⁽¹⁹⁾. Lo que nos permite tener en cuenta la posibilidad de que infecciones virales o bacterianas induzcan la neutropenia y ésta incremente la susceptibilidad a las infecciones por *Pseudomonas* o *Staphylococcus*.

Los niños menores de un año son particularmente susceptibles a las neutropenias transitorias en asociación con infecciones. Farrar et al. sostienen que esta susceptibilidad puede estar exagerada en los pacientes con ALX. La pobreza en precursores granulocíticos maduros en la médula ósea de sus pacientes con ALX y neutropenia, sugiere una producción inadecuada de granulocitos y exponen la hipótesis de que la Btk puede no ser necesaria para la proliferación o función de las células mieloides bajo circunstancias fisiológicas, pero puede ser imprescindible en las respuestas al estrés infeccioso⁽²¹⁾.

La administración de IGIV es el tratamiento de elección en la ALX. La dosis se individualiza según las necesidades de cada enfermo. Ninguno de los pacientes ha manifestado una neutropenia durante el tratamiento con IGIV.

De acuerdo con nuestra aportación y revisando la literatura, creemos que cuando un niño presenta neutropenia en el contexto de una infección grave, típica de neutropenia, es importante considerar un diagnóstico de IDP, entre ellas una ALX. Una cuantificación de inmunoglobulinas séricas y un recuento de subpoblaciones linfocitarias puede conducir a un diagnóstico temprano de esta enfermedad.

Abreviaturas (por orden de aparición):

IDP: Inmunodeficiencia primaria

ALX: Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocitos/mo-
nocitos

IGIV: Inmunoglobulina intravenosa.

VRA: Vías respiratorias altas

PHA: Fitohemaglutinina

ConA: Concanavalina-A

PWM: Mitógeno de pokeweed

OKT3: Anticuerpo monoclonal anti-CD3

ANA: Anticuerpos antinucleares

FR: Factor reumatoide

Bibliografía

- 1 Conley ME, Park CL, Douglas SD. Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. *J Pediatr* 1986; **108**:915-922.
- 2 Banatvala N, Davies J, Kanariou M, Strobel S, Levinsky R, Morgan G. Hypogammaglobulinaemia associated with normal or increased IgM (the hyper IgM syndrome): a case series review. *Arch Dis Child* 1994; **71**:150-152.
- 3 Andrews FJ, Katz F, Jones A, Smith S, Finn A. CD40 ligand deficiency presenting as unresponsive neutropenia. *Arch Dis Child* 1996; **74**:158-159.
- 4 Allen RC, Armitage RJ, Conley ME et al. CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science* 1993; **259**:990-993.
- 5 Galy AHM, Spits H. CD40 is functionally expressed on human thymic epithelial cells. *J Immunol* 1992; **149**:775-782.
- 6 Feigin RD, Vietti TJ, Wyatt RG, Kaufman DG, Smith CH. Ataxia-telangiectasia with granulocytopenia. *J Pediatr* 1970; **77**:431-438.
- 7 Veber F, Fischer A, Coulombel L, Griscelli C. Neutropénies de l'énfant. *Ann Pédiatr (Paris)* 1989; **36**:365-373.
- 8 Blume RS, Bennett JM, Yankee RA et al. Defective granulocyte regulation in the Chediak-Higashi syndrome. *N Engl J Med* 1968; **279**:1009-1014.
- 9 Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D et al. A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *Am J Med* 1978; **65**:691-702.
- 10 Stephan JL, Donadieu J, Le Deist F et al. Treatment of familial lymphohistiocytosis with anti thymocyte globulins, steroid and cyclosporin A. *Blood* 1993; **82**:2319-2323.
- 11 Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single center study of clinical presentation and outcome in 117 cases. *J Pediatr* 1993; **123**:564-572.
- 12 Ownby DR, Pizzo S, Blackmon L, Gall SA, Buckley RH. Severe combined immunodeficiency with leukopenia (reticular dysgenesis) in siblings: immunologic and histopathologic findings. *J Pediatr* 1976; **89**:382-387.
- 13 Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1975; **64**:362-368.
- 14 Lange RD, Jones JB. Cyclic neutropenia: review of clinical manifestations and management. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; **3**:363-367.
- 15 Report of a WHO Scientific Group. Primary Immunodeficiencies diseases. *Clin Exp Immunol* 1997; **109**, Suppl.1:1-28.
- 16 Ochs HD, Smith CIE. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine* 1996; **75**:287-299.
- 17 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**:279-290.
- 18 Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993; **361**:226-233.
- 19 Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: An analysis of 96 patients. *Medicine* 1985; **64**:145-156.
- 20 Hermaszewski RA, Webster ADB. Primary hypogammaglobulinaemia: A survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; **86**:31-42.
- 21 Farrar JE, Rohrer J, Conley ME. Neutropenia in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; **81**:271-276.
- 22 Kozłowski C, Evans DIK. Neutropenia associated with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Pathol* 1991; **44**:388-390.