

En resumen

Varón de **18 años**, natural de Cuba.

Antecedente de **Agammaglobulinemia ligada al X (enfermedad de Bruton)**

Episodios recurrentes de **inflamación del tobillo izquierdo**

Orientación diagnóstica inicial:

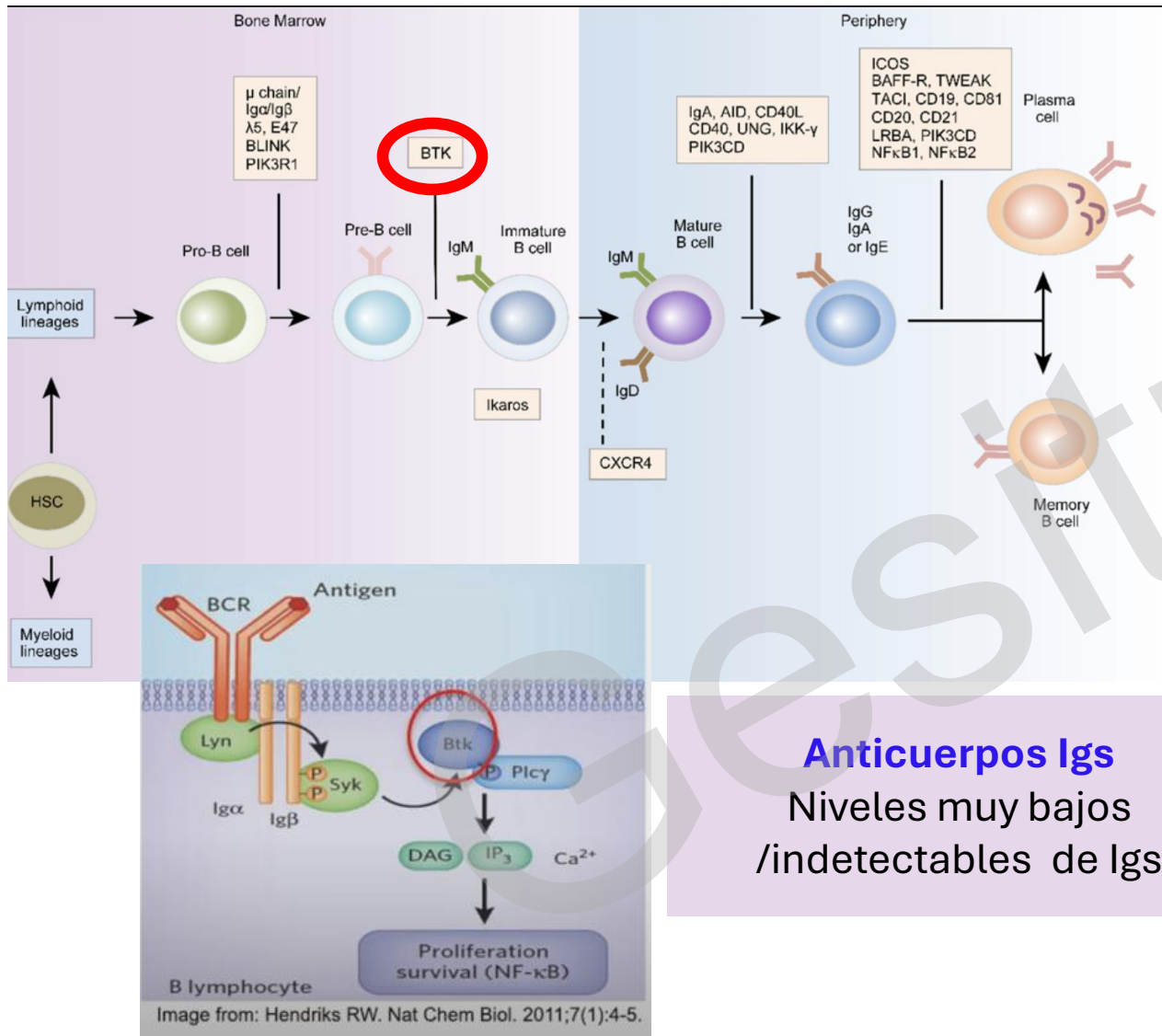
- Sospecha de **Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)** → TTO Inmunosupresor → Probable empeoramiento de una infección subyacente.
- **Secuenciación 16S rRNA** → identificación de *Helicobacter cinaedi*
- **Extensión sistémica de la infección** → **Febrero 2025**: detección de *H. cinaedi* en LCR por PCR.
- Desbridamiento QX y amputación

Estrategia terapéutica final

- Indicación de **Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)** como opción curativa.
- **Septiembre 2025**
- Durante acondicionamiento para TPH:
 - fiebre persistente
 - deterioro progresivo del nivel de conciencia

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Enfermedad de Bruton



- **Mutaciones en el gen de la enzima Tirosin-kinasa de Bruton.**
- Localizado en brazo largo del cromosoma **Xq21.3-q22**
- TKB: enzima citoplasmática, actúa como transducción de señal en estadio finales de la maduración de las cels.B
- Bloquea la maduración de células pre-B a células B maduros
- 25% asociados a neutropenia que se resuelve con tratamiento con Igs
- Diagnóstico genético: identificación mutación



Anticuerpos Igs
Niveles muy bajos
/indetectables de Igs

Subpoblaciones linfocitarias
Cels. T y cels NK- normales
Cels B (CD19): ausentes

Amígdalas pequeñas
No se palpan ganglios

Patógenos extracelulares

INFECCIONES MÁS FRECUENTES (y menos) en la ALX

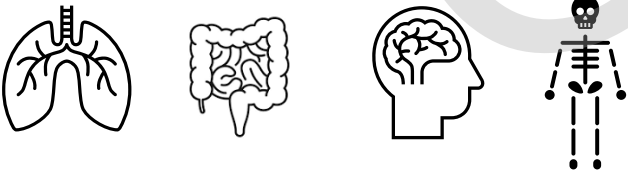
Disease (inheritance)	Gene	Bacterial infections	Viral infections	Fungal/protozoal infections	Other infections reported rarely*
Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells, agammaglobulinemia					
X-linked agammaglobulinemia (XLA)					
Bruton agammaglobulinemia	BTK	Respiratory tract infections with <i>H. influenza</i> , <i>S. pneumonia</i> , <i>Pseudomonas</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp, <i>H. parahaemolytica</i> , <i>H. parainfluenza</i> , <i>Klebsiella</i> spp (5–8). Gastrointestinal infections with <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>C. difficile</i> , <i>H. pylori</i> , <i>Shigella</i> spp, <i>Flexispira</i> (5–8). Meningitis/sepsis with <i>S. pneumonia</i> , <i>H. influenza</i> type b (5, 6) Skin infections by <i>S. aureus</i> (6) Septic arthritis by <i>Mycoplasma</i> , <i>Ureaplasma</i> (9)	Gastrointestinal infections with <i>Rotavirus</i> , Enterovirus (5) Vaccine-associated polio, encephalitis with ECHO 11, Coxsackie (5, 7) Hepatitis C (5, 6) Skin infections caused by Herpesvirus (6)	Gastrointestinal infections with <i>Giardia</i> , <i>Blastocystis hominis</i> (5, 6) Skin infections caused by <i>Candida</i> sp (6)	Disseminated infection by <i>Spiroplasma apis</i> (10), <i>Achromobacter xylosoxidans</i> sepsis (11), <i>Morganella morganii</i> pericarditis (12), Systemic infection by Aichi virus (13), Infective endocarditis by <i>Enterococcus faecalis</i> (14) Sepsis by <i>Pseudomonas</i> (7) Skin infections by non- <i>H. pylori</i> helicobacter (NHPH) (15)

A Registry Study of 240 Patients with X-Linked Agammaglobulinemia Living in the USA

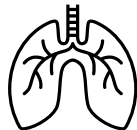
Registro USIDNET
pacientes con XLA (1981 a 2019).
240 pacientes

Table 2 Organ/system involvement in USIDNET XLA patients

	Patient cohort N= 240 (%)
Respiratory	123 (51.25)
Gastrointestinal	96 (40.00)
Neurological	85 (35.42)
Musculoskeletal	68 (28.33)
Hematologic	46 (19.17)
Dermatologic	44 (18.33)
Endocrine	26 (10.83)
Cardiovascular	19 (7.92)
Psychiatry	18 (7.50)
Renal	17 (7.08)



- (92%) reposición de IgG , (24%) Ab profilácticos, (7.9%) inmunomoduladores. 2 TPH
- Mortalidad 11%.. Mediana edad exitus 21 a (3–56.7 a).
- La afectación neurológica fue la comorbilidad subyacente más común en los pacientes con XLA que fallecieron.
- El 75% de los pacientes habían sobrevivido hasta 25 años después del diagnóstico
- Las infecciones fueron comunes tanto antes como después del diagnóstico, a pesar de la terapia con IgGR.



40%



46,2%



42%



22,5%

Outcomes of X-Linked Agammaglobulinaemia Patients

Cohorte: 99 pacientes

Seguimiento mediano: 20,68 años

(Shillitoe et al., *J Clin Immunol* 2025)

Mayores niveles séricos de IgG se asocian con:

- menor incidencia de **infecciones invasivas**
- **mejor supervivencia**

Sin embargo, persisten complicaciones relevantes

Limitaciones de la IgRT moderna

- Las preparaciones contienen **poca o ninguna IgA o IgM**
- Protección **limitada a nivel mucoso**

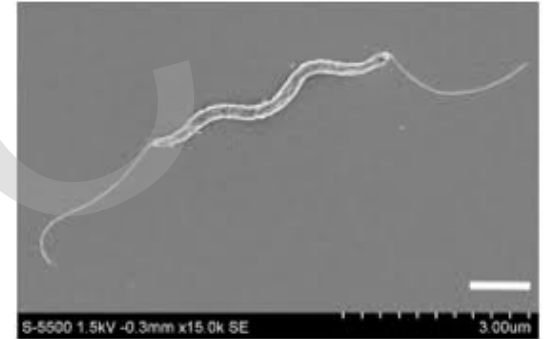
Complicaciones a largo plazo

- **Bronquiectasias** → complicación más frecuente
- **Complicaciones gastrointestinales crónicas**
- Infecciones recurrentes pese a IgG adecuada

Algunas manifestaciones **no responden completamente al reemplazo de IgG**

Non-Helicobacter pylori Helicobacter species

Grupo de bacterias del género *Helicobacter* que:
Se localizan principalmente en el tracto gastrointestinal
Genética y fenotípicamente diferentes de *H. pylori*
Muchas especies tienen reservorio animal (zoonosis)



Helicobacter cinaedi

Manifestaciones clínicas descritas

Bacteriemia

Celulitis recurrente

Artritis

mialgias

infecciones vasculares

→ En **pacientes inmunocomprometidos** puede producir **infecciones invasivas grave**

Recaída/progresión de *Helicobacter cinaedi* con afectación SNC

La agammaglobulinemia ligada al X produce ausencia de anticuerpos opsonizantes. Incluso con inmunoglobulina sustitutiva, la respuesta frente a patógenos específicos puede ser incompleta. Dificultad para eliminar bacterias extracelulares persistentes.

H. cinaedi es un *Helicobacter* enterohepático que coloniza el intestino. Puede producir: translocación bacteriana → bacteriemia recurrente y diseminación sistémica → SNC

Focos persistentes en:

- tejido vascular
- sistema linfático
- hueso
- tejido subcutáneo

Penetración antibiótica heterogénea, favoreciendo recurrencias.

Las infecciones por *H. cinaedi* suelen requerir:

antibioterapia combinada y tratamientos prolongados (semanas-meses)

Los cursos cortos se asocian con recurrencia bacteriémica.

- Murray PR et al. *Arch Dermatol.* 2010
- Schwarze-Zander C et al. *J Clin Microbiol.* 2010
- Ong BS et al. *Int J Gen Med.* 2022
- El-Sayed ZA et al. *World Allergy Organ J.* 2019
- Brodell RT et al. *Clin Dermatol.* 2014

NON-HELICOBACTER PYLORI HELICOBACTER SPECIES and XLA

Caso/Serie	Edad/Sexo	Diagnóstico microbiológico	Diagnóstico imagen/CSF	Evolución
Inoue et al. (2020)	2 pacientes, varones	H. cinaedi por secuenciación/mass spectrometry	No evidencia de afectación SNC	Celulitis recurrente, bacteriemia
Lee et al. (2026)	1 paciente, varón	H. cinaedi por PCR	No evidencia de afectación SNC	Celulitis, osteomielitis, manejo con antibióticos y HCT
Simons et al. (2004)	1 paciente, varón, 54 años	H. cinaedi por hemocultivo	No evidencia de afectación SNC	Maculas cutáneas, afebril
Bonilla et al. (2015)	Serie y revisión	N/A	N/A	Celulitis, bacteriemia, osteomielitis
Hernandez-Trujillo et al. (2023)	Registro USIDNET, 240 pacientes	N/A	N/A	Meningitis y encefalitis reportadas, sin especificar patógeno
Plebani et al. (2002)	Serie italiana, 73 pacientes	N/A	N/A	Disminución de infecciones SNC tras IVIG
Chun et al. (2008)	Serie coreana, 19 pacientes	N/A	N/A	Mejoría con IVIG

Infección viral

Peripheral B Cell Deficiency and Predisposition to Viral Infections: The Paradigm of Immune Deficiencies

Alexandros Grammatikos^{1*}, Matthew Donati², Sarah L. Johnston¹ and Mark M. Gompels¹

La inmunidad humoral (anticuerpos) es esencial para neutralizar virus y evitar su diseminación al SNC, no solo la inmunidad celular.

En XLA existe ausencia de células B y anticuerpos opsonizantes, lo que favorece infecciones virales persistentes.

Susceptibilidad viral característica

Enterovirus (echovirus, coxsackievirus, poliovirus)

→ meningoencefalitis crónica progresiva con deterioro cognitivo, ataxia y disminución del nivel de conciencia.

Otros virus descritos en XLA

Astrovirus (encefalitis en inmunodeficiencias)

Virus JC → leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Agammaglobulinemia (XL or AR)	
Pathogenesis	Mutations in genes linked to B cell maturation
Circulating B cells	Very low or absent
Viral infections	
Enteroviruses (Echovirus, Coxsackie virus and Poliovirus)	Chronic meningoencephalitis, dermatomyositis-like syndrome, chronic diarrhea, arthritis, post-vaccination poliomyelitis (8–25)
JC virus	Progressive multifocal encephalopathy (19)
Astrovirus	Encephalitis (59, 60)
Adenovirus	Dermatomyositis-like syndrome, arthritis (11, 61)
Measles	
Mumps	
Rubella	
BK virus	
West Nile virus	
Norovirus	Chronic diarrhea/fecal shedding (24)
HSV	Severe oropharyngeal infection (84)
CMV	
VZV	Chickenpox (112)
HHV7	
HHV8	Severe liver disease (117)
HPV	
Vaccinia virus	Disseminated infection (11, 17, 124)
Parvovirus B19	
SARS-CoV2	Persistent pneumonia (132–136)

→ Inducción con Alemtuzumab

Alemtuzumab = anticuerpo monoclonal **anti-CD52** → **células B maduras**

- Produce depleción de:
- linfocitos **T**
- **linfocitos B**
- células **NK**
- monocitos

inmunodepresión combinada profunda

Consecuencias

- eliminación de la **respuesta celular antiviral**
- riesgo elevado de **reactivación viral** (JC, CMV, enterovirus)
- “**vacío inmunitario**” durante el acondicionamiento para **TPH**, con riesgo de infección viral invasiva del SN

→ Inducción con Alemtuzumab

Tipo de infección	Frecuencia/Incidencia	Manifestaciones clínicas	Recomendaciones de profilaxis
Citomegalovirus (CMV)	Alta	Reactivación, enfermedad sistémica	Profilaxis antiviral, vigilancia
Virus BK	Moderada	Cistitis hemorrágica	Detección precoz
Epstein-Barr virus (EBV)/PTLD	Moderada	Reactivación, linfoproliferación	Rituximab previo, vigilancia
Adenovirus	Variable	Infección sistémica, respiratoria	Vigilancia
Varicela zoster	Moderada	Reactivación cutánea o visceral	Profilaxis antiviral
Aspergilosis invasiva	Moderada	Pulmonar, sistémica	Profilaxis antifúngica
Pneumocystis jirovecii	Baja-moderada	Neumonía	Profilaxis con cotrimoxazol
Toxoplasmosis	Baja	Encefalitis, enfermedad sistémica	Profilaxis con cotrimoxazol
Bacterias oportunistas	Variable	Sepsis, infecciones focales	Vigilancia, profilaxis según riesgo

Otras causas no infecciosas

Hematoma intraparenquimatoso

El paciente **ya presentó previamente un hematoma intraparenquimatoso** durante la evolución.
Existe **trombocitopenia grave y plaquetopenia persistente** documentadas

Otras causas metabólicas o sistémicas (sepsis)

Pruebas diagnósticas

- **Neuroimagen urgente:** TC craneal inicial y posteriormente **RM cerebral con contraste**
- **Punción lumbar con estudio completo de LCR:** citometría, proteínas, glucosa y lactato; Gram, cultivo bacteriano y fúngico, tinta china; PCR para virus neurotrópicos (HSV-1/2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, enterovirus, adenovirus), PCR para virus JC, PCR para Toxoplasma, PCR/16S rRNA bacteriano y 18S fúngico; considerar metagenómica (NGS) en caso de estudios iniciales negativos
- **Hemocultivos seriados** con incubación prolongada
- **Detección viral sistémica en sangre (PCR):** CMV, EBV, HHV-6 y adenovirus
- **Evaluación oftalmológica (fondo de ojo):** para descartar retinitis por CMV u otros signos de infección o hipertensión intracraneal.