

**BOALA BRUTON –  
PREZENTARE DE CAZ ȘI COMENTARII  
DIN LITERATURĂ**

**Dr. Costin Nuță, Prof. Dr. Ioan Gherghina**

*Clinica II Pediatrie, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred Rusescu”,  
București*

**REZUMAT**

Boala Bruton reprezintă o imunodeficiență primară caracterizată prin hipogamaglobulinemie severă, cu scăderea drastică a limfocitelor B prin mutații la nivelul genei Btk, având drept consecință infecții recurente severe ce pot evolua până la deces.

**Obiective.** Prezentarea unui caz sugestiv pentru o hipogamaglobulinemie severă cu complicații infecțioase invalidante până la momentul precizării diagnosticului de boală Bruton și introducerii tratamentului substitutiv.

**Metode.** Din cazuistica noastră, parte a Programului de Imunodeficiențe Primare din cadrul IOMC „Alfred Rusescu”, a fost selectat un caz de boală Bruton, fiind prezentate manifestările clinice caracteristice, metodele de diagnostic, tratamentul și evoluția pe durata monitorizării.

**Rezultate.** Cazul selectat s-a caracterizat prin debut precoce al complicațiilor infecțioase pulmonare care s-au soldat cu bronșiectazie bazală dreaptă și infecții osteoarticulare. Diagnosticul de boală Bruton a fost precizat la vârsta de 15 ani, când s-a introdus tratament substitutiv care a ameliorat prognosticul.

**Concluzii.** Prezența unor episoade infecțioase frecvente și severe la copil impune explorarea unei imunodeficiențe congenitale. În boala Bruton tratamentul substitutiv imunoglobulinic este de primă linie.

**Cuvinte cheie:** boala Bruton, XLA, agamaglobulinemie X linkată, hipogamaglobulinemie

***Declarații de interes:** Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU) 2007-2013, finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/107/1.5/S/82839.*

Pacienții cu hipogamaglobulinemie primară prezintă de la vârste fragede o incidență crescută a unui spectru larg de infecții care duc la o morbiditate și mortalitate ridicată.

Reprezintă un grup heterogen de afecțiuni reprezentate de: agamaglobulinemia X linkată (boala Bruton, XLA), imunodeficiență comună variabilă (CVID), imunodeficiență severă combinată (SCID), sindromul de Hiper-IgM, deficiență de ADA, sindromul Wiskott-Aldrich.

B.M.C., în vârstă de 18 ani, este diagnosticat în urmă cu 3 ani cu imunodeficiență primară, diagnosticul fiind sugerat de numeroasele infecții respiratorii, osteo-articulare (osteomielita de șold drept și artrita septică de genunchi drept).

**Antecedente personale fiziologice**

Pacientul provine dintr-o sarcină cu evoluție fiziologică, cu naștere naturală la 39 de săptămâni, greutatea la naștere de 3.100 g, iar APGAR = 9, fără semne de suferință neonatală.

Curba ponderală a fost normală, dezvoltarea psihomotorie fiind descrisă normală. A efectuat toate vaccinările cuprinse în schema națională, fără reacții notabile.

*Antecedentele patologice personale* vor fi descrise mai jos.

*Antecedentele heredocolaterale* sunt fără importanță.

Adresa de corespondență:

Drd. Costin Nuță, Clinica II Pediatrie, IOMC „Alfred Rusescu”, B-dul. Lacul Tei nr. 120, București  
e-mail: cosnuta@yahoo.com

## Istoric

După vârsta de 1 an și jumătate au apărut infecții respiratorii inferioare recidivante care au determinat spitalizări frecvente. La vârsta de 14 ani, prin bronhoscopie și tomografie computerizată s-a diagnosticat bronșiectazie bazală dreaptă. Acestea prezintă o evoluție nefavorabilă, ceea ce impune lobectomie inferioară dreaptă la vârsta de 15 ani (prof. Dr. Galie Niculae, Institutul de Pneumologie „Marius Nasta“, București). Peste un an dezvoltă osteoartrită septică de șold drept cu drenaj chirurgical, cu o evoluție relativ bună. La vârsta de 16 ani și 6 luni apare artrita septică la nivelul genunchiului drept. Toate acestea întregesc tabloul de imunodeficiență. De circa 2 ani începe substituția intravenoasă lunară cu imunoglobuline în doza de 400 mg/kg, la fiecare 4 săptămâni.

## Examenul fizic

Băiat în vârstă de 18 ani prezintă stare generală bună, afebril, cu stare de nutriție relativ deficitară (sub percentila 8), talia de 188 cm în înălțime și având o greutate de 55 de kilograme. Tegumentele prezintă 2 cicatrici: în spațiul V intercostal drept (post lobectomie) și la nivelul genunchiului drept (post drenare chirurgicală a artritei septice). Țesutul subcutanat și muscular sunt slab reprezentate. Ganglionii sunt nepalpabili. Aparatele respirator și cardiovascular sunt fără modificări auscultatorii. Ficatul și splina sunt în limite normale. Examenul neurologic relevă stare de conștiență normală, sensibilitate normală, ROT prezente, tonusul muscular și forța musculară sunt normale. Examenul endocrinologic indică sexualizare corespunzătoare cu vârsta. Școlarizarea este normală (elev în clasa a XII).

## Examen de laborator (la vârsta de 15 ani)

Hemograma: H = 4.990.000/mm<sup>3</sup>; Hb = 14,8g/dl; T = 315.000/mm<sup>3</sup>; L = 8.640/mm<sup>3</sup>; GNS = 60,5%; Ly = 27,6%; M = 8,59%; VSH = 2 mm/h; CRP = 0,72 mg/dl; Proteinemie = 6,1g/dl. Electroforeza proteinelor serice: Albumine 67,2%, globuline α<sub>1</sub> = 3,2%, α<sub>2</sub> = 13,1%, β = 9,8%, γ = **6,5%**, ceea ce indică **hipogamaglobulinemie**. Imunograma relevă scăderea drastică a IgA, IgG și IgM (IgA = 51 mg/dl, IgG = 421,15 mg/dl, IgM = 42 mg/dl). Imunofenotipare limfocitară: Limfocite totale = 1.600/mm<sup>3</sup>, limf T = 90% (N = 72-74%), limf Th = 49% (N = 44-46%), limf Ts/c = 37% (N = 37-40%), CD4/CD8 = 1,32 (N = 1-1,6), **limf B(CD19+) = 0,22%** (N = 11-14%), limf NK = 4% (N = 8-17%), indicând **imunodeficiență umorală centrală (limfocit B)**

**severă**. Complement seric C3 = 138 mg/dl (90-180); Anticorpi anti A naturali absenți; Anticorpi anti B naturali negativi. Bronhoscopia și CT-ul evidențiază bronșiectazii bazale drepte. Nu s-a efectuat spirometrie.

## Diagnostic pozitiv

Este susținut de infecțiile severe cu debut precoce și complicații (bronșiectazie, infecții osteo-articulare), valoarea totală a gamaglobulinelor scăzută și a imunoglobulinelor G, A și M. Confirmarea diagnosticului a adus-o imunofenotiparea prin evidențierea deficitului limfocitului B și argumentarea genetică a agamaglobulinemiei x-linkată.

## Diagnosticul diferențial

A exclus alte hipogamaglobulinemii sau/și infecții respiratorii trenante și recurente: imunodeficiența comună variabilă, deficitul de subclase IgA și IgG, tulburări limfoproliferative, imunodeficiența severă combinată, deficite ale complementului, deficite celulare, imunodeficiența X linkată cu Hiper-IgM, fibroza chistică.

## Tratament

A urmat trei linii directoare: substituția imunoglobulinică intravenoasă prin administrare lunară, tratamentul cu antibiotice ale diferitelor infecții apărute (pneumonii, bronșiectazii, osteoartrite, dar cu răspunsuri mediocre) și tratamentul chirurgical al complicațiilor infecțioase (lobectomia dreaptă inferioară pentru bronșiectaziile apărute, drenajul chirurgical al osteoartritei de șold drept și al artritei de genunchi drept).

## Evoluție și complicații

După precizarea diagnosticului de boală Bruton și începerea tratamentului substitutiv cu imunoglobuline, evoluția a fost favorabilă, scăzând mult frecvența infecțiilor intercurrente, adolescentul având un regim de viață normal.

## DISCUȚII

Boala Bruton reprezintă o imunodeficiență caracterizată prin infecții recurente sino-pulmonare (otite medii, pneumonii și sinuzite). Fiziopatologic, lipsa proliferării și activării limfocitelor B duce la hipoplazia țesutului limfoid (amigdalele, ganglioni limfatici periferici, plăcile Peyer de la nivel intestinal, țesutul limfoid de la nivelul plămânilor). Este blocată formarea plasmocitelor, ducând la scăderea drastică a producției de anticorpi. Rezultatul

final este agamaglobulinemia. Astfel, se remarcă scăderea imunității față de bacteriile încapsulate, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b și stafilococ. Răspunsul imun deficitar duce la boli infecțioase pulmonare cronice și creșterea somatică deficitară, rezultând decesul la vârste mici. Incidența: 1 la 379.000 de nou-născuți vii (1). Boala Bruton afectează numai băieții.

Pasajul transplacentar al IgG de la mamă la făt realizează un nivel normal al imunoglobulinelor serice în primele 6 luni de viață, apărarea antiinfecțioasă fiind normală, în ciuda incapacității nou-născutului de a produce anticorpi. Primele semne ale bolii apar de obicei după vârsta de 1 an. Peste 90% dintre băieții afectați dezvoltă infecții sinopulmonare neobișnuit de severe și recurente (otitele medii, pneumonii și sinuzite) (2). Cu o frecvență mai redusă se observă meningitele, osteomielitele, sepsisul și enterocolitele. În cazul nostru, după vârsta de 1 an și jumătate apar pneumoniile, ulterior bronșiectaziile și osteoartritele.

În unele cazuri se observă o hipotrofie staturală, posibil prin malnutriție sau deficit de hormon de creștere. Țesutul limfoid este slab dezvoltat. Boala Bruton trebuie suspectată în cazul băieților cu pneumonii severe asociate cu bacteriemie sau otite medii foarte frecvente. Peste 48% dezvoltă sinuzite frecvente și trenante. Există riscul diareilor infecțioase cronice cauzate de *Campylobacter jejuni*, *Shigella* și *Salmonella*.

Boala Bruton este cauzată de mutații apărute la nivelul genei Btk, localizată la nivelul cromozomului X, Xq21.3, codificând tirozin kinaza Bruton, responsabilă în transmiterea semnalelor intracelulare (3) (în cazul selectat a fost identificată mutația în secvența IVS10-1G>A). Singurii afectați de boală sunt băieții, fetele fiind doar purtătoare.

În XLA sunt 3 etape de diagnostic: clinic (vezi mai sus, indicând diagnosticul posibil), imunologic (diagnostic probabil) și genetic (diagnostic definitiv).

Imunograma relevă titruri ale IgG de obicei sub 100 mg/dl (la copiii cu vârste de peste 6 luni) și niveluri scăzute sau chiar urme ale IgA și IgM. Este importantă imunofenotiparea limfocitară; scăderea (<1%) sau absența limfocitelor B (CD19+) confirmă diagnosticul de XLA (4). Diagnosticul definitiv este cel genetic prin identificarea mutației la nivelul genei Btk.

Explorările pot evidenția absența amigdalelor palatine. Tomografia computerizată este recomandată pentru evaluarea complicațiilor silențioase clinice; în cazul prezentat a depistat bronșiectazia. Tratamentul etiologic reprezentat de terapia genetică

nu este încă posibil. Tratamentul actual al bolii Bruton este reprezentat de substituția imunoglobulinică intravenoasă periodică (lunară), dar și prin noua tehnică subcutanată cu avantajul administrării facile (prin pompa subcutanată) și realizarea unui titru constant de anticorpi. Doza administrată (atât iv, cât și sc) este de 400-600 mg/kg/lună sau mai mult (pentru infecții cronice) (4). În cazul descris au fost administrate 400 mg/kg/4 săptămâni.

Antibioterapia de primă intenție în infecțiile sino-pulmonare (cele mai frecvente) cuprinde amoxicilina, amoxicilina/clavulanat și cefuroximul. Pentru *S. Pneumoniae* rezistent la penicilină sunt indicate ceftriaxona, cefotaximul sau vancomicina.

Tratamentul chirurgical este reprezentat în sinuzitele cronice de lavajul sinusurilor pentru obținerea culturilor, de drenajul colecțiilor purulente. Infecțiile pulmonare pot beneficia de lavajul bronhoalveolar, excizia țesuturilor compromise de infecții (vezi bronșiectazia, abcesele pulmonare).

Este interzisă efectuarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate din cauza statusului imun deficitar care duce la apariția infecțiilor virale respective după administrarea acestor vaccinuri.

Cele mai importante complicații sunt cele date de infecțiile recurente pulmonare sau infecțiile cronice enterovirale ale SNC. Bronșiectazia este o complicație frecventă care poate apărea și la bolnavii cu tratament substitutiv, raportată în 38,4% cazuri (5); în cazul prezentat a fost suspiciunată și apoi confirmată la vârsta de 14 ani. Infecțiile cronice sinusale pot produce modificări structurale locale; infecțiile cronice ale urechii pot duce la pierderea auzului.

Complicațiile autoimune secundare XLA sunt reprezentate de artrite autoimune, anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia autoimună, gastrita atrofică.

Pacienții cu niveluri foarte scăzute ale imunoglobulinelor au risc malign, în special în sfera gastro-intestinală și limforeticulară.

Tratamentul cronic de substituție cu imunoglobuline poate determina la anumiți pacienți neurodegenerare progresivă (prin infecții prionice și virale din preparatele de substituție).

Rata de supraviețuire a pacienților cu XLA a crescut după folosirea substituției cu imunoglobuline (în absența ei decesul survine până în 5 ani). Aceasta are impact mai mare dacă este folosită cât mai precoce și în doze adecvate, scăzând incidența infecțiilor cronice severe și a riscului malign și îmbunătățind astfel supraviețuirea (chiar până la 50-60 de ani).

## CONCLUZII

Boala Bruton este o imunodeficiență severă caracterizată printr-o evoluție naturală invalidantă și letală prin numeroasele complicații infecțioase, dar și maligne, în absența unui diagnostic și tratament precoce.

Evoluția unor infecții severe, încă din prima copilărie, trebuie să sugereze pediatriilor explorarea aprofundată a statusului imunologic în vederea de-

pistării imunodeficiențelor pentru a nu întârzia eventualul tratament substitutiv.

Cazul prezentat a avut o evoluție caracteristică bolii Bruton, dar întârzierea diagnosticului până la 17 ani a favorizat apariția bronșiectaziei, care este o complicație severă, invalidantă. Precizarea diagnosticului și introducerea unui tratament complex, antibiotic și substitutiv, au ameliorat calitatea vieții bolnavului.

## *Bruton disease – case presentation and relevant studies comments*

**Costin Nuta, Ioan Gherghina**

*„Alfred Rusescu“ Institute for Mother and Child Care, Second Pediatrics Clinic, Bucharest, Romania*

### ABSTRACT

Bruton disease is a primary immunodeficiency consisting in severe hypogammaglobulinemia with a serious decrease of B cells by mutations at the level of Btk gene, causing severe recurrent infections that may result in death.

**Objectives.** Presentation of a suggestive case of severe hypogammaglobulinemia with invalidating infectious complications up to the date when the Bruton disease diagnosis was set and the substitution treatment was initiated. **Methods.** From all cases treated by us as part of the Primary Immunodeficiency Program conducted within “Alfred Rusescu” IOMC, a Bruton disease case was selected; such case displayed specific clinical symptoms, diagnosis methods, treatment and evolution while it was under examination.

**Results.** The selected case was characterized by an early onset of lung infectious complications that resulted in right basal bronchiectasis and osteo-articular infections. The Bruton disease diagnosis was set at the age of 15, when the substitution treatment was initiated. Such treatment improved the prognosis.

**Conclusions.** The presence of frequent and severe infectious episodes in children requires the physician to analyze the possibility of a congenital immunodeficiency. In Bruton disease, the immunoglobulin substitution treatment is the first line treatment.

**Key words:** Bruton disease, XLA, X linked agammaglobulinemia, hypogammaglobulinemia

**Acknowledgement:** *This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/107/1.5/S/82839*

The patients suffering of primary hypogammaglobulinemia show from early ages a higher frequency of a wide series of infections that lead to a high morbidity and mortality. They display a heterogeneous group of diseases consisting in: X linked agammaglobulinemia (Bruton disease, XLA), common variable immunodeficiency (CVID), severe combined immunodeficiency (SCID), Hyper IgM syndrome, ADA deficiency, Wiskott-Aldrich syndrome.

BMC, age 18, was diagnosed 3 years ago with Primary immunodeficiency, the diagnosis being implied by the multiple respiratory and osteoarticular (right hip osteomyelitis and right knee septic arthritis) infections.

### Personal physiological history

The patient is the result of a normal pregnancy, being born naturally after 39 weeks, with a birth weight of 3,100 g and receiving an APGAR score of 9, showing no signs of neonatal distress. The weight chart was normal, while the psychomotor development was described as normal. The patient received all the vaccines included in the national scheme, with no important reactions.

**The personal pathological history** will be presented below.

**The family history** is not relevant.

## History

After the age of 18 months, recurrent inferior respiratory infections appeared and caused frequent hospital admissions. At the age of 14, the bronchoscopy and computed tomography (CT) led to the diagnosis of right basal bronchiectasis. This had an unfavourable evolution, which required a right inferior lobectomy at the age of 15 (prof. Dr. Regalie Niculae, “Marius Nasta” Pneumology Institute, Bucharest). During the next year, the patient develops a right hip septic osteoarthritis with a surgical drainage, which had a relatively good evolution. At the age of 16 and 6 months, BMC develops a septic arthritis at the right knee. All these complete the immunodeficiency table. Approximately 2 years ago, the patient starts the monthly IV substitution with 400 mg/kg immunoglobulin at every 4 weeks.

## Physical examination

18 year old boy showing a good general condition, no fever, with a relatively poor nutrition condition (under 8th percentile), measuring 188 cm and weighting 55 kilograms. The teguments show 2 scars: in the fifth right intercostal space (post-lobectomy) and at the level of the right knee (after the surgical drainage of the septic arthritis). The adipous and muscle tissues are weak. The lymph nodes cannot be felt. The respiratory and cardiovascular systems work in normal parameters. The liver and the spleen are normal. The neurological examination reveals a normal conscious condition, normal sensitivity, present ROT, normal muscle tonus and force. The endocrine examination shows the sexualisation corresponding to his age. School trainings are performed in normal conditions (12<sup>th</sup> grade student).

## Laboratory examination (15 years old)

Blood test: H = 4,990,000/mm<sup>3</sup>; Hb = 14.8 g/dl; T = 315000/mm<sup>3</sup>; L = 8,640/mm<sup>3</sup>; GNS = 60.5%; Ly = 27.6%; M = 8.59%; VSH = 2 mm/h; CRP = 0.72 mg/dl; Total serum protein = 6.1 g/dl. Electrophoresis of serum proteins: Albumin 67.2%, globulin  $\alpha_1$  = 3.2%,  $\alpha_2$  = 13.1%,  $\beta$  = 9.8%,  $\gamma$  = 6.5%, which indicates **hypogammaglobulinaemia**. The immunity test indicates a severe decrease of IgA, IgG and IgM (IgA = 51 mg/dl, IgG = 421.15 mg/dl, IgM = 42 mg/dl). Lymphocyte immunophenotyping: Total lymphocytes = 1,600/mm<sup>3</sup>, T cells = 90% (N = 72-74%), Th cells = 49% (N = 44-46%), Ts/c cells = 37% (N = 37-40%), CD4/CD8 = 1.32 (N = 1-1,6), **B cells (CD19+)** = 0.22% (N = 11-14%), NK cells = 4% (N = 8-17%), indicating a **severe central hu-**

**moral immunodeficiency (B cells)**. Serum complement C3 = 138 mg/dl (90-180); absent natural antibodies anti A; negative natural antibodies anti B. The bronchoscopy and CT show basal right bronchiectasis. There spirometry was not performed.

## The positive diagnosis

Is sustained by severe infections with an early onset and complications (bronchiectasis, osteo-articular infections), the low total values of gammaglobulines and G, A and M immunoglobulines. The confirmation of the diagnosis was triggered by the immunophenotyping which showed the deficit of B cells and the genetic argumentation of the X-linked agammaglobulinemia (mutations at the level of Btk gene, IVS10-1G>A sequence).

## Differential diagnosis

Excluded other hypogammaglobulinemia and/or long lasting and recurrent respiratory infections, such as: variable commune immunodeficiency, deficit of IgA and IgG subclasses, lymphoproliferative disorders, severe combined immunodeficiency, complement deficits, cellular deficits, X linked immunodeficiency with HiperIgM, cystic fibrosis.

## Treatment

Followed 3 guidelines: IV immunoglobulin substitution by monthly administration, antibiotic treatment of several infections (pneumonia, bronchiectasis, osteoarthritis, but with bad responses) and surgical treatment of infectious complications (right inferior lobectomy for bronchiectasis, surgical drainage of the right hip osteoarthritis and right knee osteoarthritis).

## Evolution and complications

After the Bruton disease diagnosis was set and the immunoglobulin substitution treatment was initiated, the evolution was favourable leading to a considerable decrease in the recurrent infections thus allowing the adolescent to have a normal life.

## DISCUSSIONS

The Bruton disease is an immunodeficiency characterised by recurrent sinus-pulmonary infections (otitis media, pneumonia and sinusitis). From a physiopathology perspective, the absence of the proliferation and activation of B cells leads to the hypoplasia of the lymphoid tissue (tonsils, peripheral lymph nodes, Peyer's plaques from the intestinal level, lymphoid tissue of lungs). The formation

of plasmocytes is blocked, this leading to a severe decrease in the production of antibodies. The final result is agammaglobulinemia. Therefore, a decrease in the immunity may be noticed in the case of encapsulated bacteria, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b and *staphylococcus*. The adverse immune response causes chronic pulmonary infectious diseases and an adverse somatic increase, resulting in death at early ages. Incidence: 1 to 379,000 living newly born (1). The Bruton disease affects only boys.

The IgG transplacental passage from the mother to the foetus determines a normal level of the serum immunoglobulin in the first 6 months, the anti-infectious defence being normal, in spite of the newly born incapacity to produce antibodies. The first signs of the disease normally appear after 12 months. Over 90% of the affected boys develop unusually severe recurrent sinus-pulmonary infections (otitis media, pneumonia and sinusitis) (2). A low frequency was observed at meningitis, osteomyelitis, sepsis and enterocolitis. In our case, first pneumonia and then bronchiectasis and osteoarthritis affected the patient after the age of 18 months.

In some cases, a stature hypotrophy is noticed, possibly by malnutrition or deficit of growth hormone. The lymphoid tissue is weakly developed. Bruton disease must be suspected in the case of boys with severe pneumonia associated with bacteraemia or very frequent otitis media. Over 48% develop frequent and long lasting sinusitis. There is the risk of chronic infectious diarrhoea episodes caused by *Campylobacter jejuni*, *Shigella* and *Salmonella*.

Bruton disease is caused by mutations at the level of Btk gene, which is localised at the level of chromosome X, Xq21.3, codifying Bruton tyrosine kinase, which is responsible for the transmission of intracellular signals (3) (in the selected case, the mutation present in the sequence IVS10-1G>A was identified). Boys are the only ones affected by the disease, while girls are only carriers.

There are 3 diagnosis stages in XLA: clinical (see above, indicating the possible diagnosis), immune (probable diagnosis) and genetic (definitive diagnosis).

The immunogram usually shows IgG levels of less than 100mg/dl (in children over 6 months) and low levels or even traces of IgA and IgM. It is important to test the cellular immunity by performing the lymphocyte immunophenotyping. The decrease

(<1%) or the absence of B cells (CD19+) confirms the XLA diagnosis (4). The final diagnosis is the genetic diagnosis consisting in identifying the mutation present at the level of Btk gene.

The CT scan accurately diagnoses the acute spread infections (pneumonia, sinusitis), which sometimes cannot be noticed clinically (see the diagnosis of bronchiectasis in our case). The absence of the lymphoid tissue (palatine tonsils) may also be noticed when the head radiography is made.

The etiologic treatment represented by the genetic therapy is not yet possible. The current treatment for Bruton disease consists in periodical (monthly) IV immunoglobulin substitution and, also, in the new subcutaneous technique which has the advantage of an easy administration (by means of the subcutaneous pump) and the maintenance of a constant antibody level. The administered dose (both IV and subcutaneous) is of 400-600 mg/kg/month or more (for chronic infections) (4). In the above case, doses of 400mg/kg/4 weeks were administered.

The first line antibiotherapy in (the most frequent) sinus-pulmonary infections includes amoxicilin, amoxicilin/clavulanate and cefuroxim. In the case of penicilin resistant *S. Pneumoniae*, ceftriaxone, cefotaxim or vancomycin are indicated to be administered.

The surgery treatment used in chronic sinusitis consists in the lavage of sinuses so as to obtain the cultures, the drainage of purulent collections. Pulmonary infections may benefit from the bronchoalveolar lavage, the excision of tissues compromised by infections (such as bronchiectasis, pulmonary abscesses).

It is forbidden to undergo vaccines containing live attenuated viruses due to the adverse immune status which causes the respective viral infections after such vaccines are administered.

The most important complications are those caused by pulmonary recurrent infections or by enteroviral chronic infections of the CNS. Bronchiectasis is a frequent complication which may affect also patients undergoing a substitution treatment, being reported in 38.4% of the cases (5); in the above case the bronchiectasis was suspected and then confirmed at the age of 14. Sinus chronic infections may cause local structural changes; ear chronic infections may result in the loss of hearing.

XLA secondary autoimmune complications are represented by autoimmune arthritis, autoimmune

haemolytic anaemia, autoimmune thrombocytopenia, atrophic gastritis.

Patients with very low levels of immunoglobulin have a malign risk, especially in the gastrointestinal and lymph reticular areas.

In some patients, chronic immunoglobulin substitution treatment may determine progressive neuro-degeneration (by prionic infections and viral infections from substitution drugs).

The XLA patients' survival rate increased after the use of the immunoglobulin substitution (in its absence, death occurs in up to 5 years). The substitution has a greater impact if it is used earlier and in the appropriate doses, decreasing thus the incidence of severe chronic infections and the malign risk, and increasing the survival rate (even up to 50-60 years).

## CONCLUSIONS

Bruton disease is a severe immunodeficiency characterised by a natural invalidating and lethal evolution, due to the numerous infectious and malign complications that appear in the absence of an early diagnosis and treatment.

The evolution of severe infectious, even from early childhood, should determine paediatricians to explore more thoroughly the immune status in order to identify a possible immunodeficiency and not to delay the potential substitution treatment.

The above case had an evolution characteristic to Bruton disease, but the late diagnosis (i.e. at 17) favoured the installation of bronchiectasis, which is a severe and invalidating complication. Putting a diagnosis and starting a complex treatment, i.e. based on antibiotics and substitution, improved the patient's quality of life.

## REFERENCES

1. **Terry W.C.** – Pediatric Bruton Agammaglobulinemia, <http://emedicine.medscape.com/article/885625-overview>
2. **Bruton O.C.** – Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9(6):722-728
3. **Mohamed A.J., Yu L., Backesjo C.M., et al.** – Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunol Rev*. 2009; 228(1):58-73
4. **Ochs H.D., Gupta S., Kiessling P., Nicolay U., Berger M.** – Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*. 2006;26(3):265-273
5. **Aghamohammadi A., Allahverdi A., Abolhassani H., et al.** – Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Respirology*. 2010; 15(2):289-295