

## Progresos en Pediatría: *Medicina molecular*

# Inmunodeficiencias primarias ligadas al cromosoma X: Aspectos genéticos y moleculares (1ª parte)<sup>#</sup>

Dres. MATIAS M. OLEASTRO\* y SERGIO D. ROSENZWEIG\*

ARCH ARG PEDIATR / 1998 / VOL. 96: 191

### INTRODUCCION

A partir de los primeros años de esta década, el campo del diagnóstico etiopatogénico de las inmunodeficiencias primarias ha experimentado avances decisivos: en 1993 se conocieron las mutaciones que daban origen a la agammaglobulinemia ligada al sexo, a la inmunodeficiencia combinada severa ligada al sexo y al síndrome de hiper IgM; en 1994 las correspondientes al síndrome de Wiskott-Aldrich; en 1995 la de la ataxia-telangiectasia y en 1996, la del síndrome de Chediak-Higashi.

En este artículo revisaremos parte de estos avances en un grupo de inmunodeficiencias primarias que comparten entre ellas un mismo patrón de herencia.

El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), conjuntamente con la agammaglobulinemia ligada al sexo (XLA), el síndrome de hiper IgM ligado al sexo (XHIM), el síndrome linfoproliferativo ligado al sexo (XLP, enfermedad de Duncan o enfermedad de Purtilo), la enfermedad granulomatosa crónica ligada al sexo (XCGD), la inmunodeficiencia combinada severa ligada al sexo (XSCID) y la muy poco frecuente deficiencia de properdina conforman el grupo de inmunodeficiencias primarias que se heredan en forma recesiva ligadas al cromosoma X, las cuales se expresan como mujeres portadoras asintomáticas y hombres portadores enfermos.

Desde mediados de la década del 80 existen métodos de laboratorio que permiten la búsqueda en mujeres de su estado de portadoras asintomáticas de estas patologías. Normalmente, y muy temprano en la embriogénesis, se produce la lyonización, proceso de

inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X, el de origen materno o el paterno, en las células somáticas femeninas; manteniéndose este estado inalterable por toda la progenie de esa célula. En las mujeres normales, este fenómeno da lugar a un mosaico de células que presentarán, en forma alternativa, uno u otro cromosoma X activo o inactivo: el 50% de las células tendrán la combinación "cromosoma X materno activo-cromosoma X paterno inactivo", mientras que el 50% restante tendrá la combinación "cromosoma X materno inactivo-cromosoma X paterno activo". Una vez producida la lyonización, es el cromosoma X activo el encargado de brindar información genética, lo que implica transcribirse en ARN y traducirse en proteínas (*Gráfico 1*).

En tres de estas enfermedades, el WAS, la XLA y la XSCID, las mutaciones que les dan origen codifican para proteínas que son "paso limitante" en el proceso de ontogenia de las células en las que se expresan. Mientras que en el WAS la mutación afecta a una proteína que se expresa en todas las células hematopoyéticas, en el XSCID compromete a los linfocitos T y B y en la XLA sólo a la estirpe linfoide B (*Gráfico 2*).

Por lo expuesto anteriormente, las mujeres portadoras del WAS presentarán un solo tipo y no un mosaico de células hematopoyéticas: aquellas que tuvieran la combinación cromosoma "no mutado activo-cromosoma mutado inactivo", ya que sólo éstas sobrevivirán en el proceso madurativo celular. Lo mismo ocurre con los linfocitos T y B de las portadoras de XSCID y con los linfocitos B de las portadoras de XLA. Actualmente, existen diversas técnicas de biología molecular que nos permiten evaluar el "patrón de inactivación del cromosoma X" en las diferentes poblaciones celulares: "patrón al azar" (normal) o "patrón no al azar" (anormal).

Los "estudios de ligamiento" o de "patrón de segregación de información genética" se suman a los descriptos en el párrafo anterior para el diag-

# La 2ª parte de este trabajo –junto con la Bibliografía– será publicada en el Vol. 96 (4) de *Archivos*.

\* Servicio de Inmunología. Hospital "Prof. Juan P. Garrahan". Capital Federal.

Correspondencia: Dr. Matías Oleastro. Combate de los Pozos 1881 (1245), Capital Federal.

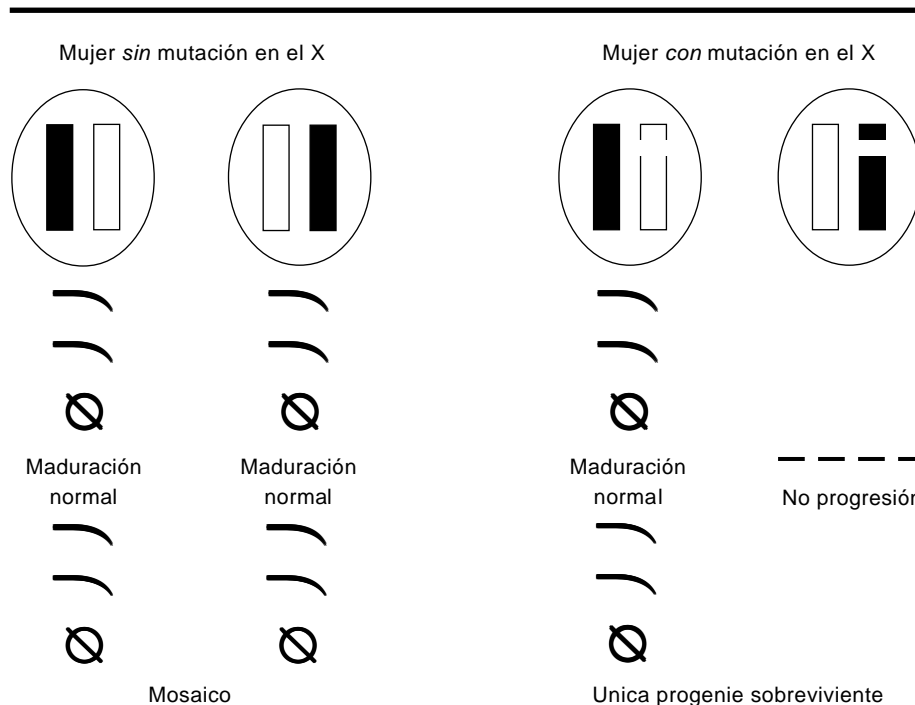
nóstico prenatal o de mujeres portadoras en la familia de un enfermo (caso índice) de alguna de estas patologías. Estos estudios se basan en ciertas características, como puede ser el número de pares de bases de ADN que presentan fragmentos o marcadores de información genética no relacionada etiológicamente con la enfermedad a estudiar, pero que, por su proximidad con ésta en el cromosoma, se heredan en forma conjunta (cosegregación). Conociendo el número de pares de bases que presente alguno de estos fragmentos en el caso índice, se pueden detectar portadoras, enfermos o sanos en la familia según tengan igual (portadoras y enfermos) o distinto (sanos) número de pares de bases para ese marcador o fragmento de información genética (Gráficos 3 y 4)

A pesar de que, como veremos a continuación, la mayoría de las patologías de este grupo ya tengan clonado el gen que mapea para la enfermedad, los estudios de "inactivación del cromosoma X" y de "análisis de ligamiento" siguen vigentes tanto para el diagnóstico prenatal como para el de portación, debido a lo poco complejo de su realización y a la confiabilidad de sus resultados.

### AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL SEXO (XLA-ENFERMEDAD DE BRUTON)

La agammaglobulinemia ligada al sexo o enfermedad de Bruton fue la primera inmunodeficiencia primaria en ser descrita en la literatura médica (Bruton, 1952). Esta enfermedad recesiva ligada al X se caracteriza por una ausencia casi absoluta de linfocitos B, lo que determina la agammaglobulinemia y la predisposición a la adquisición de infecciones bacterianas y virales. Además de las infecciones, que afectan principalmente el tracto respiratorio y digestivo, estos niños pueden presentar manifestaciones de autoinmunidad de compromiso articular (tipo artritis reumatoidea) o hemático (citopenias). Las manifestaciones clínicas, al igual que en otras inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, comienzan después del sexto mes de vida: esto se debe a la declinación de los anticuerpos maternos de pasaje transplacentario que los mantuvieron protegidos durante ese lapso de tiempo.

El tratamiento de la XLA se apoya principalmente en la sustitución mensual de gammaglobulina por vía endovenosa. La dosis, entre 400 y 600 mg por kg de peso, debe ser suficiente como para mantener las



**Referencias:** Rectángulo lleno: cromosoma X activo; rectángulo vacío: cromosoma X inactivo; rectángulo fenestrado: cromosoma X mutado.

**GRÁFICO 1**  
**Células diploides femeninas antes del proceso de inactivación del X**

concentraciones séricas de IgG por encima de los niveles de protección (400 mg/dl).

### Defecto genético-etiotopatogenia

La causa de la ausencia de linfocitos B en la XLA está determinada por mutaciones en la BTK (Bruton tyrosine kinase), proteína perteneciente a la familia a las proteintirosinkinásas citoplasmáticas. Este grupo de proteínas, en especial las de la subfamilia "src", a la que pertenece la BTK, se encuentran libres en el citosol o unidas a receptores de la membrana plasmática celular cumpliendo un rol de "transductores de señales" hacia el inte-

rior de la célula. La BTK se expresa todo a lo largo de la ontogenia B (con excepción de las células plasmáticas) y su función estaría relacionada tanto con la maduración como con la expansión clonal postestímulo antigénico de la células del linaje B. Es por esto que las mutaciones en esta proteína determinan frenos madurativos en distintos puntos de la ontogenia B, el más importante entre pre-B y B, además de las limitaciones en la expansión clonal de la serie, en especial a nivel de pre-B (Gráfico 2).

La información de la BTK -37 Kb- mapea en el brazo largo del cromosoma X, localización Xq22,

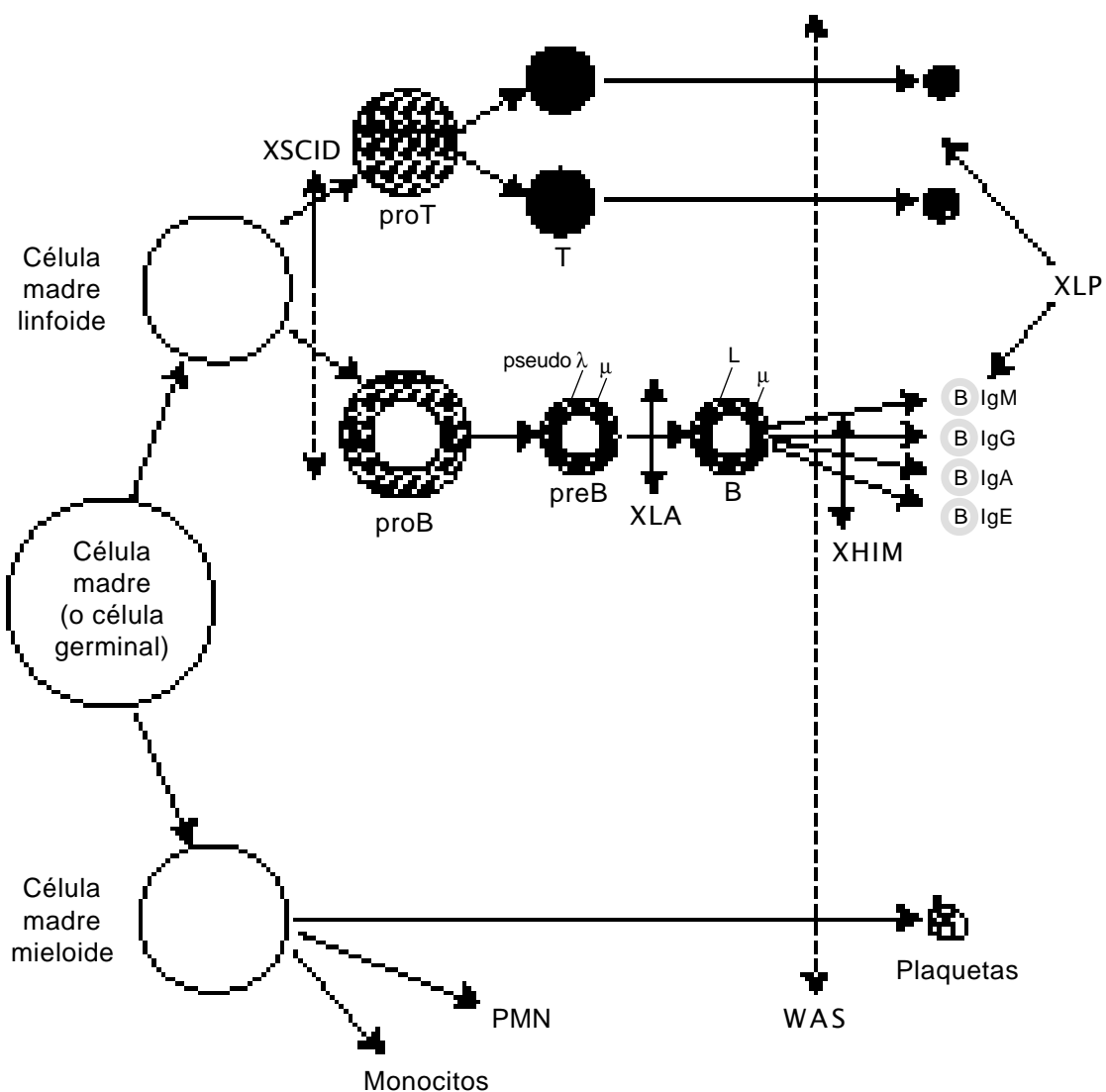


GRÁFICO 2

*Esquema de diferenciación hematopoyética: sitio aproximado del freno madurativo en XSCID, XLA, WAS, XHIM y XLP*

dando lugar a una proteína de 659 aminoácidos dividida desde el punto de vista funcional en cinco dominios: PH, TH, SH3, SH2 y SH1. Se han descrito mutaciones en el gen de la BTK afectando los cinco dominios de la proteína, mientras que algunas mutaciones se relacionaron con formas más benignas de la enfermedad (por ejemplo, las mutaciones a nivel del SH2). Este último punto se encuentra actualmente en revisión, no siendo aún definitiva la relación "genotipo-fenotipo". El patrón "no al azar" de inactivación del cromosoma X en los linfocitos B de las mujeres transmisoras contribuye a distinguir a la XLA de otras formas no ligadas al sexo y poco frecuentes de agammaglobulinemia con ausencia de linfocitos B: la inmunodeficiencia variable común sin linfocitos B o las recientemente descritas mutaciones en la cadena Mu de las inmunoglobulinas.

### SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH (WAS)

El síndrome de Wiskott-Aldrich fue reconocido como una inmunodeficiencia primaria en 1959, veintidós años después de la descripción clínica origi-

nal del síndrome (Wiskott, 1937) y cinco años después de que se reconociera su patrón de herencia recesivo ligado al sexo (Aldrich, 1954).

Esta enfermedad se define clínicamente por una tríada diagnóstica: trombocitopenia con microplaquetas, eczema e inmunodeficiencia, aunque estadísticamente, menos de un tercio de los pacientes reúnen las tres manifestaciones al momento del diagnóstico. Los primeros signos clínicos generalmente están relacionados con episodios hemorrágicos del cordón umbilical o del tracto digestivo; el eczema, rebelde al tratamiento, también suele aparecer en forma temprana, mientras que la inmunodeficiencia es de aparición más tardía y de instauración gradual y progresiva. Esta última se caracteriza por presentar una IgM baja, IgA e IgE elevadas, IgG disfuncionante y un grado variable de compromiso T. Desde el punto de vista infectológico, estos niños manifiestan una susceptibilidad especial a las infecciones por gérmenes capsulados y virus del grupo herpes.

Existe una forma atenuada de la enfermedad llamada trombocitopenia ligada al sexo (XLT), en donde la única manifestación es la plaquetopenia.

Actualmente, el tratamiento curativo del WAS se relaciona con el trasplante de médula ósea, habiéndose encontrado los mejores resultados en receptores menores de cinco años trasplantados con donantes histoi-dénticos relacionados.

### Defecto genético-etiotópico

A mediados de 1994 se describió la proteína que se encuentra alterada en los portadores de WAS y de XLT: la WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein), rica en prolina y de 501 aminoácidos, mapea a través de 9 Kb en el brazo corto del cromosoma X (localización Xp 11.22-p11.23). Esta proteína, que se expresa en todas las células de estirpe hematopoyética, está relacionada en forma directa o indirecta con la regulación de la organización del citoesqueleto celu-

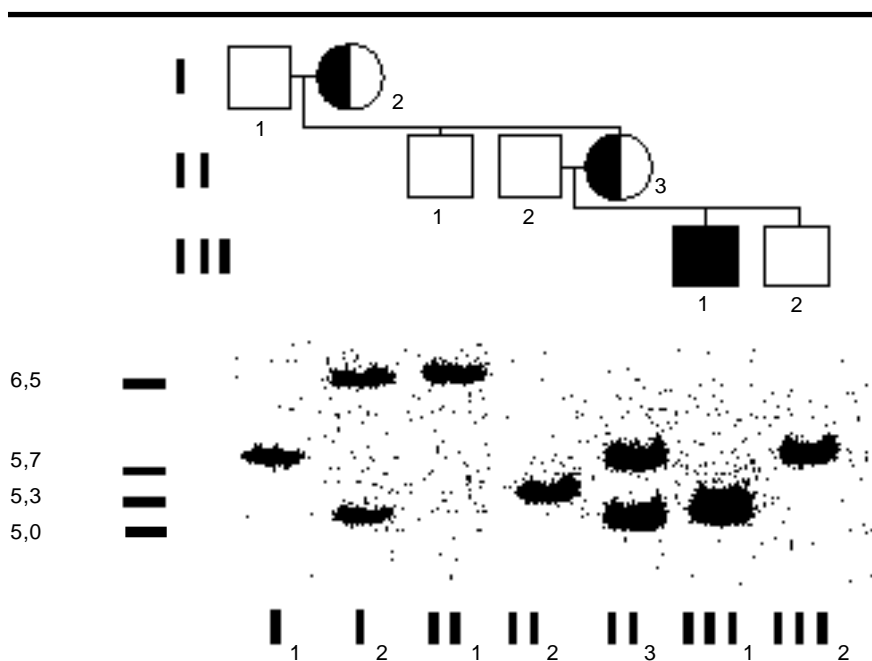


GRÁFICO 3

**Segregación del marcador hipervariable DXS255 en la familia de un enfermo con Wiskott-Aldrich (caso índice): El varón enfermo (III 1) y las dos mujeres portadoras (I 2 y II 3) comparten el alelo de 5 kilobases del marcador DXS255 que se cosegrega con la información del Wiskott-Aldrich**

lar. Esto justifica, por lo menos en parte, algunas de las características de la enfermedad, como la presencia de microplaquetas o de alteraciones morfológico-funcionales en los linfocitos de los individuos afectados. Se han descrito mutaciones en la mayoría de los 12 exones que codifican para la WASP, no existiendo, por lo tanto, un único tipo o sitio de mutación para la enfermedad. Mientras las mutaciones que conllevan a una virtual ausencia de esta proteína se relacionan con fenotipos más agresivos de la enfermedad, aquéllas que presentan cambios aminoacídicos puntuales en la WASP se asocian con cuadros clínicos más benévolos. Estos datos deben ser corroborados en un mayor número de pacientes para determinar una relación "genotipo-fenotipo".

Respecto de las mujeres portadoras, éstas presentan un patrón "no al azar" de inactivación del X en todas sus células de estirpe hematopoyética. Este dato, al igual que en la XLA o en la XSCID, permite la detección de portadoras asintomáticas de esta patología.

### **SÍNDROME DE HIPER IgM (XHIM)**

El síndrome de hiper IgM fue originalmente descrito en 1961 como una forma de disgammaglobulinemia con niveles bajos de gammaglobulinas 7S (IgG e IgA) y elevados de gammaglobulinas 19S (IgM) (Rosen, 1961).

Este síndrome, perteneciente al grupo de inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X, también ha sido descrito esporádicamente en mujeres. En estos casos se ha asociado a infecciones rubeólicas transplacentarias, al uso de anticonvulsivantes o a formas de herencia autosómica dominante o recesiva de la enfermedad.

Tanto la forma ligada al sexo como las otras

comparten las mismas características clínicas:

- Infecciones bacterianas recurrentes óticas y del tracto respiratorio.
- Hiperplasia linfoide de ganglios, amígdalas, hígado y bazo (con alteración de la citoarquitectura).
- Susceptibilidad especial frente al *Pneumocystis carinii*.
- Neutropenia esporádica, cíclica o permanente.
- Manifestaciones de autoinmunidad (citopenias hemáticas o artritis).
- Mayor predisposición a las neoplasias de estirpe linfoide (linfomas y leucemias).

El tratamiento, al igual que en las otras deficiencias predominantemente de anticuerpos, se basa en la administración de gammaglobulina endovenosa a dosis supletorias y en el uso de antibióticos profilácticos.

### **Defecto genético-etiotopatogenia**

En los primeros meses de 1993, dos grupos de investigadores publicaron en forma simultánea sus descubrimientos respecto a las mutaciones en el gen de la proteína gp39 o CD40 ligando, como causa etiológica del síndrome de hiper IgM.

Esta proteína de 260 aminoácidos que mapea en el brazo largo del cromosoma X (Xq26) se expresa en la superficie de los linfocitos T activados y tiene por función estimular en los linfocitos B, a través del CD40 ligando, el cambio de isotipo de IgM a otra inmunoglobulina, además de la generación de células B de memoria y de centros germinales (*Gráfico 2*). Esto explica la hipergammaglobulinemia IgM, la falta de respuesta anamnésica y los disturbios anatómicos del tejido linfoide que caracterizan a estos pacientes.