

Progresos en Pediatría: *Medicina molecular*

Inmunodeficiencias primarias ligadas al cromosoma X: Aspectos genéticos y moleculares (2ª parte)*

Dres. MATIAS M. OLEASTRO# y SERGIO D. ROSENZWEIG#

ARCH ARG PEDIATR / 1998 / VOL. 96: 318

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA LIGADA AL SEXO

Es una entidad, como su nombre lo indica, que forma parte de un grupo heterogéneo de desórdenes congénitos denominados globalmente inmunodeficiencias combinadas severas (IDCS), cuya característica en común es la ausencia de toda función inmune adaptativa (linfocitos B y T). En este caso, la transmisión se realiza en forma recesiva ligada al sexo, afectando sólo a varones.

Las primeras manifestaciones clínicas, que aparecen por lo general en los primeros 2 a 3 meses de vida, suelen ser candidiasis oral crónica y rebelde al tratamiento, neumonitis por *Pneumocystis carinii* o citomegalovirus y diarrea persistente (en muchos casos por *Cryptosporidium*). Como consecuencia de dichas infecciones y del cuadro digestivo se instala rápidamente una detención del crecimiento con desnutrición grave. La vacunación BCG puede desarrollar una BCGítis local o diseminada, a menudo fatal.

Defecto genético-etiotopatogenia

Esta inmunodeficiencia se debe a la falta de diferenciación de los progenitores de los linfocitos T pretímicos (*Gráfico 1*). Como consecuencia de ello se observa ausencia de linfocitos T maduros. Los linfocitos B se encuentran presentes en número variable (incluso aumentados) pero siempre funcionalmente deficientes (agamma-hipoglobulinemia, falta de respuesta de anticuerpos). Por lo general, se observa también ausencia o disminución marcada de los linfocitos asesinos naturales (NK).

El gen responsable se ubica en el cromosoma X localización Xq13-21 (*Gráfico 2*) y codifica para la

cadena gamma (γ) del receptor de la interleuquina 2 (IL-2R), normalmente compuesto por 3 cadenas: α , β y γ (*Gráfico 3*). Pacientes con esta inmunodeficiencia presentan distintas mutaciones a nivel del gen que condicionan la ausencia de esta cadena o alteraciones funcionales de la misma. La cadena γ es compartida por receptores de otras interleuquinas (IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15), por lo cual recibe el nombre de cadena gamma común (γ_c). El compromiso de estos receptores (especialmente los de la IL-2 e IL-7 que juegan un rol fundamental en la diferenciación T), explica el por qué de la severidad de la deficiencia T y las anomalías funcionales de los linfocitos B encontradas en estos pacientes.

Análisis de patrones de inactivación del cromosoma X en células de sangre periférica en mujeres heterocigotas demuestra una selección preferencial del cromosoma X que tiene el gen de la cadena γ normal tanto en linfocitos T y B como en NK.

La única posibilidad curativa para estos niños es el trasplante de médula ósea (histoidéntico o haploidentico) a través del cual se proveen células pluripotenciales capaces de diferenciarse en linfocitos T maduros que restablecen una respuesta inmune competente. Sin embargo, al igual que para otras inmunodeficiencias, la inserción de una secuencia normal de ADN correspondiente al gen de la cadena gamma en células replicativas de médula ósea a través de un vector retroviral (transferencia génica) ha llevado a la expresión de dicha cadena en la superficie linfocitaria y a la funcionalidad del receptor de la IL-2 en modelos animales. De esta forma, la terapia génica abre un nuevo camino en las posibilidades terapéuticas de los pacientes portadores de esta inmunodeficiencia combinada severa.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA LIGADA AL SEXO

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) resulta de la falta de producción de radicales oxígeno

* La primera parte de este trabajo fue publicada en *Arch Arg Pediatr* 96 (3):191, 1998.

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

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

Defecto genético-etiotopatogenia

La enfermedad es el resultado de una deficiencia en la actividad del complejo enzimático NADPH oxidasa necesario para la producción de radicales oxígeno con actividad microbicida (anión superóxido, peróxido de hidrógeno). Esta enzima está formada por cuatro componentes, dos de ellos, gp91 y p22, se ubican en la membrana citoplasmática del fagocito formando el citocromo b 558. Los otros dos, p47 y p67, se ubican en el citoplasma. Para el correcto funcionamiento de esta enzima es necesaria la movilización de los componentes citoplasmáticos hacia la

membrana y su acople al citocromo. La ausencia o disfunción de alguno de ellos imposibilita el correcto funcionamiento del complejo enzimático. Cada componente está codificado por genes ubicados en diferentes cromosomas. En el caso de la EGC ligada al sexo, la anomalía se ubica en la glucoproteína 91, subunidad b del citocromo b 558. El gen que codifica para esta molécula, localizado en Xp21.1 (contiene 13 exones y 30 pares de bases, *Gráfico 2*), es asiento de diferentes mutaciones que condicionan en la mayoría de los casos la falta de síntesis (EGC-X91°), disminución de la síntesis (EGC-X91) o la síntesis de una molécula no funcional (EGC-X91+).

Si bien se conocen estas diferencias moleculares, no se ha encontrado correlación clínica clara entre severidad de la enfermedad y variaciones moleculares. EGC-X91° siempre se presenta, en los casos evaluados, como la forma clásica grave, mientras que en el caso de EGC-X91- y EGC-X91+, las manifestaciones clínicas son variables. Se requiere estudiar un número mayor de pacientes y familias para definir más claramente la relación clínico-molecular.

Como toda EGC, el diagnóstico se basa en demostrar la ausencia o disminución marcada de la capacidad oxidativa de los fagocitos estimulados (NBT, quimioluminiscencia). El defecto molecular puede ser reconocido a través de Western blot con anticuerpos contra la gp91 realizado en un lisado de neutrófilos. Las mujeres portadoras (heterocigotas) presentan disminución de la actividad oxidativa como resultado de un mosaico entre células normales y células deficientes.

El tratamiento de estos pacientes se basa en medidas preventivas de las infecciones (cuidados generales de piel y mucosas, antibioticoterapia prolongada, IFN γ , etc.), la utilización de corticoides en los cuadros obstructivos por granulomas y una antibioticoterapia enérgica en los procesos infecciosos agudos. Sin embargo, las dos únicas posibilidades para corregir la actividad oxidativa de los neutrófilos y monocitos es a través del trasplante de médula ósea de un donante histoidéntico relacionado o la terapia génica. Con respecto al trasplante, no todos los pacientes tienen que ser sometidos a esta medida

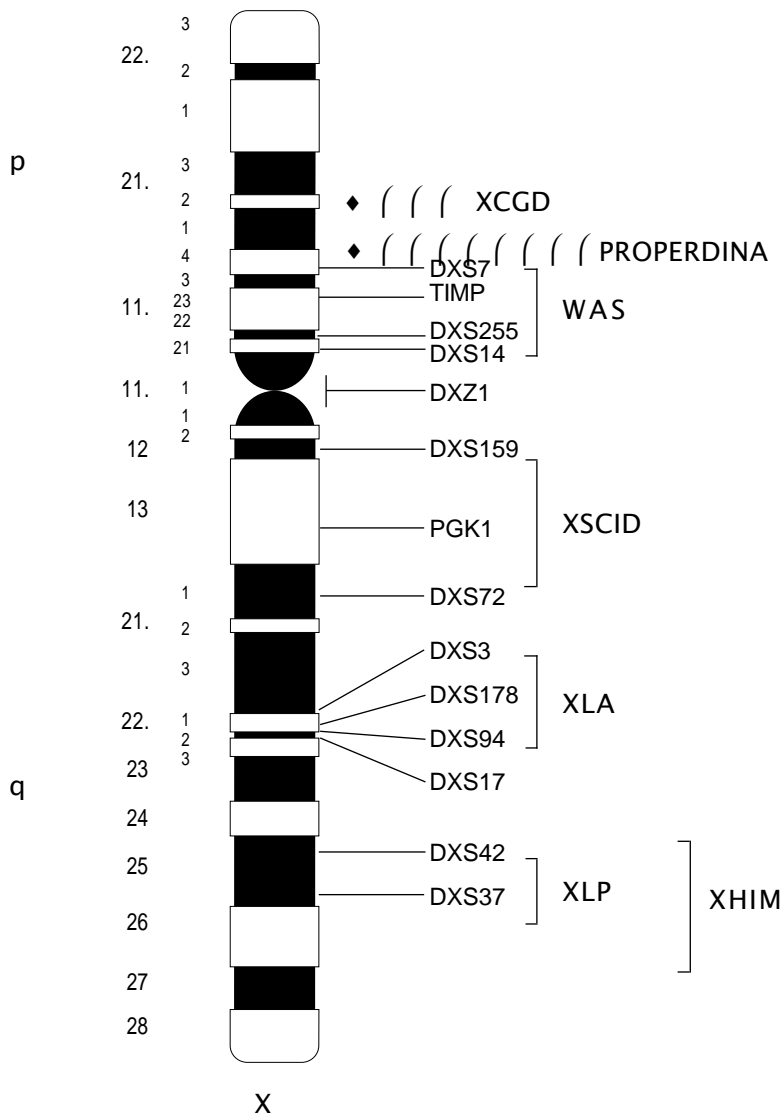


GRÁFICO 2
Esquema del cromosoma X, localización de las inmunodeficiencias primarias ligadas al sexo y marcadores que se cosegregan con ellas

y se deberá realizar una selección muy precisa de los candidatos. En lo que respecta a la terapia génica, la EGC es una entidad apta, dado que su defecto molecular es conocido y su gen responsable, clonado. Células progenitoras hematopoyéticas han sido transfectadas con un vector retroviral que contiene el ADN complementario normal correspondiente al gen de la gp91.

SINDROME LINFOPROLIFERATIVO LIGADO AL SEXO (XLP)

Esta inmunodeficiencia, que afecta sólo a varones, se caracteriza por presentar una inusual vulnerabilidad a la infección por el virus de Epstein Barr

(EBV). Dicha vulnerabilidad está determinada genéticamente y el gen responsable se ubica en el cromosoma X localización Xq24/25 (Gráfico 2).

Las manifestaciones clínicas serían consecuencia de la generación de una respuesta inmune T y NK vigorosa y exagerada a la infección por el EBV con liberación de diferentes citoquinas (IL-1, IL-2, TNF α e IFN γ), responsable de lesiones en distintas células (hepatocitos, células hematopoyéticas). Tras la infección por el EBV, los individuos afectados se presentan con uno o más de los siguientes cuadros:

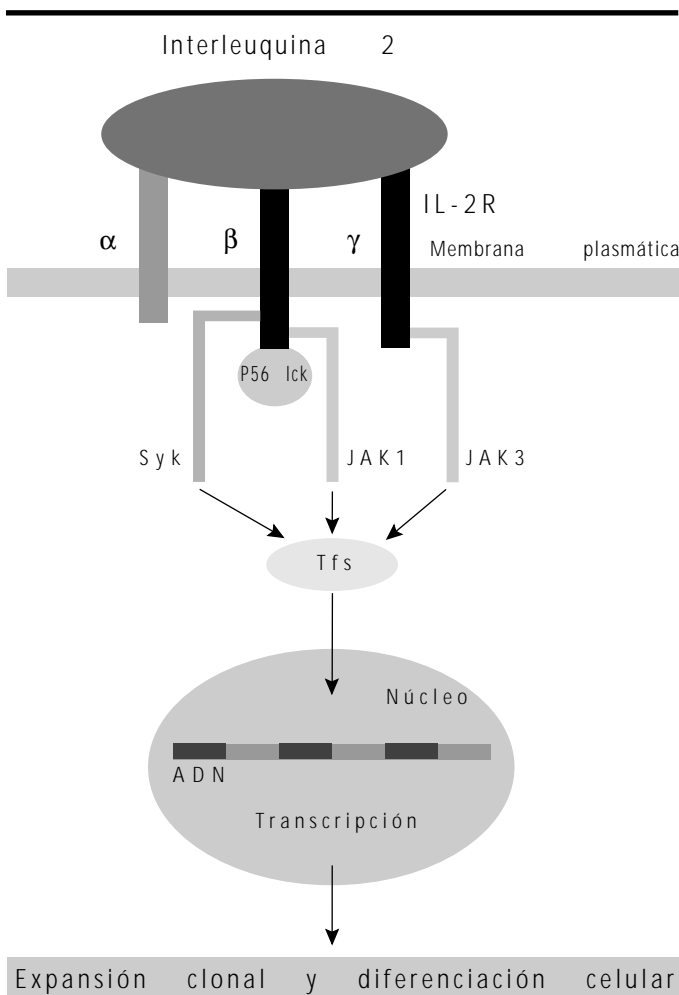
- Mononucleosis infecciosa severa con hepatitis fulminante (70%).
- Hipogamma o agammaglobulinemia (28%).
- Linfoma de células B no Hodgkin extranodal (26%, generalmente gastrointestinales).
- Aplasia medular (generalmente en el curso de una mononucleosis infecciosa).

La investigación serológica durante la infección demuestra altos títulos de anticuerpos contra la cápside (VCA) y el núcleo (EBNA) del EBV, aunque estos últimos se van perdiendo con el tiempo hasta desaparecer. La actividad NK disminuye progresivamente y suele observarse, luego de la infección, disminución de los linfocitos CD4, hipogamma-agammaglobulinemia IgG y disminución de la actividad citotóxica. En algunos casos puede presentarse una hipergammaglobulinemia IgM o IgA.

Para confirmar el diagnóstico se requiere contar con el antecedente familiar de dos o más varones de la rama materna con alguno de los cuadros referidos previamente, durante o luego de una infección por el EBV. Dado que el gen responsable no ha sido identificado, la única posibilidad de acercarse al diagnóstico desde el punto de vista genético es a través de un estudio de ligamiento (por RFLP) que demuestre la herencia del locus de esta enfermedad.

Las únicas medidas terapéuticas reconocidas por su efectividad son la terapia supletoria con gammaglobulina para aquellos casos de hipogamma-agammaglobulinemia IgG y el trasplante de médula ósea o sangre de cordón de un donante relacionado histoiéntico. La terapia génica no puede ser encaminada dado que, como ya fue referido, el gen responsable no ha sido identificado ni clonado aún.

El pronóstico es desfavorable: cerca del 75% de los casos muere por una hepatitis fulminante o por una falla medular severa. Los que sobreviven tienen altas posibilidades de desarrollar posteriormente linfomas.



Syk, P56lck, JAK1 y JAK3: Protein tirosín kinasas.
Tfs: factores de transducción

GRÁFICO 3
Diagrama del sistema interleuquina 2
Receptor de interleuquina 2 (IL-2R).

CONCLUSIONES

El aporte de la biología molecular y la genética en el estudio de las inmunodeficiencias primarias ha permitido ampliar su conocimiento etiológico-etiotópico. Por otro lado, el estudio de estas enfermedades permitió conocer mecanismos moleculares de la respuesta inmune normal (por ejemplo, el descubrimiento de la falla a nivel del ligando del CD40 en linfocitos T activados de pacientes con síndrome de hiper-IgM ligado al sexo ha permitido un mejor conocimiento de los mecanismos que intervienen en el cambio isotópico de las inmunoglobulinas).

Conocer el defecto genético de una inmunodeficiencia ligada al sexo posibilita la confirmación diagnóstica en pacientes con cuadros compatibles que no presenten antecedentes familiares para dicha inmunodeficiencia. Por otro lado, permite la detección del estado de portadora, es decir mujeres heterocigotas para tal defecto, dato indispensable para realizar un consejo genético adecuado. La detección prenatal de una inmunodeficiencia en familiares varones, buscando defectos moleculares o genéticos o por análisis de ligamiento de genoma constituye otro progreso de la inmunología clínica. Por último, la identificación y clonación de genes responsables de ciertas inmunodeficiencias ha permitido iniciar una nueva modalidad terapéutica a través de la incorporación de un gen normal en células hematopoyéticas progenitoras autólogas. Si bien todavía no se han obtenido resultados

satisfactorios, esfuerzos por mejorar este procedimiento harán que la terapia génica se coloque en los primeros planos de la terapéutica para este grupo de enfermedades hereditarias en un futuro no muy lejano.

Por otro lado, el mejor entendimiento del defecto molecular posibilita el desarrollo de potenciales terapéuticas curativas (ej. uso de ligando CD40 soluble para el síndrome de hiperIgM) además de permitir también confirmaciones diagnósticas y detecciones prenatales.

Todos estos avances en la caracterización molecular, genética y en la posibilidad de una terapia génica en estas inmunodeficiencias sirven, además, como modelo para ser aplicado al estudio de más de 4.000 diferentes tipos de enfermedades hereditarias conocidas en el hombre. ■

BIBLIOGRAFIA

- Tsukuda S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, Sparkes RS, Kubagawa H, Mohandas T, Quan S, Belmont JW, Cooper MD, Conley ME, Witte ON. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279-290.
- Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994; 78: 635-644.
- Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, Li X, Milatovich A, Nonoyama S, Bajorath J, Grosmaire L, Stenkamp R, Neubaver M, Roberts RL, Noelle RJ, Ledbetter JA, Francke U, Ochs HD. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked Hyper IgM syndrome. *Cell* 1993; 72: 291-300.
- Stiehm R. *Immunologic disorders in infants and children*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1996.
- Noguchi M, Yi H, Roseblatt HM, Filipovitch AW, Adelstein S, Nodi WS, McBride OW, Leonard WJ. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 1993; 73: 147-157.
- Seemayer TA, Grierson H, Pirruccello SJ, Gross TG, Weisenburger DD, Davis J, Spiegel K, Brichacek B, Sumegi J. X-linked lymphoproliferative disease. *AJDC* 1993; 147: 1242-1245.
- Ross D. *The Molecular Basis of Chronic Granulomatous Diseases*. In *New Concepts in Immunodeficiency Disease*. Gupta and Griscelli. Wiley 1993, 311-351.

El que aspira a parecer, renuncia a ser.

José Ingenieros