

Deficiencias de inmunoglobulinas y de inmunidad mediada por células

IX DEFICIENCIAS DE INMUNOGLOBULINAS Y DE INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS

DR. JOHN R. DAVID

DR. FRED S. ROSEN

Síndromes de deficiencia de inmunoglobulinas

La producción excesiva de inmunoglobulinas o sus componentes es una característica de varios padecimientos, incluyendo el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Wäldenstrom, la enfermedad de cadenas pesadas y la amiloidosis; también ocurre en algunos pacientes que tienen leucemia linfocítica crónica. Por el contrario, la producción insuficiente de uno o más tipos de anticuerpos caracteriza a los síndromes de deficiencia de inmunoglobulina [*ver tabla 1*]. ^{1,2}

Tabla 1 Inmunodeficiencias primarias específicas
que afectan anticuerpos

Nombre	Expresión fenotípica habitual		Nivel probable del defecto celular básico	Mecanismo patogénico conocido o probable	Desconocido
	Deficiencias de anticuerpos	Alteraciones celulares			
Agamaglobulinemia ligada al X	Todas las inmunoglobulinas	~ células B	Células pre-B	Mutaciones en el gen para la tirosinasa ligada al X de Bruton (<i>btk</i>)	Ligada al X
Inmunodeficiencia variable común	Todas las inmunoglobulinas	Ausencia de maduración de células B	Inmadurez de las células B	~ función de células T cooperadoras Defecto intrínseco de las células B Subproducción de células B Autoanticuerpos contra células B	Desconocida
Deficiencia selectiva de IgA	IgA	~ células plasmáticas con IgA ± células B IgA ⁺	Daño en la diferenciación terminal de células B IgA ⁺	Desconocido	Por lo general desconocida (la forma autosómica recesiva es más común que la autosómica dominante), frecuente en familias de pacientes con inmunodeficiencia común variable
Deficiencia de Ig con aumento de IgM	IgG, IgA e IgE	~ células plasmáticas IgG e IgA células plasmáticas IgM e IgD ± células B IgM ⁺	Alteración en el cambio de clase de inmunoglobulinas	Mutaciones en el gen para el ligando CD40 (forma ligada al X)	Ligada al X, autosómica recesiva o desconocida
Deficiencia selectiva de subclases de IgG	Uno o más isotipos de IgG	~ células plasmáticas ± ~ células T	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Deficiencia de cadenas kappa	IgG (kappa)	~ células B kappa ⁺	Desconocido	Mutación puntiforme en 2p11	Autosómica recesiva

Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia	IgG e IgA	~ células plasmáticas células B normales	Alteración en la diferenciación terminal de las células B	Células T cooperadoras Herencia	Frecuente en individuos heterocigotos en familias con inmunodeficiencias combinadas severas
---	-----------	---	---	------------------------------------	---

DEFICIENCIAS GENERALES DE INMUNOGLOBULINA

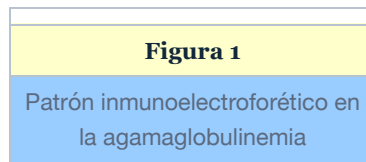
Agamaglobulinemia ligada al X

La agamaglobulinemia ligada al X, también conocida como agamaglobulinemia congénita, fue el primer trastorno de inmunodeficiencia que se describió. Aunque el padecimiento está ligado al X, los genes que controlan la estructura de las inmunoglobulinas son cromosomas autosómicos, por lo que la enfermedad debe estar asociada con un defecto en un gen regulador. El gen responsable de la agamaglobulinemia ligada al X se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq21.33-q22).³ Se ha identificado^{4,5} y codificado una tirosina cinasa única con una mutación en los varones afectados.⁶⁻⁸ Este gen, denominado *btk*, es un miembro de la familia *src* de los oncogenes, y es probable que tenga un papel crucial en la maduración de las células B, aunque aún no es claro el mecanismo preciso de su acción. Debido a que la sangre de un lactante contiene IgG recibida de la madre, los varones que tienen agamaglobulinemia ligada al X no sufren los efectos de la enfermedad hasta los seis a 15 meses de edad.

La evolución clínica se caracteriza por propensión inusual a infecciones por organismos piógenos (v.gr., *Hemophilus influenzae*, neumococos, estreptococos, estafilococos y meningococos). Estas infecciones son más frecuentes y severas en niños con agamaglobulinemia ligada al X que en niños normales, y son frecuentes las infecciones recurrentes por el mismo organismo. Con frecuencia la infección responde en forma lenta a los antibióticos y las infecciones recurrentes causan bronquiectasias e insuficiencia respiratoria. Los varones afectados tienen resistencia normal a las enfermedades virales comunes, hongos y la mayoría de los microorganismos gram negativos, pero pueden desarrollar poliomielitis después de ser vacunados. Alrededor de la tercera parte de los enfermos tienen síntomas que recuerdan los de la artritis reumatoide, incluyendo articulaciones inflamadas y dolorosas. Una complicación tardía severa es un síndrome fatal semejante al de la dermatomiositis, con afección neurológica. En varios pacientes con este síndrome se han cultivado ecovirus en la sangre, heces y líquido cefalorraquídeo.⁹

El diagnóstico puede hacerse midiendo el nivel sérico de cada clase de inmunoglobulina [ver figura 1]. Suele existir menos de 100 mg/dl de IgG y los niveles de IgA, IgM, IgD e IgE son muy bajos o no detectables. El examen de los leucocitos revela ausencia de células B. El paciente es incapaz de montar una respuesta de anticuerpos ante el reto con antígenos como la inmunización habitual de difteria-tosferina-tétanos (DTT), y no puede neutralizar la toxina en una prueba de Schick (inyección intradérmica de toxina diftérica). Por el contrario, las funciones inmunes mediadas por células, como las reacciones cutáneas de hipersensibilidad tardía y el rechazo de injerto, son esencialmente normales, y las células T responden in vitro a la fitohemaglutinina y producen linfocinas en

forma normal.



Los órganos linfoides se caracterizan por falta de folículos germinales, células B y células plasmáticas. Existe un número normal de células pre-B en la médula ósea de los niños con agamaglobulinemia ligada al X. Estas células, que contienen cadenas pesadas μ en su citoplasma, pueden ser identificadas por tinción inmunofluorescente con antisuero contra la cadena μ . Las células pre-B no se desarrollan a células B maduras en los varones afectados.²

En la actualidad se usan preparaciones de solución de gamaglobulina al cinco a 10 por ciento que se administran por vía intravenosa como tratamiento sustitutivo de la agamaglobulinemia. Estas permiten administrar dosis mayores sin molestia o dolor y su administración por esta vía es bien tolerada. La dosis eficaz mínima de gamaglobulina intravenosa es de 300 mg/kg por mes; sin embargo, suelen ser óptimas dosis más altas, como 500 mg/kg.¹⁰ Es preferible dividir la dosis mensual de gamaglobulina y administrarla en intervalos de una a dos semanas a una velocidad de 3 ml/min o menor. Los efectos adversos pueden incluir cefalea, calosfríos, dolor en flancos, fiebre e hipotensión.

Una vez hecho el diagnóstico de agamaglobulinemia, todos los descendientes varones subsecuentes de la madre o tías maternas deben ser estudiados en busca de mutaciones del gen *btk*. Debido a que el defecto en la agamaglobulinemia ligada al X está limitada a las células B, es posible detectar a los portadores femeninos del gen por medio de análisis de inactivación del cromosoma X en las células B.^{11,12} Las células pre-B en las que el cromosoma X que porta el gen normal se ha inactivado no se diferenciarán a células B. Por lo tanto, todas las células B en una mujer portadora tendrán solo un cromosoma X que contiene el gen normal. El pronóstico es muy bueno para los pacientes que se diagnostican y tratan en una fase temprana.

Inmunodeficiencia variable común

Este tipo de inmunodeficiencia produce hipogamaglobulinemia que no parece transmitirse genéticamente, aunque se han detectado algunos casos acumulados en familias. La inmunodeficiencia variable común (IDVC) afecta por igual a hombre y mujeres. El padecimiento ocurre a cualquier edad, por lo general después de la pubertad, y suele caracterizarse por niveles disminuidos de inmunoglobulinas. Los niveles de IgG suelen ser menores de 250 mg/dl y las otras inmunoglobulinas también están muy disminuidas. Suelen existir células B, pero no maduran en forma normal. Pueden observarse también defectos en la inmunidad mediada por células.

La IDVC tiene múltiples causas patogénicas.² Los defectos incluyen (1) células B que no responden a señales estimuladoras de las células T, (2) células B que pueden sintetizar pero no secretar inmunoglobulinas, (3) ausencia de células T cooperadoras (requeridas para la función normal de las células B) y (4) la presencia de autoanticuerpos contra células B. En algunos pocos casos de IDVC no pueden detectarse células B.

Los pacientes con IDVC están sujetos a las mismas infecciones que los que tienen agamaglobulinemia ligada al X,

existe afección crónica de los senos y las vías respiratorias. La IDVC se asocia con varias enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, trombocitopenia idiopática, anemia hemolítica, neutropenia y, principalmente, anemia perniciosa. Se presenta síndrome de malabsorción y diarrea frecuentemente causado por infección por *Giardia lamblia*; esta combinación puede controlarse con rapidez con hidrocloreto de quinacrina o metronidazol.¹² La IDVC también se asocia con síndrome de malabsorción severa causada por enteropatía sensible al gluten. Debe tenerse especial cuidado si se usan esteroides para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes asociadas porque estos agentes pueden aumentar la propensión a infecciones. Es común la enfermedad pulmonar crónica, que produce bronquiectasias, y esta condición debe distinguirse de la fibrosis quística, la alergia crónica y la deficiencia de alfa₁-antitripsina. A diferencia de la agamaglobulinemia ligada al X, en la IDVC son frecuentes el crecimiento de los ganglios linfáticos regionales y del bazo. Puede ocurrir hiperplasia linfoide en el intestino, que se observará por radiografía con medio de contraste baritado. Los pacientes con IDVC tienen una expectativa de vida normal. Las mujeres con la enfermedad pueden tener embarazos normales a término y bebés normales que no contarán con la IgG materna.

El tratamiento de la IDVC es prácticamente el mismo de la agamaglobulinemia ligada al X: remplazo con gamaglobulina y uso vigoroso de antibióticos durante las infecciones agudas.

DEFICIENCIAS SELECTIVAS DE INMUNOGLOBULINA

Deficiencia selectiva de IgA

Una de las inmunodeficiencias más comunes, la selectiva de IgA, ocurre en uno de cada 600 a 800 individuos de raza caucásica, pero no en otras razas. La IgA sérica es menor de 5 mg/dl, pero otros niveles de inmunoglobulina son normales. Algunos pacientes que no tienen IgA sérica tienen IgA secretora, y algunos otros tienen IgM monomérica en sus secreciones. Existen células B con IgA en su superficie, lo que indica que el defecto probablemente se encuentra en la diferenciación terminal de las células que secretan IgA. In vitro las células portadoras de IgA pueden ser estimuladas por mitógenos para producirla.¹³

La deficiencia de IgA se asocia con muchos síndromes clínicos. Los síntomas más frecuentes se relacionan con infección sinopulmonar recurrente por bacterias y virus. Los pacientes con deficiencia de IgA pueden no tener IgG2 e IgG4. Estos pacientes tienen también un mayor número de enfermedades autoinmunes, gastrointestinales, alérgicas, de tejido conectivo y neoplásicas. Algunos pacientes con deficiencia de IgA producen anticuerpos para proteínas bovinas, lo que sugiere que la IgA en el intestino participa en condiciones normales en prevenir la absorción de antígenos extraños. Alrededor del 70 por ciento de los pacientes con ataxia-telangiectasia tienen deficiencia de IgA. Aunque estos pacientes suelen tener también deficiencia en la función de las células T, la mayoría tienen una inmunidad mediada por células normal. Aunque la deficiencia de IgA predispone a diversas enfermedades, muchos pacientes con deficiencia de IgA son sorprendentemente saludables.

En casos raros los pacientes tienen anticuerpos de IgE contra la IgA y sufrirán reacciones anafilácticas al administrarles inmunoglobulina.¹⁴ Debe evitarse la sustitución con inmunoglobulina en estos pacientes y las transfusiones sanguíneas también pueden precipitar una reacción anafiláctica. Los pacientes que requieren sangre deben recibir eritrocitos de un donador deficiente en IgA porque pueden ocurrir reacciones anafilácticas incluso si los eritrocitos se lavan en tres ocasiones.

Deficiencia de inmunoglobulina con elevación de IgM

Este tipo de deficiencia, que se caracteriza por elevación del nivel de IgM (150 a 1,000 mg/dl) se denomina síndrome hiper-IgM. Los niveles de IgG e IgA son deficientes, la IgD puede estar también aumentada. La IgM es heterogénea y no muestra un pico de mieloma en la electroforesis. En el 70 por ciento de los casos la enfermedad es ligada al X, en los otros, parece ser un trastorno adquirido que afecta tanto hombres como mujeres. Los datos clínicos son semejantes a los de la agamaglobulinemia ligada al X. Además, existe elevada frecuencia de anemia hemolítica, neutropenia y trombocitopenia. En el intestino, órganos linfoides y sangre se observan muchas células plasmáticas, así como células linfocitoides y plasmacitoides estructuralmente semejantes a las de la macroglobulinemia de Wäldenstrom. Estas células plasmáticas se tiñen con anticuerpos marcados con fluoresceína contra IgM y son también positivos en la tinción ácida de Schiff por el alto contenido de carbohidrato de la IgM.

La forma ligada al X del síndrome de hiper-IgM es secundaria a un defecto genético en el ligando CD40, que se encuentra en la superficie de las células activadas.^{15,16} Esto se demostró en un experimento en que se usaron células T activadas de un paciente con linfoma de células de Sézary que tenían el ligando CD40. Estas células, capaces de inducir cambio de clases de inmunoglobulina en las células B normales, indujeron un cambio de IgM a IgG o IgA en las células B de los pacientes que tenían deficiencia de inmunoglobulina con IgM elevada.¹⁷ El cambio de isotipo es inducido por la interacción de CD40, una molécula en la superficie de las células B, con un ligando para CD40 localizado en la superficie de la célula T activada.

Deficiencias selectivas de IgM o las subclases de IgG

La deficiencia selectiva de IgM es rara. Esta deficiencia puede preceder el inicio de la IDVC. Los pacientes con deficiencias selectivas de las subclases de IgG tienen una reducción en la IgG total, y el grado de la misma depende de la subclase afectada. La reducción es más profunda en el caso de la deficiencia de IgG1 porque casi las tres cuartas partes de las moléculas de IgG pertenecen a esta subclase. Algunos pacientes con deficiencia de IgG son incapaces de montar una respuesta de anticuerpos para ciertos antígenos. Los pacientes con deficiencia de IgG2 son especialmente propensos a la infección por bacterias con una gran cantidad de polisacáridos en la superficie, como neumococos y *Haemophilus influenzae*. El diagnóstico se confirma por cuantificación de las subclases de IgG y falla para responder a los antígenos polisacáridos como la vacuna contra neumococos (Pneumovax). Los pacientes con deficiencias selectivas de las subclases de IgG responden bien a la administración intravenosa de gammaglobulina.

Deficiencias de la inmunidad mediada por células

La propensión extrema a infecciones oportunistas es la característica clínica más importante de las deficiencias de la inmunidad mediada por células, o deficiencia de células T. Estas deficiencias, que se manifiestan por retraso en la hipersensibilidad tardía, pueden heredarse o ser secundarias a otros padecimientos [ver tabla 2]. En general, las infecciones ocurren con más frecuencia y son más severas en pacientes con deficiencias de células T que en pacientes que tienen deficiencias puras de células B [ver tabla 3].² Los pacientes con deficiencias de la inmunidad mediada por células no pueden defenderse de organismos ordinariamente inocuos, como *Candida albicans* y *Pneumocystis carinii*, y son especialmente susceptibles a bacterias enterales, virus y hongos. La vacunación con

vacuna o la administración de bacilo de Calmette-Guérina (BCG) pueden causar la muerte con rapidez.

Tabla 2 Trastornos asociados con alteración en la hipersensibilidad tardía

- Deficiencias primarias de la inmunidad mediada por células[ver tabla 3]
- Alteraciones cromosómicas: síndrome de Bloom, síndrome de Down, síndrome de Fanconi
- Infecciones: VIH (SIDA), lepra lepromatosa, virus del Epstein-Barr (síndrome linfoproliferativo ligado al X), candidiasis mucocutánea crónica, sífilis secundaria y muchas otras infecciones virales y parasitarias
- Neoplasias: timoma, enfermedad de Hodgkin y otros linfomas y neoplasia maligna avanzada
- Enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso generalizado, artritis reumática avanzada
- Agentes físicos: quemaduras, radiación X
- Otros padecimientos: sarcoidosis, desnutrición, envejecimiento, enfermedad inflamatoria intestinal, linfangiectasia intestinal
- Causas iatrogénicas: quimioterapia, poscirugía, radioterapia X

Tabla 3 Clasificación de las inmunodeficiencias primarias específicas que afectan la inmunidad mediada por células

Nombre	-Expresión fenotípica habitual		Nivel probable del defecto celular básico	Mecanismo patológico conocido o probable	Herencia	Principales datos asociados
	Deficiencias de funcionales	Alteraciones celulares				
Hipoplasia tímica congénita (síndrome de DiGeorge)	IMC, alteración de anticuerpos	- células T	Timocitos	Embriopatía de la tercera y cuarta bolsas faríngeas	Por lo general no familiar	Hipoparatioidismo Facies anormal Alteraciones cardiovasculares
Inmunodeficiencia combinada severa	IMC, anticuerpos	-células T, + células B	CTL	Mutación en la cadena Gama del IL-2R, IL 4R, IL-7R, IL-11R, L-15R o JAK3	Ligada al X o autosómica	---
		células T,- células B		Mutación en RAG1 o RAG2	Autosómica recesiva	
Deficiencia de de aminasa de adenosina (DAA)	IMC, anticuerpos	- células T, ± células B	CTL o células T tempranas	Efectos metabólicos de la deficiencia de DAA	Autosómica recesiva	---
Deficiencia de fosforilasa de nucleótidos de purina (PNP)	IMC,± anticuerpos	- células T	Células T	Efectos metabólicos de la deficiencia de PNP	Autosómica recesiva	Anemia hipoplásica
Disgenesia Reticular		- células T, - células B, - fagocitos	CTH	Desconocido	Autosómica recesiva	Neutropenia
Síndrome de Wiskott Aldrich	Anticuerpos contra ciertos antígenos (principalmente polisacáridos)	- células T, - células B) (progresivo)	CTH	Mutaciones en el gen WAS	Ligada al X	Trombocitopenia Eccema Cánceres linforreticulares
Inmunodeficiencia con ataxiatelangiectasia	IMC (progresiva)	- células T, - células plasmáticas (principalmente las que producen IgA, IgE, ± IgG)	Defectos en los puntos de inspección en la división de las células T y B	Mutaciones en el gen ATM	Autosómica recesiva	Ataxia cerebelosa Telangiectasias Alteraciones cromosómicas Niveles elevados de a-fetoproteína en suero

Deficiencia de CD3	IMC, anticuerpos (parcial)	Ninguna	Células T, células B y células presentadoras de antígenos	Defecto de proteínas promotoras	Autosómica recesiva	Malabsorción intestinal
Deficiencia de CD8	IMC, ± anticuerpos	Ninguna	Células T	Mutaciones en CD3-épsilon o CD3- gama	Autosómica recesiva	---
	IMC	- células T CD8 ⁺ , número normal de células T CD4 ⁺	Células T tempranas	Mutaciones en los genes ZAP	Autosómica recesiva	---

IMC- inmunidad mediada por células CTL- célula tronco linfocítica CTH- célula tronco hematopoyética

Las pruebas de laboratorio usadas para determinar los defectos de la inmunidad mediada por células requieren de un laboratorio especializado de inmunología [ver tabla 4]. Se dispone de sondas de ADN que reconocen a los genes del receptor de la célula T, que son útiles en el diagnóstico de las leucemias y linfomas de las células T. En la actualidad se emplean fragmentos polimórficos de longitud restringida definidos con enzimas de restricción de ADN y sondas de ADN para mapear los genes que causan los defectos de la inmunidad mediada por células.

Tabla 4 Pruebas de laboratorio usadas para determinar deficiencias en la inmunidad mediada por células

- Prueba cutánea: reacción a 24 y 48 h a *Candida*, *Tricophyton*, PPD
- Respuesta a mitógenos específicos: difteria, tétanos, *Candida*
- Respuesta a aloantígenos: reacción mixta de linfocitos
- *Cuando las respuestas a aloantígenos y mitógenos no específicos u específicos son negativas:* repetir las pruebas mientras se estimulan las células con IL-2
- Enumerar las células T con anticuerpos monoclonales contra CD3, con o sin un separador de células
- Enumerar los subtipos de células T con anticuerpos monoclonales contra CD4 para las células cooperadoras y anticuerpos monoclonales contra CD8
- Enumerar las células T positivas para antígenos Ia (clase II) (lo que mide el número de células T activadas)
- Cuantificar los receptores de IL-2 con anticuerpos monoclonales TAC
- Cuantificar la síntesis de IL-2 e interferón-gama
- Enumerar las células NK usando la línea celular K-562
- Evaluar la actividad de las células T citotóxicas usando líneas celulares de células T clonadas
- Enumerar los monocitos con anticuerpos monoclonales Mo-1
- Evaluar la producción de IL-2 por monocitos estimulados
- Determinar el nivel sérico de anticuerpos anti-células T
- Determinar si existen anticuerpos contra VIH
- Tipificación del HLA
- Ensayo de eritrocitos para determinar la actividad de la deaminasa de adenosina y de la fosforilasa de nucleótidos de purina
- Detección de la sombra tímica en la radiografía

Nota: todos los pacientes con defectos en la inmunidad celular deben ser sometidos a las pruebas mencionadas, excepto las últimas tres, para que la evaluación sea óptima. Las últimas tres pruebas son para los pacientes en los que se sospecha que existe inmunodeficiencia combinada severa o hipoplasia tímica congénita. Se requiere tipificación del HLA para los posibles receptores de trasplante de médula ósea.

IL-1- interleucina-1 IL-2- interleucina-2, PPD-proteína purificada derivada de la tuberculina

NK-células asesinas naturales

VIH- virus de inmunodeficiencia humana

HIPOPLASIA TIMICA CONGENITA

Patogenia

La hipoplasia tímica congénita (síndrome de DiGeorge) es causada por un desarrollo anormal de la tercera y cuarta bolsas branquiales o faríngeas, lo que origina alteraciones en los grandes vasos y ausencia de timo y paratiroides. La hipoplasia tímica congénita no se transmite en forma genética y se piensa que se debe a un accidente intrauterino que ocurre antes de la octava semana del embarazo. Por lo general se presenta tetania neonatal. Puede existir un arco aórtico derecho o tetralogía de Fallot. La ausencia de timo produce deficiencia en la inmunidad mediada por células, lo que aumenta la propensión a infecciones.

Diagnóstico

El defecto en las células T en los niños con hipoplasia tímica congénita puede variar de leve a profunda. Los niños muy afectados no presentan reacciones de hipersensibilidad tardía, sus linfocitos no responden a mitógenos o antígenos in vitro, ni producen linfocinas. Los ganglios linfáticos no tienen linfocitos paracorticales. Sin embargo, existen células plasmáticas y los niveles de inmunoglobulinas son normales. Aunque los pacientes con hipoplasia tímica congénita producen anticuerpos específicos cuando son inmunizados con varios antígenos, la respuesta de anticuerpos no es del todo normal porque no existen respuestas secundarias. Al crecer el paciente la función de las células T mejora, y para cuando los niños tienen alrededor de cinco años de edad no se encuentra ninguna alteración en la inmunidad mediada por células por medio de las pruebas cutáneas. Sin embargo, el fenotipo anormal de células T se demuestra por una relación mayor a lo normal de células T CD4⁺ a CD8⁺, que persiste toda la vida. El cariotipo revela microdeleciones en el cromosoma 22q11 en alrededor del 90 por ciento de los pacientes.¹

Tratamiento

Debe realizarse trasplante del timo en los infantes con hipoplasia tímica congénita que sufren infecciones frecuentes. El trasplante del timo fetal causa la mejoría rápida de la función de las células T, lo que se piensa es secundario a producción de una hormona tímica secretada por el epitelio de esta glándula.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) se caracteriza por depleción marcada de las células que median la inmunidad humoral (células B) y celular (células T). La IDCS es fatal si no se trata.

Se han identificado varias variantes de IDCS. Estas varían en la magnitud de la afección de las células B (T⁻B⁻ o T⁻B⁺), el sitio del defecto celular básico, el mecanismo patogénico y el modo de herencia [ver tabla 3]. La IDCS puede transmitirse en forma autosómica recesiva o ligada al X. El defecto genético específico responsable de la forma recesiva ligada al X de la IDCS T⁻B⁺ se debe a mutaciones en la cadena gamma del receptor de interleucina-2 (IL-2),¹⁸ cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X en Xq13.¹⁹ Esta cadena gamma también se encuentra en los receptores de la IL-4, IL-7, IL-11 e IL-15.² Cuando cualquiera de estos receptores o el IL-2R se

une a sus ligandos, se activa una tirosina cinasa citoplásmica (tirosina cinasa de la familia Janus o JAK3) unida a la cadena γ . El gen que codifica a la *JAK3* es un autosoma y no se encuentra en el cromosoma X. Por lo tanto, la IDCS T^+B^+ es causada por mutaciones en el gen *JAK3*.^{20,21} La IDCS T^-B^- se hereda en forma autosómica recesiva. Alrededor de la mitad de los casos de IDCS T^-B^- son causados por una deficiencia en la enzima deaminasa de adenosina (DAA),²² y un gran número de casos se deben a mutaciones en los genes activadores de recombinación *RAG-1* y *RAG2*.²³ Estas enzimas de recombinación se requieren para el rearrreglo genético que ocurre antes de la síntesis del receptor de la célula T o de la inmunoglobulina. Los pacientes con una forma autosómica recesiva de IDCS T^-B^- no tienen la enzima fosforilasa de nucleósido de purina (PNP).²⁴ Otra variante de la IDCS es la disgenesia reticular, una inmunodeficiencia combinada severa con deficiencia generalizada de granulocitos. Los recién nacidos con esta enfermedad no tienen granulocitos en la sangre y médula ósea, y mueren por infecciones en los primeros días de vida.

Patogenia

En la IDCS ligada al X las células T precursoras no tienen receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-11 e IL-15. Los linfocitos no maduran porque no reciben estas señales de crecimiento, de las cuáles la más importante es la de IL-7.

La deficiencia de DAA causa acúmulo de adenosina, trifosfato de adenosina (ATP) y desoxi-ATP (d-ATP). Se ha demostrado que la dATP altera la ribonucleótido reductasa, una enzima necesaria para la síntesis del ADN. Por lo tanto, los linfocitos que no tienen DAA no pueden dividirse hasta que disminuye o se elimina el exceso de dATP. En forma semejante, los linfocitos que no tienen PNP acumulan guanosina, trifosfato de guanosina (GTP) y desoxi-GTP, lo que causa alteraciones metabólicas semejantes a las observadas en la deficiencia de DAA. La IDCS provocada por deficiencia de DAA o PNP puede diagnosticarse en forma prenatal por amniocentesis porque los fibroblastos en el líquido amniótico tienen también el defecto enzimático.

La deficiencia de CD8 es una forma rara de IDCS que resulta por mutaciones en el gen *ZAP-70*.^{26,26} La *ZAP-70* es una tirosina cinasa que se une a la cadena CD3 y participa en la transducción de señales del receptor de la célula T (el complejo RCT-CD3). Las células T no maduran y las células T $CD4^+$ maduras no funcionan por la mutación en la *ZAP-70*.

Diagnóstico

Las manifestaciones más comunes de la IDCS son infecciones pulmonares crónicas, diarrea, moniliasis y alteraciones en el desarrollo. Los ganglios linfáticos son pequeños o están ausentes a pesar de las infecciones crónicas, que suelen comenzar a los tres a seis meses de edad. Existe aumento de sombra tímica en la radiografía. (La autopsia revela un timo embriónico que recuerda el timo a las seis semanas de gestación, antes de la invasión con linfocitos.) El número de linfocitos en sangre está disminuido. Las pruebas de hipersensibilidad cutánea tardía y la sensibilización por contacto y en ensayos in vitro están negativas, lo que demuestra la ausencia de células T, de respuesta a fitohemaglutinina y de producción de linfocinas. Los niveles de anticuerpos son bajos, en ocasiones el nivel de IgM es normal y algunas veces se observa un componente de mieloma.

Tratamiento

Cientos de casos de IDCS se han tratado con éxito por trasplante de células de la médula ósea.²⁷ Si las células no

son muy compatibles puede presentarse una reacción injerto contra huésped (RICH) fatal. Incluso la transfusión de sangre compatible para el HLA puede producir una RICH fatal en estos pacientes, el paciente está inmunosuprimido y no puede rechazar las células administradas; sin embargo, las células inmunocompetentes infundidas reconocen las células del paciente como extrañas y reaccionan contra ellas. Las manifestaciones de la RICH incluyen fiebre, diarrea, supresión de la médula ósea, esplenomegalia y una erupción eritematosa en la cara, tronco y extremidades. La reacción eventualmente causa la muerte. Sin embargo, la RICH puede evitarse irradiando la sangre antes de la transfusión. La reconstitución inmunológica con células de la médula ósea debe intentarse solo en centros especializados en donde se realice tipificación de histocompatibilidad completa y se brinde atención intensiva durante las 24 horas. Los sistemas inmunes de muchos pacientes han sido reconstituidos con éxito con este sistema. Estos pacientes muestran hipersensibilidad tardía normal y adecuada función de células T tres a ocho meses después de recibir la médula ósea, su apariencia es normal y no tienen ya mayor susceptibilidad a las infecciones.

Es posible realizar injertos de médula paterna compatible al 50% (haploidéntica) en los lactantes con IDCS. La enfermedad injerto contra huésped puede evitarse si la médula paterna se depleta de células T antes del trasplante pasándola a través de columnas de lectina o por medio de anticuerpos monoclonales contra células T más complemento.

Los pacientes con deficiencia de DAA han sido tratados con éxito con infusiones de deaminasa de adenosina purificada modificada con polietilenglicol. El gen *DAA* ha sido clonado e insertado en un vector retroviral.²⁸ Este vector ha sido transfectado a linfocitos de sangre periférica de algunos niños con deficiencia de DAA y los linfocitos autólogos han sido reinfundidos a los pacientes. Esta terapia génica, que debe repetirse en forma periódica, ha corregido la inmunodeficiencia en estos pacientes.²⁹

SINDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Este es un padecimiento recesivo ligado al X que afecta niños. El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS, por sus siglas en inglés, n. del t.) se caracteriza por eccema, trombocitopenia, mayor susceptibilidad a infecciones y diarrea sanguinolenta. El gen *WAS* ha sido mapeado en la región del cromosoma X Xp11.3-p11.2, y ya ha sido clonado.^{30,31} Los pacientes con este síndrome tienen niveles normales de IgG, niveles altos de IgE e IgA y niveles bajos de IgM. No tienen isohemaglutininas y son incapaces de formar anticuerpos contra los polisacáridos. Estos pacientes responden a algunos antígenos proteicos, pero no a otros. Además, pueden mostrar anergia y no tener resultados positivos en las pruebas cutáneas para los antígenos bacterianos o micóticos usuales.

El sistema linfoide de un paciente con este síndrome parece estar anatómicamente intacto desde el nacimiento hasta los cinco años de edad. Sin embargo, eventualmente se presenta disminución en las células T de las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y en la expansión policlonal de las células B. Los pacientes tienen células T que responden mal a mitógenos. La proteína codificada por el gen *WAS* parece participar en la transducción de señales que causa reorganización del citoesqueleto cuando se estimulan los linfocitos. Ocurre colaboración defectuosa entre las células T y B cuando el gen *WAS* sufre mutación. Los linfocitos tienen una apariencia muy anormal cuando se observan por microscopio electrónico. Las plaquetas también son anormalmente pequeñas y escasas.³² Ciertas mutaciones sin sentido en el gen *WAS* causan una enfermedad leve denominada trombocitopenia ligada al X.³³

Los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich han sido tratados con trasplante de médula después de recibir radioterapia o busulfán y suero antilinfocito para destruir los linfocitos residuales, y pueden recuperar una función inmune y plaquetaria normal. Estos pacientes pueden beneficiarse también en forma considerable con la esplenectomía.³⁴

DEFICIENCIA INMUNOLOGICA CON ATAXIA-TELANGIECTASIA

La ataxia-telangiectasia (AT) es una enfermedad neurológica progresiva que comienza en la infancia temprana. Se caracteriza por ataxia cerebelosa, que inicia a los 18 meses de edad, seguida de temblor progresivo y deterioro de la función mental. Hacia los cinco años de edad se observan telangiectasias progresivas en la conjuntiva bulbar y después en la piel. La enfermedad se asocia con defectos en la inmunidad mediada por células y con deficiencias de inmunoglobulinas, y se hereda como un rasgo autosómico recesivo.

Las personas con A-T que sobreviven hasta la segunda década de la vida pueden no tener madurez sexual. La inmunodeficiencia ocasiona infecciones sinobronquiales recurrentes y bronquiectasias subsecuentes. Algunos pacientes son anérgicos y no tienen respuestas de hipersensibilidad tardía a antígenos microbianos comunes. Tampoco rechazan los aloinjertos y pueden tener respuestas inmunes mediadas por células anormales en estudios in vitro. Alrededor del 70 por ciento de estos pacientes tienen deficiencia de IgA.

El estudio de necropsia revela alteraciones en el timo, que es pequeño y deficiente en linfocitos. También puede haber anormalidades en la estructura de los ganglios linfáticos. Se ha reportado una incidencia inusualmente elevada de trastornos linfoides malignos.³⁵ Los pacientes con A-T tienen un trastorno en la vía de inspección del ciclo celular que los hace extremadamente sensibles a la radiación ionizante. En consecuencia, se observan rupturas, inversiones y traslocaciones cromosómicas frecuentes. El gen de la A-T, que se localiza en la región cromosómica 11q22.3, ya ha sido clonado³⁶ y se denomina *ATM*, por A-T mutada.³⁷ El gen parece reparar las rupturas en la doble cadena de ADN.

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida se analiza en otro capítulo.

Bibliografía

1. Rosen FS, Wedgwood RJ, Eibl M, et al: Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO Scientific Group. Clin Exp Immunol 109 (suppl 1):1, 1997
2. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP: The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 333:431, 1995
3. Kwan SP, Terwilliger J, Parmley R, et al: Identification of a closely linked DNA marker, DXS178, to further refine the X-linked agammaglobulinemia locus. Genomics 6:238, 1990 [PMID 2307467]

4. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al: The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 361:226, 1993 [PMID 8380905]
5. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al: Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 72:279, 1993 [PMID 8425221]
6. Hagemann TL, Chen Y, Rosen FS, et al: Genomic organization of the *Btk* gene and exon scanning for mutations with X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mol Genet* 3: 1743, 1994 [PMID 7880320]
7. Zhu Q, Zhang M, Winkelstein J, et al: Unique mutations of Bruton's tyrosine kinase in fourteen unrelated X-linked agammaglobulinemia families. *Hum Mol Genet* 3:1899, 1994
8. Conley ME, Fitch-Hilgenberg ME, Cleveland GL, et al: Screening of genomic DNA to identify mutations in the gene for tyrosine kinase. *Hum Mol Genet* 3:1751, 1994 [PMID 7849697]
9. Misbah SA: Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia: case report and literature review. *J Clin Immunol* 12:266, 1992
10. Buckley RH, Schiff RI: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 325:110, 1991 [PMID 2052044]
11. Fearon ER, Winkelstein JA, Civin CI, et al: Carrier detection in X-linked agammaglobulinemia by analysis of X-chromosome inactivation. *N Engl J Med* 316:427, 1987 [PMID 2880293]
12. Conley ME, Brown P, Pickard AR, et al: Expression of the gene defect in X-linked agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 315:564, 1986 [PMID 3488506]
13. Conley ME, Cooper MD: Immature IgA B cells in IgA-deficient patients. *N Engl J Med* 305:495, 1981
14. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia: detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 314:560, 1986 [PMID 3945295]
15. Fuleihan R, Ramesh N, Loh R, et al: Defective expression of the CD40 ligand in X chromosome-linked immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:2170, 1993
16. Korthauer U, Graf D, Mages HW, et al: Defective expression of T-cell CD40 ligand causes X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 361:539, 1993 [PMID 7679206]
17. Mayer L, Kwan S-P, Thompson C, et al: Evidence for a defect in "switch" T cells in patients with immunodeficiency and hyperimmunoglobulin M. *N Engl J Med* 314:409, 1986 [PMID 3080678]
18. Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, et al: Interleukin 2 receptor γ chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 73: 147, 1993 [PMID 8462096]

19. Puck JM, Conley ME, Bailey LC: Refinements of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCDX1) to polymorphic markers in Xq13. *Am J Hum Genet* 53:176, 1993 [PMID 8317482]
20. Macchi P, Villa A, Gillani S, et al: Mutations of Jak 3 gene in patients with autosomal recessive combined immune deficiency (SCID). *Nature* 377:65, 1995 [PMID 7659163]
21. Russell SM, Tayebi N, Nakajima H, et al: Mutation of Jak3 in a patient with SCID: essential role of Jak3 in lymphoid development. *Science* 270:797, 1995 [PMID 7481768]
22. Hirschhorn R: Adenosine deaminase deficiency. *Immunodef Rev* 2:175, 1990
23. Schwarz K, Gauss GH, Ludwig, L, et al: RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science* 274: 97, 1996 [PMID 8810255]
24. Markert ML: Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef Rev* 3:45, 1991
25. Arpaia E, Shahar M, Dadi H, et al: Defective T cell receptor signaling and CD8+ thymocyte selection in humans lacking Zap-70 kinase. *Cell* 76:947, 1994 [PMID 8124727]
26. Chan AC, Kadlecsek TA, Elder ME, et al: ZAP-70 deficiency in autosomal recessive form of severe combined immunodeficiency. *Science* 264:1599, 1994
27. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al: Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatrics* 130:378, 1997
28. Williams DA, Lemischka IR, Nathan DG, et al: Introduction of new genetic material into pluripotent hematopoietic stem cells of the mouse. *Nature* 310:476, 1984 [PMID 6087158]
29. Blaese RN, Culver KW, Miller AD, et al: T-lymphocyte-directed gene therapy for ADA deficiency SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 270:470, 1995
30. Derry JMJ, Ochs HD, Francke U: Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 78:635, 1994
31. Kwan S-P, Hagemann T, Radke BE, et al: Identification of mutations in the gene responsible for the Wiskott-Aldrich syndrome and characterization of a polymorphic dinucleotide repeat at the DXS 6940 locus adjacent to the disease gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:4706, 1995
32. Remold-O'Donnell E, Rosen FS, Kenney DM: Defects in Wiskott-Aldrich syndrome blood cells. *Blood* 87:2621, 1996 [PMID 8639877]
33. Villa A, Notarangelo L, Macchi P, et al: X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 9:414, 1995
34. Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM: Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of Wiskott-Aldrich syndrome: long term follow-up of 62 cases. *Blood* 82:2961, 1993

35. Swift M: Genetic aspects of ataxia-telangiectasia. *Immunodef Rev* 2:67, 1990
36. Gatti RA, Berkel I, Boder E, et al: Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 336:577, 1988 [PMID 3200306]
37. Savitsky K, Barshira A, Gilad S, et al: A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268:1749, 1995 [PMID 7792600]

Figuras

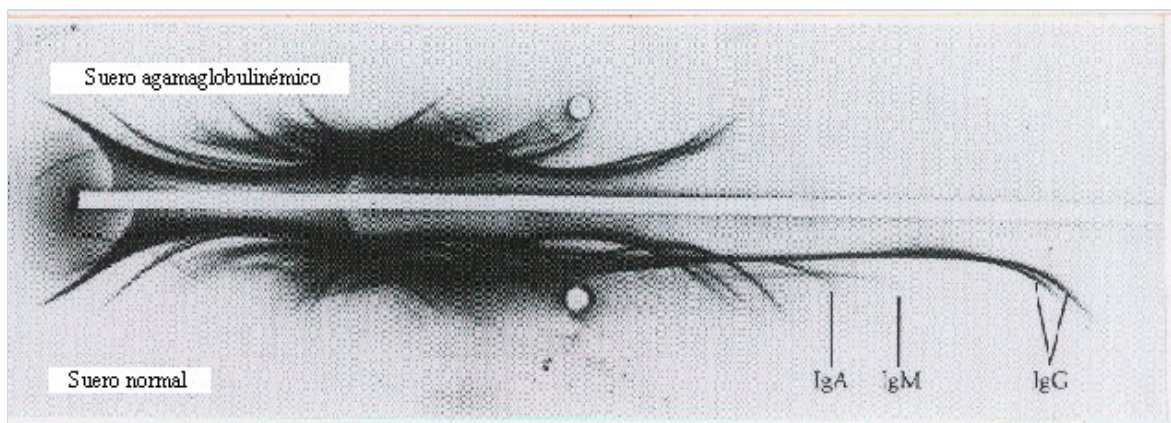


Figura 1 Patrón inmunolectroforético en la agamaglobulinemia. Cuando un patrón inmunolectroforético de suero agamaglobulinémico se compara con un patrón de suero normal, se demuestra con claridad la ausencia de IgA, IgM e IgG, característica de este padecimiento.