

MESA REDONDA: INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

(Moderador: G. Fontán Casariego)

Inmunodeficiencias primarias. Clínica y formas variantes

G. Fontán Casariego

Unidad de Inmunología. Hospital La Paz. Madrid. España. Jefe de la Unidad de Inmunología. Profesor Asociado de Inmunología de la Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

Periódicamente la OMS y actualmente la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), publican una clasificación de las inmunodeficiencias primarias (IDP), que incluye normas diagnósticas y de tratamiento. La última de ellas, data de 1999. Con respecto a la anterior, aparece un nuevo grupo de IDP, el de los síndromes autoinmunes proliferativos, y se describen además nuevas formas de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y de agammaglobulinemia autosómica recesiva. Desde la publicación de esta clasificación hasta el final del año 2000, se han descrito, como mínimo, tres nuevas IDP a las que probablemente habrá que añadir dos más.

El progreso en la biología molecular de estas enfermedades, ha dado lugar no sólo a un diagnóstico más preciso, sino también a un mayor conocimiento del espectro clínico de estas enfermedades. Una mutación o delección en un gen, puede provocar la ausencia total de su producto o su expresión parcial o normal, pero con una actividad funcional ausente o defectuosa. En ciertos casos, una actividad parcial o defectuosa, es la causante de las formas variantes de una enfermedad con una clínica o fenotipo celular atípico. En otros casos, no es ésta la causa de las formas variantes que pueden aparecer en casos interfamiliares que comparten la misma mutación. En estos casos, estas diferencias se atribuyen a factores ambientales o a otros genes capaces de modular el gen afecto.

En este trabajo se dan ejemplos de formas variantes en diversas IDP. Algunos se refieren a formas de comienzo tardío. Así agammaglobulinemias ligadas al sexo diagnosticadas en adultos, ya que hasta su diagnóstico, la sintomatología clínica fue mínima.

En la deficiencia de ADA, una forma grave de IDCG muy linfopemiente y de comienzo muy tempra-

no, se han descrito casos cuya sintomatología comenzó pasados los 20 años de vida.

Otra IDCG, las deficiencias en las recombinasas RAG1 o RAG2 pueden producir: una forma típica con un fenotipo característico T-B-NK +, el síndrome de Omenn, o formas con un fenotipo inesperado T-B + NK +. La deficiencia de la cadena γ común del receptor de la IL-2, puede producir variantes fenotípicas que pueden conducir a errores diagnósticos.

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, puede presentarse como una mononucleosis infecciosa fulminante, como una leucemia o linfoma, o como hipo o agammaglobulinemia. Cabe la posibilidad de que algunos casos diagnosticados de síndrome variable común o de agammaglobulinemia ligada al X, sean en realidad pacientes con este síndrome.

En la enfermedad granulomatosa crónica, cuyo comienzo clínico suele ser muy temprano, se han descrito formas de comienzo tardío. En un caso la primera manifestación clínica se produjo a los 60 años.

Todos estos ejemplos quieren recalcar que si bien las IDP suelen ser sospechadas mayoritariamente por pediatras, en algunos casos pueden llegar sin diagnóstico a internistas o especialistas de adultos. Además es necesario conocer la clínica y analítica de estas formas variantes para realizar un diagnóstico precoz, requisito esencial para un buen resultado terapéutico.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias. Inmunodeficiencia combinada grave. Agammaglobulinemia ligada al sexo. Enfermedad granulomatosa crónica. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Síndrome linfoproliferativo ligado al sexo.

Allergol et Immunopathol 2001; 29 (3): 101-125.

Tabla I

Clasificación general de las inmunodeficiencias primarias (IUIS 1999)

Inmunodeficiencias combinadas
Defectos predominantemente de anticuerpos
Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos
Deficiencias de complemento
Defectos congénitos en el número de fagocitos o en su función
Otras inmunodeficiencias primarias
Inmunodeficiencias asociadas a trastornos linfoproliferativos
Inmunodeficiencias asociadas o secundarias a otras enfermedades congénitas o hereditarias

INTRODUCCIÓN

La clasificación de las inmunodeficiencias primarias (IDP), que comenzó a publicarse en 1971 bajo el auspicio de la OMS, se actualiza periódicamente y resume el estado del arte en el conocimiento de estas enfermedades. La última se ha publicado en 1999 (1) y como es habitual presenta algunas novedades. La primera de ellas, es que por primera vez es la Unión de Sociedades de Inmunología (IUIS) quien la patrocina. La segunda es la creación de un nuevo grupo de IDP, el de las inmunodeficiencias asociadas a trastornos proliferativos, que se añade a los siete grupos de la clasificación anterior (tabla I). Además, en grupos como el de las inmunodeficiencias combinadas o en el de las calificadas como bien definidas se aumenta el número de entidades. Este aumento se debe a la reubicación de IDP ya conocidas, pero en las que nuevos datos sobre su etiología aconsejan un cambio de grupo. En otros casos son desdoblamientos de síndromes ya descritos en los que se ha descubierto que pueden ser producidos por más de un defecto genético y en algún otro a la definición de nuevos cuadros clínicos. Se sigue conservando el grupo de «otras inmunodeficiencias primarias» que agrupa a cinco inmunodeficiencias combinadas o fundamentalmente celulares de etiología incierta, sin caracterización a nivel génico y por lo general de incidencia muy escasa. También se conserva el grupo de inmunodeficiencias asociadas o secundarias a otras enfermedades congénitas o hereditarias, grupo también variopinto y no muy bien definido, en el que siguen ubicándose dos IDP que podríamos denominar clásicas: el síndrome de hiper-IgE y la candidiasis mucocutánea crónica.

Actualmente el progreso en el conocimiento de estas enfermedades es tan rápido, gracias sobre todo al desarrollo de la biología molecular, que desde la publicación de esta clasificación hasta el final del año 2000 se han descrito como mínimo, tres nuevas IDP: la deficiencia de la cadena α del receptor de

la IL-7 (2), la deficiencia en CD45 (3) y la deficiencia en CD8 (4). Esta última descrita por una de las participantes en esta mesa, la Dra. Español. Es probable además, que las expresiones defectuosas del p55 lck y de la cadena β común de IL-2 e IL-15, den lugar a formas graves de inmunodeficiencias combinadas (5, 6). Es seguro que en los próximos años asistiremos a la descripción de nuevos defectos genéticos, sobre todo dentro de las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG), así como en las agammaglobulinemias autosómicas recesivas (7) y en los defectos micobactericidas de los leucocitos (8).

Otro de los cambios que se está produciendo en la clasificación de las IDP, es la inclusión de síndromes o enfermedades carentes de un síndrome infeccioso de repetición. Clásicamente se ha considerado que las IDP son enfermedades cuyo síntoma dominante son las infecciones repetidas, con frecuencia de especial gravedad, o producidas por microorganismos oportunistas. Ciertamente es que la deficiencia del inhibidor del componente C1 del complemento sérico, no origina sintomatología infecciosa y que la clínica de las deficiencias de los primeros componentes del complemento producen con mayor frecuencia enfermedades autoinmunes que infecciones y que en algunos pacientes afectados de forma variable común de inmunodeficiencia, la autoinmunidad predomina como manifestación clínica. Pero la inclusión de todas estas enfermedades en las anteriores clasificaciones de la OMS, parecía estar justificada porque, tanto en el conjunto de deficiencias de complemento como en el de los pacientes con forma variable común de inmunodeficiencia, las infecciones son el síntoma dominante. Pero en esta última clasificación se han incluido por primera vez los síndromes autoinmunes proliferativos, cuya clínica consiste en: linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, linfoproliferación policlonal de linfocitos T y B con aumento de los linfocitos CD3+ carentes de los antígenos de diferenciación CD4 y CD8 (células doble negativas). Además es constante la aparición de fenómenos autoinmunes y muy frecuente el desarrollo de enfermedades autoinmunes, sobre todo las dirigidas contra los elementos formes sanguíneos. Este síndrome se produce por un defecto en la apoptosis, bien por defectos genéticos en la expresión o función del Fas, de su ligando, de la caspasa 8 o por causas todavía desconocidas (9-11).

Da la impresión de que en un futuro, la clasificación de las IDP va a incluir a aquellos defectos genéticos de componentes del sistema inmune que originan manifestaciones patológicas por alteración en la respuesta inmune, sean o no estas manifestaciones infecciosas.

Por otra parte, el progreso en el conocimiento de la etiología y patogenia de estas enfermedades, está

Tabla II
Clínica de las inmunodeficiencias primarias

	ID de Ac	ID Combinadas	Def. Fagocitosis	Def. Complemento
Edad de comienzo	Precoz o en el adulto	Muy precoz	Precoz	Variable
Microorganismos	Bacterias Enterovirus	Virus Hongos Bacterias	Bacterias Hongos	Bacterias
Signos y síntomas más frecuentes	Por lo general no linfopenia Hipogammaglobulinemia Infecciones bacterianas, respiratorias y digestivas	Linfopenia Hipogammaglobulinemia Neumonía intersticial Paro en el crecimiento Diarrea	Neutrofilia o neutropenia Hipergammaglobulinemia Abscesos Neumonías	Hemograma normal Meningitis Autoinmunidad

procurando un mejor diagnóstico y con ello un mayor conocimiento clínico de estos procesos. En cierto modo, se podría decir que se está ampliando el espectro sintomatológico. En la tabla II se resume la clínica de los cuatro tipos básicos de IDP, considerando como tipos básicos a los que afectan a cada una de las ramas clásicas de la inmunidad. Esta tabla es fundamentalmente correcta, pero alguno de estos aspectos están siendo revisados, o al menos, se están considerando las excepciones, que quizás sean más frecuentes de lo que pensamos. Vamos por ello a referirnos ahora a las llamadas formas variantes. Estas formas variantes con clínica o analítica atípica, tienen en algunos casos un correlato a nivel molecular, mientras que otras veces desconocemos su causa.

Un gen puede tener delecciones o mutaciones diversas que pueden, dependiendo de su localización, generar alteraciones cuantitativa y cualitativamente diferentes. Así puede no expresarse su producto, expresarse parcialmente o expresarse normalmente, lo que puede acompañarse de carencia de actividad o de actividad residual. Una actividad residual puede atenuar, o hacer diferente la expresividad clínica de una enfermedad. Esto puede explicar algunas de las formas variantes, pero en otros casos nos encontramos que una misma alteración génica, da manifestaciones en cierto modo distintas en personas afectas de una misma familia. En estos casos se sospecha una influencia significativa de factores ambientales o que la heterogeneidad de otros *loci* puedan modular la actividad del gen o de su producto.

Se considera que las IDP son mayoritariamente enfermedades que ven y diagnostican los pediatras y que son ellos los que deben conocer su clínica para poder sentar las bases diagnósticas. El síndrome variable común y las deficiencias de complemento, serían las excepciones a esta regla básica.

La agammaglobulinemia ligada al sexo (ALX) suele comenzar a dar síntomas hacia el año de vida, cuando los anticuerpos maternos transferidos por vía placentaria se agotan. Otra característica típica de esta enfermedad es la ausencia, prácticamente total, de todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas, así como un porcentaje de linfocitos B circulantes inferior al 1 %. Esta es la regla a la que hace ya algún tiempo se conocen excepciones. Así, de los dos hermanos descritos por Bykowsky et al (12), el mayor tuvo una neumonía a los dos años de edad, pero posteriormente no presentó infecciones reseñables. Su hermano menor comenzó a los dos años a padecer sinusitis, otitis media y neumonías, lo que condujo a un retraso ponderoestatural grave. Se diagnostica de ALX típica y al hacer un estudio familiar se encuentra, secuenciando la Btk, que su hermano mayor, que tenía unas cifras de IgG e IgM normales, pero una deficiencia de IgA e IgG2, tiene también una ALX. En la familia descrita por Kornfeld (13), dos hermanos de 52 y 56 años de edad se diagnosticaron de ALX a partir de un estudio familiar por tener tres sobrinos diagnosticados de ALX. Existe un paciente descrito por Woods (14) que a los 6 y 17 años tuvo meningitis neuromocócica. Tenía unas cifras de inmunoglobulinas normales, pero con una defectuosa producción de anticuerpos antipolisacáridos. Tras la secuenciación del gen de la Btk fue diagnosticado de ALX.

En una de nuestras familias (fig. 1), existen diferencias fenotípicas que se resumen en la tabla III. Todos los pacientes tienen idéntica mutación.

Recientemente hemos visto a la hermana de una de nuestras pacientes diagnosticada a los 7 años de edad tras múltiples neumonías, probablemente afectada de una agammaglobulinemia autosómica recesiva, que presentó su primera manifestación clínica, una neumonía bilateral a los 16 años. Todos estos casos subrayan la necesidad de hacer estudios inmunológi-

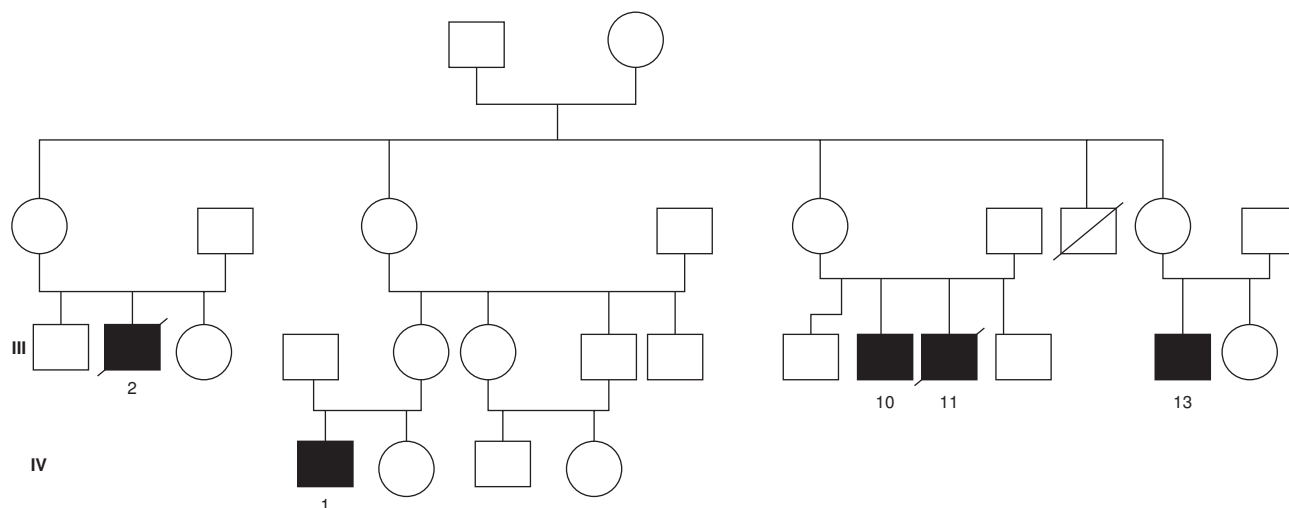


Figura 1.—Árbol genealógico de una familia con agammaglobulinemia ligada al sexo. Las características clínicas y analíticas se resumen en la tabla III.

cos en los familiares de estos pacientes, tengan la edad que tengan y aunque no hayan padecido ninguna infección mayor.

Además no debemos olvidar que algunos pacientes diagnosticados de síndrome variable común con nulos o escasos linfocitos B circulantes, pueden ser en realidad ALX, o que otros con diagnóstico de ALX o forma variable común, pueden ser síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X, lo que evidentemente puede variar su pronóstico (15).

Clásicamente se considera que la Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), suele tener un comienzo sintomatológico muy temprano, casi siempre antes de los 6 meses de vida y que el signo diagnóstico más útil es una linfopenia persistente. Pero en algunos casos no es así, lo que suele dificultar el diagnóstico.

La deficiencia en la enzima adenosinodesaminasa (ADA) da lugar a una forma de IDCG extraordinariamente linfopénica y de extrema gravedad. En los

años 80 se describieron casos cuyo comienzo clínico no se producía hasta los 2-3 años de edad (16). En la década siguiente se publicaron dos hermanas cuya sintomatología no empezó hasta pasados los 20 años y que se diagnosticaron pasados los 30 (17). En 1997 se publicó una paciente de 39 años considerada sana hasta los 30 (18). Debido a estas características clínicas atípicas, los pacientes adultos con deficiencia de ADA, pueden ser diagnosticados de síndrome común variable o de linfopenia CD4 idiopática, lo que conlleva errores terapéuticos.

Otra forma de IDCG es la producida por mutaciones en el gen de la cadena γ común del receptor de la IL-2. Estas pacientes, además de linfopenia presentan un fenotipo celular característico con ausencia de células T y NK, pero con células B circulantes.

Rodríguez Pérez y cols. (19), han estudiado seis pacientes con esta enfermedad, cinco de ellos tenían un fenotipo T + B + NK +, en dos de ellos debido a injerto de células maternas, pero en otros tres este fenotipo aparecía en ausencia de injerto. En todos los casos la γ_c se expresaba en la superficie celular. El sexto paciente que expresaba la γ_c con intensidad reducida, mostraba un fenotipo T-B + NK +. En uno de nuestros pacientes con deficiencia de γ_c , los linfocitos B no la expresaban, pero sí los monocitos y neutrófilos.

También se ha descrito a un paciente con una deficiencia de JAK3, deficiencia que da lugar a un fenotipo y clínica idénticas al de la deficiencia de γ_c , cuya sintomatología no dio comienzo hasta los 20 meses de edad y cuya cifra de linfocitos circulantes era normal, siendo las cifras de inmunoglobulinas séricas incluso elevadas para la edad del paciente. Además tenía tasas normales de isohemaglutininas y de anticuerpos antitetánicos (20).

Tabla III

Datos clínicos y analíticos en una familia con agammaglobulinemia ligada al sexo (figura 1)

Paciente	Edad diagnóstico	IgG	IgA	IgM	IgE	Clínica infecciosa
III 2	10 años	110	ND*	ND	ND	+++
III 10	11 años	590	ND	15	720	++
III 13	3 años	418	ND	15	ND	+
IV 1	10 meses	41	7	12	ND	¿**

* ND: no detectable; ** ¿Difícilmente valorable, ya que comenzó muy temprano el tratamiento con gammaglobulina intravenosa y a los seis meses de su diagnóstico dejó de venir a revisión a nuestro Hospital.

Las deficiencias en los factores de recombinación RAG1/RAG2, pueden originar, como mínimo, cuatro presentaciones clínicas distintas:

1. IDCS típica T-B- con intensa linfopenia.
2. Síndrome de Omenn.
3. IDCS T+B- por injerto de células maternas.
4. Formas atípicas con presencia sustancial de células T, e incluso de células B y en ciertos casos con un número absoluto normal de linfocitos. En estos últimos casos la clínica puede ser muy atípica. Uno de estos casos fue diagnosticado en principio de artritis reumatoide (21).

Hoy sabemos que el Síndrome de Wiskott-Aldrich, con su tríada de eccema, trombocitopenia e infecciones de repetición, está causado por alteraciones en el mismo gen causante de la púrpura trombocitopénica ligada al cromosoma X (22). Son manifestaciones polares de una misma enfermedad, cuyo espectro clínico se mueve entre entre estos dos síndromes.

Las manifestaciones clínicas del síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP), se resumen en la tabla IV. La clínica puede comenzar desde el año de vida hasta los 40 años y no existe una correlación entre el genotipo y el fenotipo, ya que se dan casos con distinto fenotipo en la misma familia (23).

Los defectos micobactericidas de los leucocitos, dan lugar a un cuadro de infecciones de repetición causados por micobacterias y salmonella. Tienen hasta el momento actual cuatro causas conocidas: alteraciones en una de las dos cadenas del receptor del IFN- γ , la deficiencia de IL-12 y la deficiencia en el receptor de esta interleucina (24). Si bien no se puede hablar en sentido estricto de variantes, es importante conocer el defecto molecular que origina el síndrome, ya que la respuesta terapéutica al IFN- γ depende de ella.

Quizás es la enfermedad granulomatosa crónica la IDP en la que se conoce desde hace más tiempo la existencia de formas variantes. Así las formas ligadas al sexo, suelen ser de peor pronóstico que las autosómicas recesivas, pero además existen pacientes en los que la enfermedad no se diagnostica hasta la pubertad, o inclusive en la edad adulta. Su clínica es más benigna y en algún caso hasta los 60 años no apareció ninguna infección mayor. Mutaciones que dan lugar a una formación residual de NADPH oxidasa, cercana al 5 % de lo normal, pueden permanecer asintomáticas durante años (25).

El síndrome autoinmune proliferativo, puede aparecer en heterocigotos. Siendo el FAS un trímero, alteraciones en una de las cadenas puede dar lugar a una unión defectuosa de la molécula con su ligando (9). Por otra parte, existen diferencias sustanciales entre

Tabla IV

Distintas presentaciones clínicas y fenotipos en el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

- Mononucleosis infecciosa fulminante (síndrome hemofagocítico)
- Síndromes linfoproliferativas
 - Monoclonales
 - Policlonales
 - Vasculitis linfoides
 - Linfoma no hodgkiniano: T
 - B
 - Linfoma de Hodgkin
- Hipogammaglobulinemias
- Panhipogammaglobulinemias
- Deficiencia de IgA
- Hiper-IgM

- Citopenias
- Anemia aplásica
- Aplasia autoinmune

Edades de comienzo: de 1 a 40 años.

Correlación genotipo-fenotipo: ninguna. Casos con distinto fenotipo en la misma familia.

unos y otros pacientes en cuanto a la gravedad del cuadro. Las mutaciones en el dominio intracelular de la proteína, se asocian a las manifestaciones más graves (10). Sin embargo dentro de una misma familia existen personas con la misma mutación y que no presentan patología mientras que otros sí (11). Por ello se supone que deben existir factores genéticos que protejan del fenotipo patológico.

Todavía podríamos dar muchos más ejemplos de la variabilidad clínica de estas enfermedades. Con frecuencia estas formas variantes son de difícil diagnóstico y es probable que algunos de los pacientes que tenemos clasificados como IDP no filiada, sean en realidad formas variantes de IDP conocidas.

Si bien las IDP son enfermedades con una incidencia baja y las formas son variantes todavía mucho más infrecuentes, parece hoy en día necesario concienciarnos de que estas formas existen y deben ser diagnosticadas. Hay que tener presente que estos pacientes con enfermedades congénitas pero con clínica atípica, pueden pasar inadvertidas al pediatra y llegar con manifestaciones más floridas al internista o a otros especialistas de adultos. Otra lección que debemos aprender es que no siempre el fenotipo es sugerente de la enfermedad de base y que puede desviarse del considerado como característico, e incluso como patogénico de la enfermedad. Finalmente querría insistir en la necesidad de un diagnóstico precoz de estas enfermedades, tanto de las formas clásicas como de las variantes, ya que un diagnóstico temprano es la mayor garantía del éxito terapéutico.

SUMMARY

Periodically the World Health Organization and currently the International Union of Immunology Societies publish a classification of primary immunodeficiency diseases (PID) that includes diagnostic and therapeutic guidelines. The latest of these publications dates from 1999 and includes a new group of PID, the proliferative autoimmune syndromes. Furthermore, new forms of severe combined immunodeficiency (SCID) and of recessive autosomal agammaglobulinemia are described. From the publication of this classification until the end of the year 2000 a minimum of three new PIDs have been described and a further two should probably be added.

Progress in the molecular biology of these diseases has given rise not only to more accurate diagnosis but also to greater insight into the clinical spectrum of these diseases. A mutation or deletion in a gene can provoke the complete absence of its product; sometimes expression is partial or normal but functional activity is absent or defective. In certain cases, partial or defective activity causes variant forms of the disease presenting symptomatology or atypical cellular phenotype. In other cases, this is not cause of the variant form, which can appear in interfamilial cases sharing the same mutation. In these cases, these differences can be attributed to environmental factors or to other genes able to modify the affected gene.

In this article we provide examples of variant forms in several PIDs. Some are late onset forms, such as X-linked agammaglobulinemias diagnosed in adults, since until diagnosis, clinical symptomatology was minimal.

In adenosine-deaminase deficiency, a serious and highly lymphoproliferative form of SCID, patients have been described whose symptomatology began after the age of 20 years.

Another SCID, RAG1 and RAG2 recombinase deficiency, may produce a typical form with a characteristic T-B-NK + phenotype, Omenn's syndrome, or forms with an unexpected T-B + NK + phenotype. Deficiency in common gamma chain receptor for IL-2 may produce phenotypical variants that can lead to diagnostic error.

X-linked lymphoproliferative syndrome may present as fulminant infectious mononucleosis, as leukemia or lymphoma or as hipo- or agammaglobulinemia. Possibly, some patients diagnosed with common variable immunodeficiency or with x-linked agammaglobulinemia do in fact have this syndrome.

Chronic granulomatous disease is usually of early-onset, but late-onset forms have been described. In

one case the first clinical manifestation was produced when the patient was 60 years old.

The above examples serve to highlight that, even though PIDs are usually suspected by pediatricians, in some cases the diagnosis may be missed by internists or non-pediatricians. Moreover, the clinical and laboratory findings of these variant forms must be determined to carry out an early diagnosis, which is essential for a favorable therapeutic outcome.

Key words: Primary immunodeficiency diseases. Severe combined immunodeficiency (SCID). X-linked agammaglobulinemia. Chronic granulomatous disease. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. Sex-linked lymphoproliferative syndrome.

Correspondencia:

Dr. G. Fontán Casariego
Unidad de Inmunología. Hospital La Paz.
Castellana, 261. 28046 Madrid
Fax: 917 27 70 95
E-mail: gfontan@hulp.insalud.es

BIBLIOGRAFÍA

1. IUIS Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: supl 1: 1-28.
2. Puel A, Leonard WJ. Mutations in the gene for the IL-7 receptor result in T-B + NK + severe combined immunodeficiency disease. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 468-73.
3. Kung C, Pingel JT, Heikineimo M, Klemola T, Varkila K, Yoo LI et al. Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease. *Nature Med* 2000; 6: 343-5.
4. De la Calle-Martín O, Hernández M, Ordi J, Casamitjana N, Arostegui JI, Caragol I et al. CD8 deficiency: mutation in the CD8 α gene in an immunodeficient patient. *Proceedings of the European Society for Immunodeficiencies*. 2000; 2.
5. Goldman FD, Ballas IK, Schutte BC, Kemp J, Hollenback C, Noraz N et al. Defective expression of 56 lck in an infant with severe combined immunodeficiency. *J Clin Invest* 1998; 102: 421-9.
6. Gilmour KC, Fuji H, Cranston T, Davies EG, Kinnon C, Gaspar HB. Defective expression of the interleukin-2/interleukin-15 receptor β subunit leads to a natural killer cell deficient form of SCID. *Proceedings on the European Society for Immunodeficiencies* 2000; 120.
7. Gaspar HB, Conley ME. Early B cell defects. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 383-9.
8. Picard C, Band O, Fieschi C, Casanova JL. Diagnosis and management of inheritable disorders of IFN γ -mediated immunity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2000; 20: 65-76.
9. Rieux-Laucat F, Blachère S, Danielan S, De Villartay JP, Oleastro M, Solary E et al. Lymphoproliferative syndrome with autoimmunity: a possible genetic basis for dominant expression of clinical manifestations. *Blood* 1999; 94: 2575-82.

10. Jackson CE, Fischer RE, Hsu AP, Anderson SM, Choi Y, Wang J. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective Fas: genotype influences penetrance. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1002-14.
11. Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, Puck JM, Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: The autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 130: 591-601.
12. Bykowski MJ, Naire RN, Ohta V, Tang H, Sung SS, Veskles DS. Discordant phenotype in siblings with x-linked agammaglobulinemia. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 477-83.
13. Kornfeld SJ, Haire RN, Strong SJ, Brigino EN, Tang H, Sung SS et al. Extreme variation in x-linked agammaglobulinemia phenotype in a three generation family. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 10: 702-6.
14. Wood P, Smith E, Hazelwood M, Joyce H, Grano HD, Kumaratne D. Atypical Btk deficiency presenting with selective polysaccharide antibody deficiency in the presence of normal serum immunoglobulins. *Proceedings of the European Society for Immunodeficiencies*. 2000; 193.
15. Etzioni A, Shavit I, Shehadeh N. XLP presented as common variable immunodeficiency. Beneficial effect of IVIG. *Proceedings of the European Society for Immunodeficiencies* 2000; 178.
16. Levy Y, Hershfield MS, Fernández-Mejía C, Polmar SH, Scudieri D, Berger M et al. Adenosine deaminase deficiency with late onset of recurrent infections: response to treatment with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase (PEG-ADA). *J Pediatr* 1988; 113: 312-7.
17. Shovlin CL, Hughes JMB, Simmonds HA, Fairbanks L, Deacock S, Lechler R et al. Adult presentation of adenosine deaminase deficiency. *Lancet* 1993; 341: 1471-4.
18. Ozsahin H, Arredondo Vega FX, Santisteban I, Fuhrer H, Tuchscheid P, Jochum W et al. Adenosine deaminase deficiency in adults. *Blood* 1997; 89: 2849-55.
19. Rodríguez Pérez C, Mazza C, Giliani S, Mazzolari E, Porta F, Ugazio AG et al. Evaluation of common gamma chain expression, immunological phenotype and mutation analysis in six patients with x-linked severe combined immunodeficiency (SCIDX1) *Proceedings of the European Society for Immunodeficiencies* 2000; 56.
20. Cardinale F, Notarangelo LD, Mella P, Tesse R, Brunetti L, Armenio ACL. Jak 3 deficiency presenting mainly with chronic candida albicans stomatitis in a 20 month child. *Proceedings of the European Society for Immunodeficiencies* 2000; 105.
21. Villa A, Sobacchi C, Notarangelo LD, Bozzi F, Abinun M, Abrahamsen TG et al. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations. *Blood* 2001; 97: 81-8.
22. Zhu Q, Watanabe C, Liu T, Hollenbach D, Blaese RM, Kanner SB et al. Wiskott-Aldrich syndrome/ x-linked thrombocytopenia. WAS gene mutations, protein expression and phenotype. *Blood* 1997; 90: 2680-9.
23. Sumegi J, Huang D, Lanyi A, Davis JD, Seemayer TA, Maeda A et al. Correlation of mutations of the SH2D1A gene and Epstein virus infection with clinical phenotype and outcome in x-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2000; 96: 3118-25.
24. Lammas DA, Casanova JL, Kumararatne. Clinical consequences of defects of the IL-12- dependent interferon-gamma (IFN- γ) pathway. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 417-25.
25. Liese JG, Jendrossek V, Jansson A, Petropoulos Th, Klooss, Gath M et al. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 1996; 347: 220-2.

Diagnóstico molecular de inmunodeficiencias primarias

M.^a C. García Rodríguez*, **E. López Granados****, **R. Cambronero Martínez*****,
A. Ferreira Cerdán* y **G. Fontán Casariego******

Unidad de Inmunología. Hospital Universitario la Paz. *Médico adjunto. **Médico residente. ***Becario Instituto de Salud Carlos III. ****Jefe de Unidad.

RESUMEN

El conocimiento de los defectos moleculares responsables de algunas inmunodeficiencias primarias (IDP) tiene indudables ventajas para establecer un diagnóstico seguro de la enfermedad, lo que nos permitirá no sólo establecer un pronóstico, sino también instaurar el tratamiento más adecuado. Una vez realizado el diagnóstico molecular algunos de estos enfermos podrán beneficiarse de la terapia génica. Pero aparte del diagnóstico de la enfermedad, vemos cómo las técnicas de biología molecular nos facilitan el poder establecer la condición de portadoras con la

mayor fiabilidad y, cuando la historia familiar lo sugiera y el defecto en la familia ya sea conocido, podremos hacer el diagnóstico prenatal que permitirá establecer el tratamiento lo más precozmente posible.

Utilizando la técnica de polimorfismos en la conformación de la cadena sencilla (SSCP) seguida de secuenciación directa, hemos encontrado 22 mutaciones diferentes en otros tantos enfermos de familias no relacionadas y con fenotipo compatible con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX). Catorce de estas mutaciones son nuevas, no descritas previamente y las otras 8 ya están recogidas en la base de datos (<http://www.uta.fi/imt/bioinfo/Btkbase>). El análisis de portadora se llevó a cabo en todas las

madres y sólo en uno de los enfermos la mutación fue *de novo*. El estudio del gen de la Btk nos permitió el diagnóstico diferencial con el síndrome variable común de inmunodeficiencia (SVCID) en algunos pacientes que cursan con ausencia o muy bajo número de linfocitos B, así como con formas de agammaglobulinemia autosómica recesiva.

Utilizando la misma tecnología, hemos podido encontrar mutaciones en el gen del CD40 ligando (CD40L), en tres familias en las que alguno de sus miembros tenía un fenotipo clínico y analítico compatible con el síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X (HIM-X). El diagnóstico molecular nos ha sido de gran utilidad a la hora de establecer la condición de portadoras en estas familias así como para hacer el diagnóstico diferencial, en los afectos, con el SVCID. Sólo así se ha podido dar el consejo genético adecuado.

Palabras clave: Inmunodeficiencia. Agammaglobulinemia ligada al X. Tirosin-kinasa de Bruton. Síndrome de Hiper-IgM. CD40 ligando.

INTRODUCCIÓN

Durante la última década se ha conocido el defecto molecular responsable de un número importante de inmunodeficiencias y este hecho tiene gran repercusión a la hora de establecer un diagnóstico seguro de la enfermedad, dar un consejo genético adecuado y lo que es más importante ha hecho posible el planteamiento de nuevas estrategias a la hora de tratar a estos pacientes. Hasta ahora el tratamiento se basaba en el uso de antibióticos, la administración de gammaglobulina cuando se demostraba una hipogammaglobulinemia o una alteración en la formación de anticuerpos y únicamente en los casos de inmunodeficiencia combinada grave bien definidos, se recurría al trasplante de médula ósea. Además, el mejor conocimiento de la base molecular de muchas de las inmunodeficiencias primarias, no sólo facilita el poder llevar a cabo el tratamiento adecuado, sino que también contribuye a instaurarlo lo más precozmente posible y sin lugar a dudas facilitará el desarrollo de protocolos de terapia génica en muchas de estas enfermedades, como de hecho ya está sucediendo. Cuando se conoce el defecto responsable de la inmunodeficiencia en una familia, las técnicas de biología molecular facilitan en gran manera la detección de portadoras y también, cuando la historia clínica así lo sugiera, el diagnóstico prenatal de la enfermedad en el primer trimestre del embarazo. Esto tiene su in-

discutible importancia ya que existe amplia experiencia y bien documentada, de que el trasplante de médula ósea tiene muchas más posibilidades de éxito cuanto más precozmente se realiza e incluso puede hacerse intraútero.

Dentro de las IDP monogénicas las más frecuentes son las ligadas al cromosoma X. Son más numerosas las que se transmiten de manera autosómica recesiva, pero al ser necesaria la falta de función de ambos alelos de un gen sobre cromosomas homólogos, la incidencia es más baja. Además las mutaciones en un determinado gen pueden dar lugar a enfermedades con distinta expresividad fenotípica, no encontrándose en las inmunodeficiencias en general correlación entre fenotipo y genotipo y esto puede ser debido bien a la influencia de otros genes o a factores ambientales.

La clasificación de las inmunodeficiencias se ha hecho clásicamente basándose en datos clínicos y alteraciones en el sistema inmune. A estos datos hoy se puede añadir el conocimiento a nivel molecular del defecto que subyace en muchas de estas enfermedades y teniendo esto en cuenta, se están llevando a cabo bases de datos que reúnen gran número de casos con un determinado desorden genético, donde se incluyen la sintomatología, datos de laboratorio, la mutación genética encontrada en cada caso, así como la evolución del paciente con el tratamiento instaurado.

Porque sería demasiado extenso comentar la utilidad del diagnóstico molecular en cada inmunodeficiencia, resumimos en la tabla I las inmunodeficiencias en las cuales, ya se conoce el defecto molecular responsable de las mismas y comentaremos sólo aquellas en las que tenemos experiencia personal sobre su diagnóstico molecular.

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X (ALX)

Es una inmunodeficiencia recesiva ligada al cromosoma X, con un bloqueo en la diferenciación del linfocito B, que se caracteriza por infecciones bacterianas graves y recurrentes así como por enterovirus, ausencia o menos de un 2% de linfocitos B y agammaglobulinemia (1). El diagnóstico es fácil cuando existen otros varones afectados en la familia, pero en un tercio de los casos no hay historia familiar positiva. Mediante análisis de ligamiento el gen responsable de esta enfermedad fue localizado en el brazo largo del cromosoma X en la región Xq21,3-22 (2), y desde el año 1993 se sabe que las mutaciones en el gen de la tirosin-kinasa citoplásmica denominada tirosin-kinasa de Bruton (Btk), son las responsables de la enfer-

Tabla I
Inmunodeficiencias primarias y su defecto molecular

Enfermedad	Gen responsable	Identificación del defecto	Tipo de herencia
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Protein tirosín-kinasa de Bruton (Btk)	1993	Ligada al X
ID combinada grave ligada al cromosoma X	Cadena γ rIL-2	1993	Ligada al X
Síndrome de Wiskott-Aldrich	WASP	1994	Ligada al X
Síndrome de hiper-IgM	CD40 ligando	1993	Ligada al X
Enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X	Gp91 <i>phox</i>	1986	Ligada al X
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X	SAP	1998	Ligada al X
Deficiencia de properdina	Properdina	1992	Ligada al X
Agammaglobulinemia autosómica recesiva	Cadena μ , 15/14.1 VpreB	1996, 1998	Autosómica recesiva
ID combinada grave por defectos en recombinación	RAG1 y RAG2	1996	Autosómica recesiva
Deficiencia de adenosina desaminasa	Adenosina desaminasa	1983	Autosómica recesiva
Deficiencia en purina nucleótido fosforilasa	Purina nucleótido fosforilasa	1987	Autosómica recesiva
Deficiencia en JAK3	JAK 3	1995	Autosómica recesiva
Deficiencia en receptor de IL-7	Cadena α R-IL-7	1998	Autosómica recesiva
Deficiencias en receptor de la célula T	CD3 γ /CD3 ϵ	1992, 1993	Autosómica recesiva
Deficiencia en Zap 70	ZAP 70	1994	Autosómica recesiva
Enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva	p47 <i>phox</i> , p67 <i>phox</i> , p22 <i>phox</i>	1990, 1988	Autosómica recesiva
Deficiencia en moléculas de adhesión 1	CD11/CD18	1987	Autosómica recesiva
Síndrome de Chediak-Higashi	LYST	1996	Autosómica recesiva
Ataxia telangiectasia	ATM	1995	Autosómica recesiva
Deficiencia MHC-II	MHC2TA, RFXANK, RFX5, RFXAP	1993, 1998	Autosómica recesiva
Deficiencia MHC-I	TAP1, TAP2	1999, 1994	Autosómica recesiva
ID combinada grave por anomalías en CD45	CD45	2000	Autosómica recesiva
Síndrome linfoproliferativo autoinmune	Fas	1995	Autosómica recesiva
Susceptibilidad aumentada a micobacterias	r IF γ , r b1-IL-12 IL-12, STAT 1	1996, 1998	Autosómica recesiva Autosómica dominante
Deficiencia de C1 INH	C1 INH	1991	Autosómica dominante

medad (3, 4). Esta proteína se expresa en linfocitos B y células mielomonocíticas, pero no en linfocitos T.

El gen de la Btk contiene 19 exones que ocupan 37 kb del ADN genómico. El primer exón y 30 pb del segundo constituyen la región no codificante del mismo. La proteína que codifican consta de 659 aminoácidos distribuidos en 5 dominios: el PH (desde el 1 hasta el 137), TH (138-214), SH3 (215-279), SH2 (280-376) y el más largo de todos el dominio kinasa (377-659). La detección de mutaciones en el gen de la Btk se lleva a cabo habitualmente haciendo ampliación de todos los exones y posterior cribaje mediante la técnica de SSCP (5, 6). Si la migración de los

fragmentos está alterada sugiere la existencia de una mutación y a continuación secuenciamos el exón amplificado para detectar la mutación responsable. Cuando la SSCP no muestra anomalías y teniendo en cuenta que su sensibilidad es limitada, pasamos a secuenciar todos los exones. Mediante esta tecnología es posible la identificación del 80-90 % de las mutaciones en Btk, pero es preciso tener en cuenta que grandes anomalías como duplicaciones, inserciones, grandes deleciones o inversiones no siempre se detectan con estas técnicas (7). Así tendremos que pensar en la existencia de grandes deleciones cuando nos encontremos con la repetida imposibili-

dad de amplificar algún exón, y las inserciones y duplicaciones podemos no detectarlas por dicho procedimiento cuando la secuencia del ADN amplificado no esté alterada. De todo esto deducimos que cuando un paciente con fenotipo clínico y analítico compatible con ALX tiene un estudio del gen por SSCP sin anomalías, hay que recurrir a la secuenciación total del gen y también a técnicas de Southern blot. Sólo así sabremos si el 10-20 % restante de pacientes con fenotipo de ALX tienen mutaciones en el gen de la Btk que no son fácilmente detectadas o si lo que ocurre es que se trata de pacientes con fenotipo similar pero debido a anomalías en otros genes. No podemos olvidar la existencia de defectos en la cadena m , en la cadena ligera l 5/14.1 que también dan lugar a agammaglobulinemia congénita con ausencia de células B y fenotipo a veces indistinguible de ALX, pero cuya causa radica en anomalías en otros genes autosómicos (8, 9).

La existencia de ALX con fenotipo atípico menos grave que el clásico, ha hecho que se les haya diagnosticado de manera incorrecta como si de un síndrome variable común de inmunodeficiencia se tratara. De hecho existen en literatura series de SVCID en las que en algunos de los enfermos se ha tenido que modificar su diagnóstico ya que si bien fenotípicamente podía tratarse de ALX no se les consideraba tales al carecer de una historia familiar positiva de la enfermedad (10). Es en estos casos mal diagnosticados de SVCID o déficit de subclases de IgG junto con aquellas agammaglobulinemias autosómicas recesivas (8, 9) que comienzan precozmente con sintomatología y carecen o tienen un número muy bajo de linfocitos B, en los que al poderlos someter ahora al estudio del gen de la Btk se ha podido confirmar o descartar la presencia de anomalías en el mismo.

Las mutaciones encontradas en el gen de la Btk por los diferentes grupos de estudios son muy heterogéneas, generalmente particulares para cada familia y su distribución relacionada con la longitud de cada dominio, por lo que predominan las localizadas en el dominio kinasa (11, 12). Esta misma heterogeneidad afecta al tipo de mutación y mientras algunas dan lugar a un *codon stop* prematuro que permite predecir la expresión de una proteína truncada, otras lo único que originan es el cambio de un aminoácido por otro (6, 13-15). Para poder confirmar el efecto que estas mutaciones *missense* tienen sobre la expresión de proteína, es necesario hacer un Western blot en todos estos pacientes.

Nosotros hemos podido encontrar 22 mutaciones diferentes en los pacientes procedentes de este número de familias no relacionadas entre sí y en nuestra experiencia se repite lo descrito en cuanto a tipo de mutación (siete *missense*, cinco *nonsense*, tres

deleciones, dos deleciones-inserciones, una inserción y cuatro mutaciones puntuales en zonas de *splicing*) y localización, pues si bien se distribuyen a lo largo de todos los dominios, tienden a agruparse en el dominio kinasa. Historia familiar de ALX hemos encontrado en 11 de los pacientes, aunque todas las madres eran portadoras de la mutación encontrada en su hijo, menos una cuyo hijo tenía una mutación *de novo*.

Esta tecnología para identificar la anomalía responsable de la enfermedad tiene como inconvenientes ser cara, laboriosa, y cuando no se conoce la mutación en la familia se pueden tardar meses en tener el resultado definitivo. Por este motivo y porque la mayoría de las mutaciones en el gen de la Btk dan lugar a una deficiente expresión de esta proteína, se puede utilizar la citometría de flujo para medirla a nivel intracelular en monocitos (16). Quienes han descrito esta técnica encuentran una ausencia de Btk en los varones afectados, pero en nuestra experiencia este procedimiento no ha sido útil para diagnóstico. Por otra parte el estudio de la proteína mediante Western blot, tiene sus limitaciones ya que algunas mutaciones descritas en el gen no se acompañan de anomalías en la expresión de la proteína (17, 18). De cualquier forma la realización del Western blot permitirá correlacionar tipo de mutación, expresión proteica y fenotipo clínico, todo lo cual llevará a una mejor caracterización de estos pacientes.

Antes de conocerse el gen de la Btk, el estudio de portadoras se hacía determinando la inactivación del cromosoma X. Las mujeres portadoras de inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X presentan una inactivación sesgada del mismo en la línea celular afectada por el defecto y todas estas células tendrán como activo el cromosoma X que porta el alelo sano, mientras que en el resto de las células la inactivación es al azar. Este estudio es importante para asegurar el diagnóstico en casos atípicos de ALX o esporádicos, teniendo siempre en cuenta que una inactivación al azar no excluye la posibilidad de una mutación *de novo* en línea germinal materna (19). Más recientemente el estudio de portadoras se ha intentado hacer por citometría de flujo viendo la expresión intracelular de Btk en monocitos, que mostrará un patrón de tinción bimodal característico tras incubación de los mismos con antisuero monoclonal anti Btk (16). El Western blot sólo confirmará el estado de portadora en las madres de pacientes de ALX que expresen una proteína Btk de tamaño anómalo, en cuyo caso la condición de portadora se confirmará por la presencia de dos bandas de diferente tamaño.

Pero si el estudio molecular es definitivo a la hora de hacer un diagnóstico de ALX, no lo es menos en el diagnóstico de portadoras y es más seguro que la

tecnología anteriormente descrita. Mediante SSCP podemos ver un patrón característico de movilidad alterada y tras secuenciación, la presencia de una imagen doble por el solapamiento del alelo sano y el mutado encontrado en la familia.

El diagnóstico prenatal, cuando existan antecedentes familiares de la enfermedad, se basará en la presencia o no de linfocitos B en sangre fetal extraída hacia la 18-20 semana de la gestación o bien buscaremos la mutación en el ADN obtenido con biopsia de corion realizada en la novena semana de gestación o en líquido amniótico unas semanas más tarde.

SÍNDROME DE HIPER-IgM LIGADO AL X

Está incluida dentro de las inmunodeficiencias combinadas y en primer lugar para su diagnóstico correcto se valorará el cuadro clínico. En los primeros años de vida presentan afectación sinupulmonar y en algunos pacientes el primer síntoma es una anemia aplásica inducida por parvovirus (20) o una neumonía por *Pneumocystis carinii*. Con frecuencia tienen episodios diarreicos producido por *Cryptosporidium* y los pacientes de más edad colangitis por el mismo germen, siendo un dato analítico frecuente la presencia de neutropenia. Hay un fenotipo clínico más benigno en función de la edad de comienzo de los síntomas, frecuencia con la que requieren tratamiento antibiótico, que tengan colangitis, *Pneumocystis*, neutropenia y su respuesta al tratamiento con gammaglobulina intravenosa.

Desde el punto de vista analítico tiene cifras normales o elevadas en suero de IgM y muy disminuidas las de IgG e IgA. Por citometría de flujo podemos ver cómo sus linfocitos B sólo llevan en superficie IgM e IgD y carecen de células B memoria (IgD-CD27+) fenotipo muy similar a las células B de cordón umbilical, con capacidad escasa de producir IgG e IgA (21). El porcentaje de linfocitos T es normal y con capacidad para responder a mitógenos pero su respuesta proliferativa a antígenos está disminuida.

Una sintomatología sugestiva y los datos de laboratorio descritos harán sospechar la enfermedad. En el año 1993 grupos de trabajo diferentes (22, 23) demostraron que el síndrome de HIM-X se debe a defectos en el gen que codifica la molécula del CD40L (CD154), glucoproteína de membrana que expresan transitoriamente y no de manera constitutiva, los linfocitos T CD4+ activados y en menor proporción en los T CD8+, mastocitos, basófilos y plaquetas. El CD40 es otra glucoproteína que se expresa en la superficie de las células B, monocitos, células dendríticas y epiteliales y cuya unión con el CD40L es ne-

cesaria para que las células productoras de IgM pasen a células productoras de IgG e IgA. La unión CD40-CD40L tiene también un papel mal definido en la función de los linfocitos T.

El diagnóstico por citometría se basa en la expresión del CD40L sobre células T previamente estimuladas y posterior tinción con anticuerpos monoclonales. También puede visualizarse el CD40L por citometría mediante una proteína de fusión o constructo (CD40-Ig), formada por la región extracelular del CD40 humano y la porción Fc de la Ig de ratón. La incapacidad de las células T activadas para unirse con anticuerpos monoclonales anti-CD40L o a la proteína CD40-Ig, será de gran ayuda para el diagnóstico del síndrome de hiper-IgM, ya que en los afectados sus células activadas no expresan el CD40L (4% de los casos) o lo hacen con menor intensidad que los controles sanos (24, 25).

El gen del CD40L se localiza en el cromosoma X, Xq26.3, Xq27.1 y consta de cinco exones. El primer exón codifica el dominio intracelular, el transmembrana y parte del extracelular, estando el resto codificado por los otros exones. Como en el caso de la ALX el estudio molecular comienza con la amplificación a partir de ADN genómico de los cinco exones y sus zonas intrónicas limítrofes. Cuando las mutaciones se localicen en la zona aceptora o donadora de *splicing* estudiaremos la repercusión sobre el procesamiento del ARN inmaduro haciendo una RT-PCR. En un paciente con HIM-X, cuyo diagnóstico inicial fue de SVCID, pudimos comprobar tras realizar el estudio molecular que tenía una mutación puntual en el gen del CD40L. En otra familia que hemos podido estudiar con dos hermanos afectados, encontramos una mutación en el intrón 3 que daba lugar a la pérdida del exón 3 a nivel de cADN. Hemos visto por citometría de flujo que los tres expresan el CD40L sobre sus linfocitos T activados, pero en menor intensidad que los controles sanos. Este patrón de tinción es similar al que se encuentra en algunos pacientes con síndrome variable común de inmunodeficiencia (26) en cuyo caso hay que hacer con ellos el diagnóstico diferencial, especialmente si no existen en la familia otros varones afectados de HIM-X. Esta es una de las razones por las que si bien la citometría es muy útil para el diagnóstico de esta forma de HIM-X, será necesario confirmarlo mediante estudios moleculares. Sólo así el consejo genético será adecuado como la instauración del tratamiento definitivo hoy recomendado, que consiste en el trasplante de médula ósea lo más precozmente posible, en los casos en que exista donante idéntico.

No se ha encontrado correlación entre mutaciones específicas y clínica, existiendo incluso una considerable variabilidad intrafamiliar en el fenotipo clínico. De hecho en los hermanos anteriormente comenta-

dos, el menor tiene un fenotipo clínico más benigno que el mayor.

Ya que el defecto genético no es letal para las células T, las portadoras tienen inactivación al azar del cromosoma X en sus células T por lo que en citometría la expresión del CD40L dará una tinción bimodal, aunque puede existir un sesgo importante. Por este motivo para el diagnóstico de portadora será definitivo el estudio molecular y así hemos podido llegar a este diagnóstico en la madre y hermana de tres varones fallecidos con síndrome compatible con HIM-X.

Para el diagnóstico prenatal de la enfermedad, cuando se conozca el defecto molecular en la familia, se buscará la mutación en ADN obtenido de vellosidades coriónicas. Debido a la escasa capacidad de las células T del recién nacido para expresar CD40L, la expresión del mismo en la sangre fetal extraída a las 20 semanas, no servirá como técnica aislada para hacer el diagnóstico intraútero.

Existe otro síndrome de hiper-IgM con herencia autosómica recesiva (HIGM2), pero en estos pacientes la secuenciación del gen del CD40L así como la expresión sobre la membrana celular de esta glucoproteína son normales (27). Recientemente se ha descrito que mutaciones en el gen de la activación inducida por citidín desaminasa (AID), son las responsables de este síndrome (28).

El diagnóstico molecular en estas inmunodeficiencias como en todas aquellas cuyo defecto genético hoy es conocido, permitirá hacer un diagnóstico más seguro e implantar en cada caso el tratamiento más adecuado. Además el conocimiento de estos defectos ayudará a conocer mejor la patogenia de las inmunodeficiencias primarias.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Priscila Acebes Sanz, Milagros Arribas Escaso, Amparo Barranco Herrero, Josefa Borrega Guillén, Ana Carazo Álvarez, Begoña Castro Rodríguez y Josefina Moruno González la ayuda técnica para el desarrollo de este trabajo.

SUMMARY

Knowledge of the molecular defects responsible for some primary immunodeficiency diseases (PIDs) offers undoubted advantages in establishing a reliable diagnosis. Such knowledge would allow us not only to establish a prognosis but also to instigate the most appropriate therapy. After molecular

diagnosis, some patients could benefit from gene therapy. However, apart from the diagnosis of the disease, molecular biological techniques also enable more reliable identification of carriers and, when suggested by the family history and when the familial defect is already known, prenatal diagnosis will also be possible, thus establishing the earliest possible treatment.

Using the single-stranded conformational polymorphism technique followed by direct sequencing, we found 22 different mutations in 22 patients from unrelated families and with a phenotype compatible with x-linked agammaglobulinemia. Fourteen of these are new, previously undescribed mutations and the remaining eight are already included in the data base (<http://www.uta.fi/imt/bioinfo/Btkbase>). Analysis of the female carrier was performed in all the mothers and the mutation was *de novo* in only one patient. Study of the BtK gene enabled differential diagnosis with common variable immunodeficiency disease in some patients who showed absent or very low lymphocyte B counts as well as forms of autosomal recessive agammaglobulinemia.

Using the same techniques, we were able to identify mutations in the CD40 ligand gene in three families in which one of the members had clinical and biological phenotype compatible with X-linked hyper-IgM. Molecular diagnosis was very useful in identifying carriers in these families as well as in making the differential diagnosis among patients with common variable immunodeficiency disease. Purely on this were we able to provide appropriate genetic counseling.

Correspondencia:

Dra. M.^ªC. García Rodríguez
Unidad de Inmunología
Hospital Universitario La Paz
28046 Madrid
E-mail: mcruzgarcia@hulp.insalud.es

Key words: Inmunodeficiency. X-linked agammaglobulinemia. Bruton's tyrosin-kinase, Hyper-IgM syndrome, CD40 ligand.

BIBLIOGRAFÍA

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Group. Clin Exp Immunol 1999; 118 (suppl 1): 1-28.
2. Kwan SP, Kunkel L, Bruns G, Wedgwood RJ, Latt S, Rosen FS. Mapping of the X-linked agammaglobulinaemia locus by use of restriction fragment-length polymorphism. J Clin Invest 1986; 77: 649-52.
3. 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 1993; 361: 226-33.
4. Tsukada S, Saffran DC, Rawling DJ et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinaemia. Cell 1993; 72: 279-90.
5. Vorechovsky I, Luo L, de Saint Basile, Hammarström L, Webster ADB, Smith CIE. Improved oligonucleotide primer set for molecular diagnosis of X-linked agammaglobulinaemia: predominance of amino acid substitutions in the catalytic domain of Bruton's tyrosine kinase. Hum Mol Genet 1995; 4: 2403-5.
6. Vorechovsky I, Luo L, Hertz JM et al. Mutations patterns in the Bruton's tyrosine kinase gene in 26 unrelated patients with X-linked agammaglobulinaemia. Hum Mutat 1997; 9: 418-25.
7. Rohrer J, Minegishi Y, Richter D, Eguiguren J, Conley ME. Unusual mutations in Btk: an insertion, duplication, an inversion and four large deletions. Clinical Immunol 1999; 90: 28-37.
8. Yel L, Minegishi Y, Coustan-Smith E et al. Mutations in the μ heavy chain gene in patients with agammaglobulinemia. N Engl J Med 1996; 335: 1486-93.
9. Minegishi Y, Coustan-Smith E, Wang YH, Cooper MD, Campana D, Conley ME. Mutations in the human γ 5/14.1 gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. J Exp Med 1998; 187: 71-7.
10. Kanegane H, Tsukada S, Iwata T et al. Detection of Bruton's tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinemia males registered as common variable immunodeficiency (CVID) in Japanese Immunodeficiency Registry. Clin Exp Immunol 2000; 120: 512-7.
11. Vihinen M, Kwan SP, Lester T et al. Mutations of the human Btk gene coding for Bruton tyrosine kinase in X-linked agammaglobulinemia. Hum Mutat 1999; 13: 280-5.
12. Tao L, Boyd M, Gonye G, Malone B, Schwaber J. BTK mutations in patients with X-linked agammaglobulinemia: lack of correlation between presence of peripheral B lymphocytes and specific mutations. Hum Mutat 2000; 377: 1-7.
13. Gaspar Hb, Bradley LAD, Katz F et al. Mutation analysis in Bruton's tyrosine kinase, the X-linked agammaglobulinemia gene, including identification of an insertional hotspot. Hum Mol Genet 1995; 4: 755-7.
14. Hashimoto S, Tsukada S, Matsushita M et al. Identification of Bruton's tyrosine kinase (Btk) gene mutations and characterization of the derived proteins in 35 X-linked agammaglobulinemia families: a nationwide study of Btk deficiency in Japan. Blood 1996; 88: 561-73.
15. Orlandi P, Ritis K, Moschese V et al. Identification of nine novel mutations in the Bruton's tyrosine kinase gene in X-linked agammaglobulinemia patients. Hum Mut 1999. Mut in Brief #285.
16. Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. Blood 1998; 91: 595-602.
17. De Weers M, Dingjan GM, Brouns GS et al. Expression of Bruton's tyrosine kinase in B lymphoblastoid cell lines from X-linked agammaglobulinemia patients. Clin Exp Immunol 1997; 107: 235-40.
18. Gaspar HB, Lester T, Levinsky RJ, Kinnon C. Bruton's tyrosine kinase expression and activity in X-linked agammaglobulinemia: the use of protein analysis as a diagnostic indicator of XLA. Clin Exp Immunol 1998; 111: 334-8.
19. Moschese V, Orlandi P, Plebani A et al. X-chromosomal inactivation and mutation pattern in the Bruton's tyrosine kinase gene in patients with X-linked agammaglobulinemia. Mol Med 2000; 6: 104-13.
20. Seyama K, Kobayashi R, Hasle H et al. Parvovirus B19 induced anemia as the presenting manifestation of X-linked Hyper IgM syndrome. J Infect Dis 1998; 178: 318-24.
21. Agematsu K, Nagumo H, Shinozaki K et al. Absence of IgD-CD27 + memory B cell population in X-linked Hyper IgM syndrome. J Clin Invest 1998; 102: 853-60.
22. Di Santo JP, Bonnefoy JY, Gauchat JF, Fischer A, de Saint Basile G. CD40 ligand mutations in X linked immunodeficiency with hyper IgM. Nature 1993; 361: 541-3.
23. Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. Cell 1993; 72: 291-300.
24. Callard RE, Smith SH, Herbert J et al. CD40 ligand expression and B cell function in agammaglobulinemia with normal or elevated levels of IgM. J Immunol 1994; 153: 3295-306.
25. Seyama K, Nonoyama S, Gangsaas I et al. Mutations of the CD40 ligand gene and its effect on CD40 ligand expression in patients with X-linked Hyper IgM syndrome. Blood 1998; 92: 2421-34.
26. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama et al. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common va-

Inmunodeficiencia variable común. Revisión

J. Iglesias Alzueta y N. Matamoros Florí

Servicio de Inmunología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

RESUMEN

La inmunodeficiencia variable común (IVC) es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por una deficiente producción de anticuerpos. La causa de esta inmunodeficiencia no es conocida; distintos estudios

in vitro han puesto de manifiesto un número importante de alteraciones que podrían explicar la hipogammaglobulinemia presente en este síndrome. Entre las descritas se incluyen alteraciones primarias de la célula B, anomalías numéricas y funcionales de la célula T y defectos de colaboración de las células accesorias.

La alteración típica de la IVC es el fallo de diferenciación del linfocito B a célula productora de anticuerpos, del que resulta la deficiente secreción de inmunoglobulinas. Entre las anormalidades descritas en la célula T, se encuentran una respuesta proliferativa disminuida a mitógenos y antígenos, alteraciones en los niveles de producción de distintas citocinas, especialmente reducción en la producción de IL-2, disminución de las células T específicas para antígeno y aumento de la apoptosis basal y tras estimulación. Las células presentadoras de antígeno, monocitos y células dendríticas, también pueden presentar alteraciones y contribuir a una respuesta a antígenos deficitaria.

La expresión clínica de estos pacientes es variable; la mayoría presentan infecciones bacterianas de repetición por bacterias encapsuladas, especialmente sinusitis, otitis, bronquitis y neumonías. Un número reducido de pacientes puede presentar infección por micobacterias, hongos y ocasionalmente por *Pneumocystis carinii*. Los virus no suelen infectar a estos pacientes, aunque algunos sufren herpes zoster de repetición. Cuadros de septicemia e infecciones del sistema nervioso central son menos frecuentes. Las infecciones del aparato digestivo tienen una incidencia alta en estos enfermos. *Giardia lamblia* es la causa más frecuente de diarrea; *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* son también patógenos habituales. La presencia de enfermedad autoinmune es también superior al de la población normal. Las patologías más frecuentemente asociadas son la anemia hemolítica, la púrpura trombocitopénica idiopática y la neutropenia autoinmune. El cáncer también presenta un grado elevado de asociación con la IVC, los más frecuentes son los síndromes linfoproliferativos, en especial los linfomas no Hodgkin. Los granulomas son una manifestación peculiar de algunos pacientes con IVC; su localización es variable pero el bazo y el pulmón suelen ser los órganos más afectados. Algunos autores han comparado estos granulomas con los que caracterizan a la sarcoidosis, especialmente cuando aparecen en el pulmón. El diagnóstico de la IVC se realiza habitualmente por exclusión de otras patologías, como la fibrosis quística, el síndrome de cilio inmóvil o procesos alérgicos y debe sospecharse en todo paciente con infecciones bacterianas de repetición localizadas especialmente en aparato respiratorio. Otras inmunodeficiencias primarias que presentan una patología similar a la IVC y que deben descartarse son la deficiencia selectiva de subclases de IgG, la deficiencia de IgA y la deficiencia selectiva en la respuesta a antígenos polisacáridos con niveles normales de inmunoglobulinas. La hipogammaglobulinemia sérica presente en todos los pacientes con IVC dará la clave del diagnóstico. La edad de apa-

rición de las manifestaciones clínicas, la ausencia de historia familiar y la presencia de linfocitos B circulantes servirá para realizar el diagnóstico diferencial con la gammaglobulinemia ligada al cromosoma X y con las formas autosómicas recesivas.

El tratamiento de elección de los pacientes con IVC es el sustitutivo con gammaglobulina humana; la forma más común de aplicación actual es la intravenosa; estas moléculas tienen una vida media aproximada de 21 días y un alto grado de seguridad en relación a la posible transmisión de enfermedades víricas; el número de reacciones adversas es por lo general bajo y de poca relevancia. Las dosis más utilizadas oscilan entre los 200-400 mg/kg de peso cada 2-4 semanas, pero es recomendable que tanto la dosis como la frecuencia se indiquen de forma personalizada para cada paciente.

El diagnóstico precoz de los pacientes con IVC, la aplicación de los tratamientos con antibióticos adecuados para las infecciones y del sustitutivo con gammaglobulina previene las complicaciones a largo plazo de la enfermedad y mejora drásticamente la calidad y esperanza de vida de estos enfermos.

Palabras clave: Inmunodeficiencia primaria. Anticuerpos. Autoinmunidad. Infecciones. Cáncer.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia variable común (IVC) es una inmunodeficiencia primaria predominantemente de anticuerpos (1). Su característica más importante es la presencia de hipogammaglobulinemia a expensas principalmente de IgG (< 3 g/l) e IgA (< 0,05 g/l), la IgM presenta niveles inferiores a la normalidad en aproximadamente la mitad de los enfermos. El fenotipo clínico y algunas de las manifestaciones de laboratorio de la enfermedad son variables (2). La mayoría de pacientes presentan infecciones bacterianas de repetición, especialmente del aparato respiratorio y en menor número del tracto digestivo; en ocasiones, la IVC se asocia a patología autoinmune e inflamatoria crónica con manifestaciones granulomatosas en algunos pacientes; la incidencia de neoplasias también es superior a la de la población normal (3). Aproximadamente 1 de cada 25.000 individuos de raza caucásica padecen esta enfermedad, y afecta por igual a ambos sexos. A pesar de que la enfermedad infecciosa de repetición puede iniciarse a cualquier edad, estudios recientes realizados sobre una serie amplia de pacientes sitúan la edad media de inicio de los síntomas a los 28 años en las mujeres y a los 23 en los hombres (4).

ETIOPATOGENIA

A pesar del elevado número de investigaciones que se han realizado y se realizan actualmente, la alteración fundamental que da lugar a la IVC no es conocida. Una de las características que dificultan su estudio es la heterogeneidad tanto clínica como analítica que presentan los pacientes, lo que ha hecho pensar que quizá bajo estas siglas es posible que se incluyan distintas enfermedades.

Con la intención de minimizar este problema se han intentado varias clasificaciones de la IVC. La más utilizada y que sirvió especialmente en la década de ochenta para realizar un importante número de trabajos, es la de Bryant et al (5), basada en el estudio de la producción de inmunoglobulinas *in vitro* por células B purificadas y estimuladas con anti-IgM en presencia de IL-2. Esta clasificación permitió dividir a los pacientes en cuatro subgrupos. Un grupo muy reducido de enfermos con ausencia total de linfocitos B periféricos y de respuesta humoral. El grupo A, con escasas células B circulantes y nula producción de IgG e IgM. El grupo B, menos numeroso, cuyas células B producen IgM pero no IgG y el grupo C, con células B normales y producción de IgG e IgM. Actualmente, a medida que se obtienen series más amplias de pacientes el diagnóstico de la IVC es menos conflictivo. La alteración fenotípica que caracteriza a todos los enfermos con IVC es el fallo en el proceso de diferenciación de las células B y una secreción anormalmente baja de inmunoglobulinas. Además, cerca del 50 % de estos pacientes presentan alteraciones en los linfocitos T, entre las que se incluyen la linfopenia a expensas de la población CD4CD45RA (6), alteración de las respuestas proliferativas a mitógenos y antígenos (7), deficiente producción de IL-2, IL-4 e IFN- γ (8) y aumento de la apoptosis basal y tras estimulación (9). También se han descrito alteraciones en la presentación antigénica por parte de monocitos y células dendríticas, lo que da lugar a una respuesta a antígenos deficitaria (10, 11).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Infecciones

Los pacientes con IVC presentan infecciones de repetición especialmente sinusitis, otitis, bronquitis y neumonías. Los agentes patógenos son bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Si los pacientes no son diagnosticados de su inmunodeficiencia y tratados adecuadamente, las infecciones pulmonares de repetición conducen a la aparición de bronquiectasias e insufi-

ciencia respiratoria crónica. En esta situación las infecciones suelen ser más graves y aparecer nuevos patógenos como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Un número muy reducido de pacientes puede presentar infección por micobacterias, hongos y *Pneumocystis carinii*. Las infecciones víricas no suelen ser un problema, aunque un número importante de enfermos sufre herpes zoster de repetición. También se han descrito algunos pacientes con herpes simple de repetición e infecciones graves por citomegalovirus.

Cuadros de septicemia e infecciones recurrentes en la piel, articulaciones, aparato urinario y sistema nervioso central son menos frecuentes. Excepcionalmente, se ha descrito en la IVC un cuadro de meningoencefalitis de evolución tórpida y desenlace fatal asociado a infección por echovirus, especialmente tipo 11. En ocasiones este síndrome presenta manifestaciones extra neurológicas típicas de la infección por enterovirus diseminada como son un cuadro de dermatomiositis-like, erupción cutánea, fiebre y hepatitis. En el LCR de estos pacientes se detecta aumento de proteínas, linfocitos y en ocasiones el cultivo es positivo para enterovirus.

Las infecciones del aparato digestivo son también frecuentes. *Giardia lamblia* es la causa más frecuente de diarrea y requiere en ocasiones más de un ciclo de tratamiento específico para erradicar la infección. *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* son también patógenos que causan frecuentes alteraciones digestivas en la IVC (4, 12).

Enfermedad autoinmune

La asociación entre enfermedad autoinmune e IVC es frecuente. Entre las de mayor incidencia se encuentran la anemia hemolítica, la púrpura trombocitopénica idiopática y en menor grado la neutropenia autoinmune. Una asociación menos frecuente y descrita mayoritariamente en mujeres, es la artritis reumatoide. También se ha descrito asociación con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, hiper e hipoparatiroidismo, anemia perniciosa especialmente en pacientes jóvenes y cirrosis biliar primaria. Un número elevado de pacientes presentan títulos variables de anticuerpos anti-IgA circulantes (4). Los tratamientos establecidos para estas patologías pueden ser más difíciles de aplicar en estos pacientes ya que pueden agravar su estado de inmunodeficiencia (4, 12, 13).

Cáncer

Los linfomas no Hodgkin presentan una elevada asociación con la IVC; estudios comparativos con po-

blación normal, demuestran una incidencia entre 200 y 400 veces superior de estas patologías en la IVC. En general, la incidencia de neoplasias en estos pacientes es alta; una de las más frecuentes es el carcinoma gástrico (4, 13).

Otras manifestaciones

Algunos pacientes sufren un cuadro de malabsorción, diarrea grave de difícil control y pérdida de peso. La biopsia intestinal muestra unas vellosidades atrofiadas junto a infiltración linfocitaria de la lámina propia. Este cuadro recuerda a la enfermedad celíaca, pero no mejora con dieta libre de gluten y su etiología es desconocida.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa también se asocian a la IVC (4, 12, 13).

Los granulomas son una manifestación peculiar de la IVC; pueden localizarse en distintos órganos, como pulmón y ganglios linfáticos; hasta un 20% de los pacientes presentan granulomas en el bazo, desde donde pueden infiltrar el hígado, ser causa de hipertensión portal y progresar a cirrosis hepática. Estas manifestaciones granulomatosas han sido definidas por algunos autores como un cuadro próximo a la sarcoidosis (*sarcoid-like*), especialmente cuando se localizan en el pulmón (3, 14).

En ocasiones la IVC se asocia a timoma y, por lo general, a pesar de la extirpación del timoma, la evolución de los pacientes es más complicada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la IVC se realiza por exclusión; debe plantearse en todo paciente que presente infecciones bacterianas de repetición en especial del aparato respiratorio; deben descartarse otras causas que predispongan a este tipo de infecciones, como la fibrosis quística, el síndrome del cilio inmóvil, alergias o anomalías anatómicas; también se deben descartar otras inmunodeficiencias primarias como la deficiencia de subclases de IgG, la deficiencia selectiva de IgA o la falta de respuesta en anticuerpos anti-polisacárido con niveles normales de inmunoglobulinas séricas. La presencia de hipogammaglobulinemia servirá para identificar a los pacientes con IVC, la falta de respuesta a la vacunación frente antígenos proteicos y polisacáridos y en muchas ocasiones una clara linfopenia, ayudan a completar el diagnóstico.

La ausencia en la mayoría de pacientes de historia familiar, la edad de aparición de las manifestaciones clínicas y la presencia de linfocitos B circulantes, diferencian a la IVC de la agammaglobulinemia ligada al

X y de otras formas de agammaglobulinemia con herencia autosómica recesiva.

HERENCIA

La mayoría de pacientes con IVC se presentan como casos esporádicos. Se han descrito familias en las que existen casos de IVC y deficiencia de IgA (DIgA). Lo más frecuente es la aparición de DIgA en hijos de pacientes con IVC. Estudios genéticos en estas familias han demostrado la asociación de la IVC con ciertos alelos del sistema mayor de histocompatibilidad (15).

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en los pacientes con IVC es el sustitutivo con gammaglobulina humana. La primeras gammaglobulinas se utilizaban por vía intramuscular; entre sus limitaciones se encontraba el gran volumen de producto que se requería para dar dosis suficientes que protegieran adecuadamente a los pacientes, el dolor local que producía la inyección y una vida media corta que no supera la semana.

En la actualidad se utilizan preparaciones de aplicación intravenosa, con alto grado de seguridad en referencia a la posible transmisión de enfermedades víricas, buena tolerancia y una vida media aproximada de 21 días. Las dosis recomendadas oscilan entre los 200-400 mg/kg de peso cada 2-4 semanas; los niveles de IgG sérica entre dos dosis nunca deben ser inferiores a 500 mg/ml.

Las perfusiones subcutáneas semanales se aplican desde hace unos años con buenos resultados en pacientes con IVC, especialmente en los países nórdicos, y puede ser una opción de futuro en nuestro país (16, 17).

El tratamiento correcto y precoz de las infecciones con antibióticos debe ser el complemento de la terapia sustitutiva con gammaglobulina.

A pesar de que estos tratamientos no son curativos, su correcta aplicación junto a un diagnóstico precoz de la enfermedad han conseguido mejorar notablemente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con IVC.

SUMMARY

Common variable immunodeficiency (CVI) is a primary immunodeficiency characterized by deficient antibody production. The cause of this immunodeficiency

ciency is unknown; several *in vitro* studies have revealed a significant number of alterations that could explain the hypogammaglobulinemia present in this syndrome. Among those described are primary B cell alterations, numerical and functional T cell abnormalities, and defects in the interaction between accessory cells.

The alteration typical of CVI is the failure of B lymphocytes to differentiate from antibody-producing cells, resulting in deficient immunoglobulin secretion. Among the T cell abnormalities described are a diminished proliferative response to mitogens and antigens, alterations in the level of production of several cytokines, especially reduction in the production of IL-2, diminished antigen-specific T cells and increase basal apoptosis after stimulation. Antigen presenting cells, monocytes and dendritic cells can also present alterations and contribute to deficient antigen response.

The clinical manifestations of these patients is variable; most present recurrent bacterial infections due to encapsulated bacteria, especially sinusitis, otitis, bronchitis, and pneumonias. A few patients can present microbacterial or fungal infection and occasionally *Pneumocystis carinii*. Viral infection is uncommon in these patients although some suffer recurrent herpes zoster infection. Clinical features of septicemia and central nervous system infections are less frequent. The incidence of digestive tract infections in these patients is high. The most common cause of diarrhea is *Giardia lamblia*; *Salmonella*, *Shigella* and *Campylobacter* are also common pathogens. Autoimmune disease is also more prevalent in these patients than in the general population. The most frequently associated diseases are hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune neutropenia. Cancer is also frequently associated with CVI, the most common forms being lymphoproliferative syndromes, especially non-Hodgkin's lymphoma. Granulomas are a unusual manifestation in some patients with CVI; their localization varies but the most commonly affected organs are the spleen and lungs. Some authors have compared these granulomas with those characterizing sarcoidosis, especially when appearing in the lung. Diagnosis of CVI is usually by exclusion of other diseases, such as cystic fibrosis, immotile cilia syndrome or allergic processes. CVI should be suspected in all patients with recurrent bacterial infections especially those localized in the respiratory tract. Other primary immunodeficiencies which present clinical findings similar to CVI and which should be ruled out are selective IgG subclass deficiency, IgA deficiency and selective deficiency in the response to polysaccharide antigens with normal immunoglobulin levels. The

serum hypogammaglobulinemia present in all patients with CVI provides the diagnostic key. The age at which clinical manifestations appear, the absence of familial antecedents and the presence of circulating B lymphocytes form the basis of the differential diagnosis between X-linked agammaglobulinemia and autosomal recessive forms.

The treatment of choice of patients with CVI is treatment with human gamma-globulin. Currently, the most common route of administration is intravenous; these molecules have a half-life of approximately 21 days and a high degree of safety concerning the possible transmission of viral infections. Adverse reactions are generally few and clinically unimportant. The most frequently used doses oscillate between 200 and 400 mg/kg body weight every 2-4 weeks. Both the dose and its frequency should be personalized for each patient.

Early diagnosis of patients with CVI, application of treatment with appropriate antibiotics for infections and treatment with gamma-globulins prevent long-term complications of this disease and dramatically improve the quality of life and life expectancy of these patients.

Key words: Primary immunodeficiency. Antibodies. Autoimmunity. Infections. Cancer.

Correspondencia:

Dra. N. Matamoros Florí
Servicio de Inmunología. Hospital Son Dureta
Andrea Doria, 55
Palma de Mallorca 07014
Tel.: 971 175 120 - Fax: 971 17 50 30
E-mail: nmatamoros@hsd.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Primary Immunodeficiency Diseases. Report of an IUIS Scientific Group. Clin Exp Immunol 1999; 118 (Supp.1): 1-34.
2. Spickett GR, Farrant J, North ME, Zhang J, Morgan L, Webster ADB. Common variable immunodeficiency: how many diseases? Immunol Today 1997; 18: 325-8.
3. Hermaszewski RA, Webster ADB. Primary hypogammaglobulinemia: A survey of clinical manifestations and complications. Q J Med 1993; 86: 31-42.
4. Cunningham-Rundles Ch, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. J Clin Immunol 1999; 92: 34-48.
5. Bryant A, Calver NC, Toubi E, Webster ADB, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG response to anti-IgM and interleukin-2. Clin Immunol Immunopathol 1990; 56: 239-48.

6. Spickett GP, Matamoros N, Farrant J. Lymphocyte surface phenotype in common variable immunodeficiency. *Dis. Markers* 1992; 10: 67-80.
7. North ME, Webster ADB, Farrant J. Defective DNA synthesis by T cells in acquired «common-variable» hypogammaglobulinemia on stimulation with mitogens. *Clin Exp Immunol* 1991; 307: 803-6.
8. Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, Peronne G, Tobo PA, De Vries JE. Peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency produce reduced levels of interleukin-4, interleukin-2 and interferon-gamma, but proliferate normally upon activation with mitogens. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 334-40.
9. Iglesias J, Matamoros N, Raga S, Ferrer JM, Milá J. CD95 expression and function on lymphocyte subpopulations in common variable immunodeficiency (CVID); related to increased apoptosis. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 138-46.
10. Eibl MM, Mannhalter JW, Zielinski CC, Ahmad R. Defective macrophage-T-cell interaction in common varied immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 22: 316-22.
11. Stagg AJ, Funauchi M, Knight SC, Webster ADB, Farrant J. Failure in antigen responses by T cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 48-53.
12. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Immunodeficiency Review. Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-31.
13. Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe J, Cunningham-Rundles Ch. New insights into Common Variable Immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993; 118: 720-30.
14. Leen CLS, Bath JCJL, Brettell RP, Yap PL. Sarcoidosis and primary hypogammaglobulinaemia: a report of two cases and a review of the literature. *Sarcoidosis* 1985; 2: 91-5.
15. Vorechovsky I, Webster ADB, Plebani A, Hammarström L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences and role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1096-109.
16. Matamoros Florí N. El tratamiento con gammaglobulina humana. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 216-7.
17. Gardulf A, Andersen V, Björkander J et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and cost. *Lancet* 1995; 345: 365-9.

Tratamiento sustitutivo con progenitores hemopoyéticos en las inmunodeficiencias primarias

T. Español

Unidad de Inmunología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

RESUMEN

El trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) es el tratamiento sustitutivo más adecuado, hasta este momento, de las formas más severas de las IDP (todas las variantes de la IDSC, W-A, IDC, etc.) lográndose reconstituciones inmunológicas totales y permanentes en más del 60 % de casos, según la histocompatibilidad, fuente de los PH y la enfermedad de base. Las fuentes de los PH pueden ser: la M. ósea, la sangre de cordón umbilical y la sangre periférica de donantes previamente tratados con estimuladores de colonias para la movilización de CD34.

Se comentan las diferencias en los resultados de los pacientes tratados en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

La terapia génica abre una nueva era en el tratamiento de las IDP. El primer paciente al que se realizó este tratamiento en EE.UU. fue un déficit de ADA, si

bien no se ha conseguido todavía una reconstitución mantenida. Los resultados favorables obtenidos en pacientes con IDCG por déficit de la cadena gamma del receptor de la IL-2, en París, con más de un año de seguimiento hacen prever un futuro próximo esperanzador.

Se comentan las diferencias observadas según los vectores utilizados y la enfermedad de base.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. Terapia génica. Inmunodeficiencia combinada severa. Síndrome de Wiskott-Aldrich.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento definitivo de algunas de las formas más graves de inmunodeficiencia primaria (IDP) es la sustitución de las células de su medula ósea no fun-

cionante, por células progenitoras hemopoyéticas (PH) de un donante sano histocompatible. El primer trasplante de células de la medula ósea, con éxito, se realizó en un niño afecto de una Inmunodeficiencia Severa Combinada (IDSC) en 1968 (1). Este procedimiento, iniciado a finales de los años 50 en leucemias con poco éxito, ha sido efectivo a partir de la descripción de los antígenos de histocompatibilidad y su utilización en la selección del donante (2). Actualmente el procedimiento se ha ampliado ya que las células progenitoras hemopoyéticas se obtienen tanto de la medula ósea como de sangre periférica (tras movilización de los progenitores con factores estimuladores de colonias), como de cordón umbilical (3, 4). El trasplante actúa creando un nuevo sistema hemopoyético. Los resultados de estos tratamientos han mejorado notablemente en los últimos años (5-7) especialmente con la adopción de las nuevas técnicas de depleción de linfocitos T maduros para evitar la enfermedad injerto contra huésped (8).

INDICACIONES

Absolutas:

- Inmunodeficiencia combinada grave (todas las variantes) (IDSC).
- Disgenesia reticular (DR).
- Déficit de moléculas HLA-clase II.
- Inmunodeficiencias combinadas, predominantemente de células T (IDC).
- Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA).
- Linfocitosis hemofagocítica familiar (LHF).
- Síndrome linfoproliferativo ligado a X (XLP).
- Déficit de adhesividad leucocitaria (LAD).

Variables, según los casos:

- Síndrome de Chediak-Higashi.
- Síndrome de Griscelli.
- Agranulocitosis genética (enfermedad de Kostmann).
- Síndrome de hiper-IgM ligado a X (XHIGM).
- Enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

Los progenitores hemopoyéticos (PH) pueden obtenerse de:

1. Un *donante genotípicamente HLA idéntico*. Es el donante ideal, habitualmente son los hermanos. Los PH pueden obtenerse de medula ósea (MO), de sangre periférica (SP) previa movilización y leucoféresis, o de sangre de cordón umbilical (SCU), esta circunstancia es muy poco frecuente.

2. Un *donante familiar parcialmente HLA-idéntico*. Es el caso más habitual, y en la mayoría de ocasiones

el donante es uno de los padres. El éxito del tratamiento depende en buena parte de la eficacia de la depleción de linfocitos T. Las técnicas más empleadas actualmente son las de separación inmunomagnética utilizando anticuerpos monoclonales que permiten una selección negativa de los linfocitos T o una selección positiva de las células progenitoras CD34 (+) o una combinación de ambos métodos.

3. Un *donante no emparentado*. Si se utiliza un donante de MO éste debe tener el mayor grado de identidad en el sistema HLA, especialmente de los antígenos de clase II (empleando técnicas de ADN de alta resolución).

Las ventajas del trasplante utilizando un *donante HLA-idéntico* son que no se precisa régimen de acondicionamiento ni profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). La reconstitución inmunológica de los linfocitos T se instaura en pocas semanas y algo más tarde la función de los linfocitos B.

Cuando el donante es un *familiar haploidéntico* es necesario una buena depleción de los linfocitos T maduros, tanto de la MO como de SP, antes de infundirlo y la reconstitución inmunológica es más lenta; en ocasiones persiste un déficit de la función de los linfocitos B, y debe realizarse tratamiento sustitutivo con gammaglobulina.

El trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado (banco de cordón) es muy útil ya que el tiempo requerido en la búsqueda es más corto que para la MO, es de fácil obtención y la reconstitución inmunológica parece ser, por ahora, relativamente rápida y completa, ya que hay un porcentaje elevado de células precursoras CD34+.

En el trasplante de MO con donante no familiar HLA-idéntico no es necesario eliminar previamente los linfocitos T maduros del inóculo. El tiempo de búsqueda en los datos del Banco, es variable pero puede ser largo y no siempre se halla un donante adecuado.

RESULTADOS

Los mejores resultados del TPH en IDP se obtienen en el SWA, tanto con donantes genotípicamente idénticos como con donantes no familiares histocompatibles y, especialmente cuando el trasplante se realiza antes de los 5 años (9). En las IDSC los resultados son variables y muy condicionados a la compatibilidad del donante, con cifras de éxito superiores al 85-90 % (HLA-idénticos) y del 50-60 % con donantes familiares haploidénticos o de donantes compatibles no familiares (10, 11).

Resultados inferiores se obtienen en IDC, deficiencia de moléculas HLA clase II (12) y otras IDP. En

todos los casos la presencia de infecciones víricas o por gérmenes oportunistas y situaciones de malnutrición, previas al trasplante, empeoran el pronóstico de este tratamiento.

Las indicaciones en otras IDP como en el síndrome de hiper-IgM (13), o la enfermedad granulomatosa crónica (14), deben establecerse individualmente considerando el riesgo del procedimiento en relación al beneficio que se pueda obtener.

Trasplante de precursores hemopoyéticos en IDP. Experiencia del Hospital Vall d'Hebron

N.º total: 21 (edad 2-14 m)

Diagnósticos: IDSC T-B-; 4; T-B +; 5; T-B-NK +; 3; Déficit ADA: 1. Disgenesia reticular: 1. Inmunodeficiencia combinada: 3. Síndrome Wiskott-Aldrich: 4.

Donantes de los precursores hemopoyéticos: HLA compatible, 2; familiar haploidéntico, 9; compatible no familiar (MUD), 5; cordón umbilical (1-2 dif.), 5.

Problemas postrasplante

Pueden presentarse, además de las complicaciones infecciosas relacionadas con la inmunosupresión y la velocidad de la reconstitución inmunológica, manifestaciones de enfermedad injerto contra huésped crónico: cutáneas, intestinales y hepáticas.

Posteriormente al conseguir una recuperación inmunológica completa, descritas en los TPH con donantes haploidénticos en IDSC, pueden también presentarse manifestaciones de autoinmunidad como expresión de una disregulación inmune, como anemias hemolíticas autoinmunes, artritis y tiroiditis. Existe además el riesgo de presentación, en el curso de pocas semanas o meses después del trasplante, de síndromes linfoproliferativos B, algunas veces asociados a infección por virus de Epstein-Barr (poco frecuentes con las pautas de inmunosupresión menos agresivas actuales).

TERAPIA GÉNICA

El tratamiento sustitutivo del gen defectuoso es sin duda, el futuro óptimo para aquellas enfermedades causadas por defectos monogénicos, especialmente de las células hemopoyéticas fácilmente manipulables (15-17).

Se basa en la sustitución del gen defectuoso por un gen, o secuencia génica, normal. Habitualmente este es «añadido» a las células mediante vectores

capaces de introducir este material genético en la información genética propia de la célula a corregir. Entre los vectores utilizados se encuentran los retrovirus (inactivados y sin capacidad de replicación), adenovirus recombinantes (18) virus Moloney de la leucemia murina, etc., según las células a infectar. Por ejemplo, los adenovirus o relacionados se han ensayado para «infectar» células de las vías respiratorias en la terapia génica de la fibrosis quística. Otros métodos en investigación utilizan plásmidos con promotores adecuados, e incluso ADN «desnudo» asociado a liposomas catiónicos.

El primer paciente en el que se realizó terapia génica fue una IDP (una niña afectada de una IDSC por déficit de adenosin-desaminasa) (19) y aunque se logró que las células sintetizaran ADA, la corrección fue parcial y transitoria. El primer caso con corrección completa (y seguimiento superior a un año) de un defecto mediante terapia génica ha sido también realizado en una IDP, una IDSC por defecto de la cadena gamma del receptor de la IL-2 y otras citocinas e *in vitro* en otras formas de IDSC (20), lo que hace prever que esta terapia puede ser efectiva en varias formas de IDP.

Enfermedades curables por terapia génica

- Inmunodeficiencias primarias graves.
- Enfermedades hematológicas como la talasemia.
- Enfermedades por errores del metabolismo: hemofilia, déficit de α_1 -antitripsina, etc.

Otro grupo de enfermedades tratables con terapia génica serían aquellas en las que se pretende introducir genes que modifiquen algunas de las anomalías responsables de la enfermedad. En este grupo se encontrarían las enfermedades tumorales (introducción de genes represores) y las enfermedades autoinmunes (21) en las que sería necesario introducir genes capaces de inducir la síntesis de proteínas inmunomoduladoras (p. ej., antagonistas del receptor de la IL-1, neutralización del IFN- γ , etc.). Los avances en la selección de los vectores adecuados, el control de los genes introducidos y el conocimiento de los mecanismos involucrados en diversas enfermedades (no únicamente de origen genético) va a facilitar que esta terapéutica, en fase inicial, amplíe sus indicaciones y consiga curaciones completas.

SUMMARY

Hematopoietic stem-cell transplantation is currently the most appropriate substitution therapy in

the most severe forms of primary immunodeficiency diseases (all the variants of SCID, WA, CID etc.). It can achieve total and permanent immunological reconstitution in 60 % of patients, depending on histocompatibility, source of the hematopoietic stem cells and the underlying disease. Stem-cell sources may be bone mass, umbilical cord blood and the peripheral blood of donors previously treated with colony stimulating factors for the mobilization CD34. We discuss the differences in the results obtained in patients treated at the *Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron*.

Gene therapy opens a new era in the treatment of primary immunodeficiency diseases. The first patient to undergo this treatment in the United States of America had adenosine-deaminase deficiency, even though sustained remodeling has not been achieved. The favorable results obtained in patients with SCID by deficit in the gamma chain of the IL-2 receptor in Paris, with more than a year of follow up, suggest that the near future is promising.

We also discuss the differences observed according to the vectors used and the underlying disease.

Key words: Primary immunodeficiencies. Hemopoietic progenitor cell transplantation. Gene therapy. Severe Combined immunodeficiency. Wiskott Aldrich syndrome.

Correspondencia:

Dra. T. Español Boren
Unidad de Inmunología. Hospital Vall d'Hebron
08035 Barcelona
E-mail: terespa@hg.vhebron

BIBLIOGRAFÍA

- Gatti RA, Meeuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphogenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2: 1366-69.
- Begovich AB, Erlich HA. HLA typing for Bone marrow transplantation. *JAMA* 1995; 273: 586-91.
- Ortega JJ, Yaniv J, Rocha V et al. on behalf of Eurocord-CBTG. Cord blood transplant for inborn errors. *Blood* 1998; 92 (suppl 1): 291.
- Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995; 346: 214-9.
- Porta F, Friedrich W. Bone marrow transplantation in congenital immunodeficiency diseases. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (suppl 2): 821-3.
- Buckley RH, Schiff SE, Schiff IR et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999; 340: 508-16.
- O'Reilly RJ, Friedrich W, Small TN. Hematopoietic Cell Transplantation for Immunodeficiency Diseases. En: Thomas DE, Blume KG, Forman SJ, editores. *Hematopoietic Cell Transplantation 2ª edición*. Malden MA USA. Blackwell Science Inc, 1999: cap 99: 1154-72.
- Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 667-74.
- Parkman R, Rappaport J, Geha et al. Complete correction of the Wiskott-Aldrich syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1978; 298: 921-7.
- Reisner Y, Kapoor N, Kirpatrick D et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for correction of lethal congenital immunodeficiencies. *Blood* 1992; 80: 270-6.
- Dalal I, Reid B, Doyle J et al. Matched unrelated bone marrow transplantation for combined Immunodeficiency. *Bone marrow Transplant* 2000; 25: 613-21.
- Thomas C, Le Deist F, Cavazzana-Calvo M et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukocyte adhesion deficiency. *Blood* 1995; 86: 1629-35.
- Thomas C, deSaint Basile G, Le Deist F et al. Brief report: Correction of X-linked Hyper-IgM syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 333: 426-9.
- Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. En *Hematology of Infancy and Childhood*, Nathan G y Orkin SH editores, 5ª ed., Philadelphia: Saunders 1998; 889-967.
- Condotti F, Blaese RM. Gene therapy in Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. En: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM eds. *Oxford: Oxford Universities Press*, 1999; 476-89.
- DW. Clapp Somatic genethrapy into hematopoyetic cells. *Clinics In Perinatology* 1993; 20: 155-65.
- Karlsson S. Treatment of genetic defects in hematopoietic cell function by gene transfer. *Blood* 1991; 78: 2481-92.
- Graham FL. Adenovirus vectors for high-efficiency gene transfer into mammalian cells. *Immunol. Today* 2000; 21: 426-7.
- Blaese RM, Culver KW, Miller AD et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475-80.
- Candotti F, Oakes S, Jonston JA et al. In vitro correction of Jak-3 deficient severe combined immunodeficiency by retroviral mediated genetransduction. *J Exp Med* 1996; 183: 2687-92.
- Evans CH, Ghivizzani SC, Oligino TJ, Robbins PD. Gene therapy for autoimmune disorders. *J Clin Immunol* 2000; 20: 334-7.

Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP)

J. Milá Llambí, A. Etxagibel Galdos y N. Matamoras Florí

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

RESUMEN

Hasta febrero de 2001 se registraron 2.050 casos de inmunodeficiencias primarias (IDP). El Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP) se inició en 1993. La nomenclatura IDP y los criterios diagnósticos se establecieron de acuerdo con el informe del grupo científico de la Organización Mundial de la Salud (1999). Las alteraciones más frecuentes fueron deficiencia de IgA (797 registros) e inmunodeficiencia variable común (IVC) (389), seguidos de inmunodeficiencia combinada grave y defectos de predominio de linfocitos T (268), deficiencias de complemento (207 registros), agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (87), deficiencia de la subclase de IgA (71) y enfermedad granulomatosa crónica (64). En 638 pacientes (76 %) que pertenecían al grupo con deficiencia de anticuerpos el tratamiento fue de sustitución de la gammaglobulina. Se llevaron a cabo 61 trasplantes de médula ósea, 46 para inmunodeficiencias combinadas graves, 6 para alteraciones fagocíticas, y uno no clasificado.

Se identificaron diferencias importantes en el número de casos remitidos a partir de áreas diferentes del país.

Centros colaboradores del REDIP

Hospital Universitario Son Dureta (Palma de Mallorca), Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona), Hospital Universitario de La Paz (Madrid), Complejo asistencial Reina Sofía (Córdoba), Hospital clínico Universitario de San Carlos (Madrid), Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona), C.S. de Lazkao (Bizkaia), Hospital N.S. Aránzazu (Donostia), C.S. Intxaurren (Donostia), Ambulatorio de Amara (Donostia), Hospital de Zumárraga (Gipuzkoa), Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Sant Jaume de Calella (Barcelona), Hospital de Cruces (Barakaldo), Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell), Hospital General de Albacete (Albacete), Hospital La Fe (Valencia), Hospital Central de Asturias (Oviedo), Hospi-

tal Infantil Carlos Haya (Málaga), Hospital 12 de Octubre (Madrid), Hospital Gral. Básico de la Axarquía (Málaga), Hospital Gral. Yagüe (Burgos), Hospital Miguel Servet (Zaragoza), Hospital Marqués de Valdecilla (Santander), Complejo hospitalario de León (León), Hospital Infantil Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Virgen del Rosell (Cartagena, Murcia), Hospital Los Arcos (Santiago de la Ribera, Murcia), Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital Gral. Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Sant Joan de Déu (Esplugas, Barcelona), Hospital Clínic Universitari València (Valencia), Hospital Xeral de Vigo (Pontevedra), Hospital Gral. San Francisco de Gandía (Valencia), Hospital Gral. de Castellón (Castellón), Banc Sang Balears (Palma de Mallorca), Hospital Comarcal de Vilafranca del Penedès (Barcelona), Hospital Sant Joan de Alacant (Alacant), Hospital Clínic i Provincial (Barcelona), Instituto Nacional de Silicosis (Oviedo), Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas de Narcea-Asturias), Hospital de Galdakao (Bizkaia), Hospital de Montecelo (Pontevedra), Hospital Consorci de Terrasa (Barcelona), Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid), Hospital San Pedro Alcántara (Cáceres), Hospital Universitari Josep Trueta (Girona), Hospital de Basurto (Bilbo), Hospital de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat, Barcelona), Hospital Universitario Infanta Cristina (Badajoz), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), Hospital Virgen Monte Toro (Maó, Balears), Hospital Gral. Virgen Macarena (Sevilla), Hospital San Agustín (Ávila, Asturias), Hospital Virgen de las Nieves (Granada), Hospital Joan March (Palma de Mallorca), Hospital Gral. Alacant (Alacant), Hospital General de Mallorca (Palma de Mallorca), Hospital Can Misses (Eivissa), Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid).

Palabras clave: Inmunodeficiencia. Registro. España.

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de algunas alteraciones del sistema inmune se producen defectos en la inmuni-

dad que pueden ser clasificados en primarios, causados por alteraciones intrínsecas del sistema inmune, o ser secundarios a condiciones conocidas. Muchos procesos clínicos pueden ser, sin embargo, de difícil clasificación, silentes o transitorios.

El principal parámetro clínico que induce a sospechar la existencia de un defecto primario del sistema inmune (inmunodeficiencias primarias, IDP) es la susceptibilidad anómala a las infecciones. Anormalidad por frecuencia elevada o por el tipo de gérmenes implicados. También se observa una mayor incidencia en los pacientes con IDP de otras patologías como procesos autoinmunes, neoplasias o alergia.

Los avances en biomedicina producidos en los últimos años, en especial la identificación de muchos genes responsables de las IDP, han influido claramente en los criterios diagnósticos de las mismas. Por ello, en la actualidad, junto con la descripción de nuevas enfermedades, relacionamos de manera más objetiva aquellos datos clínicos o de laboratorio más consistentemente asociados a cada síndrome (1).

La existencia de diversos registros nacionales de pacientes con IDP, entre ellos el Registro Español (REDIP), en colaboración directa con el registro europeo de pacientes con IDP (ESID, European Society of Immunodeficiency Diseases) permite disponer de un número de casos adecuado para el desarrollo de diversos estudios epidemiológicos, terapéuticos y genéticos.

El Registro Español (REDIP) inició en el año 1992 las primeras actuaciones a partir, fundamentalmente, de tres grupos dedicados a dicha patología en Madrid, Barcelona y Palma de Mallorca (2). Entre febrero y marzo de 1993 se enviaron encuestas a 154 hospitales públicos y privados de todo el Estado español con el fin de recoger información destinada a crear una base de datos informatizada. Desde entonces el REDIP ha ido celebrando reuniones bianuales específicas en 1993 en Palma, en 1995 en Barcelona, en 1997 en Madrid y en 1999 en Palma.

A partir de enero de 1995 se remiten, desde la secretaría del REDIP, los datos recogidos al Registro Europeo de Inmunodeficiencias Primarias (ESID) que inició su actividad en enero de 1994 y cuya información puede hallarse en Internet (3).

RESULTADOS

El número total de inmunodeficiencias primarias registrado hasta 1 de febrero de 2001 es de 2050. Atendiendo a su clasificación por grandes grupos, según se muestra en la tabla I, son mayoritarias las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos (68,4 %), de las cuales corresponden a deficiencias

Tabla I

Número y porcentaje de IDP registradas. Clasificación por grandes grupos (enero 1980-febrero 2001)

IDP	Casos	Porcentaje
Deficiencia predominante de anticuerpos	1.403	68,4
Deficiencias combinadas T y B	268	13,1
Defectos de fagocitosis	104	5,1
Defectos del complemento	207	10,1
Otras inmunodeficiencias primarias	68	3,3
Total	2.050	

selectivas de IgA 797 registros (el 39 % del total) y 389 registros (19 % del total) corresponden a inmunodeficiencia variable común. En segundo lugar se encuentran las inmunodeficiencias de células T y combinadas, representando al 13,1 % del total de IDP. Este grupo engloba a un conjunto de cuadros clínicos con alteraciones variables de las células T y B. Las deficiencias del sistema del complemento representan el 10,1 % del total, de las cuales la mayoría (85 %) corresponden a deficiencias de C1 inhibidor. Los defectos de la fagocitosis representan el 5,1 y el 3,3 % restante corresponde a las IDP no incluidas en los grupos anteriores.

La distribución por grandes grupos de enfermedades, de los casos incluidos en el registro, mantiene una manifiesta homogeneidad en el tiempo, sin embargo, en algún momento puntual, como sucede actualmente, presenta variaciones que obedecen al envío de registros por algún grupo especializado en enfermedades específicas, como pueden ser las alteraciones del complemento. En la tabla II se describen las distintas IDP registradas.

Los procesos asociados con mayor frecuencia han sido las infecciones de repetición, en el 87 % de casos, presencia de autoinmunidad en un 3,1 %, en especial con el síndrome de hiper-IgM (21,2 % de ellos) y el de Wiskott-Aldrich (18,5 %). La asociación con neoplasias se presenta en el 0,8 % de las IDP.

Por lo que hace referencia a los tratamientos específicos aplicados, cabe mencionar 61 trasplantes de médula ósea, 3 trasplantes de sangre de cordón umbilical y 1 trasplante de timo. El tratamiento sustitutivo con gammaglobulina intravenosa se ha aplicado a 638 pacientes (31,1 % del total registrado), de los cuales el 76 % de pacientes pertenecen al grupo de inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.

Los servicios médicos participantes, clasificados en orden decreciente, según el número de encuestas remitidas son los de inmunología, pediatría y alergia. Por comunidades autónomas destacan por su

Tabla II
Número y porcentaje de IDP por diagnósticos
(enero 1980-febrero 2001)

IDP	Número	Porcentaje
1. Agammaglobulinemia	84	4,1
2. Inmunodeficiencia variable común	389	19,0
3. Hiper-IgM	33	1,6
4. Deficiencia de IgA	764	37,4
5. Deficiencia de IgA + deficiencia de subclases de IgG	33	1,6
6. Deficiencia de subclases de IgG	71	3,5
7. Deficiencia selectiva de anticuerpos	14	0,6
8. Hipogammaglobulinemia del lactante	15	0,6
9. Anomalia de DiGeorge	52	2,5
10. Inmunodeficiencia combinada grave	87	4,3
11. Deficiencia de ADA	7	0,3
12. Deficiencia de PNP	1	0,05
13. Síndrome linfoproliferativo LX	7	0,3
14. Deficiencia de antígenos HLA	4	0,2
15. Disgenesia reticular	5	0,2
16. Deficiencia primaria de linfocitos CD4	5	0,2
17. Enfermedad granulomatosa crónica	64	3,1
18. Wiskott-Aldrich	29	1,4
19. Ataxia telangiectasia	48	2,4
20. Hipoplasia cartilago-pelo	1	0,05
21. Anesplenia congénita	4	0,2
22. Neutropenia primaria	24	1,2
23. Chediak-Higashi	4	0,2
24. Deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD I)	4	0,2
25. Candidiasis mucocutánea crónica	27	1,3
26. Síndrome de Omenn	7	0,3
27. Deficiencia de G6PD	1	0,05
28. Síndrome de hiper-IgE	25	1,2
29. Deficiencias de complemento	207	10,1
30. Linfangiectasia intestinal	2	0,1
31. Displasia ectodérmica anhidrótica	2	0,1
32. Otras	10	0,7

contribución las de Madrid, Cataluña, País Vasco, Baleares, Andalucía y Comunidad Valenciana, las cuales proporcionan cerca del 95 % del total de registros (fig. 1). En algunas comunidades existen hospitales que actúan como centro de referencia, tal es el caso de Madrid y Barcelona. Característica que se recoge debidamente en la encuesta de envío de casos. Al registro se han ido incorporando, de manera regular, nuevos centros y servicios.

CONCLUSIONES

En el REDIP participan hospitales distribuidos por todo el Estado español a excepción de una comunidad autónoma. El registro mantiene una tendencia

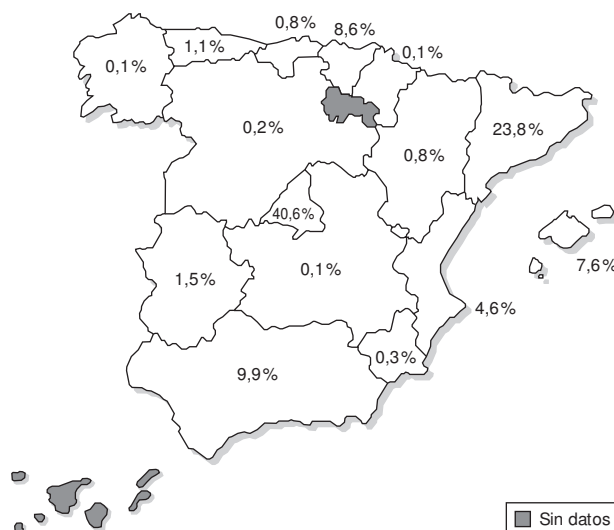


Figura 1.—Contribución por comunidades al registro.

de incremento regular de algo más de cien casos por año. Dicho incremento se debe, básicamente, a la contribución continuada de los mismos centros y servicios médicos. La desigual distribución geográfica de los casos remitidos obedece, posiblemente, tanto al bajo nivel diagnóstico de las IDP en algunas zonas, como a que la información del REDIP no llega aún de manera adecuada a todos los especialistas potencialmente implicados en el manejo de dichas patologías. Continúa siendo, pues, un objetivo prioritario conseguir una mayor difusión del mismo, contactando de manera personalizada con aquellos centros que no han remitido pacientes y facilitarles su incorporación.

El REDIP actualiza de forma periódica los datos ya registrados, mediante contacto con los facultativos que remiten sus casos. Ha establecido mejoras en la encuesta con el objetivo de introducir los nuevos diagnósticos moleculares, recoger las causas de fallecimiento, los efectos de los tratamientos y el curso de la enfermedad con las complicaciones iniciales y tardías, en especial la asociación con neoplasias, autoinmunidad y alergia.

El registro funciona como enlace entre los distintos especialistas implicados en el control de dichos pacientes. En este sentido se le ha solicitado información desde centros españoles y extranjeros interesados sobre algunos aspectos concretos del mismo.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr.G.Fontán, del Servicio de Inmunología del Hospital La Paz de Madrid y la Dra. Teresa Español

del Servicio de Inmunología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, miembros fundadores de este registro, por su continuo apoyo y colaboración.

A todos aquellos profesionales que al remitir datos de sus pacientes hacen posible la existencia del registro.

El REDIP está subvencionado desde su creación por la Consellería de Sanitat del Govern Balear. Asimismo agradecemos al Instituto Grifols, a Baxter S.L. su colaboración.

A la Sra. Carmen Ramis la asistencia de secretaria.

SUMMARY

Two thousand and fifty cases (n = 2050) of primary immunodeficiencies (PID) were registered up to February 2001. The Spanish Register for Primary Immunodeficiencies (REDIP) began in 1993. PID nomenclature and diagnostic criteria were made according to the report of the World Health Organization Scientific Group (1999). The most frequent disorders were IgA deficiency (797 registers) and common variable immunodeficiency (CVI) (389), followed by severe combined immunodeficiency and predominantly T cell defects (268), complement deficiencies (207 registers), X-linked agammaglobulinemia (87), IgG subclass deficiency (71), chronic granulomatous disease (64). Gammaglobulin replacement was the therapy in 638 patients (76 %) belonging to antibody deficient group. 61 bone marrow transplants were

done, 46 severe combined immunodeficiencies, 6 phagocytic disorders and 1 unclassified.

Important differences in the number of cases submitted from different country areas were found.

Key words: Primary immunodeficiencies. Register. Spain.

Correspondencia:

Dra. N. Matamoros Florí
Servicio de Inmunología
Hospital Son Dureta
07014 Palma de Mallorca
Teléfo y Fax: 971 17 51 20
E-mail: nmatamoros@hsd.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Primary immunodeficiency diseases. Report WHO Scientific Group. Clin Exp Immunol 1999; 118 (Suppl) 1.
2. Milà Llambí J, Matamoros Florí N. Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias. En: Avances en el diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias. Barcelona: Prous, 1994; 95-103.
3. ESID Registry. En Internet: <http://www.cbt.ki.se/esid/registry.html>
4. Matamoros Florí N, Milà Llambí J. Resultados del Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias. Febrero 1993/septiembre 1995. Inmunología 1997; 16: 101-6.
5. Matamoros Florí N, Milà Llambí J, Español Boren T, Raga Borja S, Fontán Casariego G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. J Clin Immunol 1997; 17(4): 333-9.
6. REDIP. En Internet: <http://www.hsd.es/inm>