

Inmunodeficiencias primarias: una breve revision

Librado Ortiz-Ortiz

*Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México,
México y Facultad de Medicina, Extensión Portuguesa-ULA, Guanare, Portuguesa,
Venezuela*

Recibido Marzo 1, 2008. Aceptado Abril 15, 2008

PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: A BRIEF REVISION

Resumen

En esta revisión se abordan las inmunodeficiencias primarias que afectan al sistema inmunitario y que son las que atañen preferentemente al grupo pediátrico, pero que también se presentan en el adulto. El sistema inmunitario es un sistema complejo de mecanismos de defensa que esta constituido por aquellos que de manera natural se enfrentan al medio ambiental hostil, y los dispositivos más elaborados, en donde participan los linfocitos derivados del timo o T y los que surgen en la médula ósea denominados B, que son responsable de la inmunidad celular y humoral, respectivamente. En la denominada inmunidad natural o innata destaca la participación del sistema del complemento y la fagocitosis, aunque también intervienen otras células del sistema inmune, como las NK, basófilos y eosinófilos. Por otra parte en la inmunidad adquirida ahora rebautizada con “adaptativa”, destacan los linfocitos T y B. Las deficiencias de uno o más de estos componentes puede ser congénito, adquirido, secundario a una anormalidad embriológica o defecto enzimático, o de causa desconocida. En los últimos años se han descrito numerosos avances en la identificación y diagnóstico de inmunodeficiencias específicas debido al progreso de la biología molecular. En este reporte haremos una breve revisión de estos diferentes aspectos.

PALABRAS CLAVE: Inmunodeficiencias primarias, deficiencia de células T y/o B, deficiencia de anticuerpos, deficiencias de complemento, deficiencias de fagocitosis

Abstract

In this review we approach the primary immunodeficiencies that affect the immune system and that strike the pediatric group, although also touch the adult population. The immune system is a complex system formed by various defense mechanisms, specifically, those that in a natural way affront the hostile environment, and those more elaborate devices, where lymphocytes derived from the thymus or T, and those that arise in the bone marrow, called B, are responsible of the cellular and humoral immunity, respectively. The complement system and the phagocytic cells play a fundamental role in innate immunity. Nonetheless, other cells also participate, like NK, basophils, and eosinophils. On the other hand, in the acquired immunity, in the latest years known as adaptive, the T and B lymphocytes stand out. The deficiency of one or more of these components could be congenital, acquired, secondary to an embryologic abnormality or enzymatic defect, or due to an unknown cause. Numerous advances in the identification and diagnosis of the immunodeficiencies have been described in the recent years, due in great part to the progress of molecular biology. In this report we would do a brief revision on these different aspects.

KEY WORDS: Primary immunodeficiencies, T and/or B cell deficiencies, antibody deficiencies, complement deficiencies, phagocytic deficiencies

Introducción

Los individuos cuyo sistema inmune (SI) es incapaz de resistir una infección se consideran inmunodeficientes. El SI consiste de anticuerpos específicos, células activadas selectivamente, enzimas, moléculas efectoras, todos ellos trabajando concertadamente. La ausencia o mal funcionamiento de estos componentes da lugar a una inmunodeficiencia (ID). La indicación primaria de una ID es la susceptibilidad aumentada a infecciones, particularmente si son causadas por microorganismos normalmente inocuos. Otras advertencias son, las infecciones repetidas que se vuelven frecuentes y severas o que requieren de un periodo de recuperación inusualmente prolongado. La historia clínica del paciente generalmente proporciona fuertes indicios que orientan hacia una ID. La alteración puede estar originada por un defecto genético en algún componente del SI o en cualquier proteína que indirectamente lo afecte, denominándose congénita en este caso. Asimismo, puede ser el resultado de un proceso adquirido. En consecuencia, las IDs se han clasificado en primarias, que son genéticamente predeterminadas, y secundarias, que usualmente resultan de una enfermedad específica o de terapia a determinados padecimientos (1, 2).

Las IDs primarias se catalogan de acuerdo al componente del SI que esta incapacitado, a saber: (i) deficiencias de anticuerpos, que involucra a las células B; (ii) anomalías de la inmunidad mediada por células T; (iii) combinadas, es decir por alteraciones de las células T y B; (iv) defectos en las células fagocíticas, y (v) escasez de componentes del complemento (2). No obstante, algunas son difíciles de caracterizar ya que muestran alteraciones de más de un elemento. Las IDs secundarias son las más comunes y los agentes causales son variados, entre ellos la diabetes, malnutrición, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), e inmunosupresores como agentes quimioterapéuticos, radiación, enfermos críticos o en pacientes hospitalizados. Una enfermedad seria y prolongada puede alterar el SI; esta incapacidad es reversible frecuentemente si se resuelve el padecimiento subyacente. El SI también presenta una disminución en su actividad con el envejecimiento (3).

Se han descrito avances en la identificación

y diagnóstico de las IDs específicas, como pruebas tamiz y estudios más avanzados para cada componente del SI, que capacitan al médico a dictaminar un gran número de pacientes, aunque todavía se desconoce la etiología de algunos de estos trastornos (4). Actualmente se han descrito más de 120 entidades diferentes de IDs, la mayoría de las cuales han sido caracterizadas genéticamente. En esta revisión nos limitaremos a describir las inmunodeficiencias primarias más frecuentes que afectan principalmente a la población infantil.

Inmunodeficiencias primarias

Las IDs primarias son el resultado de defectos intrínsecos de las células o elementos que participan en el SI, los cuales pueden afectar de una manera específica cuando inciden sobre las célula T y/o B, o bien de una forma inespecífica cuando involucran elementos que participan de una manera indeterminada en la respuesta inmunitaria, como es el caso que implica a las células fagocíticas o al complemento sérico. Cualquier interferencia con el crecimiento normal del SI, debido a un defecto genético o a un evento externo, resulta en una deficiencia permanente en alguna parte del SI. A medida que la alteración tiene lugar más temprano durante el desarrollo ontogénico, la manifestación deficitaria es más profunda. Todas las etapas del progreso del SI son susceptibles a interferencia de cualquier tipo, con efectos locales o distribuidos ampliamente (5-8).

IDs a nivel de la célula B

Los trastornos de la célula B son los más comunes en las IDs, y representan cerca del 50% de todos los casos clínicos (9). Algunos reflejan defectos en el número de células B maduras presentes, mientras que otros muestran alteraciones en la producción de anticuerpos, a pesar de tener un número normal de células B. Estas anomalías conllevan a infecciones recurrentes con bacterias piógenas encapsuladas, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. El papel principal de las células B en la eliminación de estos organismos es la producción de inmunoglobulina (Ig) G para la activación del complemento o como una opsonina para facilitar la fagocitosis. Los gérmenes encapsulados son resistentes a la

fagocitosis llevada a cabo sin opsoninas, por lo tanto, los individuos deficientes en Igs son más susceptibles a estos microorganismos (10).

Agammaglobulinemia ligada a X

La agammaglobulinemia ligada a X (XLA, *X-linked agammaglobulinaemia*) también se le conoce como enfermedad de Bruton, quien la describió por primera vez en 1952 (11). Los infantes varones con XLA usualmente presentan infecciones piógenas recurrentes entre los 4 meses y 2 años de edad. Los sitios de infección y los organismos involucrados son similares a otros tipos donde se presenta una deficiencia en la producción de anticuerpos, aunque estos individuos son también susceptibles a parásitos como *Giardia lamblia*, y enterovirus que ponen en peligro su vida. El padecimiento resulta de un bloqueo generado durante la diferenciación de la célula B, específicamente, de célula pre-B a célula B inmadura. Este arresto durante el desarrollo es causado por una supresión del producto del gen, la tirosincinasa de Bruton o Btk, alterando en la célula B el rearreglo de los genes de la cadena pesada, con la consecuente prevención de su maduración posterior. El defecto en la señalización de la tirosincinasa ocasiona una deficiencia severa en el número de células B maduras en circulación, y la ausencia en los ganglios linfáticos de células plasmáticas o centros germinales (12-14). Además, los niveles séricos de Igs son bajos o no detectables; la cantidad de IgA o IgM es exigua o nula. Los valores de IgG son generalmente menores de 100 mg/dl, y ocasionalmente los niveles de IgE son elevados. En la médula ósea se pueden encontrar células pre-B con cadenas μ en el citoplasma. La deficiencia se manifiesta aproximadamente a los 6 meses de edad, cuando la mayoría de los anticuerpos derivados de la madre se han degradado. La frecuencia de esta enfermedad es del orden de 1 en 100 000. El diagnóstico de la XLA descansa en los niveles séricos muy reducidos de todos los isotipos de Igs, la ausencia de linfocitos B maduros (generalmente $<5/1\ 000$ linfocitos) y una mutación del gen Btk (5). El estudio del gen Btk permite identificar a las mujeres portadoras y asesorarlas psicológicamente; afortunadamente el diagnóstico prenatal es ahora posible. El gen Btk se localiza en el brazo largo del cromosoma X en la región Xq21,3-22, y el cromosoma afectado es

inactivado preferentemente en las portadoras femeninas heterocigotas, dando como resultado la herencia masculina ligada a X. Otros defectos en la vía de maduración de la células B, aunque raras, presentan una herencia recesiva autosómica y ocurre en mujeres. La tirosincinasa se expresa en linfocitos B y células mielomonocíticas, pero no en linfocitos T, por lo que la inmunidad mediada por linfocitos T se encuentra intacta, y son raras las infecciones por gérmenes oportunistas, a menos que el padecimiento se encuentre asociado a neutropenia (5, 15).

Los exámenes de laboratorio en pacientes con XLA incluyen evaluación en suero de los niveles de Igs y enumeración de células B maduras en circulación periférica. Asimismo, medición de la respuesta a inmunizaciones específicas y determinación de células pre-B en médula ósea. El diagnóstico es difícil en infantes menores de 6 meses de edad debido a la IgG materna en el suero, aunque una ausencia de IgM, IgA y de células B lo sugiere. El tratamiento consiste en la infusión intravenosa de niveles elevados de IgG hasta alcanzar los valores normales y después cada mes de por vida, lo que previene la bronquiectasia (16).

Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

En la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (HTI) la IgG materna, transmitida a través de la placenta, proporciona una protección pasiva contra infecciones, hasta que el infante adquiere la capacidad de sintetizar su propia Ig. Al nacimiento, el neonato presenta concentraciones de IgG similares a los de la madre, los cuales decaen, con una vida media inicial de cerca de 21 días, de tal forma que declina a cantidades muy reducidas entre los 6 y 9 meses de edad. Aunque la IgM es sintetizada por el feto (17), la IgG probablemente no lo es, debido a la presencia de la IgG materna. El recién nacido saludable comienza a producir Ig y a responder a estímulos del sistema linfoide; en estas condiciones, cualquier deficiencia en el funcionamiento de la célula B se hará aparente durante el primer año de vida, aproximadamente entre el quinto y el sexto mes de edad. En este tiempo muchos infantes comienzan a experimentar infecciones recurrentes del tracto respiratorio.

En el infante la síntesis inicial de IgG es principalmente de las subclases IgG1 e IgG3; la IgG2 e IgG4 se retrasan en su desarrollo y no

alcanzan el 50% del nivel adulto hasta al menos 2 años de edad. Eventualmente, el niño puede ser incapaz de iniciar la síntesis de IgG en esta etapa, lo cual resulta en un periodo prolongado de hipogammaglobulinemia, de donde deriva su denominación. La HTI es un defecto en la síntesis de uno o más isotipos de Ig durante los primeros años de vida del individuo. La condición es autolimitante hasta que los niveles bajos de Ig alcanzan, con la edad, valores normales. El mecanismo responsable de la HTI se desconoce y puede resultar por un sinnúmero de factores. A pesar de los niveles reducidos de IgG, la función de los anticuerpos es usualmente habitual y los valores de células T y B son normales. Los pacientes con este padecimiento presentan infecciones recurrentes y cuando son vacunados muestran una respuesta de anticuerpo pobre o ausente. Esto explica el porque las vacunas usadas en los infantes necesitan un componente proteico para estimular la producción de anticuerpos IgG1 e IgG3 (18).

Los estudios de laboratorio están limitados a la medición de Igs en suero, particularmente de IgG. El tratamiento es generalmente de apoyo y en casos sintomáticos administración de antibióticos apropiados. La terapia de reemplazo con inmunoglobulina intravenosa no es usualmente recomendada a menos que el paciente presente infecciones que son severas o resistentes a los tratamientos estándar. La mayoría se recupera alrededor de los dos años de edad (19).

Síndrome de hiper-IgM

Algunos niños con deficiencia de anticuerpos severa, incluyendo aquellos con o sin un familiar del sexo masculino afectado, exhiben al inicio un número normal de células B y niveles de IgM normales o aumentados. En el síndrome de hiper-IgM (HIM) ligado a X (HIMX), que representa el 70% de los casos, los niños afectados muestran una susceptibilidad adicional a *Pneumocystis carinii*, cryptosporidia y toxoplasma; se puede observar también neutropenia (20). La mayoría de los casos son causados por una mutación en un gen que se localiza en el cromosoma X, que codifica una proteína denominada CD154 o CD40L en las células T de ayuda (Th) activadas. En presencia de citocinas, el CD40L interactúa con CD40 ubicado en las células B, ocasionando una señal que promueve en el linfocito B un cambio, conocido

como switch, en la producción de IgM hacia IgA, IgG, e IgE. La alteración de este proceso o de otros componentes esenciales de esta vía, como las enzimas intracelulares involucradas, origina una falta en el cambio de Ig y la formación de centros germinales, asociada a carencia de células de memoria, hipermutación somática reducida e incapacidad en el funcionamiento de las células dendríticas para cebar a la célula T. En los individuos afectados, estas anomalías pueden explicar la susceptibilidad aumentada a ciertas infecciones oportunistas (21). En individuos de la tercera edad con estos trastornos se observa una asociación con el desarrollo de malignidades particularmente linfoides. Asimismo, en el timo la falta de CD40L resulta en una eliminación defectuosa de timocitos autorreactivos, aumentando en consecuencia la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes (22).

Se ha descrito otra forma de HIM autosómica recesiva (HIMAR), en donde los afectados presentan infecciones bacterianas recurrentes del conducto senovespiratorio y gastrointestinal. Los infantes muestran una deficiencia marcada de los niveles de IgG e IgA en suero, con IgM normal o elevada, debidas también a un defecto en los procesos de recombinación que participan en el cambio de clase de Ig. Además, también sufren alteraciones en la hipermutación somática, en la región que codifica para la porción variable de las Igs. En condiciones normales, la generación de hipermutación somática conduce a la selección positiva de células B que expresan la Ig de membrana de afinidad elevada para el antígeno; por lo tanto, la selección positiva no se observa en estos pacientes. En infantes con este síndrome que son vacunados, no se detectan anticuerpos IgG, mientras que presentan isohemaglutininas IgM. A diferencia de la HIMX, no se advierten infecciones por microorganismos oportunistas, indicando una función normal de las células T y de los monocitos, aunque se aprecia con frecuencia una hiperplasia linfóide. El CD40L se expresa normalmente en las células T de ayuda CD4⁺ y la secuencia de su gen codificante es normal. La HIMAR es ocasionada por una mutación del gene que codifica a la enzima citidindesaminasa que induce la activación (AID) y que se expresa en células B, o por una forma rara de un gen que codifica la uracil-N-glicosilasa (UNG). La AID participa en la reparación del ADN durante

la hipermutación somática de esta célula. Las deficiencias de UNG tienen el mismo fenotipo que las ID por deficiencia en AID, y la anomalía ocurre en la vía de replicación en los residuos U-G; las escasas mutaciones surgen en los residuos A-T (23). Los pacientes con HIMAR tienen un repertorio limitado de anticuerpos, provocando una acumulación de células B inmaduras en los centros germinales anormales y por tanto ganglios linfáticos, centros germinales y bazo agrandados (24-26).

En estos pacientes el tratamiento de elección consiste en el reemplazo de Ig y el ensayo genético para determinar portadoras potenciales. En niños se recomienda el trasplante de médula ósea, ya que la mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad hepática o posteriormente malignidades. En casos de neutropenia se puede utilizar el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), y el trasplante de hígado en casos de falla hepática. Asimismo, se ha realizado el trasplante de células estaminales con éxito (27-29).

Inmunodeficiencia común variable

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) consiste de un grupo heterogéneo de padecimientos que constituyen la forma más común de deficiencias primarias de anticuerpo asociado a linfocitos B, y aunque el número de células B es normal se observa una reducción de los niveles de Ig en suero. El defecto parece residir en los linfocitos T $CD4^+$ que no cooperan bien con las células T. Aunque en algunos pacientes se manifiesta durante la infancia, más del 90% se diagnostica hasta la edad adulta, entre los 15 y 35 años de edad (30). Los afectados presentan en suero niveles reducidos de IgG e IgA, con valores normales o disminuidos de IgM y de células B. Asimismo, una tercera parte de los pacientes con IDCV muestra una inmunidad mediada por células anormal. Estos individuos presentan el mismo rango de infecciones bacterianas y virales que otros pacientes con deficiencias de anticuerpo. El padecimiento se hereda en formas diversas: autosómico recesivo o dominante, y ligado a X (31).

La causa primaria de IDCV se desconoce. Las células B circulantes fallan a experimentar

hipermutación somática en los genes de la región variable de las Igs. Asimismo, son incapaces de producir IgA cuando se compromete el receptor de Ig, sugiriendo la existencia de una deficiencia severa de las células B de memoria ($CD27^+IgM^+IgD^+$) (32, 33). In vivo, se aprecian anomalías en el señalamiento de las células T y en consecuencia interacciones defectuosas entre las células T y B, lo que posiblemente disminuye la estimulación de la activación y diferenciación de las células B hacia células plasmáticas secretoras de Igs (34, 35). Algunos pacientes con IDCV presentan mutaciones que interfieren con la regulación de la expresión de los genes de las Igs. Otros muestran anomalías funcionales de las células T de ayuda $CD4^+$ o supresoras $CD8^+$, así como células B y apoptosis defectuosas. Asimismo, se ha reportado una expresión disminuida de la proteína LCK, una molécula importante en el receptor de la célula T involucrada en la mediación de señales. Los niveles reducidos de interleucina (IL)-2 e interferón (IFN) gamma, causada por los defectos en estas células pueden contribuir a la hipogammaglobulinemia (20).

Los pacientes exhiben una vida normal o más corta, siempre que ellos reciban la terapia de reemplazo de Ig. Las complicaciones son variadas, debido a un gran número de enfermedades que causan y modifican genes, lo que resulta en los diferentes síndromes en este gran grupo de padecimientos. Las mujeres afectadas y embarazadas, dan nacimiento a bebés normales.

Deficiencias de las subclases de IgG

Las deficiencias de las subclases de IgG se denominan también de anticuerpo selectivo o parcial. Estas anomalías son polémicas, ya que la supresión de genes de las subclases IgG no necesariamente conlleva a enfermedad. La investigación de los pacientes debe limitarse a aquellos con infecciones bacterianas recurrentes significativas. En estos individuos, deficiencias selectivas de una o dos de las tres IgG subclases protectoras, es decir, IgG1, IgG2 e IgG3, puede enmascararse, ya que los niveles de la IgG total pueden ser normales. Sin embargo, lo que realmente importa es la capacidad del afectado para formar anticuerpos específicos contra organismos infecciosos y prevenir las infecciones recurrentes.

Las carencias más significativas de las subclases de IgG son aquellas asociadas con IgA. La determinación en suero de las subclases de IgG son rara vez necesarias, a menos que el paciente presente niveles reducidos de IgA, sufra de infecciones recurrentes, y sea también incapaz de formar anticuerpos específicos hacia un grupo de antígenos.

Los anticuerpos son producidos en formas diferentes hacia carbohidratos y proteínas. Los anticuerpos frente a antígenos capsulares de naturaleza polisacárido, de microorganismos tales como *S. pneumoniae*, *Salmonella typhi* y *H. influenzae*, son frecuentemente transitorios, de baja afinidad y de la subclase IgG2 (36). Por otra parte, los formados en contra de antígenos proteicos, como las cubiertas virales y toxoides, son usualmente persistentes, de afinidad elevada y de la subclase IgG1. La incapacidad de producir cantidades normales de IgG1 e IgG3, puede ocasionar infecciones recurrentes (37).

Las IDs en niños menores de 5 años, caracterizadas por la incapacidad de estimular una respuesta inmune hacia los antígenos constituidos solo por polisacáridos, explican porque en esos infantes son relativamente comunes las infecciones severas en contra de organismos encapsulados. Además, presentan sinusitis y asma recurrentes. Sin embargo, ellos responden normalmente a antígenos proteicos. Esto aclara porque las vacunas contra polisacáridos de neumococo se administran en forma de conjugados de polisacárido-proteína. En consecuencia, las deficiencias parciales de anticuerpo no pueden ser diagnosticadas, sino hasta que el niño pasa de los 5 años de edad; en esta forma se puede determinar si la causa de esta ID es debida a un retardo en la maduración del SI hacia polisacáridos (37, 38).

Deficiencia selectiva de IgA

La deficiencia selectiva de IgA es la forma más común de IDs en el hemisferio occidental, que afecta a 1 de cada 500-1 000 individuos. La mayoría de los pacientes muestran valores por debajo de 5 mg/dl. Es un ID que puede manifestarse a cualquier edad. Los individuos con este tipo de anomalía presentan una incidencia elevada de infecciones senopulmonares, en asociación con enfermedad celíaca. No obstante, en la mayoría de los casos estos sujetos con carencia de IgA son

asintomáticos, y además tienen concentraciones normales de IgG e IgM y producen anticuerpos frente a patógenos (39).

La función principal de la IgA es facilitar la exposición del antígeno a las células T en las mucosas. La patogénesis de la deficiencia de IgA involucra un bloqueo en la diferenciación de la célula B, que ocurre debido a una interacción defectuosa entre las células T y B. Esto es apoyado por la observación de que el tratamiento con IL-12 puede soslayar la ID de IgA, al proporcionar un cebado adecuado de la célula T (40). La patogénesis de la deficiencia de IgA se asocia con genes dentro del sistema principal de histocompatibilidad (MHC), tales como HLA-B8, SCO1, y DR3 (41). Este defecto se manifiesta a nivel de las células estaminales, ya que la transferencia de médula ósea de un donador deficiente en IgA a un receptor normal le produce una deficiencia en IgA (42). Se ha implicado también un polimorfismo del gen del factor de necrosis tumoral (TNF), como un factor protector en la deficiencia de IgA (43).

Los individuos deficientes en IgA pueden llegar a la séptima década sin trastornos severos, aunque la mayoría presenta síntomas durante la primera década de vida. El tratamiento oportuno y el seguimiento aumentan la longevidad y reduce la morbilidad. Los pacientes con infecciones requieren de tratamiento con antibiótico y no necesitan inmunoglobulina pasiva; esto se debe a que en el suero hay solamente niveles bajos de IgA, y no llega a los sitios afectados; además, los recipientes rápidamente forman anticuerpos frente a la IgA del donante (44-46).

Deficiencias en la inmunidad mediada por células T

Los trastornos de la célula T comprenden cerca del 30% de las IDs primarias y se asocian frecuentemente con una susceptibilidad a infecciones por virus, bacterias intracelulares y hongos. Se han descrito dos anomalías con estas características, el síndrome de DiGeorge y la candidiasis mucocutánea crónica.

Síndrome de DiGeorge

El síndrome de DiGeorge es causado por un defecto durante la embriogénesis que ocasiona un timo reducido y defectuoso o ausente. En consecuencia,

los individuos carecen o tienen niveles escasos de células T. Además, muestran una susceptibilidad aumentada a infecciones virales y de bacterias intracelulares, hipocalcemia, anomalías en las características faciales, enfermedad cardíaca congénita, y padecimientos autoinmunes (47).

Entre las IDs, este síndrome es uno de los pocos donde los síntomas se presentan después del nacimiento, y afectan tanto al sexo masculino como femenino. Si se sospecha de la presencia de este padecimiento, la confirmación puede ser obtenida por la demostración de niveles reducidos de células T ($< 1\ 500\ \mu\text{l}$), aunque pueden ser normales o elevados, y de una supresión de la porción cromosómica 22q11.2 que comúnmente incluye 24 genes contiguos (47). Con el avance de la citogenética molecular, la investigación de elección es el cariotipo estándar para excluir rearrreglos importantes. Actualmente, el diagnóstico prenatal de la supresión 22q11.2 puede realizarse por la reacción en cadena de la polimerasa y fluorescencia in situ con hibridización, usando sondas (*probes*) específicas de la región involucrada (48).

La terapia de esta enfermedad es el trasplante de componentes funcionales de timo fetal, cuyos fragmentos se colocan bajo la cápsula renal. Los afectados mejoran con la edad, quizá debido a la activación a través de los años, de un sitio extratímico de maduración (49, 50).

Candidiasis mucocutánea crónica

La candidiasis mucocutánea crónica es una anomalía donde los individuos afectados presentan durante la timopoyesis, una falla para generar células T con receptores específicos para los antígenos de *Candida*, por lo que exhiben una susceptibilidad aumentada a éste, pero no a otros microorganismos. La inmunidad en relación a las células B es normal, observándose una respuesta habitual de anticuerpos a la *Candida* y en algunos pacientes, el desarrollo de autoanticuerpos asociados con endocrinopatías idiopáticas. La enfermedad puede aparecer al año de vida o puede ser retardada hasta la segunda década. Los estudios de la inmunidad mediada por células T revelan un defecto específico, aunque variable. Los afectados muestran una cantidad normal de células T y los linfocitos de sangre periférica responden normalmente a la fitohemaglutinina (un mitógeno de células T), células alogénicas y antígenos

diferentes de *Candida*. La inmunidad de las células B es normal, aunque algunas veces puede observarse una ausencia de IgA. Los niños con infecciones crónicas por *Candida* en las membranas mucosas, pueden manifestar una variedad de IDs. Los pacientes pueden sobrevivir dos o tres décadas aunque generalmente presentan una morbilidad extensa (51, 52).

Inmunodeficiencias combinadas

La depresión de la inmunidad mediada por las células T es acompañada generalmente por una variedad de anomalías de la función de la célula B, poniendo de relieve la cooperación necesaria de las células T y B en la formación de anticuerpos a una gran variedad de antígenos. Los defectos de la inmunidad específica, diferente de la deficiencia de anticuerpos, son por tanto deficiencias inmunes combinadas del sistema adquirido. Estas deficiencias severas se presentan usualmente dentro de los primeros tres meses de vida. Los individuos aquejados son susceptibles a una amplia gama de microorganismos. El pronóstico es pobre a menos que se realicen trasplantes de células estaminales. Este grupo de padecimientos se clasifican de acuerdo a las alteraciones específicas que las producen y de las manifestaciones clínicas e inmunitarias que manifiestan.

Inmunodeficiencias combinadas severas (IDCS)

Los infantes en quienes se presenta una IDCS muestran una falla total o disminuida en el funcionamiento de los linfocitos T y B, por lo que son susceptibles a las infecciones por virus, bacterias, hongos y protozoarios. Es un padecimiento que se puede manifestar ligado a X, autosómico recesivo, o esporádico, con defectos inmunológicos heterogéneos, como aplasia linfóide, y displasia tímica. La IDCS es causada por mutaciones en al menos 10 genes diferentes que producen distintos fenotipos. Las infecciones se manifiestan después del nacimiento, con frecuencia con un sarpullido prolongado al pañal que progresivamente se vuelve más serio, a medida que la IgG materna es catabolizada. Las infecciones por organismos oportunistas son frecuentes y la muerte usualmente tiene lugar antes de los 2 años de vida. Su frecuencia se estima en 1 por cada 75 000 a

100000 nacimientos (53). La autopsia revela la carencia o ausencia de tejido linfóide en bazo, amígdalas y tracto gastrointestinal; el timo presenta

una arquitectura embrionaria sin diferenciación corticomedular, con ausencia de corpúsculos de Hassall. La IDCS puede manifestarse con un

Tabla 1. Características de las inmunodeficiencias combinadas severas.

Gen involucrado	Producto del gen	Fenotipo		Herencia*
		Tipo	Linfocitos	
IL2RG	Cadena γ común a varios receptores (γc)	1	$T^{-}B^{-}NK^{-}$	X-L
JAK3	Janus cinasa 3			AR
IL-7R	Cadena α del receptor de IL-7 (ILR α , CD127)		$T^{-}B^{+}NK^{+}$	AR
ADA	Adenosin desaminasa	2	$T^{-}B^{-}NK^{-}$	AR
PNP	Purin nucleosido fosforilasa			AR
RAG1	Proteína 1 activadora de recombinación		$T^{-}B^{-}NK^{+}$	AR
RAG2	Proteína 2 activadora de recombinación			AR
<i>Artemisa</i>	Proteína 1 C			
CD45	CD45	3	$T^{-}B^{+}$	AR
CD3D	CD3 cadena δ			AR
CD3E	CD3 cadena ϵ			AR
ZAP70	Proteína de 70 kDa asociada a ζ		$T^{+}(CD4^{+}CD8^{-})B^{+}NK^{+}$	AR
TAP1 o TAP2	Proteínas TAP1 o TAP2	4	$T^{+}B^{+}$	AR
CIITA, RFX5, RFXANK, RFXAP	Proteínas reguladoras derivadas de estos genes			AR

* X-L, ligada a X; AR, autosómica recesiva

Deficiencia de IL-2RG

Este grupo de ID es posiblemente el resultado de varias causas genéticas. Los infantes afectados son susceptibles a infecciones severas recurrentes producidas por una variedad de patógenos, entre ellos, *Candida albicans*, *P. carinii*, *Pseudomonas*, citomegalovirus y varicela. Los individuos pueden morir después de infecciones, particularmente después de varicela, herpes, adenovirus y citomegalovirus. Los IDs presentan linfopenia (55), y a diferencia de la forma autosómica en donde las células T y B son escasas, la forma ligada a X se caracteriza por la comparecencia de un número normal de linfocitos B en sangre. Los pacientes presentan en un 50% un patrón recesivo de SCID ligado a X, el cual ha sido situado en Xq13 (56). Los IDs manifiestan una mutación en el gen de la cadena gamma (γ c) que forma parte del receptor de las citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 (57). La mutación resulta en la expresión de una cadena gamma que exhibe un enlace defectuoso a JAK3 (58). En consecuencia, las células progenitoras linfoides tempranas que carecen de receptores de interleucinas intactos, fallan a ser estimulados por estos factores de crecimiento que son vitales para el desarrollo normal de las células T y B. Los recién nacidos con esta ID muestran un timo reducido y una deficiencia progresiva de células T resultante de apoptosis o replicación envejecida (59). La ID puede ser corregida por trasplante alogénico de células estaminales in útero, así como con terapia génica ex vivo (60).

Deficiencia de JAK3

Las mutaciones en el gen JAK3 (*Janus associated kinase 3*) ocasionan una forma de IDCS que puede heredarse de manera autosómica recesiva o ligada a X. Clínicamente se parecen, con niveles elevados de células B y reducidos de T y NK en sangre. El gen JAK3 se localiza en el cromosoma 19p12-13.1 y codifica la proteína JAK3, una tirosinasa intracelular, que es determinante para la transmisión de señales de los receptores de citocinas, necesarias para la transducción de señales y activación de la transcripción (STATs). En consecuencia, debido a que esta vía de señalización la usan muchas citocinas, se observa un bloqueo temprano en el desarrollo de las células T y NK,

combinado con una función alterada de la célula B. La carencia de JAK3 puede ser corregida por terapia génica (61-64).

Deficiencia de IL-7Ra

El receptor de la IL-7 está compuesto de IL-7Ra y γ c. La falta de expresión de la cadena alfa o la expresión de una IL-7Ra anómala, incapaz de combinarse con su ligando, produce una ID con fenotipo linfocitario $T^+B^+NK^+$. Esta observación confirma el papel esencial de IL-7 en las etapas tempranas de la diferenciación de la célula T, mientras que puede ser prescindible, al menos en humanos, para la diferenciación de los linfocitos B. Algunos pacientes con un mismo fenotipo de SCID no exhiben mutaciones en el gen que codifica a IL-7Ra. Los mecanismos subyacentes en la deficiencia de las células T se desconocen. Una carencia potencial de IL-7 debe conducir al mismo fenotipo, aunque esto no sería corregido por el trasplante de médula ósea, ya que la IL-7 es producida por las células estromales (65). Causas adicionales de este tipo de SCID incluyen una mutación autosómica recesiva con pérdida de la función en CD3D y CD3E, que codifican proteínas necesarias para el señalamiento a través de los receptores de células pre-T (pre-TCR) o el TCR (66).

Deficiencia de adenosindesaminasa

La IDCS puede manifestarse de manera secundaria debido a una insuficiencia en los leucocitos de la enzima adenosindesaminasa (ADA), necesaria para el metabolismo de las purinas, cuya función es transformar en forma reversible adenosina en inosina y 2'-desoxiadenosina en 2'-desoxiinosina. La deficiencia en ADA resulta en la acumulación de metabolitos de adenina y dextrosiadenosina, que tienen efectos tóxicos sobre los linfocitos, sobre todo en estadios inmaduros (timocitos), afectando la síntesis de ADN y en consecuencia la expansión clonal. Esta enzima es más activa en linfocitos, particularmente en los T (67). Los pacientes muestran una linfopenia severa, ausencia de células T, B, NK, y virtualmente sin Igs. Es la segunda forma de SCID más relevante (20%). Se observan infecciones extensas alrededor de los 3 meses de edad, especialmente en los tractos digestivo y

respiratorio. Asimismo, se presenta una elevada incidencia de alteraciones neurológicas y displasia osteocondral.

El diagnóstico se lleva a cabo determinando la actividad enzimática deficiente en eritrocitos y linfocitos, así como las concentraciones elevadas de dATP. El tratamiento de elección es el trasplante de médula ósea, aunque se ha propuesto el reemplazo de la enzima por terapia génica, usando vectores retrovirales que contienen el gen terapéutico (67, 68).

Deficiencia de purin nucleósido fosforilasa

La purin nucleósido fosforilasa (PNP) juega un papel importante en la vía de rescate de las purinas. La PNP cataliza de manera reversible la degradación de los purin nucleósidos, inosina y desoxiinosina a hipoxantina, y el de la guanosina y desoxiguanosina a guanina. La deficiencia de PNP es causada por la mutación del gen que codifica a la enzima, lo que ocasiona la alteración de la vía de rescate de las purinas y acumulación de trifosfato de desoxiguanosina (dGTP) el cual es tóxico (inhibe la ribonucleótido reductasa) preferentemente para las células T comparado con las B (69).

La carencia de esta fosforilasa causa una enfermedad letal autosómica recesiva, que ocasiona una ausencia notable de células T y una insuficiencia variable en el sistema humoral. Los individuos con este padecimiento, generalmente infantes, presentan infecciones bacterianas, virales y micóticas recurrentes. Esta ID se acompaña de trastornos neurológicos y retardo en el desarrollo (70).

Deficiencia de los genes RAG-1 o RAG-2

La IDCS causada por defectos en los genes RAG-1 o RAG-2 se hereda en forma autosómica recesiva, y su alteración radica en las anomalías que se presentan durante el proceso de recombinación de los elementos V(D)J que afectan la diferenciación de los linfocitos T y B, mientras que la de las células NK permanece inalterada. Los genes RAG forman un complejo con actividad de endonucleasa necesario para el proceso de recombinación V(D)J, esencial para la generación de los receptores de los linfocitos T (TCR) y B (BCR) específicos para el antígeno, que además transmiten señales de supervivencia a los precursores linfoides durante el

desarrollo de ambos linfocitos (71).

Se han descrito mutaciones en estos genes, una de las cuales es responsable de la IDCS conocida como síndrome de Omenn, caracterizado por eritrodermia exudativa, diarrea, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, fiebre, hepatitis, hipereosinofilia y elevación de IgE (72). La pérdida de proteína debido a la diarrea y eritrodermia exudativa frecuentemente conduce a edema generalizado. Los linfocitos totales aparecen con frecuencia aumentados y son en su mayoría linfocitos T oligoclonales (HLA DR⁺), mientras que los B se encuentran ausentes (73, 74). Esta condición es fatal a menos que se lleve a cabo un trasplante de médula ósea.

Dentro de este grupo se han descrito pacientes que exhiben una sensibilidad aumentada a las radiaciones ionizantes en sus células de la médula ósea, causada por la mutación de un gen denominado Artemisa, que se localiza en el cromosoma 10 y que está implicado en los procesos de reparación del ADN durante los eventos de recombinación de V(D)J (75). Esta ID se hereda de una manera autosómica recesiva (76, 77).

Deficiencia de CD45

La deficiencia de CD45 es un padecimiento autosómico recesivo, donde las células afectadas son las T. Su inmunofenotipo es T⁻, B⁺, NK⁺. Una mutación del gen que se localiza en el cromosoma 1q31-32 y que codifica una proteína tirosinfosfatasa (CD45), genera un cuadro de deficiencia combinada (78). CD45 es una fosfatasa de transmembrana que regula la tirosincinasa Src necesaria para la transducción de señales a través de los TCR y BCR, esenciales para llevar a cabo el proceso de desarrollo y maduración linfóide. Se requiere también para la adhesión mediada por integrina y la migración de células inmunes. En los afectados se observa una linfopenia T franca, donde las células no responden a mitógenos. Los linfocitos B se encuentran en cantidad normal o aumentados, aunque se aprecia una hipogammaglobulinemia progresiva y una disminución moderada de células NK (79, 80).

Deficiencia de ZAP-70

La ZAP-70 (*zeta chain-associated protein 70*), es

una proteincinasa intracelular que se expresa exclusivamente en linfocito T y NK. Esta enzima desempeña un papel esencial en el proceso de selección negativa y positiva durante la maduración tímica, particularmente de los timocitos CD8⁺. ZAP-70 está unida a la cadena ζ , del complejo CD3 y es necesaria para la activación de la célula T después del compromiso del TCR con el antígeno (81). La mutación de este gen afecta la estabilidad proteica y genera un cuadro de ID celular de severidad variable. Esta deficiencia es una forma autosómica recesiva rara de SCID. Los niños IDs muestran valores normales de linfocitos T CD3⁺ con franco predominio de células CD4⁺ y ausencia o disminución acentuada de los linfocitos T CD8⁺. Sin embargo, los linfocitos T CD4 son incapaces de responder a la estimulación in vitro por mitógenos o células alogénicas. Los linfocitos B y NK son normales en número y función, así como los niveles de inmunoglobulinas en suero (82).

Los pacientes con defectos en ZAP-70 presentan manifestaciones clínicas que caracterizan a la IDCS en los primeros años de vida: infecciones pulmonares severas, frecuentemente provocadas por patógenos oportunistas, diarrea crónica, falla en el crecimiento, y candidiasis persistente (83). La biopsia de timo revela una presencia normal de timocitos positivos dobles (CD4⁺ y CD8⁺), mientras que los timocitos CD4⁺ se aprecian solo en la médula, en concordancia con el defecto en la selección positiva de células CD8⁺. La confirmación del diagnóstico en un niño con tal fenotipo linfocitario se realiza por inmunotransferencia (*Western blot*), para determinar la ausencia de la proteína ZAP-70. La deficiencia de ZAP-70 es fatal, a menos que sea tratada por trasplante de médula ósea (84).

Síndrome de los linfocitos desnudos

El síndrome de los linfocitos desnudos es una ID combinada rara, caracterizada por defectos en la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase I y/o II del MHC sobre células T, B, y monocitos, que se transmite como un rasgo autosómico recesivo. Los antígenos de clase I son particularmente importantes en la citotoxicidad viral y tanto los antígenos de clase I como II son necesarios para la presentación de antígenos a las células T. Los pacientes muestran un número

reducido de células CD8⁺ y pérdida de la actividad de las células NK. La ID involucra la ausencia de formación de anticuerpo y la respuesta mediada por células a antígenos específicos, contrastando con una inmunidad a trasplantes normal hacia determinantes alogénicos. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por una susceptibilidad aumentada a las infecciones por *Candida*, infecciones pulmonares causadas por diferentes organismos, principalmente *P. carinii*, diarrea severa, septicemia y una marcada vulnerabilidad a infecciones vírales, incluyendo herpes, coxsackie y poliomielitis. El fallecimiento se presenta comúnmente durante la niñez. El mejor tratamiento parece ser el trasplante de células estaminales en útero en el feto enfermo, y en el futuro posiblemente terapia génica (85, 86).

a. Deficiencia de moléculas de clase I del MHC

La expresión de las moléculas de clase I del MHC depende de la formación del complejo que carga los péptidos compuestos de: cadenas pesadas de clase I, β 2-microglobulina, transportador asociado al antígeno en procesamiento (TAP), y tapasina que une a TAP con la cadena pesada. El síndrome de los linfocitos desnudos de tipo I es ocasionado por una deficiencia de las proteínas TAP codificadas por genes dentro del MHC, que participan en la presentación de los péptidos antigénicos a las células T. El complejo TAP se compone de TAP1 y TAP2; las mutaciones de estos genes dan lugar a una expresión insuficiente de las proteínas de clase I del HLA sobre la superficie celular, con anomalías en la citotoxicidad celular de las células NK (87, 88). Las deficiencias de TAP1 o TAP2 presentan las mismas manifestaciones clínicas durante los primeros 6 años de vida, caracterizadas por infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio superior. No se ha descrito patología intestinal (diarrea), ni infecciones sistémicas. En algunos casos se ha reportado bronquiectasia, enfisema, panbronquiolitis y obstrucción bronquial. Se ha informado también este síndrome en un sujeto con defectos en la tapasina, sin anomalías en TAP y en quien no se encontró el polipéptido de tapasina en sus células; la expresión de las moléculas de clase I se encontraba bastante reducida, aunque no al nivel de la que presentan los individuos con deficiencias de TAP (89). Los

pacientes con esta ID muestran un número normal de linfocitos T y B circulantes. Los niveles de inmunoglobulina son normales o disminuidos y presentan una inmunidad celular escasa.

b. Deficiencia de moléculas de clase II del MHC

El síndrome de los linfocitos desnudos de tipo II se caracteriza por una expresión defectuosa de las moléculas de clase II del MHC y causa cerca del 5% de las SCIDs. La falta en la expresión de estas moléculas reside en genes que codifican factores de transcripción que controlan su expresión. Los genes involucrados no se localizan donde se encuentran los genes del MHC II (cromosoma 6), pero afectan genes que codifican cuatro factores reguladores. Los genes son: CIITA (cromosoma 16), RFXANK (cromosoma 19), RFX5 (cromosoma 1) y RFXAP (cromosoma 13). Mutaciones en cualquiera de los cuatro genes dan como resultado una incapacidad para activar la transcripción de los genes del MHC II. Estos genes codifican glicoproteínas heterodiméricas cuya función es la de presentar antígenos a las células T CD4⁺ para iniciar la respuesta inmune adquirida; asimismo, son cruciales en la determinación del repertorio de las células T CD4⁺ durante la selección positiva y negativa que tiene lugar en el timo. La regulación apropiada de la expresión de los genes de clase II del MHC es un aspecto muy importante de la respuesta inmune adquirida, lo cual se refleja en pacientes con el síndrome de los linfocitos desnudos. Los individuos con esta alteración tienen un número reducido de células T CD4⁺, aunque el número de linfocitos circulantes es normal. Su respuesta inmune humoral está incapacitada severamente y muestran además una inmunidad mediada por células deficiente (90, 91). Asimismo, la expresión aberrante de los genes de clase II del MHC se asocia con autoinmunidad y crecimiento de tumores (92). Los infantes son muy susceptibles a infecciones bacterianas, virales, micóticas, ya que estas moléculas son muy importantes en la respuesta inmune. La mortalidad es elevada, falleciendo de infecciones abrumadoras aproximadamente a los 4 años de vida (93).

c. Deficiencia de moléculas de clase I y II (tipo III) del MHC

El síndrome de los linfocitos desnudos de tipo III se caracteriza por una expresión deficiente de antígenos de clase I y II del MHC, con hallazgos clínicos e inmunológicos típicos de este síndrome, en particular con los de clase II, que se presenta durante los primeros años de vida (94, 95).

Síndrome de Wiskott-Aldrich

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una deficiencia combinada ligada a X, debida a mutaciones de una proteína reguladora del citoesqueleto de las células sanguíneas, denominada WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*). La WASP es codificada por un gen que se localiza en el cromosoma Xp11.22-23, y actúa como reguladora fundamental de la polimerización de la actina en las células hematopoyéticas, y del citoesqueleto; es necesario para la inducción de una inmunidad normal. Este síndrome incide en 1 de cada 100 000 niños recién nacidos y se caracteriza por infecciones senopulmonares recurrentes, eccema (dermatitis tipo atópica), y una diátesis hemorrágica ocasionada por trombocitopenia y desórdenes plaquetarios. Los pacientes exhiben un rango de defectos inmunes genéticamente atribuidos a alteraciones funcionales de la célula T, entre ellas una pobre respuesta a inmunizaciones. Se observan además enfermedades autoinmunes, particularmente anemia hemolítica autoinmune y una frecuencia elevada de malignidades, peculiarmente linfomas y leucemias (96). Sus plaquetas son más pequeñas de lo normal y sobre su superficie muestran una expresión disminuida de la molécula CD43, sialoforina. Los linfocitos de estos individuos presentan sialoglucoproteínas anormales. Los niveles de IgM en suero son bajos o nulos, mientras que los de IgG e IgA son habituales o elevados; por otra parte, los de la IgE son comunes y ocasionalmente se pueden encontrar más elevados. Los sujetos que sufren este padecimiento no responden a antígenos polisacáridos y en consecuencia las isoaglutininas están ausentes (97-100).

Ataxia-telangiectasia

La ataxia telangiectasia (AT) es una enfermedad autosómica recesiva, pleiotrópica, asociada a IDs, con infecciones severas recurrentes, problemas neurológicos (ataxia), eritemas cutáneos

(telangiectasia), y predisposición al cáncer. El padecimiento es causado por una inactivación mutacional del gen ATM (*ataxia telangiectasia mutated*), localizado en el cromosoma 11q22-23. La proteína ATM es una cinasa de serina-treonina grande que posiblemente participa en la regulación del ciclo celular, reparación del ADN de doble cadena y meiosis (101). Un fallecimiento temprano resulta usualmente como consecuencia de una malignidad linforreticular o infección respiratoria crónica recurrente. La ID de pacientes con AT es heterogénea e involucra tanto la respuesta inmune humoral como la celular. El número y la función de las células T se encuentran deprimidas usualmente, y se observa una alteración severa en la producción de IFN- γ por las células T y NK, aún en presencia de una coestimulación adecuada por la IL-12 (102). En relación a las Igs, los niveles en suero de la IgM son normales, los de la IgG, particularmente IgG2 e IgG4, y los de la IgE, son generalmente bajos, mientras que los de la IgA se encuentran frecuentemente ausentes. Los niveles de anticuerpos hacia antígenos comunes son reducidos, ocasionando infecciones recurrentes. Los autoanticuerpos y las malignidades, peculiarmente linfoides, son usuales, y se observa una incidencia elevada de anormalidades cromosómicas, especialmente que involucran a los genes de los receptores de la célula T y genes de las cadenas pesadas de las Igs en los cromosomas 7 y 14. Se aprecia una sensibilidad extrema a la radiación ionizante, debido a un defecto en el sistema de reparación del ADN, ocasionando una fragilidad aumentada del ADN. En la autopsia, se distingue que la glándula tímica está organizada pobremente e hipoplásica, y no hay corpúsculos de Hassall (103).

Deficiencias en los mecanismos de inmunidad innata

Trastornos fagocíticos

Alteraciones en la adhesión leucocitaria

La deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD, *leukocyte adhesion deficiency*) se caracteriza por anomalía en los procesos de adhesión leucocitaria, leucocitosis marcada e infecciones recurrentes. Estas manifestaciones moleculares y clínicas son ocasionadas por alteraciones en los procesos

inflamatorios, específicamente, la emigración de leucocitos de los vasos sanguíneos a los sitios de infección, que requieren de la adhesión de leucocitos al endotelio. Se han descrito tres defectos en la adhesión de leucocitos, que involucran varios pasos esenciales tales como el rodamiento, activación de integrinas y adhesión firme de los leucocitos. Estas anomalías se heredan de forma autosómica recesiva.

LAD I es ocasionada por defectos estructurales en la molécula de integrina, que previene la adhesión firme de los leucocitos. Es la forma más frecuente, donde los neutrófilos presentan alteraciones en la movilización y migración a tejidos dañados. Debido a esto, los pacientes presentan un aumento en el número de neutrófilos circulantes (104). LAD I es ocasionada por una imperfección genética que involucra al complejo CD18-CD11a, -b, y -c. CD18 es la subunidad $\beta 2$ de la integrina la que, en complejo con la subunidad α formada por CD11a, -b, y -c, se enlaza a las moléculas de adhesión intercelular CD54 (ICAM-1) y CD102 (ICAM-2) y media la adhesión célula-a-célula en muchas funciones leucocitarias, incluyendo la cooperación entre las células T y B. En LAD I, la molécula CD18 malograda previene la expresión de la cadena CD11. Con estas moléculas los fagocitos se unen a los endotelios, para posteriormente migrar al interior del tejido infectado. Al no poder entrar en los tejidos, no pueden controlar la infección. Dos de estas integrinas son, además, receptores de complemento, por lo que la deficiencia afecta también la fagocitosis de patógenos opsonizados. Esta anomalía se caracteriza por una leucocitosis persistente e infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes que ponen en peligro la vida del paciente, y se evidencia días después del nacimiento por un retardo en la separación del cordón umbilical (105).

LAD II, es un defecto primario de un transportador específico de la DGP-fucosa que ocasiona una biosíntesis imperfecta de glicanas fucosiladas importantes, entre ellas los ligandos para las moléculas de adhesión de la familia de las selectinas presentes sobre leucocitos y endotelio, causando un rodamiento alterado de las células. Esta ID ocasiona un falla en la adhesión leucocitaria, que se asocia con retardo en el crecimiento, malformaciones anatómicas, y deficiencias neurológicas (106, 107). Los

individuos afectados carecen de un ligando para la familia de las selectinas, el CD15s, sialil-Lewis X. La falta genética no se ha determinado, aunque el tratamiento con fucosa oral reduce la frecuencia de infecciones y fiebre (108). En estos pacientes se presenta el fenotipo raro de grupo sanguíneo Bombay (hh) (109).

LAD III comprende posiblemente una nueva familia de deficiencias genéticas en adaptadores clave, implicados en la activación rápida de todas las principales integrinas presentes sobre las células hematopoyéticas. Se desconoce el defecto molecular preciso y puede ser el resultado de varios genes diferentes involucrados en el envío de señales para la activación de las integrinas. En el sistema circulatorio la extravasación de células inmunes hacia sitios específicos requiere de la activación de sus integrinas, que le permite experimentar una modulación rápida in situ de la afinidad o avidéz para sus ligandos en el endotelio. Esta activación involucra señales de transducción especializadas donde participa la proteína G, quimiocinas y receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Este síndrome, se asocia con un defecto en la capacidad de las integrinas a someterse a la estimulación mediada por GPCR en el endotelio. Se han observado defectos en la activación de la subunidades $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ de las integrinas (110). El cuadro clínico es muy similar al de LAD I aunque también incluye defectos en la activación plaquetaria y una tendencia marcada al sangrado.

El manejo de los pacientes con LAD debe enfocarse en el control de las infecciones. La transfusión de granulocitos debe restringirse a situaciones donde se pone en peligro la vida del paciente. En LAD III las transfusiones de sangre deben administrarse solamente cuando se presenten episodios hemorrágicos. En LAD I el trasplante de médula ósea ha dado buenos resultados. La terapia génica se encuentra en estudio (111-113).

Enfermedad granulomatosa crónica

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un padecimiento que se hereda con más frecuencia ligada a X, o en forma autosómica recesiva. La ID se caracteriza por que los fagocitos son incapaces de producir el radical superóxido, agente fundamental en la función bactericida, debido a distintas mutaciones genéticas que afectan a los componentes que forman el sistema NADPH

oxidasa, enzima imprescindible en la generación del estallido metabólico (114). La mayoría de los enfermos con EGC ligada a X presentan una mutación el gen CYBB que codifica la gp91-*phox*, mientras que los pacientes restantes con la forma autosómica recesiva muestran mutaciones en diversos genes que codifican la p47-*phox* (la más frecuente), p22-*phox*. o p67-*phox*, presentes en diferentes cromosomas (115). Los pacientes aquejados por las mutaciones exhiben una actividad microbicida reducida de los fagocitos y en consecuencia un aumento en la susceptibilidad a infecciones. La mayoría de los individuos experimentan los síntomas alrededor de los 3 años de vida y el 95% de todos los casos son diagnosticados 2 años después. La mitad de ellos viven cerca de 2 décadas (116). Los enfermos con EGC presenta infecciones frecuentes con *S. aureus* y *Aspergillus fumigatus* y episodios recurrentes de neumonía, abscesos en pulmón, hígado y área perianal, problemas gastrointestinales, e infecciones cutáneas. Los granulomas crónicos característicos del padecimiento se originan debido a las infecciones crónicas y la inflamación, constituidos por un área central de macrófagos, algunos fusionados formando células gigantes multinucleadas, rodeados de células T y algunas células plasmáticas. Los granulomas pueden posteriormente exacerbar problemas causando constricciones u obstrucciones de los conductos gastrointestinal y urogenital. Las infecciones fácilmente se complican o ponen en peligro la vida y aunque la EGC no causa directamente la muerte, el fallecimiento prematuro es, con frecuencia, el resultado de una infección incontrolable (117). El tratamiento de la EGC cuando se requiere, se basa en antibióticos y antimicóticos profilácticos; se ha intentado usando IFN- γ , un activador de fagocitos que aumenta la producción de superóxido, con algún beneficio. Asimismo, se ha reportado el trasplante de médula ósea con éxito en hermanos idénticos (118).

Síndrome de Chediak-Higashi

El síndrome de Chediak-Higashi (SCH) se caracteriza por la imposibilidad de unir los lisosomas, que contienen las sustancias bactericidas, a los fagosomas, donde han quedado reclusos los patógenos ingeridos, de tal forma que los fagocitos son incapaces de destruir los

patógenos. Se ha reportado que la causa de este padecimiento radica en las mutaciones de un gen que codifica una proteína citoplasmática denominada reguladora del tráfico lisosomal o LYST (119). El locus del SCH se localiza en el segmento del cromosoma 1q42.1q42.2. El padecimiento se transmite de manera autosómica recesiva. Las características clínicas de este síndrome son: pigmentación disminuida del pelo y ojos (albinismo parcial), fotofobia, nistagmus, cuerpos de inclusión grandes eosinofílicos, peroxidasa positivos, en los mieloblastos y promielocitos de la médula ósea, neutropenia, susceptibilidad anormal a infecciones, y un linfoma maligno peculiar. La muerte se presenta antes de los 7 años. Se ha reportado que el trasplante de médula ósea durante la niñez puede prolongar la vida del paciente (120, 121).

Deficiencias de componentes del complemento sérico

El sistema del complemento esta constituido por al menos 30 proteínas que son producidas principalmente por el hígado y circulan en su forma inactiva. Este sistema pro-inflamatorio trabaja en parte por una cascada de proteólisis limitada, donde un componente activa al siguiente, dando como resultado una amplificación dramática. El objetivo total de este sistema, lo constituye la deposición de fragmentos del complemento sobre blancos patológicos, con el propósito de opsonizar, lisar y liberar péptidos que promueven la respuesta inflamatoria, fundamental en los mecanismos de defensa innatos y adquiridos. Asimismo, las deficiencias de los componentes del complemento predisponen a infecciones y síndromes autoinmunes (122). Las 3 vías principales de activación del complemento son la clásica, ya que fue la primera en ser descrita, la alterna, y la de las lectinas que enlazan manosa (MBL). Las deficiencias en el sistema del complemento son raras y comprenden cerca del 2% de las IDs primarias, y son casi siempre autosómicas recesivas: solamente la deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa es autosómica dominante. Las deficiencias de la MBL parecen ser bastante comunes.

Las IDs de complemento pueden ser divididas en dos categorías: las que afectan las proteínas iniciales del complemento, C1 a C4, y

aquella que alteran las proteínas del complemento tardías, C5 a C9, que constituyen el complejo de ataque a la membrana o MAC. Los componentes tempranos del sistema del complemento modifican muchos eventos, incluyendo la cascada de coagulación y la eliminación de complejos inmunes. Los pacientes con defectos en estos componentes exhiben susceptibilidad a infecciones bacterianas piogénicas. Además, estos pacientes pueden desplegar problemas reumáticos, en particular glomerulonefritis y síntomas similares a SLE. La deficiencia más común es la del componente C2, que se presenta en individuos caucásicos en una proporción de 1 en 200. La deficiencia de los componentes de activación del complemento de las vías clásica y alterna son acompañadas por enfermedades autoinmunes, en particular, lupus eritematoso sistémico e infecciones piogénicas; deficiencias de las proteínas de control, excepto del inhibidor de la C1 esterasa, que se asocian con niveles disminuidos de C3 y una susceptibilidad aumentada a infecciones. La deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa da lugar al angioedema hereditario y puede ser debida a la falta de síntesis de la proteína inhibidora o a la síntesis de un inhibidor fisiológicamente inactivo. Puede haber también deficiencias de las dos proteínas de control enlazadas a la célula, el factor que acelera el decaimiento (DAF) y el factor de restricción homólogo (HRF), que normalmente previenen la difusión excesiva de los componentes activados del complemento a células inocentes. La falta de DAF y HRF conlleva a la lisis aumentada de eritrocitos, hemoglobinuria paroxística nocturna y posiblemente, anemia hemolítica (123, 124).

La vía alterna del complemento involucra la producción continua de C3b a través de hidrólisis espontánea. Esta vía es controlada por proteínas reguladoras del complemento, como el factor I. Una falta en la regulación resulta en la degradación continua de C3 a C3b y una eventual escasez de C3. Por tanto, muchos de los síntomas de la deficiencia del factor I son causados por la falta de suficiente complemento e incluyen infecciones recurrentes con bacterias piógenas. Esta deficiencia se ha asociado con infecciones por *Neisseria* fulminantes con una mortalidad elevada. Recientemente se ha reportado una desregulación de la vía alterna que resulta en un reconocimiento defectuoso de los productos de activación tóxicos que se generan durante el reconocimiento y eliminación de

microorganismos, lo que ocasiona la acumulación de estos productos tóxicos sobre la superficie de los tejidos y sus estructuras. La mutación o defectos de los reguladores de la vía alterna se asocian con enfermedades autoinmunes del riñón, como la forma atípica del síndrome urémico hemolítico, glomerulonefritis membranoproliferativa, y también oculares, como se observa en la degeneración macular relacionada con la edad (125).

La MBL es un reactivo de fase aguda que juega un papel importante en la inmunidad innata. Las deficiencias en MBL dan lugar a una incapacidad en los mecanismos de defensa del huésped y en consecuencia a infecciones severas. MBL se enlaza a un sinnúmero de microorganismos patógenos, y en esta forma inicia la neutralización, opsonización y reacciones citotóxicas; estas funciones requieren, o son aumentadas por complemento. MBL activa al complemento a través de dos serin proteasas denominadas MASP-1 y MASP-2. Esta vía de las lectinas requiere C4 y C2 para la activación de C3 y los componentes terminales, aunque se ha reportado que MASP-1 puede activar directamente a C3 en presencia de Mg-EGTA (126). Las deficiencias de la MBL están ligadas con infecciones piogénicas frecuentes, incluyendo infecciones por neumococo en infantes y niños, donde es frecuente encontrar carencias en uno de sus componentes, MASP-2. Esta ID es frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico y en enfermedades cardiovasculares asociadas con aterosclerosis. Se ha reportado una deficiencia de MBL asociada con una falta de respuesta quimiotáctica a C5a (127).

Los estudios de laboratorio en las deficiencias de complemento incluyen un ensayo en suero del complemento hemolítico total y determinaciones de los componentes individuales y/o de los inhibidores (128, 129).

Deficiencias de los receptores de tipo Toll

La inmunidad innata proporciona mecanismos de defensa sofisticados para proteger macroorganismos complejos del ataque de microorganismos. Entre estos, el sistema del complemento y los receptores de tipo *Toll* (TLRs) son de importancia fundamental para discriminar infecciones externas y respuestas a lo propio, proporcionando señales de peligro en las respuestas

inmunes adquiridas. Esta comunicación entre los TLRs y el complemento es seguro que afecta el destino de las infecciones con patógenos intracelulares, así como la iniciación y mantenimiento de respuestas inmunes aberrantes que ocasionan autoinmunidad y atopía (130). Los TLRs se expresan en la mayoría de las células inmunes, incluyendo macrófagos, células dendríticas, células T, B y NK.

En el humano se han identificado 10 genes homólogos que codifican TLRs (131) que reconocen patrones moleculares conservados entre los microorganismos. La activación de los TLRs ocasiona no solamente la inducción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y péptidos antimicrobianos, sino también el desarrollo de la inmunidad adquirida antígeno específica (132). Los TLRs juegan un papel importante en la inmunidad protectora y los defectos innatos en el señalamiento de estos receptores ocasionan IDs primarias que predisponen a los niños afectados a infecciones que ponen en peligro su vida. Se ha descrito una ID primaria causa por mutaciones en la línea germinal de genes que codifican moléculas involucradas en el señalamiento celular emanados de los TLRs. Una de estas IDs es la displasia ectodérmica con anhidrosis, donde se observa una incapacidad a responder a una gran variedad de estímulos, entre ellos a los TLR agonistas. Estos pacientes presentan anomalías en la piel y un amplio espectro de padecimientos infecciosos. Lo anterior apoya el concepto de que los TLRs tienen un papel crítico en la defensa del huésped (133).

Conclusiones

Hasta la fecha se han descubierto más de cien IDs primarias, muchas de las cuales son el resultado del defecto en un solo gen. Las deficiencias pueden afectar uno o más componentes del SI y conducir a una susceptibilidad aumentada a infecciones recurrentes y persistentes. En esta breve revisión se han abordado las inmunodeficiencias primarias, tratando de reseñar desde el punto de vista inmunológico, las más frecuentes. Las IDs primarias son el resultado de defectos genéticos heredados que involucran al SI y respuestas inmunes. Estas IDs ocurren en 1 de cada 2 000 nacimientos. Un diagnóstico temprano de estos padecimientos es esencial ya que reduce notablemente la morbilidad y mortalidad asociada

con infecciones recurrentes. Los avances recientes en biología molecular y genética han conducido a la identificación de los defectos genéticos de muchas de estas enfermedades y al desarrollo de herramientas de diagnóstico y tratamiento más prometedoras. Este progreso demanda que todos los clínicos pongan más atención en estos trastornos.

Correspondencia: Dr. Librado Ortiz-Ortiz e-mail Orlizfl@hotmail.com.

Referencias

1. Arkwright, P.D., Abinun, M., Cant, A.J. 2002. Autoimmunity in human primary immunodeficiency disorders. *Blood* 99:2694-2702.
2. Cooper, M.A., Pommering, T.L., Korányi, K. 2003. Primary immunodeficiencies. *Amer. Fam. Phys.* 68:2001-2008.
3. Saltzman, R., Peterson, P.K. 1987. Immunodeficiency of the elderly. *Rev. Infect. Dis.* 9:1127-1139.
4. Naturangelo, L., Casanova, J.L., Conley, M.L. et al. 2006. Primary immunodeficiency disease: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest 2005. *J. Allergy Clin. Immunol.* 117:883-896.
5. Ballow, M. 2002. Primary immunodeficiency disorders antibody deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109:581-591.
6. Buckley, R.H. 2002. Primary cellular immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109:747-757.
7. Winkelstein, J.A., Marino, M.C., Johnston, R.B. Jr., et al. 2000. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 79:155-169.
8. Frank, M.M. 2000. Complement deficiencies. *Pediatr. Clin. North Amer.* 49:1339-1354.
9. Woroniecka, M., Ballow, M. 2000. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr. Clin. North Am.* 47:1211-1224.
10. Sorensen, R.U., Moore, C. 2000. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr. Clin. North Amer.* 47:1225-1252.
11. Bruton, O.C. 1952. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 9:722-728.
12. Gaspar, H.B., Kinnon, C. 2001. X-linked agammaglobulinemia. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 21:23-43.
13. Tsukada, S., Saffran, D.C., Rawlings, D.J. et al. 1993. Deficient expression of a B-cell cytoplasmic tyrosin kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 72:279-290.
14. Vetrie, D., Vorechovsky, I., Sideras, P., et al. 1993. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 361:226-233.
15. García Rodríguez, M.C., López-Granados, E., Cambronero-Martínez, R., et al. 2001. Diagnóstico molecular de inmunodeficiencias primarias. *Allerg. Immunopathol.* 29:107-112.
16. Nicolay, U., Haag, S., Eichmann, F. et al. 2005. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Qual. Life Res.* 14:1683-1691.
17. Vick, D.J., Hogge, W.A., Normansell, D.E., et al., 1995. Determination of normal human fetal immunoglobulin M. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 2:115-117.
18. Zangwill, K.M., Wenger, J.D., Sutter, R.W., Hadler, S.C. 1993. Recommendations for use of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines and a combined Diphtheria, Tetanus, Pertussis, and *Haemophilus b* vaccine. *Morbidity Mortal. Weekly Rep.* 42:30-41.
19. Kilic, S.S., Tezcan, I., Sanal, O., et al. 2000. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr. Int.* 42:647-650.
20. Lim, M.S., Elenitoba-Johnson, K.S.J. 2004. The molecular pathology of primary immunodeficiencies. *J. Mol. Diag.* 6:59-83.
21. Jain, A., Atkinson, T.P., Lipsky, P.E., et al. 1999. Defects of T-cell receptor function and post-thymic maturation in X-linked hyper-IgM syndrome. *J. Clin. Invest.* 103:1151-1158.
22. Kweon, M.-N., Kiyono, H. 2002. CD40L in autoimmunity and mucosally induced tolerance. *J. Clin. Invest.* 109:171-173.
23. Rada, C., Di Noia, J.M., Neuberger, M.S. 2004. Mismatch recognition and uracil excision provide complementary paths to both Ig switching and the A/T focused phase of somatic mutation. *Mol. Cell* 16:163-171.
24. Cooper, M.S., Lanier, L.L., Conley, M.E., Puck, J.M. Immunodeficiency disorders. *Hematology* 314-330.
25. Ferrari, S., Giliani, S., Insalaco, A., et al. 2001. Mutation of CD40 gene cause an autosomal recessive form in immunodeficiency with hyper IgM. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98:12614-12619.
26. Lee, W.I., Torgerson, T.R., Schumacher, M.J., Yel, L., et al. 2005. Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome. *Blood* 105:1881-1890.
27. Hadzic, N., Pagliuca, A., Rela, M., et al. 2000. Correction of the hyper-IgM syndrome after liver and bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 342:320-324.
28. Jacobsohn, D.A., Emerick, K.M., Scholl, P. et al. 2004. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant for X-linked hyper-immunoglobulin M syndrome with cholangiopathy. *Pediatrics* 113:122-127.
29. Gennery, A.R., Khawaja, I., Veys, P., et al. 2004. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2000. *Blood* 103:1152-1157.
30. Sicherer, S.H., Winkelstein, J.A. 1998. Primary immunodeficiency diseases in adults. *JAMA* 279:58-61.
31. Sneller, M.C., Strober, W., Eisenstein, E., et al. 1993. NIH conference: new insights into common variable immunodeficiency. *Ann. Int. Med.* 118:720-730.
32. Agematsu, K., Futani, T., Hokibara, S. et al. 2002. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol.* 103:34-42.
33. Wamatz, K., Denz, A., Dragar, R., et al. 2002. Severe deficiency of switched memory B cells (Cd27(+) IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 99:1544-1551.

34. Rosen, F.S., Cooper, M.D., Wedgwood, R.J. 1984. The primary immunodeficiencies (2). *N. Engl. J. Med.* 311:300-310.
35. Puck, J.M. 1997. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 278:1835-1841.
36. Siber, G.R., Schur, P.H., Isenberg, A.C., et al. 1980. Correlation between serum IgG2 concentration and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *N. Engl. J. Med.* 303:178-182.
37. Gross, S., Blaiss, M.S., Herrod, H.G. 1992. Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J. Pediatr.* 121:516-522.
38. Gigliotti, F., Herrod, H.G., Kalwinsky, D.K., Insel, R.A. 1988. Immunodeficiency associated with recurrent infections and an isolated in vivo inability to respond to bacterial polysaccharides. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7:417-420.
39. Ozkan, H., Atlihan, F., Genel, F., et al. 2005. IgA and/or subclass deficiency in children with chronic pulmonary damage. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 15:69-74.
40. Aralanandam, B.P., Reader, R.H., Nedrud, J.G., et al. 2001. Immunodeficiency leads to inadequate Th cell priming and increased susceptibility to influenza virus infection. *J. Immunol.* 166:226-231.
41. Alper, C.A., Marcus-Bagley, D., Awdeh, Z., et al. 2000. Prospective analysis suggests susceptibility genes for deficiencies of IgA and several other immunoglobulins on the (HLA-B8, SC01, DR3) conserved extended haplotype. *Tissue Antigens* 56:207-216.
42. De la Concha, E.G., Fernández-Arquero, M., Vigil, P., et al. 2000. Tumor necrosis factor genomic polymorphism in Spanish IgA deficiency patients. *Tissue Antigens* 55:359-363.
43. Hammarstrom, L., Grubb, R., Smith, C.I. 1985. Gm allotypes in IgA deficiency. *J. Immunogenet.* 12:125-130.
44. Norhage, G.E., Engström, P.E., Hammarstrom, L., et al. 1989. Immunoglobulin levels in saliva in individuals with selective IgA deficiency: Compensatory IgM secretion and its correlation with HLA and susceptibility to infections. *J. Clin. Immunol.* 9:279-286.
45. Pineda, A.A., Taswell, H.F. 1975. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. *Transfusion* 15:10-15.
46. Arkwright, P.D., Abinum, M., Cant, A.J. 2002. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood* 99:2694-2702.
47. Goldmuntz, E., Emanuel, B.S. 1997. Genetic disorders of cardiac morphogenesis. The DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Circ. Res.* 80:437-443.
48. Driscoll, D.A. 2001. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet. Med.* 3:14-18.
49. Markert, M.L., Alexieff, M.J., Li, J., et al. 2004. Postnatal thymus transplantation with immunosuppression as treatment for DiGeorge syndrome. *Blood* 104:2574-2581.
50. Brabeck, K.K., Sobin, C. 2006. Social skills and executive function deficits in children with the 22q11deletion syndrome. *Appl. Neuropsychol.* 13:258-268.
51. Kirkpatrick, C.H. 1994. Chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 31:14-17.
52. Kirkpatrick, C.H. 2001. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20:1997-2006.
53. Fisher, A. 2000. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin. Exp. Immunol.* 122:143-149.
54. Bonilla, F.A., Geha, R.S. 2006. Update on primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 117:S435-442.
55. Rosen, F.S., Cooper, M.D., Wedgwood, R. J. 1995. The primary immunodeficiencies. *N. Engl. J. Med.* 333:431-440.
56. Puck, J.M., Conley, M.E., Bailey, L.C. 1993. Refinement of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCIDX1) to polymorphic markers in Xq13. *Am. J. Hum. Genet.* 53:176-184.
57. Russel, S.M., Tayebi, N., Nakajima, H., et al. 1995. Mutation of Jak3 in patients with SCID: essential role of Jak3 in lymphoid development. *Science* 270:797-800.
58. Russell, S.M., Johnston, J.A., Noguchi, M., et al. 1994. Interaction of IL2-R β and γ c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID. *Science* 266:1042-1045.
59. Goldman, A.S., Palkowetz, K.H., Rudloff, H.E., et al. 2001. Genesis of progressive T-cell deficiency owing to a single missense mutation of the common γ chain gene. *Scand. J. Immunol.* 54:582-591.
60. Buckley, R.H. 2004. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu. Rev. Immunol.* 22:625-655.
61. Candotti, F., Oakes, S.A., Johnston, J.A., et al. 1996. In vitro correction of JAK3-deficient severe combined immunodeficiency by retroviral-mediated gene transduction. *J. Exp. Med.* 183:2687-2692.
62. Macchi, P., Villa, A., Giliani, S., et al. 1995. Mutations of JAK-3 gene in patients with autosomal SCID. *Nature* 377:65-68.
63. Russel, S.M., Tayebi, N., Nakajima, H., et al. 1995. Mutation of JAK-3 in lymphoid development. *Science* 270:797-800.
64. Cavazanna-Calvo, M., Hacein-Bey, S., De Saint Basile, G. et al. 2000. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-XI disease. *Science* 288:669-672.
65. Puel, A., Ziegler, S.F., Buckley, R.H., et al. 1998. Defective IL-7R expression in T-B⁺NK⁺ severe combined immunodeficiency. *Nat. Genetics* 20:394-397.
66. Kovanen, P.E., Leonard, W.J. 2004. Cytokines and immunodeficiency diseases; critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunol. Rev.* 202:67-83.
67. Hershfield, M.S. 1998. Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis and therapy. *Semin. Hematol.* 35:291-298.
68. Fischer, A., de Saint Basile, G., Disanto, J.P. et al. 1997. Gene therapy of primary immunodeficiencies. *Adv. Nephrol.* 26:107-120.
69. Gille, E.R., Ammann, A.J., Wara, D.W., et al. 1975. Nucleosido-phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. *Lancet* 1:1010-1013.
70. Simmonds, H.A., Fairbanks, L.D., Morris, G.S., et al. 1987. Central nervous system dysfunction and erythrocyte guanosine triphosphate depletion in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Arch. Dis. Child.* 62:385-391.
71. Schwarz, K., Gauss, G. H., Ludwig, L., et al. 1996. RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science* 274:97-99.
72. Wozniakowska-Gesicka, T., Wisniewska-Ligier, M.,

- Borowska-Rybus, B. 2002. Neonatal erythrodermia-early manifestations of Omenn syndrome. *Med. Wieku Rozwoj.* 6:23-26.
73. Santagata, S., Villa, A., Sobacchi, C., et al. 2000. The genetic and biochemical basis of Omenn syndrome. *Immunol. Rev.* 178:64-74.
74. Wada, T., Takei, K., Kudo, M., et al. 2000. Characterization of immune function and analysis of RAG gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 119:148-155.
75. Moshous, D., Callebaut, I., de Chasseval, R., et al. 2001. Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immunodeficiency. *Cell* 105:177-186.
76. Chappel, H., Geha, R., Rosen, F., for the IUSD PID CLASSIFICATION COMMITTEE (2003). 2003. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin. Exp. Immunol.* 132:9-15.
77. Dudasova, Z., Chovanec, M. 2003. Artemis, a novel guardian of the genome. *Neoplasma* 50:311-318.
78. Qasim, W., Gaspar, B., Thrasher, A.J. 2004. Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Exp. Rev. Mol. Med.* 6:1-15.
79. Benoist, C., Mathis, D. 1990. Regulation of major histocompatibility complex class-II genes: x, y and other letters of the alphabet. *Annu. Rev. Immunol.* 8:861-715.
80. Kung, C., Pincel, J.T., Heikiheimo, M., et al. 2000. Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease. *Nat. Med.* 6:343-345.
81. van Leeuwen, J.E.M., Samelson, L.E. 1999. T cell antigen-receptor signal transduction. *Curr. Opin. Immunol.* 11:242-248.
82. Elder, M.E. 1998. ZAP-70 and defects of T-cell receptor signaling. *Semin. Hematol.* 35:310-320.
83. International Union of Immunological Societies. 1999. Primary immunodeficiency diseases; report of the IUIS Scientific Committee. *Clin. Exp. Immunol.* 118 (Suppl. 1):1-28.
84. Elder, M.E., Skoda-Smith, S., Kadlecsek, T., et al. 2001. Distinct T cell development consequences in humans and mice expressing identical mutations in the DLAARN motif of ZAP-70. *J. Immunol.* 166:656-661.
85. Touraine, J.L., Marseglia, G.L., Betuel, H., et al. 1992. The bare lymphocyte syndrome. *Bone Marrow Transp.* 9:54-56.
86. Waldburger, J.-M., Masternak, K., Muhlethaler-Mottet, A., et al. 2000. Lessons from the bare lymphocyte syndrome: molecular mechanisms regulating MHC class II expression. *Immunol. Rev.* 178:148-165.
87. de la Salle, H., Hanau, D., Fricker, D., et al. 1994. Homozygous human TAP peptide transporter mutation in HLA class I deficiency. *Science* 265:237-241.
88. de la Salle, H., Zimmer, J., Fricker, D., et al. 1999. HLA class I deficiencies due to mutations in subunit 1 of the peptide transporter TAP1. *J. Clin. Invest.* 103:9-13.
89. Yabe, T., Kawamura, S., Sato, M., et al. 2002. A subject with a novel type I bare lymphocyte syndrome has tapasin deficiency due to a deletion of 4 exons by Alu-mediated recombination. *Blood* 100:1496-1498.
90. Mach, B., Steimle, V., Martínez-Soria, E., Reith, W. 1996. Regulation of MHC class II genes: lessons from a disease. *Annu. Rev. Immunol.* 14:301-331.
91. Villard, J., Masternak, K., Lisowska-Grospierre, B., et al. 2001. MHC class II deficiency: a disease of gene regulation. *Medicine (Baltimore)* 80:405-418.
92. DeSandro, A.M., Nagarajan, U.M., Boss, J.M. 2000. Associations and interactions between bare lymphocyte syndrome factors. *Mol. Cell Biol.* 20:6587-6599.
93. Klein, C., Lisowska-Grospierre, B., LeDeist, F., et al. 1993. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunological features, and outcome. *J. Pediatr.* 123:921-928.
94. Sabatier, C., Jiménez, C., Calin-Laurens, V., et al. 1996. Type III bare lymphocyte syndrome: lack of HLA class II gene expression and reduction in HLA class I gene expression. *C.R. Acad. Sci. III.* 319:789-798.
95. Ersoy, F., Sanal, O., Tezcan, I., et al. 1995. Bare lymphocyte syndrome with lack of HLA class I and II antigens. Presentation of two cases. *Turk. J. Pediatr.* 37:141-146.
96. Dupuis-Girod, S., Medioni, J., Haddad, E., et al. 2003. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 111:622-627.
97. Remold-O'Donnell, E., Rosen, F.S., Kenney, D.M. 1996. Defects in Wiskott-Aldrich syndrome blood cells. *Blood* 87:2621-2631.
98. Nathan, D.F. 1980. Splenectomy in the Wiskott-Aldrich syndrome (Editorial). *N. Engl. J. Med.* 302:916-917.
99. Parkman, R., Rapoport, J., Geha, R., et al. 1978. Complete correction of the Wiskott-Aldrich syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 298:921-927.
100. Ochs, H.D., Thrasher, A.J. 2006. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 117:725-738.
101. Telatar, M., Teraoka, S., Wang, Z., et al. 1998. Ataxia-telangiectasia identification and detection of founder effect mutations in the ATM gene in ethnic populations. *Am. J. Hum. Genet.* 62:86-97.
102. Reichenbach, J., Schubert, R., Feinberg, J., et al. 2006. Impaired interferon- γ production in response to live bacteria and Toll-like receptor agonists in patients with ataxia-telangiectasia. *Clin. Exp. Immunol.* 146:381-389.
103. Duna, H.G., Meuwissen, H., Livingstone, C.S., Puma, K.K. 1964. Ataxia-telangiectasia. *Canad. Med. Ass. J.* 91:1106-1118.
104. Brown, E. 1997. Neutrophil adhesion and the therapy of inflammation. *Semin. Hematol.* 34:319-326.
105. Kuijpers, T.W., van Lier, R.A.W., Hamann, D., et al. 1997. Leukocyte adhesion deficiency type I (LAD-I)/variant. *J. Clin. Invest.* 100:1725-1733.
106. Wild, M.K., Lühn, K., Marquardt, T., Vestweber, D. 2002. Leukocyte adhesion deficiency II: Therapy and genetic defect. *Cells Tissues Organs* 172:161-173.
107. Phillips, M.L., Schwartz, B.R., Etzioni, A., et al., 1995. Neutrophil adhesion in leukocyte adhesion deficiency syndrome type 2. *J. Clin. Invest.* 96:2898-2906.
108. Williams, D.A., Tao, W., Yang, F., et al. 2000. Dominant-negative mutation of the hematopoietic-specific Rho GTPase, Rac2, is associated with a human phagocyte immunodeficiency. *Blood* 96:1646-1654.
109. Etzioni, A., Frydman, M., Pollack, S., et al. 1992. Brief

- report: recurrent severe infections caused by a novel leukocyte adhesion deficiency. *N. Engl. J. Med.* 327:1789.
110. Kinashi, T., Aker, M., Sokolovsky-Eisenberg, M., et al. 2004. LAD-III, a leukocyte adhesion deficiency syndrome associated with defective Rap 1 activation and impaired stabilization of integrin bonds. *Blood* 102:1033-1036.
 111. Bauer, T.R., Hickstein, D.D. 2000. Gene therapy for leukocyte adhesion deficiency. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2:383-388.
 112. Wild, M.K., Luhn, K., Marquart, T., Vestweber, D. 2002. Leukocyte adhesion deficiency II. Therapy and genetic defect. *Cells Tissues Organs* 172:161-173.
 113. Fischer, A., Landais, P., Friedrich, W., et al. 1994. Bone marrow transplantation (BMT) in Europe for primary immunodeficiencies other than severe combined immunodeficiency: a report from the European Group for BMT and the European Group for Immunodeficiency. *Blood* 83:1149-1154.
 114. Baehner, R.I.M.L.K. 1968. Deficiency of reduced nicotinamide-adenine dinucleotide oxidase in chronic granuloma disease. *Science* 162:1277-1279.
 115. Rae, J., Newburger, P. E., Dinanuer, M.C., et al. 1998. X-linked chronic granulomatous disease: mutations in the CYBB gene encoding the gp91-phox component of respiratory-burst oxidase. *Am. J. Hum. Genet.* 62:1320-1331.
 116. Liese, J.G., Jendrossek, J.A., Petropoulou, T., et al. 1996. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 347:220-223.
 117. Gallin, J.I., Malech, H.L. 1990. Update on chronic granulomatous diseases of childhood: immunotherapy and potential gene therapy. *JAMA* 263:1533-1537.
 118. Chapel, H., Haeney, M., Misbah, S., Snowden, N. 2006. *Essentials of Clinical Immunology*, 5a ed. Blackwell, Oxford. 66-68.
 119. Perou, C.M., Moore, K.J., Nagle, D.L., et al. 1996. Identification of the murine beige gene by YAC complementation and positional cloning. *Nat. Genet.* 13:303-308.
 120. Tardieu, M., Lacroix, C., Neven, B. et al. 2005. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 106:40-42.
 121. Spritz, R.A. 1999. Chediak-Higashi syndrome. En, *Primary Immunodeficiency Disorder: A Molecular and Genetic Approach*. H.D, Ochs, C.I.E. Smith, J.M. Puck, eds. Oxford University Press, New York. 389-396.
 122. Sjöholm, A.G., Jonsson, G., Braconier, J.H. et al., 2006. Complement deficiency and disease: an update. *Mol. Immunol.* 43:78-85.
 123. Parker, C.J. 1996. Molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Stem Cells* 14:396-411.
 124. Abel, G., Agnello, V. 2004. Complement deficiencies: a 2004 update. En, *The Complement System: Novel Roles in Health and Disease*. J. Szebeni, ed. Springer US. 201-228.
 125. Zípfel, P.F., Heinen, S., Józsi, M., Skerka, C. 2006. Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Mol. Immunol.* 43:97-106.
 126. Zhang, Y., Suankratay, C., Zhang, X.-H., et al. 1999. Calcium-dependent haemolysis via the lectin pathway of complement activation in the guinea-pig and other species. *Immunology* 97:686-692.
 127. Ten, R.M., Carmona, E.M., Babovic-Vuksanovic, D., et al. 1999. Mannose-binding lectin deficiency associated with neutrophil chemotactic unresponsiveness to C5a. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104:419-424.
 128. Wen, L., Atkinson, J.P., Giclas, P.C. 2004. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113:585-593.
 129. Fevang, B., Mohines, T. E., Høla, A.M., et al. 2005. Common variable immunodeficiency and the complement system, low mannose-binding lectin levels are associated with bronchiectasis. *Clin. Exp. Immunol.* 142:576-584.
 130. Hawlisch, H., Kohl, J. 2006. Complement and Toll-like receptors: key regulators of adaptive immune responses. *Mol. Immunol.* 43:13-21.
 131. Akira, S., Takeda, K., Kaisho, T. 2001. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol.* 2:675-680.
 132. Takeda, K., Kaisho, T., Asiera, S. 2003. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 21:335-376.
 133. Cheng-Lung, K., Yang, K., Bustamante, J., et al. 2005. Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: immunological implications. *Immunol. Rev.* 203:10-20.