



**Mi Universidad**

**ensayo**

*Luis Angel Vasquez Rueda*

*Inmunodeficiencia de "ADA"*

*primer parcial*

*Biología molecular en la clínica*

*Dr. Carlos Omar Pineda Gutierrez*

*Licenciatura En Medicina Humana*

*8vo Semestre Grupo "C"*

*Comitan De Domínguez, Chiapas, 7 de marzo del 2025*

# INDICE DE CONTENIDO

## DEFICIENCIA DE “ADA”

### RESUMEN

La ADA es una enzima de gran importancia en la vía de recuperación de las purinas. La ADA está presente en todos los tejidos humanos y los niveles y la actividad más elevados se concentran en el sistema linfóide. La ADA tiene la misión de descomponer la desaminación irreversible de la adenosina y la 2'desoxiadenosina en inosina y 2'desoxiinosina, respectivamente

En la ADA-SCID, la ausencia o el deterioro de la función de la ADA provoca la acumulación de los metabolitos tóxicos adenosina (Ado), 2'desoxiadenosina (dAdo) y desoxiadenosina trifosfato (dATP)

El incremento del nivel de dAdo y dATP bloquea la síntesis y reparación normal del ADN y el aumento del nivel de Ado provoca la interrupción de la respuesta inmunitaria en numerosos tejidos corporales. Siendo los tejidos linfáticos los que tienen el nivel más alto de la enzima ADA, la ADA-SCID está asociada con un desarrollo y una función linfática anormal, que resulta esencial para que su cuerpo combata las infecciones

La ADA-SCID también está relacionada con efectos no relacionados con el sistema inmunitario, como anomalías en el esqueleto, alteraciones del neurodesarrollo, lesiones pulmonares, daños en los órganos, anomalías en la médula ósea, tumores cutáneos poco frecuentes y enfermedades hepáticas y renales

## CONTENIDO

La inmunodeficiencia combinada grave, también llamada "enfermedad del niño burbuja", es un trastorno genético poco frecuente en el que el desarrollo de las células B y T funcionales se ve alterado debido a varias mutaciones genéticas que dan lugar a una función inmunitaria reducida o ausente. Es la forma más grave de inmunodeficiencia primaria y se caracteriza por la alteración de las respuestas inmunes humoral y celular. Múltiples mutaciones pueden dar lugar a tipos heterogéneos de inmunodeficiencia combinada grave. Los pacientes presentan infecciones graves y recurrentes en los primeros meses de vida. El tratamiento incluye inmunoglobulinas intravenosas y trasplante de médula ósea. Si no se trata, la inmunodeficiencia combinada grave suele ser mortal en el 1er año de vida.

### Epidemiología

- Prevalencia: < 1 de cada 100 000 nacidos vivos
- Las tasas de prevalencia más elevadas se encuentran en zonas y culturas en las que el apareamiento consanguíneo es habitual.
- Incidencia de 1 entre 2 500 entre los niños navajos y apaches

### Etiología

Se conoce que al menos 12 genes de estar mutados causan inmunodeficiencia combinada grave, incluyendo los que codifican para lo siguiente:

La cadena y común compartida por los receptores de las citocinas:

- IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15
- IL-7 es la citoquina más importante porque estimula la supervivencia y la expansión de los precursores inmaduros de células B y T.
- Adenosina deaminasa (ADA)
- Purina nucleósido fosforilasa
- Adenilato quinasa mitocondrial 2
- Janus quinasa-3 (JAK3)
- Genes RAG-1 y RAG-2

El patrón de herencia depende del tipo de mutación genética:

- Aproximadamente el 50% de los casos siguen un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X y están asociados a mutaciones de la cadena  $\gamma$  común.
- Aproximadamente el 40%–50% de los casos siguen un patrón de herencia autosómico recesivo y a menudo (50%) se asocian con mutaciones de ADA.

### **Fisiopatología**

- El gen afectado determinará qué tipo de célula está ausente o es deficiente, siendo las células T, B y NK las más comúnmente afectadas.
- Todos los tipos de inmunodeficiencia combinada grave se clasifican por un nivel bajo o ausente de células T.
- Los receptores que contienen la cadena  $\gamma$  común se localizan en la superficie de las células inmaduras de la médula ósea, que:
  - Ayudan a la formación de linfocitos
  - Regulan el crecimiento y la maduración de varios subtipos de células T, células B y células asesinas naturales
  - Regulan todo el sistema inmune.
  - Las mutaciones que afectan a estos receptores dan lugar a órganos linfoides atróficos o hipoplásicos y a linfopenia.
  - Así, los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave tienen una extrema susceptibilidad a infecciones durante la infancia.
- Tabla: Posibles fenotipos de inmunodeficiencia combinada grave

FENOTIPO	DEFECTO GENETICO
T-B+NK-	$\gamma$ C, JAK3
T-B-NK+	RAG-1, RAG-2, Artemis, ADN ligasa IV, Cernunnos, ADN PKcs
T-B+NK+	IL-7R $\alpha$ , CD3 $\delta$ , CD3 $\zeta$ , Coronin-1A, ZAP-70, CD45
T-B-NK-	ADA, AK2

### Presentación Clínica

La enfermedad suele presentarse en la primera infancia (2–6 meses). Se observan infecciones oportunistas graves y recurrentes en los individuos afectados.

- Diarrea crónica
- Dermatitis
- Retraso en el desarrollo debido a infecciones recurrentes y desnutrición
- Infecciones víricas (e.g., citomegalovirus [CMV] rotavirus, varicela)
- Meningitis
- Candidiasis
- Infección por el complejo Mycobacterium avium
- Neumonía por Pneumocystis (presentación común en pacientes sin células T)
- Los ganglios linfáticos, el timo y las amígdalas suelen ser hipoplásicos o estar ausentes en estos pacientes.
- Retraso en el crecimiento debido a infecciones recurrentes y malnutrición

SINDROME	DEFECTO
<b>Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X</b>	Mutaciones en el gen que codifica la cadena $\gamma$ común, una proteína que comparten los receptores de las interleucinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21
<b>Deficiencia de adenosina deaminasa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causada por una enzima defectuosa, ADA, necesaria para la descomposición de las purinas</li> <li>• Conduce a una acumulación de dATP, que inhibe la actividad de la ribonucleótido reductasa (enzima que genera desoxirribonucleótidos)</li> </ul>
<b>Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP)</b>	Trastorno autosómico recesivo que implica mutaciones del gen PNP
<b>Disgenesia reticular</b>	Incapacidad de los precursores de granulocitos para formar gránulos, secundaria a un mal funcionamiento de la adenilato quinasa 2 mitocondrial
<b>Síndrome de Omenn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causado por una pérdida parcial de la función del gen RAG</li> <li>• Conduce a la pérdida o a la recombinación defectuosa de genes en los receptores de células T y B, lo que da lugar a una alteración del reconocimiento de patógenos</li> </ul>
<b>Síndrome de los linfocitos desnudos</b>	Enfermedad autosómica recesiva en la que las moléculas del CMH son afectadas. Este tipo destaca por tener niveles normales de células B y T; su funcionalidad está alterada, no su desarrollo.
<b>JAK3</b>	Enfermedad autosómica recesiva en la que las moléculas del CMH son afectadas. Este tipo destaca por tener niveles normales de células B y T; su funcionalidad está alterada, no su desarrollo.

## Diagnóstico

El diagnóstico precoz es posible mediante la evaluación neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave:

- Aunque el tamizaje no está disponible ni se utiliza a nivel mundial, todos los recién nacidos en Estados Unidos son examinados para detectar la inmunodeficiencia combinada grave.
- Sin la evaluación neonatal, el diagnóstico es difícil y empeora el pronóstico.
- La prueba neonatal para la inmunodeficiencia combinada grave mide los círculos de escisión del receptor de células T, un subproducto del desarrollo de las células T. La falta de los círculos de escisión del receptor de células T confirma la inmunodeficiencia combinada grave.

## Síntomas que hacen sospechar o apoyan el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave:

- Antecedentes familiares de muertes infantiles
- Presencia de tos crónica
- Presencia de pulmones hiperinflados
- Infecciones recurrentes y persistentes

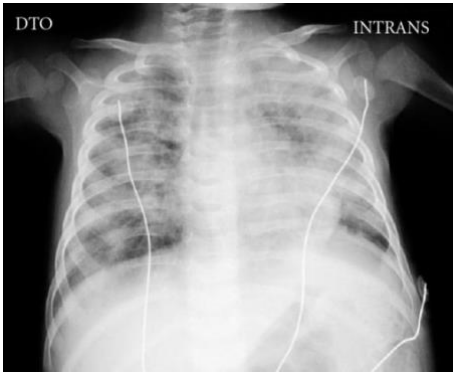
## Para confirmar el diagnóstico:

- Hemograma completo: niveles reducidos de células T y B o células asesinas naturales (o ambos)
- Citometría de flujo: Deficiencia de subpoblación de células T (diagnóstico definitivo)

## Pruebas auxiliares en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (si son necesarias):

- Radiografía de tórax: ausencia de timo
- Biopsia de ganglios linfáticos: ausencia de centros germinales





- Radiografía de tórax de un niño de 5 meses con inmunodeficiencia combinada grave complicada por la enfermedad diseminada del bacilo de Calmette-Guérin que muestra la ausencia de timo y áreas bilaterales de opacidades

### Tratamiento y Pronóstico

- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) antes de los 3 meses de edad:
  1. Evitar la exposición pública antes del trasplante.
  2. Idealmente, el mejor donante es un hermano con un tejido compatible.
- Infusión intravenosa de inmunoglobulinas:
  1. Reemplaza la inmunoglobulina que falta por la disfunción de las células B debido a la falta de células T
  2. Los resultados de la infusión intravenosa de inmunoglobulinas duran aproximadamente 3 semanas.
- Profilaxis de la neumonía por Pneumocystis con trimetoprim-sulfametoxazol a partir del mes de edad
- Aislamiento inverso
- Sustitución enzimática para la deficiencia de ADA

- Las terapias en investigación incluyen la terapia génica:
- La inmunodeficiencia combinada grave es la primera enfermedad en la que la terapia génica ha conseguido sustituir el gen mutado.
- Todavía se considera experimental o en investigación porque algunos de los pacientes que recibieron el tratamiento desarrollaron posteriormente leucemia

#### **Pronóstico:**

- Altamente mortal
- La muerte se produce por infecciones repetidas antes de los 2 años

#### **Diagnóstico Diferencial**

Las siguientes condiciones son diagnósticos diferenciales para la inmunodeficiencia combinada grave:

- Síndrome de DiGeorge: enfermedad causada por una microdelección en un lugar designado q11.2 del cromosoma 22, debido a un desarrollo defectuoso de las bolsas faríngeas 3ra y 4ta, lo que provoca una hipoplasia tímica y paratiroidea (lo que causa inmunodeficiencia de células T e hipocalcemia, respectivamente). Otras manifestaciones incluyen rasgos faciales característicos, defectos cardíacos congénitos, infecciones frecuentes y trastornos neuropsiquiátricos.
- Síndrome de CHARGE: trastorno genético poco frecuente en los niños que afecta a casi todos los sistemas corporales debido a una expresión genética alterada como resultado de mutaciones heredadas en los genes específicos. CHARGE (en inglés) significa Coloboma (coloboma), Heart defects (defectos cardíacos), Atresia choanae (atresia de coanas), Growth retardation (retraso del crecimiento), Genital abnormalities (anomalías genitales) y Ear abnormalities (anomalías del oído). El síndrome suele estar asociado a una hipoplasia o aplasia del timo, lo que conlleva a una inmunodeficiencia.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich: un trastorno mixto ligado al cromosoma X de deficiencia de células B y T. El síndrome de Wiskott-Aldrich es causado por una mutación del gen WAS que provoca una alteración del citoesqueleto de actina, de la fagocitosis y de la quimiotaxis, una alteración del desarrollo de las plaquetas y, en general, una pérdida de respuestas humorales y celulares. El síndrome se presenta como eczema, trastornos hemorrágicos, infecciones oportunistas recurrentes y autoinmunidad.

- Infección por VIH y SIDA: causada por un virus ARN monocatenario de la familia Retroviridae; se transmite a través del intercambio de fluidos corporales como el semen y la sangre. La presentación está marcada por un deterioro del sistema inmunitario, que comienza con síntomas constitucionales como la linfadenopatía, y avanza hacia las enfermedades defensoras del SIDA, como las infecciones oportunistas.
- Inmunodeficiencia común variable: tipo de inmunodeficiencia primaria caracterizada por la reducción de los niveles séricos de inmunoglobulinas G, A y M. Se desconocen las causas subyacentes. Los pacientes con esta enfermedad son propensos a las infecciones en el tracto gastrointestinal y en las vías respiratorias superiores e inferiores y tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes, granulomatosas y neoplásicas.

#### REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:

- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (2019). <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/severe-combined-immunodeficiency-scid>
- American Academy of Allergy, Asthma, & Immunology. (2024). \*Severe combined immunodeficiency (SCID)\*. <https://www.aaaai.org/conditions-treatments/primary-immunodeficiency-disease/severe-combined-immunodeficiency>
- Boyer, D. E., & Puck, J. M. (2023). The Importance of Newborn Screening for SCID: Implications for Early Diagnosis and Management. *Pediatrics*, 151(5), e2022059871.