

Inmunodeficiencia combinada severa por déficit de la enzima adenosin-desaminasa

C. Fernández-Mejía

Department of Immunology,
Children's Hospital,
Washington University,
St. Louis, EE.UU.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de Giblett¹ en 1972 de una inmunodeficiencia ligada a la carencia de la enzima adenosin-desaminasa (ADA), ha puesto de manifiesto la importancia de los nucleósidos púricos en la proliferación y desarrollo celular de los leucocitos. Por otro lado, la existencia de otra anomalía del sistema inmunológico ligada a la deficiencia de la enzima purín-nucleósido-fosforilasa (PNP)², y los defectos encontrados en el funcionamiento de los linfocitos B en pacientes con síndrome de Lesh-Nyhan³, enfermedad en la cual existe deficiencia de la enzima hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa (HGPRT), confirman la importancia que tienen las purinas en el desarrollo del sistema inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El déficit inmunitario por deficiencia de ADA forma parte del grupo de enfermedades clasificadas como inmunodeficiencias combinadas severas (SCID), las cuales se caracterizan por alteraciones tanto en la producción de anticuerpos como en la proliferación de linfocitos⁴.

Los pacientes con deficiencia de ADA presentan infecciones recurrentes producidas por hongos, protozoarios, virus o bacterias, que aparecen desde las primeras semanas de edad. Los ganglios linfáticos periféricos no son aparentes y en la radiografía de tórax no aparece la sombra del timo. Los enfermos presentan linfopenia e hipogammaglobulinemia, reflejo de la alteración existente en el desarrollo de los linfocitos T y B⁵.

Si bien algunos pacientes poseen linfocitos B con una discreta actividad y concentraciones de inmunoglobulinas cercanas a las normales, esta actividad tiende a involucionar rápidamente⁶.

La enfermedad se hereda de manera autosómica recesiva⁷. Algunos pacientes con deficiencia de ADA presentan anomalías en el desarrollo de los huesos⁷. Es difícil determinar si las alteraciones neurológicas

o renales que se han referido son o no secundarias a las infecciones presentadas por los pacientes⁸.

La deficiencia de la enzima se detecta fácilmente midiendo su actividad en hemolisados, hallándose que la mayoría de los pacientes presentan menos del 1,5 % de la actividad enzimática presente en hemolisados de individuos sanos⁵. Es posible, asimismo, establecer un diagnóstico prenatal por amniocentesis⁹. La actividad de la enzima S-adenosil-homocistein-hidrolasa se encuentra alterada^{10, 11}.

La concentración de los nucleósidos de adenina en plasma y orina se encuentran elevados, estando especialmente aumentada la excreción urinaria de desoxiadenosina¹².

El análisis de los metabolitos púricos, en las células sanguíneas de los pacientes deficientes en ADA, muestra un incremento de 500 veces la concentración normal de nucleótidos de desoxiadenosina^{12, 13}. En contraste, los nucleótidos de adenosina se encuentran disminuidos¹⁴. La explicación de esta diferencia en la producción de nucleótidos requiere el estudio detallado del metabolismo púrico, que a continuación analizaremos.

PAPEL DE LA ADENOSÍN-DESAMINASA EN EL METABOLISMO PÚRICO

La figura 1 muestra un esquema del metabolismo púrico humano en condiciones normales.

La ADA cataliza la desaminación hidrolítica de la adenosina y la desoxiadenosina en inosina y desoxiinosina, respectivamente. La afinidad de la enzima por la desoxiadenosina (7 μ M) es mayor que su afinidad por la adenosina (24-54 μ M)¹⁵. En ausencia de la ADA, los caminos de transformación del desoxirribonucleósido son más limitados que las posibilidades de transformación que presenta la adenosina, razón por la cual en esta enfermedad se observa una acumulación considerablemente mayor de la desoxiadenosina en plasma y en orina que la de su análogo ribosilado.

La acumulación de desoxiadenosina favorece el incremento anor-

normales, la SAHH cataliza la hidrólisis del compuesto S-adenosilhomocisteína, un poderoso inhibidor de las reacciones de metilación dependientes de la S-adenosil-metionina (S-Ado-Met)²⁴; entre estas metilaciones se encuentran las requeridas para la funcionalidad del DNA y RNA²⁵.

Se ha demostrado experimentalmente la inhibición de las reacciones de metilación y la disminución de la metilcitosina en el DNA de células analizadas cuando la ADA es bloqueada con inhibidores específicos²⁵. A pesar de que un gran número de experimentos apoyan esta hipótesis^{10, 11, 26, 27}, no es posible determinar en qué medida la inhibición de las reacciones de metilación son las responsables de la inmunodeficiencia que presentan los pacientes deficientes en ADA.

Incremento del AMP cíclico (AMPc) mediado por la adenosina

Está bien establecido que diversos agentes que elevan las concentraciones intracelulares del AMPc poseen efecto inmunosupresor^{28, 29}. La adenosina produce un aumento del AMPc cuando se une a sus receptores (A₂) localizados en la membrana externa de los leucocitos^{30, 31}. Si bien en un paciente deficiente en ADA, la concentración de AMPc se encontró aumentada dos veces con respecto a los individuos normales³², esta concentración no es suficiente para producir inhibición de la proliferación celular. Además, en estudios experimentales con células mutantes que han perdido la capacidad de aumentar el AMPc, la adenosina continuó inhibiendo la proliferación celular³³, lo que sugiere que el incremento de AMPc no es el único factor responsable de la toxicidad de la adenosina.

Sin embargo, es posible que la adenosina, presente en el plasma de los pacientes deficientes de ADA, modifique a través de sus receptores otras funciones del sistema inmunológico. Se ha encontrado que la adenosina, a través de su acción extracelular, altera diversas funcio-

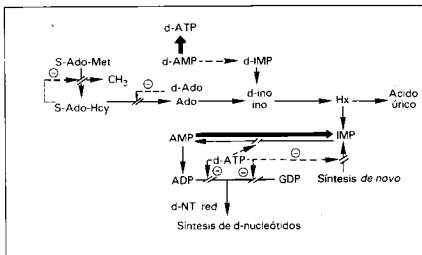


Fig. 2. Metabolismo de la adenosina y desoxiadenosina en ausencia de la enzima adenosin-desaminasa. (Véase el apartado de Abreviaturas al final del artículo.)

nes del sistema de defensa del organismo³⁴, entre ellas, inhibe la producción de superóxido en los neutrófilos y la síntesis del segundo componente (C₂) del sistema de complemento en los macrófagos^{35, 36}; modifica la liberación de histamina y betaheosaminidasa en las células cebadas y en basófilos^{37, 38}, e inhibe la citólisis mediada por los linfocitos T citotóxicos^{39, 40}. Si bien no existen estudios sobre estas funciones en los pacientes deficientes en ADA, es probable que, de encontrarse alteradas, contribuyan a exacerbar la lesión del sistema inmunológico de los pacientes.

TRATAMIENTO

El tratamiento en los pacientes deficientes de ADA es el trasplante de médula ósea de donantes histocompatibles. Sin embargo, las posibilidades de obtener un tejido histocompatible son limitadas. Diversos estudios reportan el éxito del tratamiento cuando los pacientes son mantenidos en ambientes protegidos. El número de linfocitos periféricos y la concentración de inmunoglobulinas aumentan, la concentración en orina de desoxiadenosina y el contenido intracelular de d-ATP disminuye, y la cantidad de nucleótidos ribonucleicos en las células sanguíneas aumenta^{41, 42}.

Otro tratamiento alternativo es la administración de la enzima por me-

dio de una transfusión de eritrocitos de individuos normales⁴³. La sangre del donador necesita ser irradiada con el fin de destruir los linfocitos y prevenir una acción de éstos en contra del paciente. La respuesta de esta terapéutica es variable, habiéndose reportado mejoría en unos casos y fracaso en otros^{44, 45}; se cree que esta variabilidad se debe a las diferencias en el estado del paciente en el momento de iniciar el tratamiento.

Recientemente se ha comunicado un nuevo tratamiento con éxito¹¹; la terapéutica consistió en administrar la enzima en forma modificada uniéndola químicamente al polietilenglicol, disminuyendo así su velocidad de degradación y su antigenicidad. La enzima modificada es rápidamente absorbida después de su inyección intramuscular. Las principales consecuencias bioquímicas derivadas de la deficiencia de ADA son revertidas, y la actividad de la SAHH se incrementa hasta alcanzar sus valores normales. No se encontraron reacciones de toxicidad e hipersensibilidad en los pacientes tratados. Este tratamiento implica menores riesgos que la transfusión de eritrocitos y parece una mejor alternativa en el tratamiento de la enfermedad.

Finalmente, gracias a la sorprendente evolución de la biología molecular, se encuentran ya en desarrollo estudios que permitirán el trata-

miento de estos pacientes por medio de la inserción del gen de la ADA en las propias células de la médula ósea^{45,46}. Esta terapéutica resulta idónea para la curación definitiva y representa uno de los logros más importantes de la bioquímica al servicio de la medicina moderna.

Abreviaturas

ADA: adenosín-desaminasa; Ado: adenosina; ADP: adenosín-difosfato; AK: adenosín-cinasa; AMP: adenosín-monofosfato; AMP-DA: adenosín-monofosfato-desaminasa; APRT: adenín-fosforibosil-transferasa; CH₃: grupo metilo activo; d-Ado: desoxiadenosina; d-AK: desoxiadenosín-cinasa; d-AMP: desoxiadenosín-monofosfato; d-ATP: desoxiadenosín-trifosfato; d-IMP: desoxinosín-monofosfato; d-ino: desoxinosina; d-NT red: ribonucleotidil-reductasa; GDP: guanosín-difosfato; HGPR: hipoxantín-guanín-fosforibosil-transferasa; Hx: hipoxantina; IMP: inosín-monofosfato; ino: inosina; PNP: purín-nucleótido-fosforilasa; S-Ado-Hcy: S-adenosil-homocisteína; S-Ado-Met: S-adenosil-metionina; SAHH: S-adenosil-homocisteín-hidrolasa; 5'NTc: 5'nucleotidasa citoplásmica; 5'NTm: 5'nucleotidasa membranar.

AGRADECIMIENTO

Gracias al Dr. Francisco Leyva-Cobián por sus valiosas sugerencias y comentarios a este trabajo.

Bibliografía

1. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972; 2:1.067-1.069.
2. Giblett ER, Ammann AJ, Wara DW, Sandman R, Diamond LK. Nucleoside phosphorylase deficiency in two patients with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. *Lancet* 1975; 1:1.010-1.013.
3. Allison AC, Hovi T, Watts RWE, Webster ADB. Immunological observations on patients with Lesh-Nyhan syndrome and on the role of the novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Lancet* 1975; 2:1.179-1.182.

4. Meuwissen HJ, Pollara B, Pickering RJ. Combined immunodeficiency associated with adenosine deaminase deficiency. *J Pediatr* 1975; 86:169-181.
5. Polmar SH. Lymphocyte enzyme deficiencies and the metabolic basis of immunodeficiency disease. *Clin Haematol* 1977; 6:423-437.
6. Ackeret C, Pluss HJ, Hirtzig WH. Hereditary severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Res* 1976; 10:67-70.
7. Wolfson JJ, Cross VF. The radiologic findings in 49 patients with combined immunodeficiency. En: Meuwissen HJ, Pickering RJ, Pollara B, Porter IH, eds. Combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency. Nueva York, Academic Press, 1975; 255-277.
8. Thompson LF, Seegmiller JE. Adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency disease. *Adv Enzymol* 1980; 51:167-210.
9. Hirschhorn R, Beratis N, Rosen FS, Parkman R, Stern RC, Polmar SH. Adenosine deaminase deficiency in a child diagnosed prenatally. *Lancet* 1975; 1:73-75.
10. Hershfield MS, Kredish NM, Ownby DR, Ownby H, Buckley R. *In vivo* inactivation of erythrocyte S-adenosyl-homocysteine hydrolase by 2'-deoxyadenosine in adenosine deaminase deficient patients. *J Clin Invest* 1979; 63:807-811.
11. Hershfield MS, Buckley RH, Greenberg ML et al. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *N Engl J Med* 1987; 316:589-596.
12. Cohen A, Hirschhorn R, Horowitz SD et al. Deoxyadenosine triphosphate as a potentially toxic metabolite in adenosine deaminase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:472-476.
13. Coleman MS, Donofrio J, Hutton JJ, Hahn L. Identification and quantitation of adenine deoxynucleotides in erythrocytes of a patient with adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency. *J Biol Chem* 1972; 253: 1.619-1.622.
14. Siaw MFE, Mitchell BS, Koller CA, Coleman MS, Hutton JJ. ATP depletion as a consequence of adenosine deaminase inhibition in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:6.157-6.161.
15. Agarwal RP, Sagar SM, Parks RE. Adenosine deaminase from human erythrocytes: purification and effect of adenosine analogs. *Biochem Pharmacol* 1975; 24:693-698.
16. Bagnara AS, Hershfield MS. Mechanism of deoxyadenosine-induced ca-

tabolism of adenine ribonucleotides in adenosine deaminase-inhibited human T lymphoblastoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:2.673-2.677.

17. Kredish NM, Hershfield MS. S-Adenosylhomocysteine toxicity in normal and adenosine-kinase-deficient lymphoblasts of human origin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:2.437-2.444.
18. Hershfield MS. Apparent suicide inactivation of human lymphoblast S-adenosyl homocysteine hydrolase by 2'-deoxyadenosine and adenine arabinoside. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:22-25.
19. Tsushima K. Properties of cytosol 5'Nucleotidase and its role in purine nucleotide metabolism. *Adv Enzyme Regul* 1986; 25:181-200.
20. Thelander L, Reichard P. Reduction of ribonucleotides. *Ann Rev Biochem* 1979; 48:133-158.
21. Carson DA, Wasson DB, Lakow E, Kamatani N. Possible metabolic basis for the different immunodeficient states associated with genetic deficiencies of adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:3.848-3.852.
22. Fernández-Mejía C, Debatiste M, Buttin G. Adenosine-resistant chinese hamster fibroblast variants with hyperactive adenosine-deaminase. *J Cell Physiol* 1984; 120:321-328.
23. Cowan MJ, Wara DW, Ammann AJ. Deoxycytidine therapy in two patients with adenosine deaminase deficiency and severe immunodeficiency disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 37:30-36.
24. Ueland PM. Pharmacological and biochemical aspects of S-adenosylhomocysteine and S-adenosylhomocysteine hydrolase. *Pharmacol Rev* 1982; 34:223-253.
25. Kredish NM, Martin DW. Role of S-adenosylhomocysteine in adenosine mediated toxicity in cultured mouse lymphoma cells. *Cell* 1977; 12:931-938.
26. Zimmerman TP, Wolberg G, Duncan GS. Inhibition of lymphocyte-mediated cytotoxicity by 3-deazaadenosine: evidence for a methylation reaction essential to cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:6.220-6.224.
27. Johnston JM, Kredish NM. Inhibition of methylation by adenosine in adenosine deaminase-inhibited, phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes. *J Immunol* 1979; 123:97-103.
28. Henney CS, Licheinstein LM. The role of cyclic AMP in the cytolytic activity of lymphocytes. *J Immunol* 1971; 107:610-612.
29. Bourne HR, Licheinstein LM, Melmon KL, Henney CS, Weinstein Y,

- Shearer GM. Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. *Science* 1974; 184:19-28.
30. Schwatz AL, Stern RC, Polmar SH. Demonstration of an adenosine receptor on human lymphocytes *in vitro* and its possible role in the adenosine deaminase deficient form of severe combined immunodeficiency disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1978; 9:499-505.
31. Marone G, Plaut M, Lichteinstein LM. Characterization of a specific adenosine receptor on human lymphocytes. *J Immunol* 1979; 121:2.154-2.159.
32. Schmalstieg FC, Nelson JA, Mills GC, Monahan TM, Golman AS, Goldblum RM. Increased purine nucleotides in adenosine deaminase patient. *J Pediatr* 1977; 91:48-51.
33. Ullman B, Cohen A, Martin DW. Characterization of a cell culture model for the study of adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase-deficient immunologic disease. *Cell* 1976; 9:205-211.
34. Polmar SH, Fernández-Mejía C, Birch RE. Adenosine receptors: immunological aspects. En: London C, Cooper D, Alan R, eds. *Receptor biochemistry and methodology series*. Nueva York, Liss Inc., (en prensa).
35. Lappin D, Whaley K. Control of monocyte C_2 production by cAMP. *Immunology* 1983; 49:625-632.
36. Lappin D, Whaley K. Adenosine A2 receptors on human monocytes modulate C_2 production. *Clin Exp Immunol* 1984; 57:454-460.
37. Hughes PJ, Holgate ST, Church MK. Adenosine inhibits and potentiates IgE dependent histamine release from human lung mast cells by an A_2 -purinoceptor mediated mechanism. *Biochem Pharmacol* 1984; 23:3.847-3.852.
38. Hughes PJ, Holgate ST, Roatli S, Church MK. The relationship between cyclic AMP changes and histamine release from basophil rich human leucocytes. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 2.557-2.563.
39. Wolberg G, Zimmermann TP, Duncan GS, Singer KH, Elion GB. Inhibition of lymphocyte-mediated cytotoxicity by adenosine analogs: biochemical studies concerning mechanisms of action. *Biochem Pharmacol* 1978; 27:1.487-1.495.
40. Wolberg G, Zimmermann TP, Hiemstra K, Winston M, Chu L. Adenosine inhibition of lymphocyte-mediated cytotoxicity: possible role of cyclic adenosine monophosphate. *Science* 1975; 187:957-959.
41. Parkman R, Gelfand EW, Rosen FS, Sanderson A, Hirschhorn R. Severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 1975; 292:714-719.
42. Hirschhorn R, Vawter GF, Kirkpatrick JA, Rosen FS. Adenosine deaminase deficiency: frequency and comparative pathology in autosomally recessive severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 14:107-120.
43. Polmar SH, Stern RC, Schwartz AL, Wetzler EM, Chase PA, Hirschhorn R. Enzyme replacement therapy of adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1976; 295:1.337-1.343.
44. Schmalstieg FC, Mills GC, Nelson JA, May LT, Goldman AS, Goldblum RM. Limited effect of erythrocyte and plasma infusions in adenosine deaminase deficiency. *J Pediatr* 1978; 93:597-603.
45. Belmont JW, Henkeltigges J, Wagersmith K, Chang SMW, Caskey CT. Towards gene-therapy for adenosine deaminase deficiency. *Ann Clin Res* 1986; 18:322-326.
46. McIvor RS, Johnson MJ, Miller AD et al. Human purine nucleoside phosphorylase and adenosine-deaminase-gene-transfer into cultured cells and murine hematopoietic stem-cells by using recombinant amphotropic retroviruses. *Mol Cell Biol* 1987; 7:838-846.