



Artículo de revisión

## Deficiencia de adhesión de leucocitos Leukocyte adhesion deficiency

Dra. Rosa Yazmín Cano Pedroza,\* Dra. Laura Berrón Pérez,† Dra. Sara Elva Espinosa-Padilla‡

\* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», R5 de inmunología y alergia.

† Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría. Doctora en Ciencias.

‡ Jefe de Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría. Laboratorio de Inmunodeficiencias, Doctora en Ciencias.

Ciudad de México.

**Citar como:** Cano PRY, Berrón PL, Espinosa-Padilla SE. Deficiencia de adhesión de leucocitos. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2022; 31 (1): 21-26. <https://dx.doi.org/10.35366/104882>

### RESUMEN

La deficiencia de adhesión de leucocitos (LAD, por sus siglas en inglés) es un defecto de las moléculas de adhesión celular que da lugar a síndromes clínicos. Durante la inflamación, los leucocitos desempeñan un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis del tejido mediante la eliminación de patógenos y la eliminación del tejido dañado. Los leucocitos migran al sitio de la inflamación arrastrándose sobre y a través de la pared de los vasos sanguíneos hacia el tejido. Las deficiencias en la adhesión de leucocitos (es decir, LAD-I, -II y LAD-I/ variante, esta última también conocida como LAD-III) son causadas por defectos en la adhesión de leucocitos a la pared de los vasos sanguíneos, debido a mutaciones en los genes, que codifica la integrina  $\beta 2$  (ITGB2), una proteína de transporte de GDP-fucosa (SLC35C1) y kindlin-3 (FERMT3), respectivamente.

**Palabras clave:** Deficiencia de adhesión de leucocitos (LAD), moléculas de adhesión, inmunodeficiencias primarias.

### ABSTRACT

*Leukocyte adhesion deficiency (LAD) is a defect in cell adhesion molecules that leads to clinical syndromes. During inflammation, leukocytes play a key role in maintaining tissue homeostasis by killing pathogens and removing damaged tissue. Leukocytes migrate to the site of inflammation by crawling over and through the wall of the blood vessels into the tissue. Leukocyte adhesion deficiencies (i.e., LAD-I, -II, and LAD-I/variant, the latter also known as LAD-III) are caused by defects in leukocyte adhesion to the blood vessel wall, due to mutations in genes, encoding  $\beta 2$  integrin (ITGB2), a GDP-fucose transport protein (SLC35C1) and kindlin-3 (FERMT3), respectively.*

**Keywords:** Leukocyte adhesion deficiency (LAD), adhesion molecules, primary immunodeficiencies.

### INTRODUCCIÓN

La movilización de leucocitos al sitio de inflamación es un evento crucial en la defensa del huésped contra patógenos. Este proceso es muy dinámico e implica varios pasos denominados cascada de adhesión. Las diversas fases de la cascada de adhesión están mediadas por varias familias de moléculas de adhesión.<sup>1</sup>

Los defectos en varias de estas moléculas dan como resultado inmunodeficiencias primarias reconocidas, denominadas, colectivamente, síndromes de deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD). Hasta ahora, se han descrito tres síndromes reconocidos, cada uno implica una fase distinta de la cascada de adhesión.<sup>2</sup>

El movimiento de leucocitos del torrente sanguíneo a los tejidos ocurre en cuatro pasos distintos. Primero, en

Recibido: 26/11/2021. Aceptado: 30/11/2021.

Correspondencia:

Sara Elva Espinosa Padilla

E-mail: [saraelvaespino@gmail.com](mailto:saraelvaespino@gmail.com)



condiciones de flujo, la adherencia floja a la pared del vaso hace que los leucocitos rueden sobre el endotelio, lo que ocurre principalmente en las vénulas postcapilares. Esta fase está mediada por las selectinas, que se expresan en el endotelio activado, y sus ligandos dichos, que se expresan constitutivamente en los leucocitos.<sup>3</sup> Este paso transitorio y reversible es un requisito previo para la siguiente etapa, la activación de los leucocitos. Durante la fase rodante, los leucocitos están en estrecho contacto con diversas quimiocinas y citocinas que transforman las integrinas inactivas en sus formas activas.<sup>4</sup> A esto le sigue una adhesión firme, que se produce mediante la unión de las integrinas activas a sus ligandos, las moléculas de adhesión intracelular (ICAM),<sup>5</sup> después de lo cual se produce la transmigración mediada por varios factores quimioattractivos que llevan a los leucocitos a sitios de inflamación.<sup>1</sup> Cada uno de estos pasos implica diferentes moléculas de adhesión y se pueden regular de forma diferente.<sup>6</sup>

**Tabla 1: Base genética de los síndromes de deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD).**

Tipo	Característica
I	La adhesión constante de los leucocitos a las superficies endoteliales es defectuosa por mutaciones en el gen CD18 que dan como resultado una integrina $\beta 2$ defectuosa o deficiente
II	Hay ausencia de sialil Lewis X de E-selectina
III	Existe un defecto en las integrinas $\beta 1$ , 2 y 3; esto altera la cascada de activación de la integrina; específicamente, una mutación en el gen kindlin-3 causa este tipo de LAD

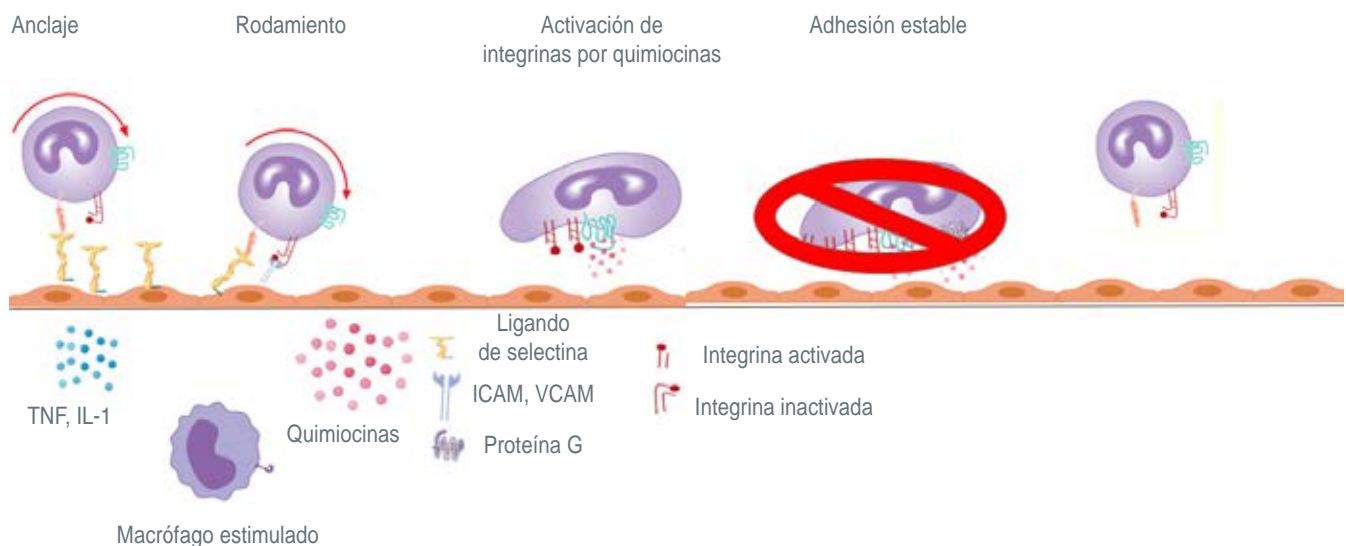
**Etiología.** La LAD-I se debe a mutaciones en la integrina  $\beta 2$ , esencial para una adhesión firme. La LAD-II es secundaria a la ausencia de los ligandos fucosilados de selectina que son necesarios para iniciar la fase de laminación. LAD-III se debe a mutaciones en kindlin-3, un componente crucial para toda la activación de integrinas (Tabla 1).<sup>1,7</sup>

LAD tiene un modo de herencia autosómico recesivo: se informaron siete mutaciones nuevas en el gen ITGB2, que codifica para la familia de integrinas  $\beta 2$ , incluidas tres variantes (Tyr382fsX9, Asn282fsX41 y Lys636fsX22), y tres cambios de sentido (Asp128Tyr, Gly716A y Ala239Thr).<sup>7,8</sup>

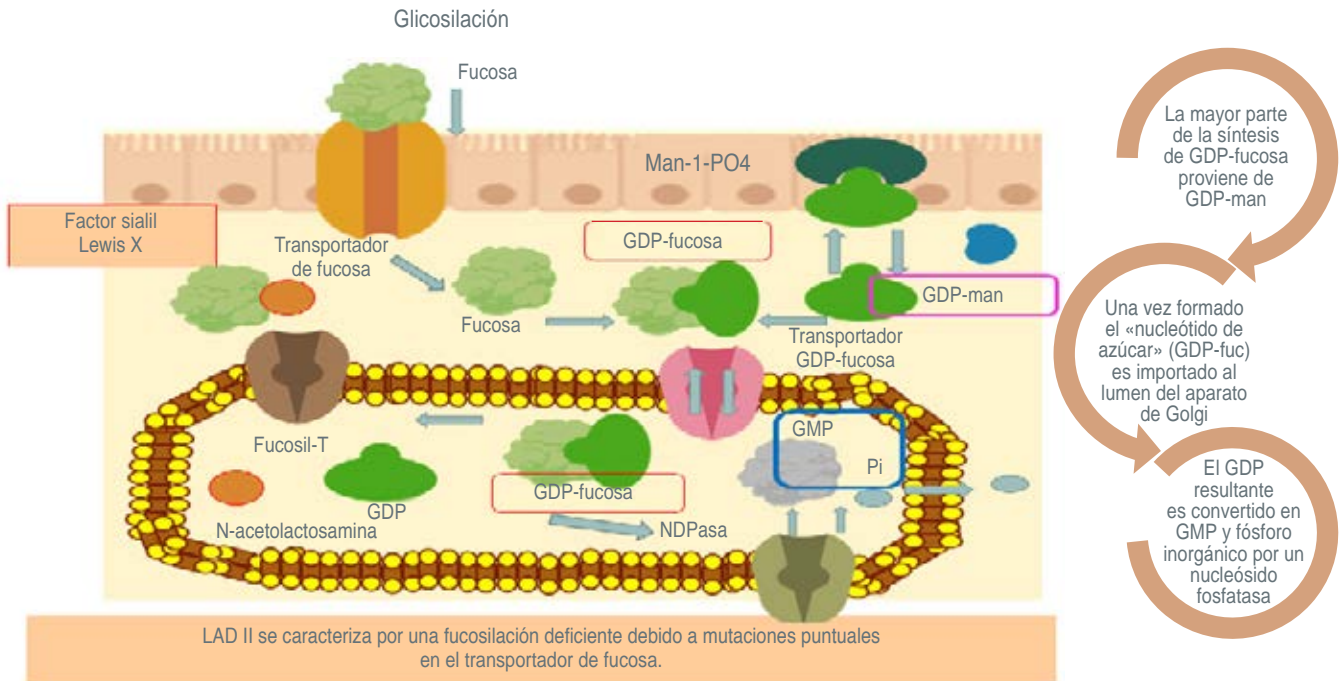
**Epidemiología.** La deficiencia de adhesión de leucocitos tipo 1 (LAD-I) es un trastorno poco común del sistema inmunológico; afecta a uno de cada un millón de personas anualmente y con frecuencia se presenta con infecciones bacterianas indolentes y recurrentes.<sup>9</sup>

La revisión de la literatura de los hallazgos clínicos de los pacientes con LAD-I reporta que las infecciones recurrentes (93.3%) y la mala cicatrización de heridas (86%) son los hallazgos clínicos más prevalentes. En todos los pacientes estaba presente un defecto en CD18 (la subunidad  $\beta$  de las integrinas).<sup>10</sup>

La mortalidad por deficiencia severa de adhesión de leucocitos-I se informó como 75% a la edad de dos años (en una evaluación retrospectiva multicéntrica inicial de 1988). Los pacientes con enfermedad moderada (2 a 30% de neutrófilos que expresan CD18) sobreviven la niñez con múltiples infecciones que afectan la piel y las superficies mucosas; la mortalidad documentada supera el 50% a la edad de 40 años.<sup>11</sup>



**Figura 1:** Patogénesis. La subunidad  $\beta 2$  se ve afectada con el defecto genético, lo que le confiere inestabilidad a la integrina. Se aprecia cómo los neutrófilos son capaces de rodar, pero no se unen firmemente al endotelio.



GDP-fuc: guanosin difosfato fucosa      GMP: guanosin monofosfato      Pi: fósforo inorgánico  
 GDP-man: guanosin difosfato manosa      Man 1PO4: manosa 1 fosfato      NDPasa: nucleósido fosfatasa

**Figura 2:** La variedad de la presentación clínica depende de la vía de glicosilación específicamente afectada, de tal forma que se les clasifica en tres grupos: en este caso en el tipo II. No hay migración celular a través del endotelio a los sitios de lesión, por la ausencia del ligando fucosilado de las selectinas. Además de la leucocitosis persistente se agregan retardo psicomotor y antígenos sanguíneos (sistema H/A/O, secretor y Lewis X) deficientemente fucosilados. Modificada de: Jiménez Martínez MC, Trejo Márquez H, Herrera Sánchez A et al. Alteraciones de la glicosilación en enfermedades humanas. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2002; 15(1): 39-47.

**Fisiopatología LAD tipo I.** La deficiencia de las siguientes integrinas LFA-1/Mac-1, p150 y p95 causan las anomalías inmunológicas y clínicas observadas en la deficiencia de adhesión de leucocitos. Estas proteínas funcionan como moléculas de adhesión. Están presentes en linfocitos, granulocitos, monocitos y linfocitos granulares grandes. LFA-1, Mac-1 y la glicoproteína 150/95 tienen una cadena  $\beta$  común, pero tienen cadenas  $\alpha$  distintas denominadas M1 (molécula Mac-1), L1 (molécula LFA-1) y X1 (moléculas p150,95). Un defecto en la subunidad  $\beta$  es responsable de la expresión disminuida del polipéptido LFA-1/Mac-1. La actividad de las células asesinas naturales no se ve afectada. La lesión se encuentra en el cromosoma 21 y se observa en algunos pacientes estudiados mediante técnicas de biología molecular (Figura 1).<sup>12</sup>

**Fisiopatología de LAD tipo II.** Los pacientes con LAD-II tienen un defecto en la fucosilación de varias glicoproteínas de la superficie celular, algunas de las cuales funcionan como ligandos de selectina, como los grupos de carbohidratos sialil Lewis X (sLeX, CD15a). Como resultado, se produce una alteración en el rodamiento inicial de los leucocitos sobre la pared del vaso endotelial en áreas de

inflamación, que está mediada por el contacto reversible entre selectinas-1 en los leucocitos y selectinas en las células endoteliales, con sus respectivos ligandos fucosilados en las células opuestas. Sin rodar, los leucocitos no pueden trasladarse y adherirse de manera estable, y de este modo LAD-II conduce a una menor extravasación y reclutamiento de leucocitos al sitio de infección. La fucosilación también es importante para varias funciones no relacionadas y, como resultado, los pacientes con LAD-II presentan síntomas adicionales, que incluyen retraso mental y del crecimiento.<sup>13</sup> El defecto genético se encuentra en el gen SLC35C1 (Figura 2).

**Fisiopatología LAD tipo III.** La LAD III es causada por un defecto general en la activación de todas las integrinas debido a una mutación en el gen kindlin-3. Este gen codifica para una proteína que participa en la señalización de adentro hacia afuera a todas las integrinas  $\beta$  expresadas en células sanguíneas ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$  y  $\beta 3$ ).<sup>14</sup>

El trastorno hemorrágico se origina en un defecto plaquetario, lo que indica que el defecto de señalización también afecta al receptor de fibrinógeno de la integrina  $\beta 3 \alpha IIb\beta 3$  en las plaquetas sanguíneas.

**Clínica.** La presentación clásica de la deficiencia de adhesión de leucocitos son infecciones bacterianas recurrentes, defectos en la cicatrización y retrasos en el desprendimiento del cordón umbilical. Los defectos de adhesión dan como resultado una mala quimiotaxis de los leucocitos, en particular los neutrófilos, con incapacidad para formar pus y neutrofilia. Los individuos con deficiencia de adhesión de leucocitos, comúnmente sufren de infecciones bacterianas que comienzan en el periodo neonatal. Las infecciones como onfalitis, neumonía, gingivitis y peritonitis son frecuentes y suelen poner en peligro la vida debido a la incapacidad de destruir los patógenos invasores. Los individuos con LAD no forman abscesos porque los granulocitos no pueden migrar a los sitios de infección.<sup>10,15,16</sup> Los pacientes con LAD presentan las siguientes características (Tabla 2).

**Diagnóstico.** Se establece al demostrar la ausencia o la muy baja expresión de la proteína de CD18 y las moléculas de la subunidad alfa asociadas en la superficie de los leucocitos usando anticuerpos monoclonales anti-CD11 y anti-CD18 (LAD I).

El diagnóstico definitivo de LAD-I se basa en el análisis genético que revela mutaciones en ITGB2. La citometría de flujo con anticuerpos para detectar CD18 permite la discriminación de dos formas de LAD-I: una forma severa con menos del 2% de expresión de CD18 y una forma moderada con 2 a 30% de expresión.<sup>14</sup> Un tercer grupo poco común con síntomas graves presenta una expresión normal de una proteína mutante funcionalmente defectuosa (Figura 3).

El sello bioquímico de LAD-II es la falta de expresión de glucoconjugados fucosilados, como los antígenos de Lewis, Lewis X (LeX) y sialil Lewis X (sLeX) en proteínas de leucocitos, N-glicanos fucosilados de núcleo  $\alpha$ 1,6 en proteínas de fibroblastos, y el antígeno H del grupo sanguíneo en los eritrocitos, este último conocido como el fenotipo raro del grupo sanguíneo de Bombay.<sup>13,17</sup> Se demuestra la ausencia de expresión de sialil Lewis X (CD15a) usando un anticuerpo monoclonal dirigido contra sialil Lewis X (LAD-II).

Los valores de neutrófilos oscilan entre 6,000 y más de 50,000/mL en ausencia de infección y hasta 30,000 a 150,000/mL durante episodios infecciosos.<sup>2,18</sup>

Al igual que LAD-I y -II, LAD-III debe confirmarse mediante análisis genético, que revelará mutaciones en FERMT3. La expresión de integrinas en neutrófilos y plaquetas (es decir,  $\alpha$ IIb $\beta$ 3,  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) es normal o está ligeramente aumentada, y la activación de integrinas puede inducirse mediante estimulación artificial con anticuerpos monoclonales o cationes.<sup>19</sup>

**Tratamiento/manejo.** El tratamiento de LAD-I es un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH). A la edad de dos años la enfermedad es mortal en casos graves sin TCMH.<sup>11,20</sup>

Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal de la subunidad p40 común a IL-12 e IL-23, se había utilizado con éxito para tratar la periodontitis refractaria y la úlcera sacra en un informe de caso con LAD-I leve.<sup>21</sup> Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar su seguridad y eficacia, particularmente en pacientes con enfermedades más graves.

El tratamiento con interferón gamma humano recombinante se ha utilizado en LAD-I.<sup>22</sup>

Se recomienda una prueba de suplementación con fucosa en todos los pacientes diagnosticados con LAD-II.<sup>17</sup>

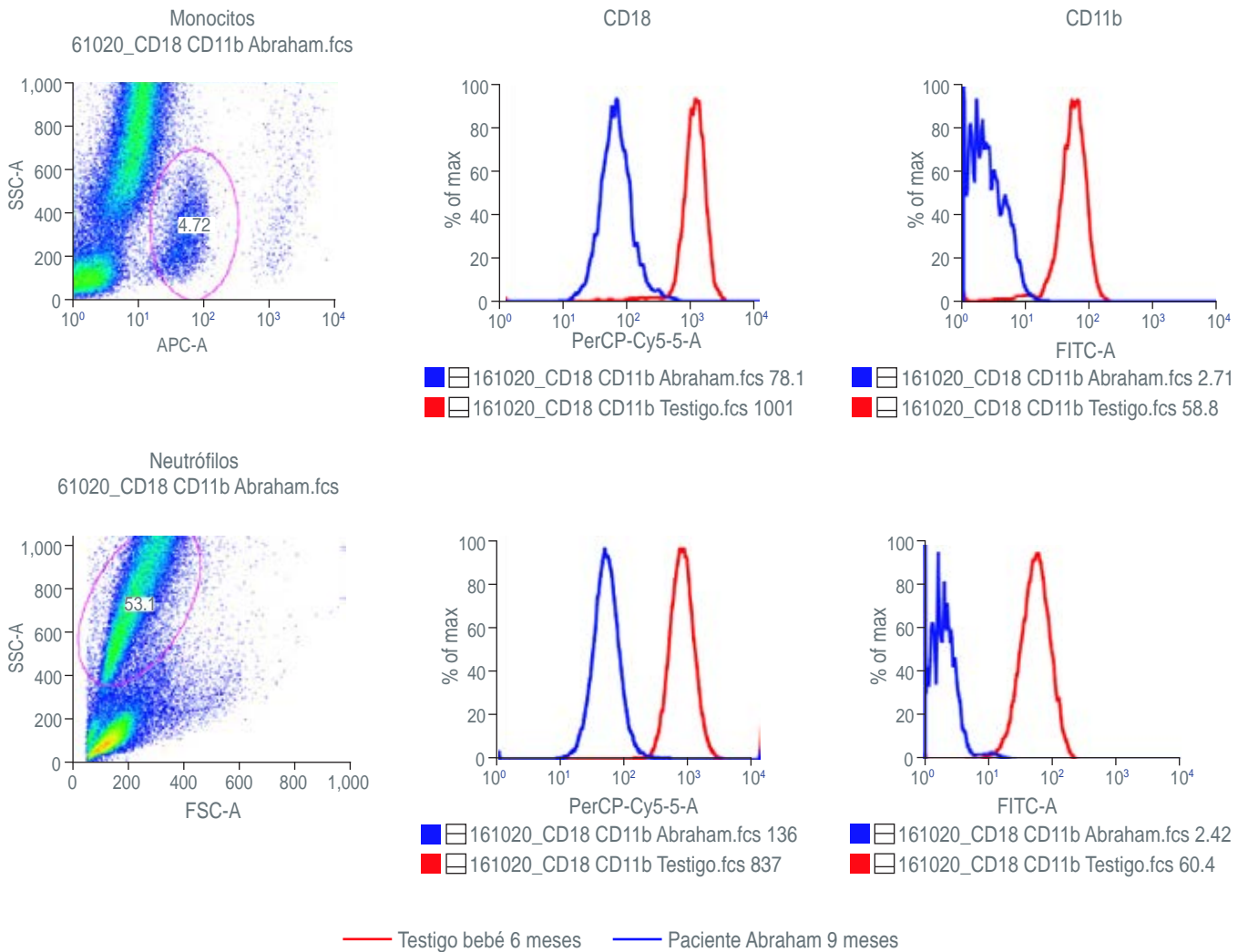
El factor VIIa recombinante se considera eficaz para tratar y prevenir hemorragias graves en un paciente infantil con LAD-III.<sup>23</sup>

El uso de terapia profiláctica con inmunoglobulina fue exitoso en dos pacientes con una forma grave de LAD y se propone antes del trasplante de células madre hematopoyéticas para controlar infecciones graves.<sup>24</sup> El tratamiento más conservador está dirigido contra agentes infecciosos específicos. Los pacientes están infectados con agentes patógenos comunes, pero no con oportunistas y deben responder bien a la terapia antimicrobiana. Los patógenos más comunes que afectan a pacientes con LAD incluyen *Proteus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *enterococci*. Se debe utilizar o administrar un

**Tabla 2: Características clínicas en los pacientes con LAD.**

Deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD)		
I	II	III
Caída tardía del cordón umbilical	Infecciones cutáneas recurrentes	Onfalitis
Infecciones piógenas recurrentes, con inicio en las primeras semanas de vida	Neumonía	Osteoporosis como características óseas
Infecciones causadas por <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bronquiectasias	Complicaciones hemorrágicas
Ausencia de formación de pus	Tuberculosis	Anomalías hematológicas, p. ej., insuficiencia de la médula ósea
Periodontitis	Anormalidades de la dentadura	
	Las infecciones son menos graves y menos en comparación con LAD I	

Expresión de CD18 y CD11b en monocitos y neutrófilos



**Figura 3:** Determinación de la expresión de la proteína CD18 y CD11b por citometría de flujo. Los resultados numéricos están representados en intensidad media de fluorescencia (IMF), en canal PerCP y FITC.

tratamiento agresivo temprano como terapia profiláctica (p. ej. procedimientos dentales).

**Pronóstico.** El pronóstico de la deficiencia de adhesión leucocitaria varía según la gravedad de la enfermedad; suele ser mortal antes del año. Los casos moderados de LAD pueden vivir más de la tercera década de la vida con la terapia antimicrobiana adecuada. Aquellos pacientes con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas exitoso pueden tener una mejor calidad de vida.<sup>25</sup>

**Complicaciones.** Las complicaciones más comunes son las enfermedades infecciosas que afectan la piel, el sistema respiratorio, el sistema gastrointestinal, la cavidad bucal y algunos órganos internos. La deficien-

cia de adhesión de leucocitos tiene una alta tasa de mortalidad.<sup>25</sup>

REFERENCIAS

1. Ley K, Luadanna V, Cybulsky MI et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7: 678-689.
2. Etzioni A. Leukocyte adhesion deficiencies: molecular basis, clinical findings, and therapeutic options: base molecular, clinical findings and therapeutic options. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 601: 51-60.
3. Mc Ever RP. Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. *Curr Opin Cell Biol.* 2002; 14 (5): 581-586.
4. Lawrence MB, Springer TA. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction form and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell.* 1991; 65 (5): 859-873.

5. Abram CL, Lowell CA. The ins and outs of leukocyte integrin signaling. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27 (1): 339-362.
6. Etzioni A. Genetic etiologies of leukocyte adhesion defects. *Curr Opin Immunol*. 2009; 21 (5): 481-486.
7. Van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte adhesion deficiencies. *Hemato Oncol Clin North Am*. 2013; 27: 101-116.
8. Parvaneh N, Mamishi S, Rezaei A et al. Characterization of 11 new cases of leukocyte adhesion deficiency type 1 with seven novel mutations in the ITGB2 gene. *J Clin Immunol*. 2010; 30 (5): 756-760.
9. Cox DP, Weathers DR. Leukocyte adhesion deficiency type 1: an important consideration in the clinical differential diagnosis of prepubertal periodontitis. A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105 (1): 86-90.
10. Movahedi MA, Entezari N, Pourpak Z et al. Clinical and laboratory findings in Iranian patients with leukocyte adhesion deficiency (study of 15 cases). *J Clin Immunol*. 2007; 27 (3): 302-307.
11. Almarza Novoa E, Kasbekar S, Thrasher AJ et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: A comprehensive review of all published cases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6 (4): 1418-1420.
12. Tokunaga M, Miyamura K. Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation for leukocyte adhesion deficiency type I from an unrelated donor. *Int J Hematol*. 2007; 86 (1): 91-95.
13. Justiz Vaillant AA, Ahmad F. Leukocyte Adhesion Deficiency. *Stat Pearls*. 2021.
14. Gazit Y, Mory A, Etzioni A et al. Leukocyte adhesion deficiency type II: long-term follow-up and review of the literature. *J Clin Immunol*. 2010; 30 (2): 308-313.
15. Fischer A, Lisowska-Grospierre B, Anderson DC et al. Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences. *Immunodef Rev*. 1988; 198; 1 (1): 39-54.
16. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Immunodeficiency. *Stat Pearls*: 2020.
17. Roberts MW, Atkinson JC. Oral manifestations associated with leukocyte adhesion deficiency: a five-year case study. *Pediatric Dent*. 1990; 12 (2): 107-111.
18. Marquardt T, Luhn K, Srikrishna G et al. Correction of leukocyte adhesion deficiency type II with oral fucose. *Blood*. 1999; 94 (12): 3976-3985.
19. Wild MK, Luhn K, Marquardt T et al. Leukocyte adhesion deficiency II: therapy and genetic defect. *Cells Tissues Organs*. 2002; 172 (3): 161-173.
20. McDowall A, Inwald D, Leitinger B et al. A novel form of integrin dysfunction involving beta1, beta2 and beta 3 integrins. *J Clin Invest*. 2003; 111 (1): 51-60.
21. Thomas C, Le Deist F, Cavazzana-Calvo M, Benkerrou M et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukocyte adhesion deficiency. *Blood*. 1995; 86 (4): 1629-1635.
22. Moutsopoulos NM, Zerbe CS, Wild T et al. Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. *N Engl J Med*. 2017; 376 (12): 1141-1146.
23. Weening RS, Bredius RG, Vomberg PP et al. Recombinant human interferon-gamma treatment in severe leukocyte adhesion deficiency. *Eur J Pediatrics*. 1992; 151 (2): 103-107.
24. Saultier P, Szepietowski S, Canault M et al. Long-term management of leukocyte adhesion deficiency type III without hematopoietic stem cell transplantation. *Hematologica*. 2018; 103 (6): 264-267.
25. Yamazaki-Nakashimada M, Maravillas-Montero JL, Berrón-Ruiz L et al. Successful adjunctive immunoglobulin treatment in patients affected by leukocyte adhesion deficiency type I (LAD-1). *Immunol Res*. 2015; 61 (3): 260-268.
26. Justiz VAA, Ahmad F. Leukocyte Adhesion Deficiency. *Stat Pearls*. 2021.