

Deficiencia de Adenosina Desaminasa (ADA): Aspectos clínicos, bioquímicos, moleculares y de tratamiento

Jesús Alonso Tintos-Hernández*,** Ingrid Patricia Dávalos-Rodríguez*,**

*División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social de Guadalajara.

**Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

*Deficiency of Adenosine Desaminase (ADA):
Clinical, biochemical, molecular
and treatment aspects*

ABSTRACT

Adenosine Desaminase (ADA) deficiency, is a purine metabolic disorder that cause severe combined immunodeficiency (SCID) due to the accumulation of toxic metabolites that primarily affects development, differentiation and function of T and B lymphocytes. In addition, some patients show neurological, renal and liver abnormalities, delayed in development, deafness and seizures. If the immune response is not restored, children with this disorder rarely survive; therefore, ADA deficiency must be suspected when difficulty gaining weight, recurrent infections and skeletal abnormalities are present. The ADA deficiency has clinical and immunological characteristics not seen in other immunodeficiencies, data that helps to guide the diagnosis and therapy. This review summarizes clinical, pathological, molecular and treatment findings described in this disease.

Key words. Adenosine desaminase deficiency. Purine metabolism. Severe combined immunodeficiency disease (SCID).

RESUMEN

La deficiencia de Adenosina Desaminasa (ADA) consiste en un desorden en el metabolismo de las purinas que conduce a una inmunodeficiencia combinada grave (ICG). La falta de la actividad enzimática produce la acumulación de metabolitos tóxicos que afectan la diferenciación, viabilidad y función de los linfocitos, así como alteraciones en todo el organismo, como son: problemas de tipo hepático y renal, esquelético, neurológico, sordera, retraso del crecimiento y convulsiones. Si la respuesta inmune no es restaurada, los niños con esta enfermedad raramente sobreviven, por lo cual es importante considerar la deficiencia de ADA, en niños con dificultad para ganar peso, infecciones recurrentes y anormalidades esqueléticas. La deficiencia de ADA presenta características clínicas e inmunológicas que no se observan en otras inmunodeficiencias, datos que pueden orientar el diagnóstico y terapia oportuna. Esta revisión aborda los hallazgos clínicos, patológicos, moleculares y de tratamiento descritos en esta enfermedad.

Palabras clave. Deficiencia de adenosina desaminasa. Metabolismo de purinas. Inmunodeficiencia combinada grave (ICG).

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias combinadas graves (ICG) son un grupo de enfermedades caracterizadas por un desequilibrio en la inmunidad celular y humoral que favorece una mayor susceptibilidad a infecciones.¹ Aproximadamente la mitad de los casos con ICG presentan deficiencia enzimática de Adenosina desaminasa [ADA; MIM 102700].² ADA es responsable de la desaminación irreversible de la adenosina (Ado) y 2-

desoxi-adenosina (dAdo) en el reciclaje y catabolismo de purinas, esta reacción es esencial debido a que la acumulación de estos metabolitos y sus derivados son linfotóxicos.^{1,2} La acumulación principalmente de dAdo disminuye la maduración de los precursores celulares en médula ósea, timo y nódulos linfoides.³ Los pacientes presentan un bajo número de linfocitos T (LT), B (LB) y natural killer (NK),⁴ siendo característico la marcada pérdida de LT y la presencia de LB atípicos.⁵

La inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de ADA (ICG-ADA) tiene una incidencia de 1.8/100,000 nacidos vivos por año y un patrón de herencia autosómico recesivo.³ Los pacientes con ICG-ADA, presentan hallazgos clínicos similares a los descritos en las diferentes ICG; sin embargo, existen ciertas características distintivas en la deficiencia de ADA, entre las que destacan múltiples anomalías esqueléticas y toxicidad metabólica sistémica con alteraciones en órganos no linfoides.⁶

Ochenta y cinco a 90% de los pacientes con deficiencia de ADA, lo representan aquéllos con ICG-ADA cuyo diagnóstico ocurre en los primeros cuatro meses de vida, 10 a 15% de los casos son de inicio lento (alrededor de los tres años) e inicio tardío o adulto (30-40 años). La deficiencia parcial es un hallazgo accidental en individuos aparentemente sanos.^{3,7}

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos se presentan durante los primeros meses de vida con dificultad para ganar peso, neumonía intersticial, diarreas recurrentes y persistentes. El inicio de las infecciones lo marca la candidiasis, la cual se presenta primero como salpullido en el área del pañal y se extiende a la piel, boca y mucosa esofágica. Las infecciones virales más comunes son las causadas por las familias *Herpesviridae* (Citomegalovirus, Virus de Epstein Barr-VEB, Virus del herpes simple tipo I), *Paramyxoviridae* (virus de parainfluenza tipo 3) y *Picornaviridae* (Echo virus tipo 4), las cuales ocurren posterior a la desaparición de los anticuerpos maternos que portaba el lactante.^{8,9}

Se han descrito pacientes con varias anormalidades neurológicas entre las que destacan: sordera, dificultad para enfocar la mirada, nistagmus, espasticidad, convulsiones, atetosis, hipotonía y retraso;¹⁰ asimismo, se han observado dificultades emocionales y de comportamiento, anormalidades hepáticas y renales,¹¹ aumento de hierro en el bazo,¹² niveles elevados de transaminasas (los cuales mejoran con la terapia de reemplazo), hepatitis recurrente debida a enfermedad hepatobiliar y linfomas de linfocitos B relacionados con la infección del VEB.⁹

El estudio radiológico muestra ausencia de la sombra del timo,¹³ húmero acortado, costillas alargadas anteriormente y acopadas en la unión costochondral, asemejando los cambios del raquitismo, platispondilia, el nodo sacro ilíaco puede estar ensanchado y el ángulo acetabular se encuentra redu-

cido como en la acondroplasia, el hueso ilíaco desplegado simula la forma de las orejas de Mickey Mouse, el pubis es corto y el isquion cuadrado. Las líneas de crecimiento usualmente no son visibles y los huesos pueden revelar osteoporosis. Existen reportes donde algunos pacientes presentan fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales.¹⁴

Histológicamente se observa fibrosis cortical adrenal, columnas de condrocitos desordenadas, transición abrupta de cartílago a hueso, condrocitos hipertróficos y en pacientes no tratados se observan condrocitos necróticos,¹² en el tracto gastrointestinal, la mucosa y submucosa carecen de linfocitos.¹⁵

El diagnóstico, se establece demostrando la ausencia de la actividad enzimática de ADA en eritrocitos, esta prueba puede realizarse en sangre con heparina o en papel filtro (SS No. 903), la enzima es estable en sangre con heparina por 20 días a 4°C y en sangre seca en papel filtro por seis semanas a temperatura ambiente.¹⁶ El dato patognomónico es la acumulación de nucleótidos de dAdo (dAXP) en eritrocitos (eritrocitos normales carecen de dAXP), si el individuo no ha sido transfundido, los niveles de dAXP correlacionan con el fenotipo clínico, este parámetro puede ser empleado para monitorear la efectividad del tratamiento. La actividad de S-Adenosil-Homocistein Hidrolasa (SAHH) en el eritrocito está disminuida a menos de 5% y la excreción de dAdo en orina se encuentra aumentada.^{17,18}

En los pacientes con deficiencia parcial de ADA, la actividad enzimática es baja, con una elevación mínima de dAXP. Estudios basados en deficiencia parcial, han demostrado que linfocitos circulantes y otras células nucleadas poseen una actividad residual significativa de 5% de ADA, la cual es suficiente para mantener un sistema inmune normal.¹⁹

Para establecer la severidad de la ICG-ADA se recomiendan las siguientes evaluaciones: identificar el patógeno asociado a la enfermedad (virus, hongos, bacterias), cuenta de eritrocitos totales, citometría de flujo para cuantificar las estirpes de LT, LB y NK, cuantificación de inmunoglobulinas séricas, pruebas de función hepática, pruebas audiológicas y radiográficas.³

Diagnóstico diferencial

De las ICG, la más común, es la ICG ligada al X (ICG-X), en la cual se observa "T(-), B(+), NK(-)" clínicamente es similar a la deficiencia de ADA, pero las deficiencias celulares difieren "T(-), B(-), NK(-)".²⁰

Por otro lado, la deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP), es una inmunodeficiencia combinada asociada con disfunción neurológica, disminución severa de LT y alteración cualitativa o cuantitativa de la función de los LB.²¹ Dado la similitud en la presentación clínica y daño celular el diagnóstico bioquímico es de gran ayuda para diferenciarla de la deficiencia de ADA (Cuadro 1).¹³

Descripción y expresión de la enzima

ADA es una proteína monomérica de 41 kDa cuyo dominio N-terminal es removido postranscripcionalmente, con lo que se produce una enzima de 332 aminoácidos dependiente de Zinc, que actúa sobre el enlace del carbono y nitrógeno (diferente al peptídico) de amidas cíclicas, para convertir a Ado y dAdo en inosina y desoxi-inosina, respectivamente, para evitar el efecto tóxico de estos metabolitos.^{22,23}

ADA es una enzima constitutiva,¹⁷ localizada tanto en citoplasma donde tiene actividad de hidrolasa, como en la superficie de varias células, por lo que se le considera una ecto-enzima. ADA forma un complejo con la proteína de membrana CD26, expresada en células epiteliales de túbulos proximal de riñón, intestino, conducto biliar y LT. La activación de los LT cooperadores requiere la señal coestimuladora ADA-CD26 con las células presentadoras de antígeno para aumentar la respuesta inmune celular de tres a 34 veces.²⁴

Se conocen dos isoformas de la enzima; ADA1, presente en todos los tejidos y ADA2 isoenzima producida por una transición G→A en el nucleótido 22 que da como resultado un cambio de Asp8Asn. ADA2 sólo coexiste con ADA1 en monocitos y macrófagos, donde ambas isoformas actúan como un sistema que garantiza la homeostasis de Ado y dAdo. ADA1 y 2 tienen la misma afinidad por la Ado, mientras que ADA2 tiene baja afinidad por dAdo, lo que explica la

baja concentración de Ado en estos tipos celulares. Los niveles de dAdo incrementan transitoriamente debido a una sobre expresión de ADA2, la cual se da cuando los macrófagos son infectados por microorganismos y mientras el parásito se encuentre vivo, demostrando así que estas células son cruciales en la respuesta inmune.²⁵

Por otra parte, ADA2 actúa sobre receptores de Ado localizados en la superficie de los LT para inducir la diferenciación de los monocitos a macrófagos y estimular la proliferación de los LT cooperadores y macrófagos.²⁶

Los niveles tisulares de ADA1 varían, con una actividad mayor en el timo (~ 800 UI mg/proteína) y menor en los eritrocitos (~ 1 UI/mg/proteína).¹⁸ Además es relativamente alta en tejido linfoide, células epiteliales del duodeno (570 UI/mg/proteína),¹³ cerebro, en el intestino primordial en la región anterior (las estructuras que derivan de esta región son faringe, vías respiratorias inferiores, esófago, estómago, hígado, vías biliares y páncreas)^{7,27} y placenta. En este último tejido ADA, modula la implantación así como la duración del embarazo. Bajos niveles de ADA al comienzo del embarazo puede provocar la acumulación de productos tóxicos en el ADN que pueden generar la pérdida gestacional.²⁸ En el timo, la expresión de ADA en los LT de la corteza es más alta que en los LT de la región medular y que en LT maduros. Un descenso en la actividad de ADA1 se observa en el proceso de maduración de los linfocitos B.¹³ La expresión de ADA1 durante la espermatogénesis, en células de Sertoli, protege a las células germinales de los efectos tóxicos de dAdo, cuyo exceso durante el cigotene medio, causa una fragmentación de los cromosomas.²⁹

Cabe señalar que la actividad enzimática de ADA1, está sujeta a variaciones dependiendo del grado de actividad celular (diferenciación o proliferación),³⁰ pero que su principal acción es la de garantizar bajas concentraciones de Ado y dAdo

Cuadro 1. Hallazgos bioquímicos presentes en la deficiencia de ADA y PNP.

Metabolito	Controles (μ M)	Deficiencia de ADA(μ M)	PNP(μ M)
Adenosina (ado)	0.05-0.4	0.1-10	ND
desoxi-Adenosina (dAdo)	ND	0.1-7	ND
Inosina (Ino)	ND	ND	14-115
Guanosina	ND	ND	6-29
desoxi-guanosina	ND	ND	2-14
Urato	220 ± 60	80 - 260	trazas

ND: No detectado.

Cuadro 2. Expresión de ADA en diferentes tejidos.

Órgano	Célula	Isoforma	Expresión	Ref.
Intestino delgado Bazo Timo	Eritrocito	ADA 1	Bajo	18
		ADA1	Moderado	13
		ADA2	Moderado	13
Timo Placenta	Linfocitos T	ADA1	Elevado	25
	Monocitos/Macrófagos	ADA1/ADA2	Bajo	25
Testículo	Trofoblasto/decidua anti-mesometrial	ADA1	Elevado	29
	Células de Sertoli/ espermátidas alargadas	ADA1	Elevado	29

Ref: Referencia.

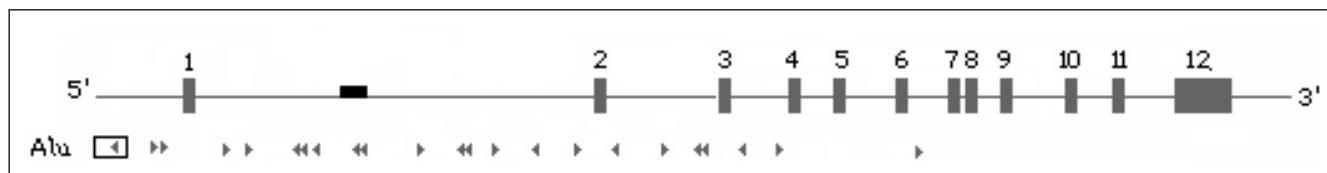


Figura 1. Representación esquemática del gen: La localización de los exones se indica con barras. Las cabezas de flecha indican la localización y orientación de las secuencias Alu. El cuadro alrededor de la primera secuencia Alu de la izquierda representa la localización del repetido de la familia "O", y el rectángulo localizado en el primer intrón corresponde al sitio de unión de p73.^{33,35}

para una adecuada función de las células del sistema inmune (Cuadro 2).²⁵

En la anemia hemolítica hereditaria con elevación eritrocitaria de ADA, el nivel de esta enzima incrementa en 45-70% (OMIM 102730),³¹ de igual forma se ha observado que aumenta en leucemia linfoblástica aguda, rechazo de transplantes y en crisis blásticas en la leucemia mieloide.⁴ Sánchez-Corona³² describió un paciente con hipoplasia cartílago pelo y un incremento cuatro veces mayor de la actividad de ADA.

CARACTERÍSTICAS DEL GEN ADA

La enzima está codificada por el gen ADA (Figura 1), localizado en 20q12-q13.11. Tiene una longitud de 32kb y presenta 23 unidades repetitivas tipo Alu y sólo un repetido de la familia "O", este último posee la característica de ser interrumpido por un repetido de la familia Alu, generando una secuencia híbrida inusual. El gen consta de 12 exones cuya longitud varía de 62 a 325 pares de bases. La región promotora del gen carece de secuencias TATA y CAAT, pero presenta secuencias ricas en G/C que sirven como sitio de unión para el factor de transcripción Sp1,³³ el cual es necesario para iniciar la transcripción en estado basal.³⁴ La elevada concentración de ADA en los LT es controlada por una re-

gión amplificadora *enhancer* de la transcripción localizada en el primer intrón, esta región sirve como sitio de unión a p73 (un miembro de la familia de p53), la asociación de p73 a esta región promueve un aumento en la expresión de ADA dentro de los linfocitos cuando existe un incremento de dAdo o una deficiencia de deoxi-nucleótidos trifosfatados (dNTP's).³⁵

Los diferentes tipos de mutaciones responsables de dar lugar a una ICG-ADA especificadas en el gen ADA por el Human Gene Mutation Database son: 48 sin sentido/sentido equivocado, ocho de empalme alternativo, 20 delecciones pequeñas (menos de 20 pares de base), una inserción/deleción y dos delecciones de gran tamaño.

Bioquímica y patogénesis de ADA

En la figura 2 se muestra el metabolismo de purinas, en condiciones normales ADA cataliza la desaminación de Ado y dAdo en inosina (Ino) y desoxiadenosina (dIno) respectivamente, para ser excretadas por la orina o heces mediante la conversión de éstos a ácido úrico.¹³ Asimismo, el ADA es una enzima clave para el reciclaje de purinas,³⁶ ya que la síntesis *de novo* requiere 6 moles de ATP para generar una mol de nucleótido, por ello la reutilización de nucleótidos, permite conservar la energía.³⁷

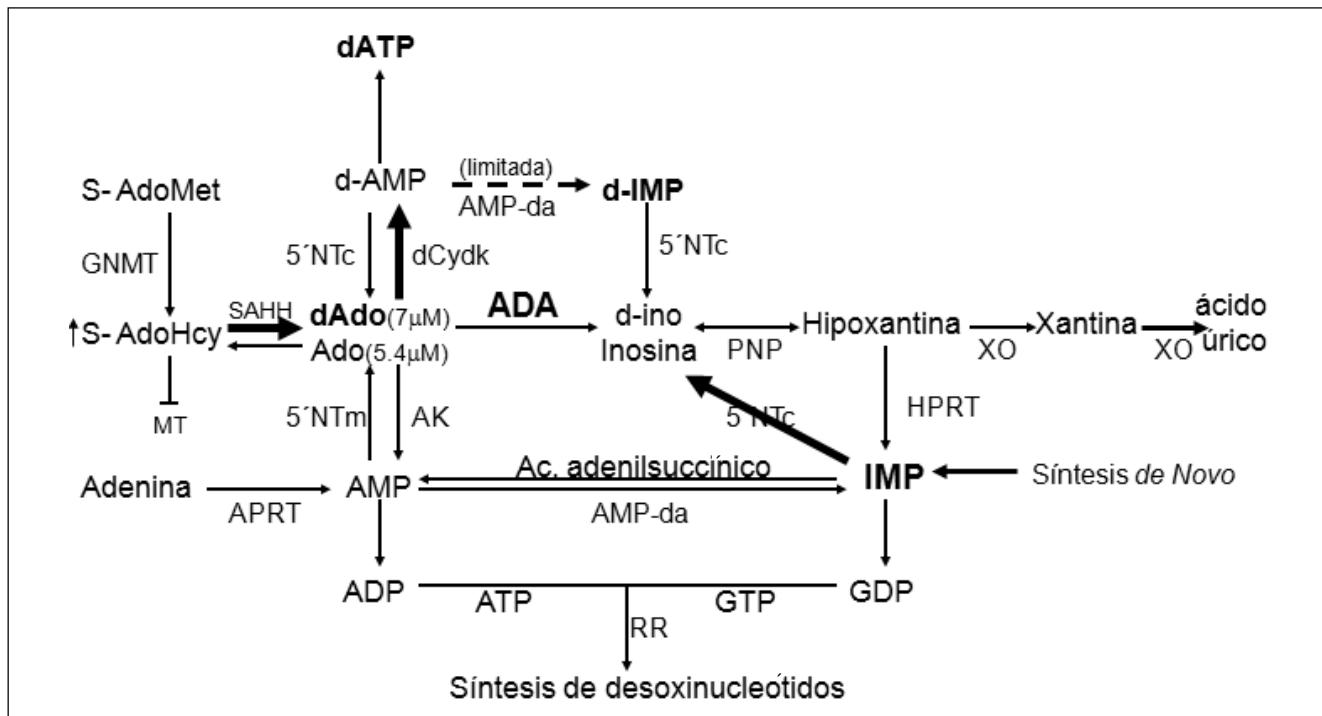


Figura 2. Catabolismo/reconversión de purinas y patogénesis debida a la deficiencia de ADA: El catabolismo se ve favorecido cuando existe un exceso de nucleótidos para ser excretados por la orina y heces en forma de ácido úrico. La capacidad para degradar d-AMP es reducida por la AMP-da lo que favorece la formación de dATP por la dCydk. La reacción llevada a cabo por la SAHH se ve favorecida hacia la formación de dAdo, la inhibición de SAHH –debida al exceso de dAdo– produce un incremento de S-AdoHcy, que inhibe la actividad de la metil transferasa. AdoHcy; adenosil-L-homocisteína, AdoMet; adenosin metionina, AMP; Adenosin 5'-monofosfato, AMP-da; Adenosin monofosfato desaminasa, APRT; Adenin fosforibosiltransferasa, AK; adenosin cinasa, dCydk; deoxycitidin-cinasa, GMP; Guanosin 5'-monofosfato, GNMT; glicin N-Metiltransferasa, HPRT; Hipoxantin-guanosin fosforibociltransferasa, IMP; Inosina 5'-fósforo (precursor común para la síntesis de ADN y ARN), MT; Metil transferasa, SAHH; S-adenosil homocistein hidrolasa. Las flechas más gruesas muestran las reacciones favorecidas.

En ausencia de ADA la transformación de la dAdo es más limitada, razón por la cual se observa una acumulación de dAdo en orina y plasma.³⁸ Esta elevación afecta la respuesta inmune de los pacientes debido al incremento anormal de dATP e inactivación irreversible de la S-adenosil homocistein hidrolasa (SAHH).^{38,39}

El exceso en la concentración de dATP inhibe la ribonucleótido reductasa (RR), produce un desequilibrio en los niveles de dNTP's y propicia rupturas en ADN de los LB. La RR cataliza la reducción de los ribonucleótidos ADP, GDP, CDP y UDP a su correspondiente desoxi-nucleótido (dNTP's), este proceso mantiene las reservas necesarias de dNTP's (aprox. 1%) para soportar la replicación del ADN. El desequilibrio en los niveles de dNTP's inhibe la síntesis y reparación del ADN en los LT.¹³

Los LB inmaduros presentes en órganos linfoides (bazo y nódulos linfáticos) experimentan maduración dependiente de antígeno, el dATP acumulado en

esta estirpe celular produce rupturas en el ADN, provocando la expresión de la poli-ADP ribosa polimerasa (P-ADP RP) y disminución del NAD, lo que da lugar a la apoptosis, esto sugiere que ADA juega un papel importante en la supervivencia de los LB durante el proceso de maduración.^{40,41} Asimismo la actividad enzimática defectuosa en los precursores linfoides produce acumulación de dGTP, lo cual se ha demostrado inhibe la división celular.⁴²

La dAdo se une de forma irreversible a la SAHH⁴³ inhibiendo su actividad catalítica. SAHH cataliza la reacción reversible, adenosil homocisteína (AdoHcy) ↔ adenosina + L-homocisteína, con lo que la inhibición de SAHH resulta en la acumulación de AdoHcy, un potente inhibidor de la Metil transferasa (MT), la cual realiza las transmetilaciones de ácidos nucleicos, proteínas y lípidos.^{35,44,43} La inhibición de la MT disminuye la transcripción del TCR, CD4 y CD8, la cual ocurre de manera normal en la diferenciación de los timocitos.⁴⁰

ADA actúa como un modulador de la actividad de células óseas, su deficiencia resulta en un desequilibrio entre RANKL/OPG, lo que produce una disminución en la osteoclastogénesis, insuficiencia de osteoblastos y una capacidad limitada para llevar a cabo la hematopoyesis.⁴⁵

TRATAMIENTO

Es importante considerar que el defecto es una deficiencia enzimática que conduce a la acumulación de metabolitos tóxicos que afectan diferentes órganos y sistemas, principalmente el sistema inmune. Por tanto, el éxito de la terapia radica en el diagnóstico y administración del tratamiento oportuno antes de la aparición de infecciones graves para una adecuada desintoxicación y recuperación del sistema inmune, por lo que, para tal propósito se puede emplear, trasplante de médula ósea (TMO),⁴⁶ células autólogas genéticamente modificadas y terapia de reemplazo enzimático (TRE).^{47,48}

Cuando existe una adecuada histocompatibilidad entre receptor y donador, establecida a través del estudio de los antígenos del sistema HLA, el tratamiento de elección para ICG-ADA es el TMO, esta terapia ofrece gran supervivencia del receptor (95% de los casos) y una adecuada corrección del sistema inmune,⁴⁶ ya que el número de linfocitos y la producción de anticuerpos aumentan. Los niveles de dATP disminuyen, pero se mantienen elevados con respecto al individuo sano.⁴⁹ El uso a largo plazo del TMO puede provocar anomalías neurológicas como: retardo mental, disfunción motora y déficit neurosensorial auditivo.⁵⁰

Originalmente la TRE consistía en transfundir eritrocitos irradiados,⁵¹ cada dos o cuatro semanas con lo que mejoraba la función inmunológica y disminuían los niveles de Ado, dAdo y dATP en eritrocitos; sin embargo, esto no era suficiente para la correcta recuperación del sistema inmune, al mismo tiempo el riesgo de una sobrecarga de hierro y exposición a patógenos estaba presente.^{7,52} Recientemente la TRE utiliza PEG-ADA, compuesto al que se unen de manera covalente numerosas cadenas de mono-metoxipolietilenglicol (PEG) a ADA, mediante residuos de lisina. Las moléculas de PEG-ADA están protegidas del ataque proteolítico, aclaramiento renal, unión de anticuerpos, presentación de antígenos y reducción en la inmunogenicidad de la proteína, lo que permite que aumente el tiempo de vida en el torrente sanguíneo y con ello disminuya la frecuencia de la administración.⁵³ PEG-ADA se administra de manera intramuscular con una dosis

inicial de 60 UI/Kg/semana, hasta que el equilibrio metabólico mejore, una vez logrado, la dosis se mantendrá a 30 UI/Kg/semana.

La recuperación en la respuesta inmune se confirma por el aumento de LB en las primeras semanas de tratamiento y el incremento de LT meses después. En la mayoría de los casos PEG-ADA protege contra infecciones oportunistas e infecciones que ponen en peligro la vida;⁵⁴ sin embargo, aproximadamente 20% de los pacientes no responden a este tratamiento. Los efectos adversos observados son: cefalea, anemia hemolítica, trombocitopenia, urticaria en el sitio de inyección, desarrollo de anticuerpos anti-ADA, apoptosis celulares espontáneas, disminución de la función del timo^{7,55} y linfoma cerebral.^{50,56}

Aproximadamente por dos décadas, la terapia génica ha involucrado vectores retrovirales que transfren linfocitos y progenitores hematopoyéticos; no obstante, este tipo de terapia implica varias dificultades incluyendo el riesgo de mutagénesis insercional. Otra alternativa en la terapia génica es utilizar vectores con virus adeno asociados para promover la expresión ectópica y secreción de ADA en varios tejidos.⁵⁷

En una investigación apoyada por la evaluación concertada de la seguridad y la eficiencia de la transgénesis en la genoterapia de enfermedades hereditarias y la red europea para el avance de la transferencia y la terapia con genes en el medio clínico, sometieron a un grupo reducido de niños a terapia génica y ahora, ocho años después, llevan una vida normal. En este estudio se extrajeron células CD34 del mismo paciente y mediante un vector retroviral (γ -retrovirus inactivados desarrollados para reducir la probabilidad de trans-activar un proto-oncogen) se introdujo una copia sana del gen ADA. Las células tratadas de los pacientes se reintegraron en la médula ósea. Una vez allí, comenzaron a producir nuevas células sanguíneas que contenían la versión sana de ADA. Con esto se logró que estas células se diferencien en estirpes mieloide y linfoides con niveles de ADA normales y sin manifestación de una desintoxicación defectuosa en los metabolitos de purina con lo que el tratamiento fue efectivo para estos pacientes.^{58,59}

Generalmente a la edad de diagnóstico los pacientes con ICS-ADA ya han desarrollado o están en riesgo de desarrollar una infección potencialmente mortal,⁴⁷ por tanto la TRE con PEG-ADA deberá comenzarse cuando se establezca el diagnóstico. Si existe un familiar haplotípicamente similar, se sugiere que el tratamiento sea el TMO, de no existir un donador compatible, se recomienda seguir con TRE-PEG-ADA para estabilizar al niño.⁴⁸

Se debe evitar el uso de:

- Adenin arabinosa (un substrato de ADA) empleado como agente antiviral o en quimioterapia.
- Pentostatin, un potente inhibidor de ADA utilizado en el tratamiento de algunas neoplasias linfoides. Su uso puede ser poco efectivo en pacientes que carecen de ADA y puede interferir en el tratamiento con PEG-ADA.¹⁸
- Administración de vacunas con agentes vivos.⁶⁰

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La deficiencia de ICG-ADA es una de las inmunodeficiencias combinadas graves más frecuentes, a pesar de ello en México se conoce poco sobre esta enfermedad, la cual se manifiesta en los primeros meses de vida con infecciones recurrentes, sospechar el diagnóstico en forma precoz, es de gran importancia debido a que los niños con esta enfermedad raramente sobreviven si no son tratados. Conocer los antecedentes familiares de cada recién nacido, especialmente en aquellos con hermanos fallecidos por infecciones o diagnósticos previos puede ser útil para un diagnóstico y tratamiento temprano, orientado a evitar infecciones recurrentes, daños óseos, neurológicos y renales. Una de las grandes dificultades que originan el TMO, la TRE o terapia génica es su alto costo, lo cual retrasa el tratamiento durante varias semanas o meses.

Sugerimos que posibles áreas de investigación terapéutica enfocadas a minimizar los daños celulares serían: la inhibición de enzimas que intervienen en la vía de reutilización de Ado; así como la utilización de fotocatálisis, que propicie la descomposición del exceso de Ado y dAdo.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Prof. D. C. Gerardo Vaca Pacheco por la revisión y sugerencias al artículo.

REFERENCIAS

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PDs) presenting with cytopenias. *Hematol* 2009; 139-143.
2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: (102700); (2009): URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
3. Mainardi V, Brugo MA, Tassi GC. Immunodeficiencies and enzyme deficiencies. *Ist Sieroter Milan* 1978; 31; 57(2): 178-91.
4. Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Daniels S, Toutain S, Hershfield MS. Adenosine Deaminase Deficiency: Genotype-Phenotype Correlations Based on Expressed Activity of 29 Mutant Alleles. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1049-50.
5. Yee A, De Ravin SS, Eliot E, Ziegler JB. Severe combined immunodeficiency: a national surveillance study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(4): 298-30.
6. Ozdemir Oner, M.D. Severe combined immune deficiency in an adenosine deaminase-deficient patient. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 172-4.
7. Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics: Targets & Therapy* 2009; 3: 349-58.
8. Hirschhorn R. Clinical delineation of adenosine deaminase deficiency. In: Elliot K, Whelan J (Eds.) Enzyme Defects and Immune Dysfunction Ciba Foundation Symposium 68. New York: Excerpta Medica; 1979, p. 35.
9. Buckley RH, Schiff RI, Market ML, Williams LW, Harville TO, Roberts JL, Puck, JM. Human severe combined immunodeficiency; genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* 1997; 130: 378-87.
10. Nofech-Mozes Y, Blaser SI, Kobayashi J, Grunebaum E, Roifman CM. Neurologic abnormalities in patients with adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Neurol* 2007; 37(3): 218-21.
11. Titman P, Pink E, Skucek E, O'Hanlon K, Cole TJ, Gaspar J, Xu-Bayford, et al. Cognitive and behavioral abnormalities in children after hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital immunodeficiencies. *Blood* 2008; 112(9): 3907-13.
12. Howard, Alba GM, Gallo G, Rimoin, DL, Kamino H, Hirschhorn R. Pathologic Findings in Adenosine-Deaminase-Deficient Severe Combined Immunodeficiency: I. Kidney, Adrenal and Chondro-osseous Tissue Alterations. *Am J Pathol* 1985; 120: 157-169.
13. Scriver, Berudet, Valle, Sly. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th Ed. Mc Graw Hill; 2001, p. 2513-30, 2585-625.
14. William L, Nyhan, Bruce A, Barshop, Pinar T. Atlas of Metabolic diseases. 2nd Ed. Hodder Arnold; 2005, p. 452-7.
15. Howard R, Hirschhorn R, Alba GM. Pathologic findings in Adenosine Deaminase Deficient-Severe Combined Immunodeficiency; II. Thymus, spleen, lymph node and gastrointestinal tract lymphoid tissue alterations. *Am J Pathol* 1989; 135: 1145-56.
16. Vaca G, Sánchez-Corona J, Olivares N, Medica C, Ibarra B, Cantú JM. A simple rapid fluorescent assay for adenosine deaminase activity. *Ann Génét* 1979; 22(3): 182-4.
17. Lainka E, Hershfield MS, Santisteban I, Bali P, Seibt A, Neubert J, Friedrich W, Niehues T. Polyethylene Glycol-Conjugated Adenosine Deaminase (ADA) therapy provides temporary immune reconstitution to a child with delayed-onset ADA deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12(7): 861-6.
18. Hershfield M. Adenosine Deaminase Deficiency. *Gene Reviews* 2006; 1-16.
19. Ariga T, Oda N, Santisteban I, Arredondo-Vega FX, Shioda M, Ueno H, Terada K, et al. Molecular basis for paradoxical carriers of Adenosine Deaminase(ADA) Deficiency that show extremely low levels of ADA activity in peripheral blood cells without immunodeficiency. *J Immunol* 2001; 166: 1698-1702.
20. Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, Andre-Schmutz I, Basile Gde S, De Villartay JP, Cavazzana-Calvo M. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2005; 203: 98-109.
21. Abdullah Alangari, Abdullah Al-Harbi, Abdulaziz Al-Ghonaium, Santisteban I, Hershfield M. Purine nucleoside phosphorylase deficiency in two unrelated Saudi patients. *Ann Saudi Med* 2009; 29(4): 309-12.

22. Schrader WP, Pollara B, Meuwissen HJ. Characterization of the residual adenosine deaminating activity in the spleen of a patient with combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1978; 75(1): 446-50.
23. Hirschhorn R, Yang DR, Israeni A. An Asp8Asn substitution results in the adenosine deaminase (ADA) genetic polymorphism (ADA 2 allozyme): occurrence on different chromosomal backgrounds and apparent intragenic Crossover. *Ann Hum Genet* 1994; 58(P1): 1-9.
24. Pacheco R, Martínez-Navio JM, Lejeune M, Climent N, Oliva H, Gatell JM, Gallart T, et al. CD26, adenosine deaminase and adenosinereceptors mediate costimulatory signals in the immunological synapse. *PNAS* 2005; 102(2): 9583-8.
25. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. *Eur Respir J* 1996; 9: 632-3.
26. Zavialov AV, Gracia IE, Glaichenhaus N, Franco R, Zavialov AV, Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J Leukoc Biol* 2010; 88: 1-12.
27. Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 8a Ed. en español. The developing human. Clinically Oriented Embriology. Elsevier; 2008, p. 212-41.
28. Kutlar I, Aksoy F, Koyluoglu O, Ugur MG, Balat O, Tarakcioglu M. Adenosine deaminase activity in serum and placenta of patients with anembryonic pregnancies and missed abortions. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272(2): 124-6.
29. Meng JP, Zhang FP, Huhtaniemi I, Pakarinen P. Characterization and developmental expression of a testis-specific Adenosine Deaminase mRNA in the mouse. *J Androl* 1997; 18(1): 88-95.
30. Doleal T. Adenosine deaminase. Review of physiological roles 2001. URL: <http://www.entu.cas.cz/fyziol/seminars/ada.html>
31. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {102730}; {2010}; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
32. Sanchez-Corona J, Garcia-Cruz D, Mendoza C, Cantú JM, Ramos-Zepeda M, Rivas E. Increase adenosine deaminase activity in a patient with cartilage-hair hipoplasia. *Ann Géné* 1990; 33(2): 99-102.
33. Wiginton DA, Kaplan DJ, States JC, Akeson AL, Perme CM, Bilyk IJ, Vaughn AJ, et al. Complete sequence of the gene for human adenosine deaminase. *Biochemistry* 1986; 16: 25(25): 8234-44.
34. Dusing MR, Wiginton DA. Sp1 is essential for both enhancer-mediated and basal activation of the TATA-less human adenosine deaminase promoter. *Nucleic Acids Res* 1994; 22: 669-77.
35. Tullo A, Mastropasqua G, Bourdon JC, Centonze P, Gostissa M, Costanzo A, Levrero M, et al. Adenosine deaminase, a key enzyme in DNA precursors control, is a new p73 target. *Oncogene* 2003; 22: 8738-48.
36. Frederiksen. Specificity of adenosine deaminase toward adenosine and 2'-deoxyadenosine. *Arch Biochem Biophys* 1966; 113: 383-8.
37. Wyngaarden JB, Kelly WN. Gout and Hyperuricemia. New York: Grune & Stratton; 1976, p.512.
38. Fernández-Mejía C. Inmunodeficiencia combinada severa por déficit de la enzima Adenosin-desaminasa. *Inmunología* 1988; 7(2).
39. Michael S. Hershfield, Kredic NM. In vivo inactivation of erythrocyte S-Adenosylhomocysteine Hydrolase by 2'-Deox-
- yadenosine in Adenosine Deaminase-Deficient Patients. *J Clin Invest* 1979; 63: 807-11.
40. Aldrich MB, Chen W, Blackburn MR, Martinez-Valdez H, Datta SK, Kellems RK. Impaired germinal center maturation in Adenosine Deaminase Deficiency. *J Immunol* 2003; 171: 5562-70.
41. Young K, Tong Z, Lee KW. Poly ADP-ribosylation by PARP-1: 'PAR-laying' NAD + into a nuclear signal. *Genes Dev* 2005; 19: 1951-67.
42. Megan S, Lim and Kojo SJ. Elenitoba-Johnson. The Molecular Pathology of Primary Immunodeficiencies. *J Molecular Diagnostics* 2004; 6(2): 59-83.
43. Hershfield MS. Apparent suicide inactivation of human lymphoblast S Adenosylhomocysteine Hydrolase by 2'- Deoxyadenosine and Adenine Arabinoside. *J Biolog Chemistry* 1979; 254: 22-5.
44. Benveniste P, Zhu W, Cohen A. Interference with thymocyte differentiation by an inhibitor of S- adenosylhomocysteine hydrolase. *J Immunol* 1995; 155: 536-44.
45. Sauer AV, Mrak E, Jofra HR, Zacchi E, Cavani F, Casiraghi M, Grunebaum E, et al. ADA-deficient SCID is associated with a specific microenvironment and bone phenotype characterized by RANKL/OPG imbalance and osteoblast insufficiency. Blood First Edition Paper, prepublished online. 2009; DOI 10.1182/blood-2009-03-209221.
46. Cancrini C, Ferrua F, Scarselli A, Brigida I, Romiti ML, Barera G, Finocchi A, et al. Role of reduced intensity conditioning in T-cells and B-cell immune reconstitution after HLA-identical bone marrow transplantation in ADA-SCID. *Haematologica* 2010; 96: 1-17.
47. Dvorak and MJ Cowan. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency Disease. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 119-26.
48. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. *Blood* 2009; 114: 3524-32.
49. Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, et al. Management options for adenosine deaminase deficiency. *Clin Immunol* 2007; 123(2): 139-47.
50. Hönig M, Albert MH, Schulz A, Sparber-Sauer M, Schütz C, Belohradsky B, Güngör T, et al. Patients with adenosine deaminase deficiency surviving after hematopoietic stem cell transplantation are at high risk of CNS complications. *Blood* 2007; 109(8): 3595-602.
51. Polmar SH, Wetzel EM, Stern RC, Hirschhorn R. Restoration of in-vitro lymphocyte responses with exogenous adenosine deaminase in a patient with severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1975; 18; 2(7938): 743-6.
52. Bax BE, Bain MD, Fairbanks LD, et al. A 9-yr evaluation of carrier erythrocyte encapsulated adenosine deaminase (ADA) therapy in a patient with adult-type ADA deficiency. *Eur J Haematol* 2007; 79(4): 338-48.
53. Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. *BioDrugs* 2008; 22(5): 315-29.
54. Hershfield MS. PEG-ADA replacement therapy for adenosine deaminase deficiency: an update after 8.5 years. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76(3): P2: S228-S232.
55. Ozdemir O, Niehues. Increasing importance of stem cell gene therapy in adenosine deaminase deficiency? *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(3): 433-4.
56. Kaufman DA, Hershfield MS, Boccini JA, Moissidis IJ, Jeroudi M, Bahna SL. Cerebral Lymphoma in an Adenosine Deaminase-Deficient Patient with Severe Combined Immunodeficiency Receiving Polyethylene Glycol-Conjugated Adenosine Deaminase. *Pediatrics* 2005; 116: e876-e879.

57. Silver JN, Flotte TR. Towards a rAAV-based gene therapy for ADA-SCID: from ADA deficiency to current and future treatment strategies. *Pharmacogenomics* 2008; 9(7): 947-68.
58. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghoff U, Cassani B, Callegaro L, Scaramuzza S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009; 29; 360(5): 518-21.
59. Qasim W, Gaspar HB, Thrasher AJ. Progress and prospects: gene therapy for inherited immunodeficiencies. *Gene Therapy* 2009; 16: 1285-129.
60. Zhang WX, Zhao W. Adenosine deaminase deficiency associated severe combined immunodeficiency with disseminated varicella infection after vaccination: a case report. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2008; 46(8): 597-600.

Reimpresos:

Jesús Alonso Tintos-Hernández

Doctorado en Genética Humana, CUCS,
Universidad de Guadalajara y
División de Genética, Centro de
Investigación Biomédica de Occidente, IMSS
Sierra Mojada No. 800
Col. Independencia
44340, Guadalajara, Jal..
Tel.: (52)33 3618-9410 Fax: (52) 33 3618-1756
Correo electrónico: jtintos@hotmail.com

*Recibido el 1 de marzo de 2010.
Aceptado el 2 de julio de 2010.*