

Aspectos moleculares y celulares de los síndromes de inmunodeficiencia humoral inespecífica

*Grégory Alfonso García**
*Dianney Clavijo Grimaldi***
*Ciro A. Casadiego T.****
*Rafael Zamora*****
*Ananías García******

RESUMEN

Los síndromes de inmunodeficiencia en general son entidades frecuentes en nuestro país si se tienen en cuenta aquellas formas que acompañan a la desnutrición crónica. En el presente artículo se profundiza sobre el conocimiento de los síndromes de inmunodeficiencia humoral inespecíficos haciendo énfasis en los aspectos moleculares de los mismos.

ABSTRACT

The immunodeficiency syndromes in general are frequent diseases in our country if it is had in account that accompany the chronic undernourishment. In the present article it is depend on the knowledge of the humoral unspecific immunodeficiency syndromes doing emphasis in the molecular aspects of the same one.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias son estados patológicos caracterizados por un defecto parcial o total en uno o varios de los componentes del sistema inmune. Estas patologías pueden resultar de un trastorno intrínseco del sistema: (Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria —SIP—) o aparecer como consecuencia de algún proceso patológico a otro nivel que secundariamente afecta la respuesta inmune (Síndrome de Inmunodeficiencia Secundaria —SIS—). La identificación histórica de estos síndromes coincide con el comienzo del uso de antibióticos dado que éstos permitieron abrir la brecha en-

tre un defecto intrínseco en sujetos afectados y un defecto funcional extrínseco en sujetos normales. Las entidades descritas antes de 1972 están consignadas en la tabla 1.

Tabla 1

-
- Candidiasis mucocutánea por Thorpe y Handley en 1924.
 - Ataxia talangiectasia por Syllaba y Henner en 1926.
 - El síndrome de Wiskott-Aldrich por Wiskott en 1937.
 - Un caso de inmunidad celular defectiva fue descrita por Glanzmann y Riniker en 1950.
 - Un caso agammaglobulinemia tipo Suizo (mezcla de deficiencia de anticuerpos y con inmunidad celular defectiva) por Hitzig en 1958.
 - Agammaglobulinemia congénita por Ogden Bruton en 1952.
 - Agammaglobulinemia adquirida en un adulto por Sandford y colaboradores en 1954.
 - Inmunodeficiencia fagocítica hoy definida como Enfermedad Granulomatosa Crónica por Berendes y colaboradores en 1957.
 - Deficiencia de la fracción del complemento C2 por Klemperer y colaboradores en 1965.
 - Displasia tímica con producción de inmunoglobulinas por Bahamón en 1971 en Colombia.
-

* Instructor asistente área Morfología.

** Profesora distinguida coordinadora de área de Morfología.

*** Profesor distinguido área de Morfología. Director Instituto de Ciencias Básicas.

**** Instructor asociado área de Bioquímica.

***** Instructor Asociado de Área de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

Los SIP son entidades poco frecuentes. Su incidencia se encuentra entre 1:300 ó 1:700 para la más frecuente, el déficit selectivo de IgA, hasta 1:500.000 como es el caso de la inmunodeficiencia severa combinada[1]. Según el defecto presente se pueden encontrar trastornos predominantemente humorales (defectos de anticuerpos/inmunoglobulinas), defectos combinados (celulares/humorales), defectos de la fagocitosis y defectos del sistema complemento. En todos ellos hay una alteración en la capacidad de reconocimiento de lo extraño, disfuncionalidad en el reconocimiento de lo propio, y por consiguiente en la tolerancia inmunológica, y aumento en la propensión a desarrollar neoplasias del tejido hematoinmune[2]. Los SIS son resultado de procesos diversos. En los países en vías de desarrollo los SIS son más frecuentes debido a la alta prevalencia de desnutrición proteico-calórica y de defectos carenciales de vitaminas u oligoelementos, recordando siempre que son trastornos multicarenciales, y finalmente a condiciones como el hacinamiento, lactancia de corta duración o ausente y vacunación incompleta. Como causa de los SIS se encuentran los trastornos inflamatorios, particularmente crónicos, tales como los originados por infecciones (micobacterias y retrovirus linfotrópicos); cáncer, enfermedades autoinmunes, prematuridad, pérdida de proteínas (síndrome nefrótico y quemaduras severas), alteraciones cromosómicas (síndrome de Down), enfermedades de curso crónico (diabetes, hepatopatías, nefropatías, neuropatías...), agentes inmunosupresores (glucocorticoides y citostáticos...), y radiación[3, 4, 5, 6]. Se ha estimado que del grueso de pacientes que llegan para estudio de síndrome de inmunodeficiencia, el 50% resultan estar normales, 30% tienen síndromes alérgicos, 10% tienen un trastorno serio pero no inmunológico, y sólo un 10% tienen como tal inmunodeficiencia ya sea primaria o secundaria[1, 2].

La clasificación de estas entidades nosológicas al igual que la terminología utilizada ha sido constantemente renovada. La última clasificación de la WHO (Organización Mundial de la Salud) para los síndromes de inmunodeficiencias, establecida en 1995 mostrada en la tabla 2, reúne tanto los SIP como los SIS, y compila cerca de 82 entidades en ocho grandes grupos[7-12]. (Tabla 2).

Tabla 2

A. Deficiencias de anticuerpos predominantemente.
B. Inmunodeficiencias combinadas.
C. Otros síndromes de deficiencia bien definidos.
D. Otras inmunodeficiencias
E. Defectos en la función fagocítica.
F. Deficiencias de complemento.
G. Inmunodeficiencias asociadas con o secundaria a otras enfermedades.
Inestabilidades cromosómicas y defectiva reparación.
Defectos cromosómicos.
Anormalidades esqueléticas.
Inmunodeficiencia con retardo generalizado del crecimiento.
Inmunodeficiencia con defectos dermatológicos.
Inmunodeficiencia con defectos metabólicos.
Hipermetabolismo de inmunoglobulinas.
Otros.

Si bien se han conocido de vieja data síndromes de inmunodeficiencia de presentación natural en otras especies, el avance en las técnicas de ingeniería genética han abierto la posibilidad de que por medio de la recombinación homóloga para targetear genes individuales relacionados con la hematoinmunofisiología, se facilite crear modelos que ofrecen correlaciones filogénicas, ontogénicas y funcionales con respecto al tejido hematoinmune. A la fecha, existen cerca de 130 mutaciones inducidas en ratones que son un base muy amplia de genotipos y fenotipos para entender los procesos involucrados en la fisiología hematoinmune. Muchas de las mutaciones en ratones “knock-out” tienen homólogos en seres humanos, aunque con cuadros fenotípicos disímiles[13, 14]. En el archivo mundial MIM (Mendelian Inheritance McKusick Map) donde se maneja una referencia numeral para cada gen y en algunos casos para cada entidad, al buscar la palabra inmunodeficiencia, el banco reporta 270 referencias.

En este artículo se hace una revisión general de los SIP, y se profundiza sobre las bases celulares y moleculares de aquellos debidos a trastornos humorales inespecíficos.

SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA (SIP)

Los individuos con SIP tienen como características clínicas esenciales una alta incidencia de infecciones con marcada tendencia a la cronicidad y a la recurrencia, donde generalmente están involucrados microorganismos poco comunes, de baja patogenicidad y virulencia y/o oportunistas. La evolución de estas infecciones es inusualmente tórpida y la curación incompleta.

Clásicamente, en la evaluación de las personas afectadas con estos trastornos se han dividido las manifestaciones clínicas en:

- Habituales (infecciones respiratorias, meningitis, síndrome diarreico recurrente, síndrome de detención en el crecimiento...).
- Frecuentes (piodermatitis, síndrome de malabsorción, hipoplasia del tejido linfoide, neumonitis crónica...).
- Ocasionales (moniliasis recurrente, enfermedades virales severas, neumonía por *Pneumocystis carinii*...).

Es importante tener presente que ante un paciente con infecciones crónicas y repetitivas, inicialmente es necesario descartar causas más comunes tales como:

- Desórdenes circulatorios (enfermedad de células falciformes, defectos cardiacos congénitos...).
- Desórdenes obstructivos (asma bronquial, rinitis alérgica, fibrosis quística/mucoviscidosis, estenosis y atresias de los tractos mucosos...).
- Defectos intertegumentales (eczema, quemaduras...).
- Factores microbiológicos inusuales (sobrecrecimiento bacterianos postantibioticoterapia, sobrecrecimiento bacterianos postanastomosis gastrointestinales, organismos quimiorresistentes...).
- Cuerpos extraños (catéteres, sondas, válvulas cardiacas artificiales...).
- Las diversas causas de inmunodeficiencias secundarias[1, 2].

En términos prácticos, los pacientes con SIP pueden presentar alteraciones en cualquiera de los niveles de la respuesta inmune (véase tabla 3).

Tabla 3
Alteraciones encontradas en los pacientes con SIP

-
- Alteraciones celulares inespecíficas
 - A nivel del sistema fagocítico monomorfonuclear
 - A nivel del sistema fagocítico polimorfonuclear
 - A nivel del sistema linfoide TNK(células asesinas naturales clásicas)
 - Alteraciones celulares específicas
 - A nivel del sistema linfoide T: TCD4, TCD8, y NKT(células doble funcionales)
 - A nivel del sistema linfoide B
 - Alteraciones humorales inespecíficas
 - A nivel del sistema del complemento
 - A nivel humoral específica\sistema de las inmunoglobulinas séricas
 - Alteraciones mixtas (inmunodeficiencia combinada severa)
-

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acuerdo a reportes bioestadísticos de Japón, Suiza y Estados Unidos, sin incluir la deficiencia selectiva de IgA asintomática (la cual es mucho más común que el total de las otras) se ha encontrado que la deficiencia de anticuerpos tiene una frecuencia relativa del 50% teniendo una distribución

de 50-75% para esta deficiencia sérica humoral específica, 10-25% para los casos de inmunodeficiencia combinada, 5-10% para inmunodeficiencia celular específica, 1-2% para inmunodeficiencia fagocitaria, y 1% para deficiencia de complemento[15, 16].

Es imposible tener datos de incidencia y prevalencia aplicables mundialmente por cuanto hay variaciones regionales claras y diferencias en los parámetros y criterios aplicados en los estudios. Datos de Japón, Australia, Irlanda del Norte y Suecia sugieren tal incidencia es de 1\10000 sin contar la deficiencia asintomática de IgA (estimada ser 20\10000). De acuerdo a datos de los bancos suizos, la deficiencia de subclases de IgG es mucho más frecuente dado que se han encontrado deficiencias de este tipo hasta en el 1% de los donantes [17-22].

Diversos estudios de Gran Bretaña, Japón y Suiza manifiestan que el 40% de los casos se diagnostican durante el primer año de vida, 40% hacia los 5 años, 15% hacia los 16 años y un 5% restante en adultos. Se encontró que en promedio el 62-72% es más frecuente en hombres, y que sólo un 28-38% es en mujeres, siendo la única excepción la candidiasis mucocutánea. En la niñez la relación hombre: mujer afectados es de 5:1. La historia familiar se encuentra hasta en el 25% de los casos, siendo más común en hombres afectados (33%) que en mujeres (5.5%)[15, 16, 22].

SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA HUMORAL INESPECÍFICO (SIPHI)

Este conjunto de entidades están referidas exclusivamente a las deficiencias de componentes del complemento a nivel de:

- Vía clásica dependiente de anticuerpos/inmunoglobulinas opsonizantes.
- Vía alterna dependiente de reconocimiento directo de patrones moleculares de superficie.
- Vía de las colectinas, proteínas que reconocen patrones de glicosilación específicos en superficie, en particular de residuos de carbohidratos con manosa.
- Proteínas reguladoras.

En la tabla 4 se mencionan los diversos componentes del complemento y algunas características, indicando en la columna de particularidades si la entidad ha sido o no descrita en seres humanos.

Tabla 4

Componente	Subcomponentes	Locus génico	MIM Gen	Particularidades
Vía clásica				
C1q				
	C1q alfa	1p36.3-34.1	120550	+
	C1q beta	1p36.3-34.1	120570	+
	C1q gamma	1p36.3-34.1	120575	+
C1r		12p13	216950	+
C1s		12p13	120580	+
C2		6p21.3	217000	+
C3		19p13.3-13.2	120700	+
C4				
	C4 alfa	6p21.3	120810	+ (entidad nosológica bajo el MIM120790)
	C4 beta	6p21.3	120820	-
Vía alterna				
Factor P/ Properdina		Xp11.4-11.23	300383	Entidad nosológica bajo MIM312060
Factor B		6p21.3	138470	+
Factor D/Adipsin		¿X?	134350	+
Vía de las manan-lectinas				
MBL1/Collectin1 (corresponde a MBL2)		10q11.2-21	154545	+
Masp1		3q27-28	600521	-
Masp2		1p36.3-36.2	605102	+
Proteínas del surfactante				
	A1/Collectin4	10q22.2-23.1	178630	+ (se asocia con fibrosis pulmonar idiopática, y con síndrome de distress respiratorio-entidad nosológica bajo MIM267450)
	A2/Collectin5	10q22-23	178642	-
	B	2p12-11.2	178640	+ (se asocia con proteinosis alveolar difusa congénita-entidad nosológica bajo MIM265120, y con síndrome de distress respiratorio-entidad nosológica bajo MIM267450)
	C	8p21	178620	+ (se asocia con pneumonitis descamativa intersticial-entidad nosológica bajo MIM263000)
	D/Collectin7 DMBT1/GP340	10q23.3 10q25.3-26.1	178635 601969	- + (se asocia al síndrome de astrocitoma-melanoma de Azizi)
Vía común				
C5		9q34.1	120900	+
C6		5p13	217050	+
C7		5p13	217070	+
C8				
	C8 alfa	1p32	120950	+
	C8 beta	1p32	120960	+
	C8 gamma	9q34.3	120930	-
C9		5p13	120940	+

Continúa →

Componente	Subcomponentes	Locus génico	MIM Gen	Particularidades
Proteínas de control séricas				
C1-Inhibitor/Serpin G1		11q11-13.1	606860	+ (entidad nosológica angioedema neurótico bajo MIM106100)
C4bp	C4Bpalfa	1q32	120830	- (posee un pseudogen C4BPAL1).
	C4Bpbeta	1q32	120831	-
I		4q25	217030	+
Factores H	Factor H y su variante por corte y empalme alternativo FHL1	1q32	134370	+
	FHR1	1q31-32.1	134371	+ (polimorfismo encontrados pero no patogénicos)
	FHR2	1q31-32.1	600889	-
	FHR3	1q31-32.1	605336	-
	FHR4	1q31-32.1	600337	-
S\Vitronectina		17q11	193190	+ (polimorfismo encontrados en individuos normales o con coagulación intravascular diseminada)
Clusterina\Sp-40, 40/Apo J		8p21-12	185430	+ (polimorfismo encontrados pero no patogénicos). Proteína de la matriz extracelular, del plasma sanguíneo y seminal. Chaperonina extracelular funcional no relacionada estructuralmente con las Hsp's(heat shock protein). Rol en neoplasiaogénesis epitelial variable, dado que es promotor de oncogénesis en unas neoplasias y es supresor de oncogénesis en otras.
Carboxi-peptidasa B/N (también conocida como kinasa I)	Subunidad catalítica (CPN 1)	10q24.2	603104	-
	Subunidad regulatoria (CPN 2)	8p23-22	603103	+ (existe un pseudogen parlocalizado)
Proteínas control unidas a membrana/protectinas				
DAF(CD55)		1q32	125240	+ (deficiencia del grupo sanguíneo antigénico Crommer)
MCP(CD46)		1q32	120920	- Receptor para el virus del sarampión. + (susceptibilidad al sarampión y a autoinmunidad)
MIRL/HRF(CD59)		11p13	107271	+
Complemento receptores	CR1(CD35)	1q32	120620	+ (variación génica protectora frente a malaria severa)
	CR2 (CD21)	1q32	120650	-
	CR3: Integrina Beta 2	21q22.3	600065	+ (deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I-entidad nosológica bajo MIM116920)
	CR1L	1q32	605886	-
	C5R1	19	113995	-
	C1qR	¿?	120577	Marcador de superficie de la célula madre hemato-inmune mielóide.

En la columna particularidades el Signo + (más) indica que ha sido descrito la entidad en seres humanos, y el signo - (menos) indica que aún no o que probablemente definitivamente no se ha descrito la entidad en seres humanos.

Estas entidades nosológicas se pueden presentar como SIHIC clásicos o atípicos, clasificación propuesta por los autores.

- Síndrome de Inmunodeficiencia Humoral Inespecífico Clásico (SIHIC).
 - Deficiencia monoselectiva monogénica, como por ejemplo la deficiencia de C3.
 - Deficiencia pluriselectiva multigénica como por ejemplo. La deficiencia de C6 y C7.
- Síndrome de Inmunodeficiencia Humoral Inespecífico Atípico (SIHIA).
 - Deficiencia pluriselectiva monogénica de varios componentes codificados por un gen, como es el caso de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA HUMORAL INESPECÍFICA CLÁSICA (SIPHIC)

La historia natural de este síndrome se caracteriza por la predisposición a infecciones bacterianas. En el caso particular de las deficiencias de la vía clásica, existe una relación estrecha con síndromes vasculíticos, tipo vasculo-glomerulonefritis y vasculo-dermatitis[23, 24]. Adicionalmente se ha encontrado en modelos animales porcinos que la deficiencia del factor H es un factor de riesgo para glomerulopatías inmunológicas[25].

A favor del papel del complemento en autoinmunidad está el hecho de que existe un conjunto de entidades secundarias a autoinmunidad frente a componentes del complemento tales como la Nefritis Hipocomplementémica Crónica y la Lipodistrofia Parcial con o sin nefritis, en donde se detectan autoanticuerpos frente a la Convertasa C3 de la vía alterna, autoanticuerpo denominado como “factor nefrítico”, el cual estabiliza al complejo enzimático. También se ha reportado la Nefritis Hipocomplementémica con autoanticuerpos inactivadores frente al Factor H y Glomerulonefritis postinfecciosa y Lúpica, ocasionadas por autoanticuerpos frente a la Convertasa de la Vía Clásica, los cuales estabilizan el complejo enzimático, aumentando la vida media de éste[26-29]. Las deficiencias de la vía alterna y final conllevan a la predisposición a infecciones por bacterias pero de tipo encapsulado en particular los *Meningococcus*, los *Pneumococcus* y los *Haemophilus influenzae* del tipo B[30, 31].

Con respecto a la genética de estas entidades se ha encontrado que la segregación progenie y por ende su herencia patológica es codominante para una gran mayoría de estos componentes. Un tracto autosómico dominante ha sido en-

contrado para C4, C1-INH y para la properdina y se ha descrito tracto ligado a X y también está la posibilidad de tractos mixtos como la deficiencia mixta de C6 y C7[32-38].

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA HUMORAL INESPECÍFICO ATÍPICO (SIPHIA)

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (PNH-MIM311770) forma parte del grupo de síndromes anémicos adquiridos hemolíticos de factor extrínseco inmunomediados junto con la anemia hemolítica de anticuerpos calientes, la anemia hemolítica de anticuerpos fríos, la hemoglobinuria paroxística del frío (enfermedad de Donath-Landsteiner) y la anemia hemolítica inducida por fármacos y tóxicos por mecanismo hapténico[39]. Es una entidad nosológica íntimamente relacionada con las deficiencias en los componentes del complemento pero con particularidades en su fisiopatología, ya que afecta el compartimento de células madre en la médula ósea sin afectar la linfopoyesis primaria B, a pesar de compartir su misma localización.

Esta entidad fue descrita ya por Hijmans y colaboradores en 1911, y definida por Ham en 1937 como una hemólisis tipo eritrocitoplasmólisis nocturna paroxística con hemoglobinuria matutina que lleva a un síndrome anémico hemolítico crónico adquirido, ocasionado por un defecto intrínseco de la membrana plasmática del eritrocito, dado por la deficiencia en el conjunto de proteínas denominadas funcionalmente como protectinas. Las protectinas neutralizan las fracciones líticas activadas del complemento que estén en cercanía a la célula por ello su deficiencia hace a estas células sumamente susceptibles a la actividad del complemento cada vez que éste se activa en su proximidad[40, 41].

Esta entidad nosológica es supremamente rara, con una incidencia mundial estimada en 2-6\1.000.000 siendo más alta su incidencia en el sudeste asiático. Ambos géneros son afectados por igual y la edad media de diagnóstico es de 35 años[42-48]. Desde el punto de vista clínico se observan dos formas: la forma hipoproliferativa y la forma hemolítica pura, aunque en ambas formas el cuadro clínico no se limita a afectar el linaje eritroide. Esta entidad se caracteriza por la hemólisis intravascular de origen inmunológico ya mencionada, citopenias cuantitativas y cualitativas de las diversas líneas hematoinmunes particularmente las de origen mieloide que originan inmunodeficiencia, alta frecuencia de síndrome trombotico venoso y falla medular ósea. El síndrome trombotico venoso es atípico en su presentación afectando sitios ocasionales y con un comportamiento agresivo, adicionalmente se produce coagulopatía de consumo que junto a un trastorno cuantitativo y cualitativo tromboplastico explica las complicaciones hemorrágicas[49-57]. El Síndrome de Falla Medular Ósea (SFMO) puede avanzar hacia

pancitopenia aplásica y displásica, y tras ello se pueden desarrollar neoplasias malignas hematoinmunes como la Leucemia Mieloide Aguda, previa presentación de síndromes mielodisplásicos sind. mielodisp adquiridos. Un 10-15% se recuperan espontáneamente y un 5% desarrollan Leucemia[45, 58-60].

El defecto molecular se clasifica dentro de las deficiencias o hipofuncionalidad de un tipo de enzimas que corresponden a las glicosil-transferasas lo cual conlleva a una deficiencia múltiple de proteínas regulatorias de expresión primordialmente hematoinmune (véase tabla 5) que explica la clínica característica[60, 61].

Tabla 5

Enzimas:
<ul style="list-style-type: none"> • Acetilcolinesterasa: glóbulos rojos. • Ecto-5'-Nucleotidasa (CD73): algunos linfocitos B y T. • Fosfatasa alcalina del neutrófilo: neutrófilos. • ADP-Ribosyl-Transferasa: algunos linfocitos T y neutrófilos.
Moléculas de Adhesión Celular (MAC):
<ul style="list-style-type: none"> • CD48: linfocitos. • LFA3 (CD58): la totalidad de los componentes sanguíneos. • CD66 y CD67: neutrófilos y eosinófilos.
Proteínas de superficie reguladoras de la actividad del complemento (protectinas):
<ul style="list-style-type: none"> • CD55/DAF y CD59: el total de los componentes sanguíneos.
EDN(neurotoxina derivada del eosinófilo): eosinófilo.
Receptores:
<ul style="list-style-type: none"> • FcγRIII(CD16): neutrófilos y en forma transmembranal se expresa en linfocitos Nk, macrófagos y algunos linfocitos T. • CD14: monocitos, macrófagos, granulocitos. • uPAR/CD87(receptor para el activador del plasminógeno tipo urokinasa): monocitos y granulocitos.
Sistemas de antígenos sanguíneos eritrocitarios:
<ul style="list-style-type: none"> • Cromer (antígeno presente en DAF/CD55). • Cartwright/Yt (antígeno presente en la acetilcolinesterasa eritrocitaria). • John Milton Hagen (antígeno presente en la molécula de adhesión celular semaforina SEMA7A/SEMAL/CD108). También presente sobre linfocitos activados. • Dombrock-Gregory-Holley-Joseph (antígeno presente en la ADP-ribosil-transferasa 4).
Antígenos del PMNN (polimorfonuclear neutrófilo):
<ul style="list-style-type: none"> • NA1\NA2(antígenos presentes en CD16) • NB1\NB2 (antígenos presentes en CD177)
Otras:
<ul style="list-style-type: none"> • CD52/CAMPATH1/gp20: linfocitos, monocitos y espermatozoides. • CD24\HSA\Nectadrin: proteinglicano de superficie en linfocitos B, neutrófilos y eosinófilos. • P50-80: neutrófilos. • GP500 y GP175: plaquetas.

Tabla 6

Componente	Locus génico	MIM
PIGA	Xp22.1	311770. Pseudogen PIGAP1 paralogizado, el cual se transcribe y traduce génicamente, pero con un producto proteico inactivo.
PIGB	15q21-22	604122
PIGC (homólogo humano del gen de la levadura GPI2)	1q23-25	601730
PIGF	2p21-16	600153
PGH	14q11-24	600154
PIGK	Chr.1	605087
PIGL	17p12-11.2	605947
PIGN	18q21.2	606097
PIGQ/GPII	¿?	605754

El defecto se atañe a que hay una disfuncionalidad del complejo de actividad inicial GPI GlcNAc-Transferasa formado por el producto de los genes PIGA, PIGC, PIGH y GPII/PIGQ[63-73]. En los seres humanos el defecto está relacionado hasta ahora a genopatía del gen PIGA cuyo locus se encuentra en Xp22.1, el cual codificada una proteína de 484 aminoácidos y de peso molecular 60kDa.

A la fecha se han detectado más de 100 mutaciones de PIGA, del tipo mayormente inserción y delección génica que produce genopatías “frameshift”, es decir, que producen corrimiento del marco de lectura durante la traducción génica, produciendo proteínas más cortas si hay codones prematuros de terminación, o proteínas más largas si se desplazan estos codones[74-78].

A pesar de que el órgano medular óseo fuera de ser mieloide es linfopoyético primario B, no afecta a esta última línea, lo cual ha sido una incógnita, pero la investigación biomédica ha encontrado que las proteínas GPI-ancladas no son necesari-

rias para el desarrollo linfopoyético B primario sino para su funcionalidad periférica[79]. Dado que es un trastorno de células madres hematoinmunes mieloides, el rol de proteínas GPI-ligadas como TSA1 (Thymic Stromal antigen1), la cual es una proteína perteneciente a la familia de proteínas Ly6, y que se expresa en las células madre hematoinmunes, explicaría lo temprano del evento patológico. TSA1 que variablemente se le ha llamado Ly6A/E, RIG-E y Sca1/2 (Stem cell antigen 1 ó 2), es una proteína codificada por un gen ubicado en el Ly6-loci génico 8q24.3, y su expresión es amplificada por el complejo vitamínico A. Los miembros de esta familia presentan roles diversos en proliferación, diferenciación y migración tipo “homing” de células madres hematoinmunes y linfocitos maduros, eventos mediados por la capacidad de adhesión celular y de actividad proteasa de estas proteínas. Miembros de esta familia incluyen a la protectina CD59, CD87/UPAR (receptor para el activador del plasminógeno tipo Urokinasa), PSCA (Prostate Stem Cell Antigen-amplificada expresión en Adenocarcinoma de Próstata), CD177 (con dos alelos en la especie humana que son PVR1 y NB1, sobreexpresado en el 95% de las células neoplásicas de la Policitemia Rubra Vera, 50% en la Trombocitemia Esencial, y curiosamente no se expresa en la Leucemia Mieloide Crónica Clásica), GML (glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule-like protein-regulado específicamente por el factor de transcripción p53), proteínas del espermatozoide involucradas en reacción acrosomal tales como SP-10/ACRV1 (acrosomal vesicle protein 1) y SAMP14, proteínas expresadas en células neoplásicas epiteliales y leucémicas (tales como LY6H, LY6K, siendo promotores probablemente de diseminación y metástasis), y dos proteínas secretadas no GPI-ligadas denominadas como SLURPs (-1/ARSB y -2). TSA1 ha mostrado ser amplificada en células neoplásicas de la Leucemia Mieloide Aguda tipo FAB3 (Promielocítica)[79a]. TSA1 es el receptor para el mediador de comunicación celular tipo citoquina hematopoyetina denominado como IL25/SF20/C19ORF10(chromosome 19 open reading frame 10/interleukin 25/stroma-derived growth factor 20)[79b].

La búsqueda biocientífica en esta entidad nosológica ha arrojado una infinidad de conocimientos sobre bioquímica y biología molecular, celular y humana, por cuanto es un ejemplo de un tipo peculiar de enfermedades que se producen por mutación somática adquirida y mosaicismo celular, refiriéndose esto último al hecho que un organismo posea ciertas células con un genotipo normal y otras con un genotipo anormal.

Este mosaicismo en PNH explica la severidad de la enfermedad ya que hay una producción mano a mano de elementos normales junto con células y plastos mutantes, y el fenotipo clínico de esta entidad dependerá directamente de tal proporción.

Por otra parte abre una puerta a dos fenómenos biológicos que son la selección clonal somática y la inestabilidad

genómica, y en este último caso, al campo genético molecular de los “hot spots” (manchas calientes del genoma), los cuales son sitios del genoma que son proclives a la mutación ya sea endógena o disparada exógenamente, lo que hace que se esperen con alta frecuencia mutaciones en ciertas regiones del genoma humano, y por ende se pueden esperar fenotipos humanos probabilísticamente a nivel epidemiológico, explicando la incidencia y la prevalencia, es a razón de ello que hay entidades nosológicas humanas más frecuentes que otras, lo que explica, que haya ciertos cánceres más frecuentes que otros que son extremadamente raros[80].

Lo anterior permite entender por qué a pesar de los 9 genes conocidos están involucrados en biosíntesis del GPI-ligamiento, sólo hasta ahora se ha encontrado que PIGA es el genopático, puesto que en él hay varios “hot spots” [81-85].

Si profundizamos en el contexto del Síndrome de Falla Medular Ósea desde el punto de vista de manifestación clínica (SFMOC) en nuestra especie se presenta en contextos claros como forma puras o overlap (sobrelapantes) del Síndrome Mielodisplásico variante Hipocelular (con varios tipos de las denominadas Anemias Refractarias Adquiridas), la anemia aplásica (mejor llamada Pancitopenia Aplásica), la PNH y el Desorden Linfoproliferativo de Linfocitos Grandes Granulares T (T-cell large granular lymphocyte lymphoproliferative disorder), este último rangueando desde trastornos reactivos hasta el extremo del Linfoma no Hodgkin de los mismos linajes linfoides CD8 y NK (natural killer). En estos trastornos se evidencia predisposición genética a partir de entidades con inestabilidad genómica, esto es el hecho de que hay proclividad muy elevada tanto en forma intrínseca como extrínseca debida a la hipersensibilidad a agentes exógenos, a mutaciones y a daño cromosómico, sucesos estos definitivamente ligados a neoplasiaogénesis.

Tal predisposición genética se evidencia en trastornos genéticos hereditarios que están cubiertos bajo el Síndrome de Falla Medular Ósea Genéticamente determinado (SFMOG) son la Disqueratosis Congénita en sus formas autosómicas dominante (enfermedad de Scoggins, incluyendo la variante severa de Hoyeraal-Hreidarsson), autosómica recesiva y ligada a X (Enfermedad de Zinsser-Cole-Engman), la Pancitopenia de Fanconi (con 9 grupos de complementación y por ende 9 genes posibles afectados, incluyendo la variante sin malformaciones congénitas denominada Enfermedad de Estren-Dameshek), Síndrome de Bloom (1 gen identificado que corresponde a una Helicasa de Reparación) y la Anemia de Blackfan-Diamond (dos genes identificados, donde uno de ellos codifica la proteína ribosomal S19 de la subunidad menor del ribosoma eucariota humano) entre otros.

Esto es acorde con el encuentro que la Anemia Aplásica se puede desarrollar a partir de un paciente con HPN, y asimis-

mo la HPN es una posible complicación tardía de la Anemia Aplásica[86, 87].

Muchísimo más frecuente es el rol causal y disparador de agentes ambientales, causas iatrogénicas (ciertos fármacos y la radiación), toxicológicas (ej. benceno), infectológicas (ej. parvovirus B19, y ciertos virus hepatotrópicos), que llevan a desórdenes clonales que pueden resultar a partir de anomalías génicas en un proceso multipaso.

Es de esperar también que en este proceso multipaso de cualquiera de estos trastornos incluyen el PNH haya afección mutacional somática de los genes genopáticos en las entidades SFMOG mencionadas, como se ha encontrado con el gen hTERT (gen genopático en la forma autosómica dominante de la Disqueratosis Congénita) en PNH como se mencionará más abajo.

Lo mencionado explica la presencia de células conteniendo el genotipo PNH de la enfermedad en seres humanos normales, en sujetos con cualquiera de los contextos mencionados de SFMO excluyendo obviamente los sujetos con PNH, e incluso la presencia de estas células en enfermedades neoplásicas hematoinmunes establecidas como el Mieloma Múltiple[88-90]. Es así que se ha estimado promedialmente que 22 granulocitos por millón y 8 eritrocitos por millón se pueden encontrar en individuos normales, por técnicas de citometría de flujo[91].

Al igual que otros trastornos neoplásicos en este gran grupo de entidades se ha observado que el evento patológico es temprano y silencioso, puesto que en estudios a largo plazo en bancos de sangre y unidades hematológicas, hay médulas óseas de sujetos positivos para la entidad que son hipercelulares, con hiperplasia del compartimento eritroide pero a pesar de ello con significativa reducción de éste, con o sin diferencias significantes en las demás líneas, y con cuadros sanguíneos normales o moderadamente citopénicos, todo esto sin manifestaciones clínicas y en particular hematológicas[92, 93].

Entonces, sí es muy claro que esta entidad nosológica resulta a partir de la expansión de una célula madre mielóide que acarrea en su genoma nuclear una mutación somática adquirida en el gen PIGA, pero queda también la obviedad de la existencia de factores genéticos adicionales que junto con otros factores disparadores aún por definir, producen la expansión clónica [94-100].

Dentro de los factores genéticos se han encontrado patrones inmunogenéticos tales como la HLA-A31, HLAB27, HLA-DRB1*1501, HLA-DQA1*0102, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*0602 y HLA-DR2 ligados a la PNH y a la anemia aplásica[101-103], lo cual sugiere la existencia de meca-

nismos inmunológicos dentro de la génesis de estas entidades[104].

Tales mecanismos inmunológicos son complejos y están dirigidos a dos puntos:

1. Hipoplasia, aplasia y displasia medular ósea que evidencia la existencia de respuesta autoinmune humoral y celular citotóxicas, al igual que un microambiente citoquímico disregulador para las células madre mieloides que obra y potencia apoptosis, o comportamientos displásicos. El reconocimiento de autoantígenos ha sido dificultoso y hasta ahora sólo se ha reconocido un autoantígeno que corresponde a DRS1 (Diazepam-binding inhibitor-related protein 1) que corresponde a una enzima peroxisomal, la delta-3, delta-2-enoil-CoA-isomerasa, que efectúa un paso de isomerización de cis a trans, necesario para la beta-oxidación de ácidos grasos insaturados a nivel de este organelo membranoso[105, 106]. El efecto de las citoquinas inhibitorias de la mielopoiesis como el TNF α (factor de necrosis tumoral α), el IFN γ (interferón γ), MIP1 α (proteína inhibitoria del monocito/macrófago 1 α) y TGF β s (factores transformantes de crecimiento beta 1, 2 y 3) es igual sobre las células normales como sobre las células anómalas, lo cual sugiere que otros factores están involucrados en la quiescencia de las células normales[107].
2. Mediadores de comunicación celular (hematopoyetinas/citoquinas y hormonas) y matriz extracelular que favorezcan la proliferación de células con genotipo positivo ya sean no neoplásicas, preneoplásicas displásicas o no, o neoplásicas, al igual que mecanismos de evasión a partir del reconocimiento como células anómalas y consecuente destrucción por parte del sistema hematoinmune. Claro está que un rol directo de la matriz extracelular mielóide ha sido descartado y el rol de ésta sería secundario e indirecto[108]. Todo esto da una ventaja al clon PNH por un mecanismo de presión de selección. Tal apoptosis es relacionada con la expresión elevada del receptor de muerte sobre la superficie celular Fas/APO-1/CD95[109]. Curiosamente compensadoramente al parecer las células de sangre periférica sobreexpresan genes con funciones antiapoptóticas tales como A1, hHR23B, Mcl1 y RhoA, como un mecanismo de supervivencia y crecimiento de células remanentes normales[110].

Otro elemento a favor es que los trastornos inmunoproliferativos de linfocitos grandes granulares ya sean del linaje CD8 como NK, ya sean trastornos reactivos o patológicos, pueden asociarse al parecer como causales de SFMO. En PNH se puede detectar un trastorno de este tipo reactivo y esto ha llevado a estudiar y encontrar clonotipos dominantes

de linfocitos T con inmunospecificidades en la región variables del TCR (Receptor de la Célula T), y con una desviación inmune clara hacia una respuesta T1 (es decir Th1, Tc1...) y citotóxica que indica una respuesta predominantemente celular, donde el rol de citoquinas como la IL16 sería fundamental, dado que ella es producida por células CD8 y su receptor es la molécula CD4 sobre los linfocitos ayudadores, logrando integrar una respuesta humoral que conjuntamente es codestructora de las células GPI-positivas [111-115].

Como prueba definitiva del papel del sistema hematoinmune está el frecuente éxito del uso de terapia inmunosupresora en SFMO de cualquier origen incluyendo PNH[116], y el éxito del trasplante de médula ósea[116-120], lo que de paso confirma que es un trastorno primario del compartimento de células madres mieloides.

Las asociaciones a HLA las cuales han mostrado variaciones biogeográficas definitivas para muchas enfermedades, podrían dar cabida a la explicación de hallazgos de variaciones fenotípicas clínicas biogeográficas, como es el hecho de que los seres humanos afectados blancos estadounidenses son más jóvenes con signos clínicos más clásicos, y los asiáticos amarillos son de mayor edad y presentan mayor frecuencia de aplasia medular ósea secundaria a la entidad[121]. Asimismo al igual que la mayoría de los trastornos de inmunodeficiencia, la autoinmunidad es presente como ya se profundizó, e incluso en PNH las glomerulopatías autoinmunes son quizá la segunda complicación de esta clase, más en pacientes japoneses[121, 122].

Además y finalmente, el defecto en su génesis debe reconceptuarse por qué el defecto en diferenciación celular no está solamente relegado al compartimento de células madres mieloides, puesto que se ha hallado que inclusive la metadiferenciación final de monocitos sanguíneos del linaje celular dendrítico, hacia células dendríticas funcionales muestran falencias, al igual que se ha encontrado disfuncionalidad de linfocitos B periféricos[79, 123].

Ejemplo de esto es la demostración de que las células con genotipo positivo para la entidad escapan a partir del ataque inmunológico, lo cual indica que ciertas proteínas GPI ligadas de la superficie de estas células son importantes para la citotoxicidad, y también indica que las células que no poseen el defecto son más sensibles al daño citotóxico[124].

Los factores genéticos no inmunogenéticos se han enfocado al estudio de la expresión del gen supresor de oncogénesis WT1 (gen supresor de oncogénesis genopático en la neoplasia nefroblastoma de Wilm's es un factor de transcripción específico represor), el gen TAXREB107/RPL6 (proteína L6 de la subunidad mayor del ribosoma eucariota humano), hTERC (componente rRNA del com-

plejo enzimático Telomerasa) y el gen EGR1/KROX24 (factor de transcripción específico). EGR1/KROX24 es sobreexpresado en el total de los granulocitos, mientras que TAXREB107/RPL6 sólo lo es en algunos casos de la entidad, mutaciones desfuncionalizantes en el promotor del gen codificante de hTERC, y expresión de efecto aún no definido de WT1[126, 127].

TAXREB107/RPL6 posiblemente une al DNA y efectúa funciones intracelulares intracinas del FGF2 (factor de crecimiento fibroblástico tipo 2), donde FGF2 sufre translocación dependiente de una proteína motor familiar de la cadena pesada de la miosina de músculo liso denominada como Miosina tipo 11, tal proteína transportadora intracelular y nuclear, denominada como Translokina, potenciando probablemente así roles de transformación, ya sea por interacción indirecta de este factor de crecimiento con secuencias específicas del DNA o con la maquinaria ribosomal[128, 129]. Asimismo se ha encontrado el papel de la cromosomopatía tipo monosomía 7 es fundamental en la génesis de la Leucemia Mieloides Aguda derivada del contexto PNH, como sucede igualmente que en los casos no PNH[129a].

La desregulación de TAXREB107/RPL6 y EGR1 también ha sido estudiada en cáncer gástrico[130].

Es llamativa la interacción entre la maquinaria ribosomal, la maquinaria del ciclo celular, la maquinaria nucleolar y la maquinaria de reparación Complejo Telomérico, esto último es relevante si se tiene en cuenta que en muchos de estos trastornos las células afectadas tienen telómeros acortados, lo cual sugiere que estas células son llevadas a un estado exhaustivo senescente, con acortamiento de su ciclo de vida[131].

hTERC interactúa con la proteína codificada por el gen genopático en la forma ligada a X de la Disqueratosis Congénita, gen denominado como Dyskerin/XAP101.

La Dyskerin (homóloga de las proteínas NAP57 de la rata y de la proteína CBF5 del *S. cerevisiae*) es una proteína compleja que contiene dos dominios Pseudouridina-sintetasa tipo TruB, múltiples sitios de fosforilación y un dominio carboxiterminal rico en repeticiones de lisina. La Dyskerin se asocia fuera de hTERC con snoRNAs (RNA nucleolares pequeños de la clase H/ACA) los cuales especifican o localizan las uridinas sobre el tRNA(RNA de transferencia) que deben ser convertidos hacia pseudouridina, tras lo cual entran las snoRNAs de la clase C/D que catalizan tal conversión[132].

El PNH no es un trastorno de inestabilidad genómica como ha sido demostrado con la prueba clásica de demostración de inestabilidad promutación de la enzima HGPRT (Hipoxantina-fosfo-ribosil-transferasa)[133], es así que hay reportes cien-

tíficos que demuestran que individuos con SFMO diferente a la HPN que posean células con el genotipo anormal PNH en baja cantidad, poseen formas benignas clínicamente, y viceversa[134].

Asimismo la Anemia Aplásica Secundaria a PNH posee un comportamiento mucho más benigno que la forma primaria. También a favor está el hecho del descartamiento de anomalías citogénicas como causa de avance proneoplásico en las células anómalas, por cuanto son más frecuentes en células normales en la médula ósea afectada. Claro que no se debe descartar el fenotipo de inestabilidad cromosómica en una SFMO por HPN ya tardío, y clara y establecidamente preneoplásico[135, 136].

CONCLUSIÓN

Los trastornos de inmunodeficiencia son frecuentes en el ser humano y el conocimiento de su biología y fisiopatología es necesario para su manejo adecuado. Si bien las inmunodeficiencias primarias de complemento son un 1% del total de ellas, no debe nunca descartarse su causa en pacientes comprometidos con cuadros atípicos de falla medular ósea y trombosis venosa principalmente atípica. El estudio en particular de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna ha abierto un fascinante campo de investigación y entendimiento en la biología de las células madres, la autoinmunidad y la selección somática, dentro de las entidades nosológicas humanas causadas por proliferaciones clonales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- I. OMIM (On line Mendelian Inheritance McKusick): www.OMIM.gov.org..
- II. Stamatyopoulos G., Majerus P.W., Perlmutter R.M., Varmus H. *The Molecular Basis of Blood Diseases*. Editorial Saunders, tercera edición, 2001.
- III. Basis Molecular of Metabolic and Inherited Diseases. Scriver. Editorial Lippincott-Raven Press, Cuarta edición, 2001.
- IV. Paul W. *Fundamental immunology*. Editorial Lippincott-Raven, cuarta edición, 1999.
- V. Alphonse E. *Cellular and molecular pathogenesis*. Sirica. Editorial Lippincott-Raven. primera edición, 1996.
- VI. Chalem F., Escandón J., Campos J., Esguerra R. *Medicina interna*, tercera edición. Editorial de la Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología, tercera edición 1997.
- VII. Stiehm E.R. *Immunologic Disorders in Infant & Children*, cuarta edición. W.B. Saunders Company, 1996.
- VIII. Stites D., Terr A., Parslow T. *Basic and clinical immunology*. 8. ed. Connecticut: Appleton and Lange, 1994: 263.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

1. Buckley R.H. *Immunodeficiency Diseases*. JAMA. 1992; 268(20): 2797-06.
2. Buckley R.H. *Evaluation and management of primary immunodeficient disorders. Annual Meeting of the American Academy of Allergy and Immunology*. New York, 1995.
3. Buckley R.H. *Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency*. Immunol Res 2000; 22(2-3): 237-51.
4. Giraldo P. *Inmunodeficiencias secundarias*. Allergol et Immunopathol 2001; (3): 155-161.
5. Corbo G.M., Forastiere F., Dell'Orco V., Pistelli R., Agabiti N., De Stefanis B., Ciappi G., Perucci. *Effects of environment on atopic status and respiratory disorders in children*. J Allergy Clin Immunol 1993 Oct; 92(4): 616-23.
6. Forastiere F., Agabiti N., Corbo G.M., Dell'Orco V., Porta D., Pistelli R., Levenstein S., Perucci C.A. *Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children*. Epidemiology 1997 Sep; 8(5): 566-70.
7. Fudenberg H.H., Good R.A., Goodman H.C. Hitzig W., Kunkel H.G., Roitt I.M., Rosen F.S., Rowe D.S., Seligmann M., Soothill J.R. *Primary Immunodeficiencies*. Report of a World Health Organization Committee. Pediatrics 1971; 47: 927-46.
8. Rosen F.S., Aiuti F., Cooper M.D., Good R.A., Hanson L.A., Hitzig W.H., Matsumoto S., Seligmann M., Soothill J.F., Waldmann T.A., Wedgwood R.J. *Primary Immunodeficiency Disease. Report prepared for the W.H. O by a scientific group on immunodeficiency*. Clin Immunol Immunopathol 28; 450-475, 1983.
9. Rosen F.S., Cooper M.D., Wedgwood R.J.P. *The primary immunodeficiencies*. N Engl J Med 1984; 311: 235-310.
10. Rosen F.S., Wedgwood R.J., Eibl M. *Primary immunodeficiency diseases: report of a World Health Organization Scientific Group*. Clin. Immunol. Immunopathol 1986; 166-96.
11. Rosen F.A., Wedgwood R.J., Eibl M., Griselli C., Seligmann M., Aiuti F., Kishimoto T., Matsumoto S., Khakhalin L.N., Hanson L.A., Hitzig

- W.H., Thompson R.A., Cooper M.D., Gesa R.S., Good R.A., Waldman T.A. *Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO scientific Group*. Immunodeficiency Review 1992; 3: 195-236.
12. Rosen F.S., Wedgwood R.J., Eibl M. *et al*. *Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO Scientific Group*. Clin Exp Immunol 1995; 1(Suppl.99): 1-24.
 13. Kokron C.M., Bonilla F.A., Oettgen H.C., Ramesh N., Geha R.S., Pandolfi F. *Searching for genes involved in the pathogenesis of primary immunodeficiency diseases: lessons from mouse knockouts*. J Clin Immunol 1997; 17: 109-26.
 14. Rose E.A. *Applications of the polymerase chain reaction to genome analysis*. FASEB J. 1991; 5: 46-54.
 15. Hayakawa H., Iwata T., Yata J., Kobayashi N. *Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome*. J Clin Immunol 1981; 1: 31-9.
 16. Ryser O., Morell A., Hitzig W.H. *Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children*. J Clin Immunol 1988; 8: 479-85.
 17. Robertson D.M., Shelton M.J., Hoskings C.S. *Incidence of primary immunodeficiency disorders in childhood (abstract)*. Fifth International Congress of Immunology, 1983.
 18. Hosking C.S., Robertson D.M. *Epidemiology and treatment of hypogammaglobulinemia*. Birth Defects, Original Articles Series. 1983; 19: 223-7.
 19. McCluskey D.D., Boyd N.A.M. Prevalence of primary hypogammaglobulinemia in a well-defined population in the U.K. In Chappel H.M., Levinsky R.J., Webster A.D.B. *Progress in Immune Deficiency*. Third edition. De Royal Society of Medicine Services, International Congress and Symposium Series. 1991; No. 173, London, 100-1.
 20. Hobbs J.R. *Disturbances of the immunoglobulins*. Sci Basis Med, 1966; 106-27.
 21. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L. Incidence of primary and acquired immunodeficiencies in an outpatient population. In Chapel H.M., Levinsky R.J., Webster A.D.B. *Progress in Immune Deficiency*. Third edition. London Royal Society of Medicine Services, International Congress and Symposium Series. 1991; No. 173, 100-1.
 22. Medical Research Council Working Party. *Hypogammaglobulinemia in the United Kingdom*. Lancet 1969; 1: 163-169.
 23. Lachmann P.J. Complement. In: McGee J.O.D., Ossacson P.G., Wright N.A. *Oxford Textbook of Pathology*. Oxford, England: Oxford University Press, 1992: 259-266.
 24. Morgan B.P., Walport M.J. Complement deficiency and disease. Immunol. Today 1991; 12: 301-306.
 25. Hogasen K., Jansen J.H., Mollnes T. e, Hovdenes J., Harboe M. Hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II is caused by factor H deficiency. J. Clin. Invest. 1995; 95: 1054-1061.
 26. Spitzer R.E., Vallota E.H., Forristal J., Sudora E., Stitzel., Davis N.C., West C.D. *Serum C'3 lytic system in patients with glomerulonephritis*. Science 1969; 164: 436-7.
 27. Spitzer R.E., Stitzel A.E., Tsokos G.C. *Evidence that production of autoantibody to the alternative pathway C3 convertase is a normal physiologic event*. J Pediatr 1990; 116: S103-S108.
 28. Sissons J.G.P., West R.J., Fallows J., Williams D.G., Boucher B.J., Amos N., Peter D.K. *The complement abnormalities of lipodystrophy*. N Engl J Med 1976; 294: 461-5.
 29. Halbwachs L., Leveillé M., Lesavre P., Wattel S., Leibowitch J. *Nephritic factor of the classical pathway of complement: immunoglobulin G autoantibody directed against the classical pathway C3 convertase*. J Clin Invest 1980; 65: 1249-56.
 30. Figueroa J.E., Densen P. *Infectious diseases associated with complement deficiencies*. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 359-95.
 31. Würzner R., Orren A., Lachmann P.J. *Inherited deficiencies of the terminal components of human complement*. Immunodeficiency. Rev 1992; 3: 123-47.
 32. Colten H.R., Rosen F.S. *Complement Deficiencies*. Annu Rev Immunol 1992; 10: 809-34.
 33. Figueroa J.E., Densen P. *Infectious diseases associated with complement deficiencies*. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 359-95.
 34. Köglé K., Reid K.B.M. *Genetic deficiencies of the complement system and association with disease-early components*. Int Rev Immunol 1993; 10: 17-36.
 35. Ross S.C., Densen P. *Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency*. Medicine 1984; 63: 243-73.
 36. Tedesco F., Nünberger W., Perissutti S. *Inherited deficiencies of terminal complement components*. Int Rev Immunol 1993; 10: 51-64.
 37. Würzner R., Orren A., Lachmann P.J. *Inherited deficiencies of the terminal components of human complement*. Immunodeficiency. Rev 1992; 3: 123-47.
 38. Muir W.A., Hedrick S., Alper C.A., Ratnoff O.D., Schacter B., Wisniewski J.J. *Inherited incomplete deficiency of the fourth component of complement (C4) determined by a gene not linked to human histocompatibility leucocyte antigens*. J Clin Invest 1984; 74: 1509-14.
 39. Salama A. *Acquired immune hemolytic anemias*. Ther Umsch 2004; 61(2): 178-86.
 40. Hijmans van den Bergh, A.A. *Ictere hemolytique avec crises hemoglobinuriques*. Fragilite globulaire. Rev Med 1911; 31: 63.
 41. Rosse, W.F. *Evolution of clinical understanding: paroxysmal nocturnal haemoglobinuria as a paradigm*. Am J Hematol 1993; 42: 122-30.
 42. Ham, T.H. *Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium*. N Engl J Med. 1937; 217: 915-22.
 43. Dacie J.V., Israels M.C.G., Wilkinson J.F. *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria of the Marchiafava type*. Lancet 1938; 1: 479-82.
 44. Ware R.E., Hall S.E., Rosse W.F. *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with onset in childhood and adolescence*. N Engl J Med 1992; 325: 991-7.

45. Hillmen P., Lewis M.S., Bessler M., Luzzatto L., Dacie J.V. *Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*. N Engl J Med 1995; 33: 1253-9.
46. Socie G., Mary J.Y., de Gramont A., Rio B., Leporrier M., Rose C., Heudier P., Rochant H., Cahn J.Y., Gluckman E. *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors*. Lancet 1996; 348: 573-80.
47. Spath-Schwalbe E., Schrezenmeir H., Heimpel S.H. *Paroxysmale nactliche hamoglonurie*. Dtshch Med Wochenschr 1995; 120: 1027-32.
48. Young N.S., Issaragrisil S., Chen W.C., Takaku F. *Aplastic anemia in the orient*. Br J Haematol 1978; 39: 267-71.
49. White J.M., Watson K., Arya R. *et al. Haemorrhagic bullae in a case of PNH*. Clin Exp Dermatol 2003; 28(5): 504-5.
50. Rieu V., Ruvard M., Abergel A. *et al. Mesenteric venous thrombosis. A retrospective study of 23 cases*. Ann Med Interne (Paris) 2003; 154(3): 133-3.
51. Ramus J., Mc Pherson G.A. *Recurrent bowel infarction in PNH*. J. R. Soc Med 2003; 96(8): 406-7.
52. von Stuckrad-Barre S., Berkefeld J., Steckel D. *et al. Cerebral arterial thrombosis in PNH*. J Neurol 2003; 250(6): 756-7.
53. Hyafil F., Montalescot G., Amoura Z. *et al. Images in cardiovascular medicine. Recurrent myocardial infarction in a patient with PNH*. Circulation 2003; 108(13): e91-92.
54. Nishikawa M. *Thrombocytopenia due to deficient platelet production*. Nippon Rinsho 2003; 61(4): 575-80.
55. Grunewald M., Siegemund A., Grunewald A. *et al. Plasmatic coagulation and fibrinolytic system alterations in PNH: relation to clone size*. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14(7): 685-95.
56. Grunewald M., Grunewald A., Schmid A. *et al. The platelet function defect of PNH*. Platelets 2004; 15(3): 145-54.
57. Liebman H.A., Feinstein D.I. *Thrombosis in patients with PNH is associated with markedly elevated plasma levels of leukocyte-derived tissue facto*. Throm Res 2003; 111(4-5): 235-8.
58. Kruatrachue M., Wasi P., NA-Nakorn S. *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Thailand with special reference to an association with aplastic anaemia*. Br J Haematol 1978; 39: 267-72.
59. Dacie J.V., Lewis S.M. *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology and nature of disease*. Ser Haematol 1972; 5: 3-8.
60. Dameshek W. *Riddle: What do aplastic anaemia, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) and hypoplastic anaemia have in common?* Blood 1990; 75: 1595-2003.
61. Davitz M.A., Low M.G., Nussenzweig V. *Release of decay-accelerating factor(DAF) from the cell membrane by phosphatidylinositol-specific phospholipase C(PIPLC)*. J Exp Med 1986; 163: 1150-8.
62. *GPI-linked glycoconjugates: structure, biosynthesis and function*. Adv Exp Med Bio 2001; 491: 207-14.
63. Low M.G. Ferguson M.A.J., Futerman A.H., Silman I. *Covalent attached phosphoinositol as a hydrophobic anchor for membrane protein*. Trends Biochem. Sci 1986; 11: 212-7.
64. Ferguson M.A.J. *Glycosyl-phosphatidylinositol membrane anchor: the tale of a tail*. Bioche Soc Trans 1992; 20: 243-8.
65. Vidugiriene J., Menon A. *The GPI- anchor of cell surface proteins is synthesized on the cytoplasmic face of the endoplasmic reticulum*. J Cell Bio 1994; 127: 333-40.
66. Vidugiriene J., Menon A. *Biosynthesis of glycosyl-phosphatidylinositol anchors*. Methods Enzymol 1995; 250: 513-7.
67. Takahashi M., Inoue N., Ohishi K., Maeda Y., Nakamura N., Endo Y., Fujita T., Takeda J., Kinoshita T.L. *PIG-B, a membrane protein of the endoplasmic reticulum with a large luminal domain, is involved in transferring the third mannose of the GPI-anchor*. EMBO J 1996; 15: 4254-50.
68. Miyata T., Takeda J., Iida Y., Yamada N., Inoue N., Takahashi M., Maeda K., Kitani T., Kinoshita T. *The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis*. Science 1993; 259: 1318-23.
69. Inoue N., Kinoshita T., Orii T., Takeda J. *Cloning of a human gene PIG-F, a component of glycosyl-phosphatidylinositol-anchor bio-synthesis, by novel expression cloning*. J Biol Chem 1993; 268: 6882-9.
70. Inoue N., Watanabe R., Takeda J., Kinoshita T. *PIG-C, one of the three human genes involved in the first step of glycosyl-phosphatidylinositol biosynthesis is a homologue of Saccharomyces cerevisiae*. Biochem Biophys Res Commun 1996; 226: 193-9.
71. Kamitani T., Chang H-M., Rllins C. Waneck G.L., Yeh E.T.H. *Correction of the class H defect in glycosyl-phosphatidylinositol anchor biosynthesis in Ltk- cells by a human cDNA clone*. J Biol Chem 1993; 268: 20733-41.
72. Nakamura N., Inoue N., Watanabe R., Takahashi M., Takeda J., Stevens W.L., Kinoshita T. *Expression cloning of PIG-L, a candidate N-acetylglucosaminyl-phosphatidylinositol deacetylase*. J Biol Chem 1997; 272: 15384-22.
73. Watanabe R., Inoue N., Westfall B., Taron C.H., Orlean P., Takeda J., Kinoshita T. *The first step of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis is mediated by a complex of PIG-A, PIG-H, PIG-C and GPII*. EMBO J 1998; 17: 877-85.
74. Armstrong C. Schubert J., Veda E., Knez J.J., Gelperin D., Hirose S., Silber R., Hollan S., Schmidt R.E., Medot M.E. *Affected paroxysmal nocturnal haemoglobinuria T lymphocytes harbour a common defect in assembly of N-acetyl-D-glucosamine inositol phospholipid corresponding to that in class A Thy-1 murine lymphoma mutants*. J Biol Chem 1992; 267: 25347-56.
75. Davisson M.T. *Rules and guidelines for genetic nomenclature in mice: excerpted version. Committee on standardized genetic nomenclature for mice*. Transgenic Res 1997; 6: 309-11.
76. Takeda J., Miyata T., Kawagoe K., Iida Y., Endo Y. Fujita T., Takahashi M., Kitani T., Kinoshita T. *Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxymal nocturnal haemoglobinuria*. Cell 1993; 73: 703-9.
77. Bessler M. *Paroxymal nocturnal haemoglobinuria(PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene*. EMBO J. 1994; 13: 110-6.

78. Bessler M., Hillman P., Longo L., Luzzatto L., Mason P.J. *Genomic organization of the X-linked gene (PIG-A) that is mutated in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and of a related pseudogene mapped to 12q21*. Hum Mol Genet 1994; 3: 751-8.
79. Bessler M., Rosti V., Peng Y. *et al.* *GPI-linked proteins are required for maintenance of a normal peripheral lymphoid compartment but not for lymphocyte development*. Eur J Immunol 2002; 32(9): 2607-16.
- 79a. Stroncek D.F., Caruccio L., Bettinotti M. *CD177: a member of the Ly-6 gene superfamily involved with neutrophil proliferation and polycythemia vera*. Journal of Translational Medicine 2004; 2: 8-16.
- 79b.1. Tulin, E.E., Onoda, N., Nakata, Y., *et al.* *SF20/IL-25, a novel bone marrow stroma-derived growth factor that binds to mouse thymic shared antigen-1 and supports lymphoid cell proliferation*. J Immunol 2001; 167: 6338-47.
80. Bessler M., Hillmen P. *Somatic mutations and clonal selection in the pathogenesis and in the control of PNH*. Semin Hematol 1998; 35(2): 149-67.
81. Rosti V. *The molecular basis of PNH*. Haematologica 2000; 85(1): 82-7.
82. Inoue N., Murakami Y., Kinoshita T. *Molecular genetics of PNH*. Int J Hematol 2003; 77(2): 107-12.
83. Bocconi P., Del Vecchio L., Di Noto R. *et al.* *GPI-anchored molecules and the pathogenesis of PNH*. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 33(1): 25-43.
84. Bessler M., Schaefer A., Keller P. *PNH: insights from recent advances in molecular biology*. Transfus Med Rev 2001; 15(4): 255-67.
85. Nishimura J., Smith C.A., Phillips K.L. *et al.* *PNH: molecular pathogenesis and molecular therapeutic approaches*. Hematopathol Mol Hematol 1998; 11(3-4): 119-46.
86. Lin L.I., Liu C.H., Chen Y.C., *et al.* *PIG-A gene mutations in four Taiwanese patients with PNH following aplastic anaemia*. Br J Haematol 1997; 97(2): 286-92.
87. Morztafi Y., Merk V., McIntosh *et al.* *BIOMED II. Pathophysiology and treatment of aplastic anaemia study group. The spectrum of PIG-A gene mutations in aplastic anemia aplastic/PNH: a high incidence of multiple mutations and evidence of a mutational hot spot*. Blood 2003; 101(7): 2833-41.
88. Maciejewski J.P., Risitano A. *Hematopoietic stem cells in aplastic anemia*. Arch Med Res 2003; 34(6): 520-7.
89. Terpos E., Samarkos M., Meletis C. *et al.* *Unusual association between increased bone resorption and presence or PNH phenotype in Multiple Myeloma*. Int J Hematol 2003; 78(4): 344-8.
90. Marsch J.C., Elebute M.O. *Stem cells in PNH and Aplastic Anemia: increasing evidence for overlap of haemopoietic defect*. Transfus Med 2003; 13(6): 377-86.
91. Araten D.J., Nafa K., Pakdeesuwan K. *et al.* *Clonal populations of hematopoietic cells with PNH genotype and phenotype are present in normal individuals*. Proc Nat Acad Sci. 1999; 96: 5209-14.
92. Li Q., Zhang Z. *Analysis of cell components of CD59 normal cells and abnormal clones in bone marrow of patients with PNH*. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2003; 34(2): 230-3.
93. Elebute M.O., Rizzo S., Tooze J.A. *et al.* *Evaluation of the haemopoietic reservoir in de novo haemolytic PNH*. Br J Haematol 2003; 123(3): 552-60.
94. Endo M., Ware R.E., Vreeke T.M., Howard T.A., Parker C.J. *Identification and characterization of an inherited mutation of PIG-A in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*. Br J Haematol 1996; 93: 590-7.
95. Hillmen P., Bessler M., Bungey J., Luzzatto L. *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: correction of the abnormal phenotype by somatic cell hybridization*. Somat. Cell Mol Genet 1993; 19: 123-30.
96. Dacie J.V. *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*. Proc R Soc Med 1963; 56: 587-92.
97. Oni S.B., Osunkoya B.O., Luzzatto L. *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells*. Blood 1970; 36: 145-52.
98. Bessler M., Mason P.J., Hillmen P., Luzzatto L. *Somatic mutations and cellular selection in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*. Lancet 1994; 343: 951-8.
99. Nishimura J., Inoue N., Wada H., Ueda E., Pramoongjago P., Hirota T., Machii T., Kageyama T., Kanamaru A., Takeda J., Kinoshita T., Kitani T. *A patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria bearing four independent PIG-A mutant clones*. Blood 1997; 89: 3470-7.
100. Luzzatto L., Bessler M., Rotoli. *Somatic mutation in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a blessing in disguise?* Cell 1997; 88: 1-9.
101. Shichishima T., Okamoto M., Ikeda K. *et al.* *HLA II haplotype and quantitation of WT1 RNA in Japanese patients with PNH*. Blood 2002; 200(1): 22-8.
102. Maciejewski J.P., Follmann D., Nakamura R. *et al.* *Increased frequency of HLA-DR2 in patients with PNH and the PNH/Aplastic anemia syndrome*. Blood 2001; 93(13): 3513-9.
103. Coluzzi S., Biffoni M., Pasqualetti D. *et al.* *Production of IFN-gamma by lymphocytes from PNH patients: relationship with clinical status*. Br J Hematol 2004; 124(5): 685-90.
104. Kondo Y., Mollrem J.J. *Immune-induced cytopenia: Bone Marrow Failure Syndrome*. Curr Hematol Rep 2004; 3(3): 178-83.
105. Pruss A., Salama A., Ahrens N. *et al.* *Immune hemolysis-serological and clinical aspects*. Clin Exp Med 2003; 3(2): 55-64.
106. Feng X., Chuhjo T., Sugimori C., *et al.* *Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of PHN-type cells*. Blood 2004-June 24 on line-in print.
107. Bessler K.S. *Effect of proinflammatory cytokines on PIGA-hematopoiesis*. Exp. Hematol. 2003; 31(9): 770-8.
108. Nishimura J., Ware R.E., Burnette A. *et al.* *The hematopoietic defect in PNH is not due to defective stroma, but is due to defective progenitor cell*. Blood Cells Mol Dis 2002; 29(2): 159-67.
109. Ismail M.M., Tooze J.A., Flynn J.A. *et al.* *Differential apoptosis and Fas expression of GPI-negative and GPI-positive stem cells: a mechanism for evolution of PNH*. Br J Hematol 2003; 123(3): 545-51.

110. Heeney M.M., Orsmbce S.M., Moody M.A. *et al.* Increased expression of anti-apoptosis genes in peripheral blood cells from patients with PNH. *Mol. Genet Metab* 2003; 78(4): 291-4.
111. Plasilova M. Risitano A.M., O'Keefe C.L. *et al.* Shared and individual specificities of immunodominant cytotoxic T- cell clones in PNH as determined by molecular analysis. *Exp Hematol* 2004; 32(3): 261-9.
112. Plasilova M. Risitano A. Maciejewski J.P. *Application of the molecular analysis of the TCR repertoire in the study of immune-mediated hematologic disease.* *Hematology* 2003; 8(3): 173-81.
113. He H., Shao Z., He G. *et al.* Role of Th1 cell in the pathogenesis of Aplastic Anemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2003; 23(11): 575-7.
114. Wang Y, Wu Y., Zhang Z. *Study of lymphocyte subsets and its activated-molecules in patients with PNH.* *Zhang Xue Ye Xue Za Zhi* 2002; 23(11): 571-3.
115. Lynch E.A., Heijens C.A., Horst N.F. *et al.* Cutting edge: IL16/CD4 preferentially induces Th1 migration: requirement of CCR5. *J Immunol* 2003; 171(10): 4965-8.
116. Socie G., Mary J.Y., de Gramot A. *et al.* PNH: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 1996; 348: 573-7.
117. Hegenbart U., Niederwieser D., Forman S. *et al.* Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe PNH. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2003; 9(11): 689-97.
118. Nakao S. *Non-myeloablative stem cell transplantation for non-malignant hematologic disorders.* *Nippon Rinsho* 2003; 61(9): 1596-600.
119. Ahn M.J., Choi J.H., Lee Y.Y. *et al.* Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation: multicenter trial. *Int J Hematol* 2003; 78(2): 133-8.
120. Ditschkowski M., Trensche R., Kummer G. *et al.* Allogeneic CD34-enriched peripheral blood stem cell transplantation in a patient with PNH. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(6): 633-5.
121. Nishimura J., Kanakura Y., Ware R.E. *et al.* Clinical course and flow cytometric analysis of PNH in the United States and Japan. *Medicine(Baltimore)* 2004; 83(3): 193-207.
122. Santamaria R. Espinosa N., Ortega R. *et al.* Acute renal failure in a patient with myelodysplastic syndrome and PNH phenotype. *Nefrologia* 2004; 24 Suplemento 3: 56-60.
123. Ruggiero G., Terrazzano G., Becchimanzi C. *et al.* GPI-defective monocytes from PNH patients show impaired in vitro dendritic cell differentiation. *J Leukoc Biol* 2004-June 14-on line-in print.
124. Murakami Y., Kosaka H., Maeda Y. *et al.* Inefficient response of T lymphocytes to GPI-anchor-negative cells: implications for PNH. *Blood* 2002; 100(12): 4116-22.
126. Keith W.N., Vulliamy T., Zhao J. *et al.* A mutational in a functional Sp1 binding site of the telomerase RNA gene (hTERC) promoter in a patient with PNH. *BMC Blood Disord* 2004; 4(1): 3.
127. Lyakisheva A., Felda O., Ganser A. *et al.* PNH: Differential gene expression of EGR-1 and TAXREB107. *Exp Hematol* 2002; 30(1): 18-25.
128. Thomson S.R., Johnson S.E. *Isolation and characterization of chicken TaxREB107, a putative DNA binding protein abundantly expressed in muscle.* *Gene* 2001; 278(1-2): 81-8.
129. Bossard, C., Laurell, H., Van den Berghe, L, *et al.* Translokation is an intracellular mediator of FGF-2 trafficking. *Nature Cell Biol* 2003; 5: 433-439.
- 129a. Auewarakul C.U., Tocharoentanaphol C., Wanachiwanawin W., Issaragrisil S. *Monosomy 7 in patients with aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with evolution into acute myeloid leukemia.* *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 717-21.
130. Du J.P., Jin X.H., Shi Y.Q. *et al.* Differential expression of RPL6/Taxreb107 in drug resistant gastric cancer cell line SGC7901/ADR and its correlation with multiple-drug resistance. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003; 25(1): 21-5.
131. Fogarty P.F. Yamaguchi H., Wiestner A. Baerlocher G.M. *et al.* Late presentation of Dyskeratosis congenital as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA. *Lancet* 2003; 362: 1628-30.
132. Mitchell, J.R., Collins, K. *Human telomerase activation requires two independent interactions between telomerase RNA and telomerase reverse transcriptase.* *Molec Cell* 2000; 6: 361-371.
133. Chen G., Zeng W., Green S. *et al.* Frequent HGPRT mutations in PNH reflect T cell clonal expansion, not genomic instability. *Br J Hematol* 2004; 125(3): 383-91.
134. Ishiyama K., Chuhjo T., Wang H. *et al.* Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of PNH-type cells. *Blood* 2003; 102(4): 1211-6.
135. Shichishima T., Noji H. *A new aspect of the molecular pathogenesis of PNH.* *Hematology* 2002; 7(4): 211-7.
136. Sloan E.M., Fuhrer M., Keyvanfar M. *et al.* Cytogenetic abnormalities in PNH usually occur in haematopoietic cells that are GPI-anchored protein(GPI-AP) positive. *Br J Hematol* 2003; 123(1): 173-6.