

# Déficit de expresión de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad

M.<sup>a</sup>M. Serrano-Martín, D. Moreno-Pérez, F.J. García-Martín y A. Jurado-Ortiz

Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría.  
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga. España.

**El déficit de expresión de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad es una inmunodeficiencia primaria combinada de herencia autosómica recesiva. Presenta mayor prevalencia en los países mediterráneos, sobre todo en el norte de África. La precocidad en el diagnóstico es vital, dada su elevada letalidad en los primeros 2 años de vida, así como su potencial tratamiento mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se presenta una revisión de 4 casos mediante la descripción de las características epidemiológicas y clínicas, las pruebas diagnósticas, el abordaje terapéutico y la posterior evolución.**

## Palabras clave:

*Inmunodeficiencias. Niño. Moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.*

## MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS II DEFICIENCY

**Major histocompatibility complex class II deficiency is an autosomal recessive primary combined immunodeficiency. The prevalence of this deficiency is highest in Mediterranean areas, especially north Africa. Early diagnosis is essential due to high mortality in the first 2 years of life and the possibility of bone marrow transplantation. We report four cases of major histocompatibility complex class II deficiency and describe their epidemiologic and clinical characteristics, diagnostic tests, treatment and outcome.**

## Key words:

*Immune deficiency syndromes. Child. Major histocompatibility complex class II molecules.*

## INTRODUCCIÓN

El déficit de expresión de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-II) es una inmunodeficiencia primaria combinada. Su herencia es tipo autosómico recesivo. Es poco frecuente, siendo la mayoría de los casos procedentes de la zona norteafricana. Existe una ausencia de moléculas MHC-II en la superficie de las células que habitualmente las expresan, confirmando una inmunodeficiencia grave celular y humoral, con susceptibilidad extrema a infecciones bacterianas, virales, fúngicas y protozoarias<sup>1,2</sup>. Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica y el estudio inmunitario. El tratamiento se basa fundamentalmente en la profilaxis de infecciones oportunistas a la espera de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPHA), siempre que se encuentre un donante compatible<sup>1</sup>. Si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz, esta patología suele resultar letal durante los primeros 2 años de vida debido a infecciones y fallo de medro graves.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de los 4 pacientes diagnosticados de déficit de MHC-II en la Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias Pediátricas de nuestro hospital entre los años 1998 y 2005. Los criterios diagnósticos son los propuestos la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (European Society for Immunodeficiencies, ESID)<sup>3</sup> (tabla 1). En cada caso se han recogido las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas, pruebas complementarias realizadas para su diagnóstico, tratamientos recibidos y evolución clínica hasta el momento actual.

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>a</sup>M. Serrano-Martín.  
Unidad Infectología e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría.  
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya.  
Avda. Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga. España.  
Correo electrónico: mmarser@hotmail.com

Recibido en enero de 2006.  
Aceptado para su publicación en septiembre de 2006.

TABLA 1. Criterios diagnósticos

<b>Criterios diagnósticos (ESID)</b>	
<i>Diagnóstico definitivo: si cumple ambos criterios</i>	
Déficit de expresión (< 5%) de moléculas MHC-II en linfocitos B o monocitos	
Mutación en uno de los genes: <i>CIITA</i> , <i>RFX-B</i> , <i>RFX-5</i> o <i>RFX-AP</i>	
<i>Diagnóstico probable: si cumple los cuatro criterios</i>	
Déficit de expresión (< 5%) de moléculas MHC-II en linfocitos B o monocitos	
Fallo de medro, infecciones oportunistas o virales persistentes	
Número normal de células T y B	
Respuesta proliferativa celular normal ante mitógenos	
<i>Diagnóstico posible: el primero de los criterios más, al menos, uno de los siguientes</i>	
Déficit de expresión (< 5%) de moléculas MHC-II en linfocitos B o monocitos	
Hipogammaglobulinemia	
Proliferación normal ante mitógenos pero ausencia de proliferación de células T ante antígenos	
Número normal de células T y B	
Número reducido de células CD4+	
Fallo de células mononucleares para estimular el cultivo mixto linfocitario	

ESID: European Society for Immunodeficiencies; MHC-II: moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se diagnosticaron 4 casos cuyas características epidemiológicas se describen en la tabla 2. Tres de los casos procedían de Marruecos. En 2 casos existía consanguinidad, todos ellos con antecedentes familiares de fallecimientos por causa infecciosa en el primer año de vida.

En cuanto a la clínica (tabla 3), todos los casos empezaron con infecciones durante el primer año de vida. Las manifestaciones respiratorias se presentaron en todos los pacientes, y las manifestaciones digestivas, como la diarrea crónica o la colangitis, así como la malnutrición, estaban presentes en la mitad. Otras manifestaciones clínicas fueron las sepsis bacterianas, presentes en tres de ellos, y las infecciones del sistema nervioso central que aparecieron en dos. Los gérmenes causantes de los cuadros clínicos incluyen bacterias como *Escherichia coli* o *Staphylococcus aureus*, hongos y gérmenes oportunistas (tabla 3).

Las pruebas complementarias diagnósticas, destacadas en la tabla 4, aportan en todos los casos unas subpoblaciones linfocitarias caracterizadas por una clara disminución de los linfocitos CD4+, aunque con un número total de linfocitos conservados, acompañado en la mayor parte de los casos de hipogammaglobulinemia.

TABLA 2. Epidemiología

	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>	<b>Caso 4</b>
Edad al diagnóstico (meses)	12	4	8	28
Sexo	Varón	Varón	Varón	Varón
Procedencia	Marruecos	Málaga	Marruecos	Marruecos
Consanguinidad	No	Sí	Sí	No
Antecedentes familiares	2 hermanos fallecidos*	2 tíos maternos fallecidos* 1 tío materno con diagnóstico de déficit MHC-II	1 hermano fallecido*	3 tíos paternos fallecidos*

\*Fallecidos en el primer año de vida por infecciones graves compatibles con inmunodeficiencia.  
MHC-II: moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

TABLA 3. Clínica y microbiología

	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>	<b>Caso 4</b>
Edad de inicio (meses)	9	4	6	6
Malnutrición grave	Sí	No	No	Sí
IRVB recurrentes	Sí	Sí	Sí	Sí
Digestiva	Diarrea crónica Colangitis	No	No	Diarrea crónica
Otras	Sepsis Dermatitis Muguet recurrente	No	Sepsis ITU Poliomielitis vacunal	Sepsis origen entérico Muguet recurrente Meningitis Retraso psicomotor
Gérmenes y origen	<i>Staphylococcus aureus</i> (HC) CMV (shell vial orina y ag en sangre) <i>Candida</i> (HC)	<i>Pneumocystis</i> (LBA)	<i>Pneumocystis</i> (LBA)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (LBA) <i>Micrococcus</i> (HC) <i>Candida</i> (catéter) Sospecha de TBC pulmonar

IRVB: infección respiratoria de vías bajas; ITU: infección del tracto urinario; CMV: citomegalovirus; LBA: lavado broncoalveolar; HC: hemocultivo; TBC: tuberculosis; ag: antigenemia.

TABLA 4. Inmunología y tratamiento

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Pruebas complementarias diagnósticas				
Linfocitos absolutos	8.640	4.455	1.951	808 (8.600)**
CD4 absolutos $\square 10^3/\text{mm}^3$ (%)	950 (11)	793 (17,8)	324 (16,6)	55 (6,8)
IgA (mg/dl)	< 6,3	15	< 5,5	< 6,1
IgM (mg/dl)	30	131	140	< 4,2
IgG (mg/dl)	46	17	854*	44
Expresión de moléculas MHC-II	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%
Tratamientos recibidos				
	Ceftriaxona	Cotrimoxazol	Cefotaxima	Nutrición enteral
	Eritromicina	Corticoides	Eritromicina	Antituberculosos
	Vancomicina	Pentamidina	Cotrimoxazol	Cefepima
	Tobramicina		Corticoides	Imipenem
	Nistatina			Amikacina
				Anfotericina B liposomal
Ingreso en UCIP	No	Sí	Sí	No
Profilaxis				
	Cotrimoxazol	Dapsona	Cotrimoxazol	Cotrimoxazol
	Fluconazol	IgIV mensual	IgIV mensual	IgIV mensual
	IgIV mensual			
TPHA	Sí	Sí	Pendiente	No

\*Tras recibir Ig i.v. 400 mg/kg en su país de origen.

\*\*El número de linfocitos en el momento de la extracción de subpoblaciones linfocitarias estaba disminuido coincidiendo con proceso infeccioso grave. Posteriormente se comprobó el número de linfocitos totales normales expresado entre paréntesis.

Ig: inmunoglobulinas; MHC-II: moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad; IFI: inmunofluorescencia indirecta; Ig i.v.: inmunoglobulina inespecífica intravenosa; TPHA: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los tratamientos recibidos (tabla 4) incluyeron en todos los casos antibioterapia combinada según los gérmenes implicados y antibiograma, al ser la patología infecciosa la más frecuente. También requirieron soporte nutricional y respiratorio algunos pacientes, precisando 2 casos ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos para ventilación mecánica por neumonía grave por *Pneumocystis jirovecii*. Tras el diagnóstico de la inmunodeficiencia, todos los pacientes recibieron quimioprofilaxis con inmunoglobulina intravenosa inespecífica sustitutiva (400 mg/kg) cada 21-28 días y cotrimoxazol diario o a días alternos (sustituido por dapsona en uno de ellos por presentar una reacción alérgica).

En dos de los casos se consiguió realizar TPHA-HLA idéntico procedente de alguno de los hermanos, presentando buena evolución tras 4 y 6 años de seguimiento respectivamente. En el caso 3 se perdió el seguimiento tras el diagnóstico, aunque posteriormente supimos que había fallecido por causa infecciosa en otro centro hospitalario y el caso 4 falleció como consecuencia de una candidiasis invasiva refractaria a diferentes terapias antifúngicas.

## DISCUSIÓN

El déficit de MHC-II es una inmunodeficiencia combinada poco frecuente y de herencia autosómica recesiva. Los primeros pacientes afectados de este cuadro se comunicaron a finales de los años 1970 y principios de 1980<sup>4,6</sup>. En el registro español de inmunodeficiencias pri-

marias (REDIP)<sup>7</sup>, figuran escasísimos casos aportados. En las familias afectadas hay una alta incidencia de consanguinidad y una gran parte de los afectados proceden del norte de África<sup>2</sup>, como en los casos que describimos.

La enfermedad se caracteriza por una falta de expresión de MHC-II en las células presentadoras de antígenos, provocando un cuadro de inmunodeficiencia combinada grave (celular y humoral). Los genes afectados no son exactamente los que codifican a las moléculas del MHC-II, sino aquéllos relacionados con las proteínas que promueven la transcripción de dichas moléculas<sup>8</sup>. La alteración final puede ser el producto de la mutación de 4 grupos de genes diferentes, dando lugar a los 4 grupos actualmente descritos para esta enfermedad, que se denominan grupo A (gen *CIITA*), B (gen *RFX5*), C (gen *RFXAP*) o D (gen *RFXANK*)<sup>9,10</sup>. Esto explica que exista cierta heterogeneidad en cuanto a la gravedad y momento de aparición de las manifestaciones clínicas. Incluso se ha descrito un fenotipo inusual en el cual existe una expresión residual de HLA DR $\alpha$  y  $\beta$  asociado con un número normal de linfocitos CD4 con un mejor pronóstico<sup>11,12</sup>.

Las infecciones recurrentes incluyen tanto infecciones bacterianas, sobre todo bacilos gramnegativos (*Pseudomonas*, *Salmonella*, *E. coli*, *Proteus*), como virales, fúngicas (*Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii*) o protozoarias (*Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*)<sup>1</sup>.

El cuadro clínico suele comenzar en los primeros 6-12 meses de vida, predominando la sintomatología infecciosa gastrointestinal y respiratoria, provocando diarrea cró-

nica, malabsorción y fallo de medro<sup>1</sup>. Es característica la aparición de hepatitis y colangitis esclerosante en estos pacientes, esta última asociada normalmente a infección intestinal crónica por *Cryptosporidium*.

En ocasiones, se producen manifestaciones neurológicas, debidas en su mayor parte a agentes virales como Coxsackie, adenovirus o poliovirus. Este último suele ser de origen vacunal, como el caso que aportamos. Hay que recordar por tanto esta posibilidad en este tipo de pacientes si proceden de países africanos, dado que allí se sigue vacunando con polio oral. En algunas ocasiones se producen cuadros de meningoencefalitis<sup>13</sup>, que suelen ser fulminantes o dejar secuelas.

La progresión suele ser rápida, llevando sin tratamiento al fallecimiento en los primeros 5 años de vida, aunque casi siempre dentro de los dos primeros<sup>10,13-15</sup>. En muchas ocasiones se observan casos de sepsis, llevando a la muerte precoz sobre todo en zonas menos favorecidas como el norte de África.

Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica<sup>8</sup> ante un lactante con clínica compatible con o sin antecedentes familiares y procedente de áreas de mayor prevalencia. Los datos de laboratorio y estudios inmunológicos en estos pacientes mostrarán<sup>10,13</sup>: *a*) número de linfocitos T y B totales normal pero con un número de linfocitos T CD4+ reducido, con cribado negativo para infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); *b*) hipogammaglobulinemia con disminución de uno o dos isotipos, al estar la respuesta humoral reducida o ausente, y *c*) expresión reducida (< 5%) de las moléculas MCH-II en células B y monocitos, prueba habitualmente al alcance de todos los departamentos de inmunología de nuestro medio. El diagnóstico definitivo será posible tras detectar la mutación de algunos de los genes implicados y citados anteriormente.

Desde el punto de vista terapéutico, es una indicación absoluta de TPHA como única alternativa curativa<sup>1,8</sup>, obteniéndose buenos resultados con el trasplante procedente de familiar HLA idéntico, sobre todo cuando se realiza antes de los 2 años de vida<sup>1</sup>. El éxito del mismo puede ser obstaculizado fundamentalmente por las infecciones virales persistentes, el rechazo del injerto o la enfermedad injerto contra el huésped. En espera del trasplante, es fundamental el uso de antibióticos profilácticos, inmunoglobulinas intravenosas y un aporte nutricional adecuado<sup>13,16</sup>. Quizás en un futuro la terapia génica pudiera representar un alternativa aún mejor<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher A, Notarangelo LD. Combined immunodeficiencies. En: Sthiem, Ochs, Winkelstein, editors. Immunologic disorders in infants and children. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 447-79.
2. Bejaoui M, Barbouche MR, Mellouli F, Largueche B, Dellagi K. Déficit immunitaire primitive par défaut d'expression des antigènes HLA de classe II: neuf observations tunisiennes. Arch Pédiatr. 1998;5:1089-93.
3. European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry. Disponible en: [www.cbt.ki.se/esid/registry.html](http://www.cbt.ki.se/esid/registry.html)
4. Schuurman RKB, Van Rood JJ, Vossen JM, Schellekens PTA, Feltkam-Vroom TM, Doyer E, et al. Failure of lymphocyte membrane HLA A and B expression in two siblings with combined immunodeficiency. Clin Immunol Immunopathol. 1979; 14:418-34.
5. Lisowska-Groszpiere B, Durandy A, Virelizier JL, Fischer A, Griscelli C. Combined immunodeficiency with defective expression of HLA: Modulation of an abnormal HLA synthesis and functional studies. Birth Defects. 1983;19:87-92.
6. Touraine JL, Betuel H, Souillet G. Combined immunodeficiency disease associated with absence of cell surface HLA A and B antigen. J Pediatr. 1978;93:47-51.
7. Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP). Disponible en: <http://web.hsd.es/redip/>
8. Español T. Tratamiento sustitutivo con progenitores hematopoyéticos en las inmunodeficiencias primarias. Allergol Immunopathol. 2001;29:101-25.
9. Villard J, Lisowska-Groszpiere B, Van del Elsen P, Fisher A, Reith W, et al. Mutation of RFXAP, a regulator of MHC class II genes, in primary MHC class II deficiency. N Engl J Med. 1997;337:748-53.
10. Reith W, Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. Annu Rev Immunol. 2001;19: 331-73.
11. Douhan J, Hauber I, Eibl M, Glimcher LH. Genetic evidence for a new type of major histocompatibility complex class II combined immunodeficiency characterized by a disordered regulation of HLA-D alpha and beta chains. J Exp Med. 1996;183:1063-9.
12. Villard J, Masternaz K, Lisowska-Groszpiere B, Fischer A, Reith W. MHC II deficiency. A disease of gene regulation. Medicine. 2001;80:405-18.
13. Chapel H, Geha R, Rosen F. Primary Immunodeficiency diseases: an update. Clin Exp Immunol. 2003;132:9-15.
14. Mach B, Steimle V, Martínez-Soria E, Reith W. Regulation of MHC class II genes: lessons from a disease. Annu Rev Immunol. 1996;14:301-31.
15. Elhasid R, Etzioni A. Major histocompatibility complex class II deficiency: A clinical review. Blood Rev. 1996;10:242-8.
16. Klein C, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, Jabado N, Benkerrou M, Blanche S, et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: A single-center study of 19 patients. Blood. 1995;85:580-7.