

# INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA CON DÉFICIT DEL CRECIMIENTO: ROL DE LA STAT5b

*Primary Immunodeficiency with growth deficit: STAT5b rol*

Cavallo MC<sup>1</sup>, Llugdar JR<sup>1</sup>, Lozano NA<sup>1</sup>, Pacoricona DL<sup>1</sup>, Lozano A<sup>2</sup>.

Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Gregorio Marañón (SOCEM-GM)  
Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

## RESUMEN

Se analiza la alteración de la proteína STAT5b (Signal transducers and activators of transcription) que produce activación intracelular y media la acción de hormona de crecimiento (GH) y citoquinas, como Interleucina 2 que es responsable de proliferación y diferenciación de células T. Esta alteración STAT5b produce déficit inmunológico y del crecimiento. Se presenta el caso de una niña de 12 años natural de Córdoba, Argentina que presenta desde el nacimiento déficit de crecimiento con valores normales de GH y bajos de factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF-1). Prueba de generación de IGF-1 negativas. Padece varicela severa que comprometió su vida (a los 4 años). Presenta bronquitis a repetición. Presenta insuficiencia respiratoria crónica (IRC) diagnosticada por clínica y laboratorio. Fue hospitalizada por cor pulmonar. Se realiza el diagnóstico presuntivo de Inmunodeficiencia Primaria con Déficit del Crecimiento (IDPDC). Se realiza estudio genético (secuenciación de ADN de la proteína STAT5b). La etiología de IRC fue neumonitis intersticial linfocítica. La paciente fallece por distres respiratorio. Al examen físico: 111cm, 13Kg [ambos -4DS], tos, disnea, roncus, sibilancias, signos de hipoxia crónica y dermatitis descamativa periorbitaria. Recibió tratamiento de mantenimiento durante el tiempo de enfermedad. El presente caso clínico evidencia la relación entre el sistema endocrino e inmunológico, la alteración de STAT5b modifica la respuesta de estos sistemas.

**Palabras clave:** STAT5b, Inmunodeficiencia, Hormona de crecimiento, Neumonía.

## ABSTRACT

The STAT5b (signal transducers and activators of transcription) protein alteration that produces intracellular activation is here analyzed. STAT5b mediates the action of growth hormone (GH) and cytokines like interleukin 2 (IL-2) which is responsible for the proliferation and differentiation of T-cells. This anomaly produces both immunologic and growth deficit. Patient A 12-year-old girl, from Córdoba, Argentina. She presents growth deficit from birth with normal GH values and low values of growth factor similar to insulin-1 (IGF-1). IGF-1 generation test was negative. She suffered from severe varicella that endangered her life at the age of 4.

She had repeated episodes of bronchitis. She has chronic respiratory failure diagnosed both clinically and by laboratory studies. The patient was admitted to hospital because of cor-pulmonale. A presumptive diagnosis of primary immunodeficiency with growth deficit. The Garrahan Hospital of Buenos Aires, Argentina was consulted for making a genetic study (DNA sequencing of the STAT5b protein) The etiology of chronic respiratory failure is lymphoid interstitial pneumonitis. The girl died of respiratory distress. Physical examination: 111cm (-4SD), 13 kg (-4SD), cough, dyspnea, wheezing, signs of chronic hypoxia and periorbitary descamative dermatitis. Studies: Thyrotrophin, free tyrosine, plasmatic cortisol, GH, IGF-1, test of IGF-1 generation, immunoglobulin, Antistreptolysin-O (ASO), complement (C3, CH50), Nitroblue Tetrazolium Test (NBT Test), isohemagglutinins, total lymphocytes, lymphocytes T, TCD4+, TCD8+, thorax x-ray film, spirometry, gasometry, electrocardiogram, doppler echocardiography, lung biopsy, karyotype, DNA sequencing for STAT5b. Maintenance of the clinical picture. The relation between the endocrine and immunologic system is evident. The alteration of STAT5b modifies the response of these systems.

**Key words:** STAT5b, Immunodeficiency, Growth Hormone, Pneumonitis

<sup>1</sup> Ayudante Alumno, Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.

<sup>2</sup> Asesor Científico. Profesor Adjunto. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.

**Correspondencia:** Cecilia Cavallo, correo electrónico: [chula68@hotmail.com](mailto:chula68@hotmail.com)

Manuscrito recibido el 27 de octubre de 2006 y aceptado para publicación el 12 de diciembre de 2006

## INTRODUCCION

El caso a analizar corresponde al de una paciente que presenta una alteración de la proteína STAT5b (Signal transducers and activators of transcription), que actúa en la activación intracelular. Esta proteína es responsable de mediar la acción de la hormona de crecimiento (GH)<sup>4</sup> y de citoquinas, entre ellas la Interleukina 2, que es la responsable de la proliferación y diferenciación de las células T<sup>5</sup>. La anomalía de esta STAT5b produce una alteración en el crecimiento y un déficit inmunitario.

En el caso estudiado, la mutación de la proteína STAT5b al afectar la cascada intracelular de la GH origina un "Síndrome de Insensibilidad a la Hormona de Crecimiento" originalmente descrito por Laron y cols<sup>6</sup> el cual presenta una manifestación clínica similar al déficit de hormona de crecimiento, pero se diferencia en que existen concentraciones normales a elevadas en sangre de GH y ausencia de respuesta al tratamiento con GH exógena, con muy bajas concentraciones de IGF1 (Factor de crecimiento Insulinoide tipo 1) e IGF-BP3 (Proteína transportadora 3 del factor de crecimiento Insulinoide), siendo IGF1 uno de los efectores principales de la GH.<sup>3</sup>

Decidimos abordar este caso debido que a pesar de que fueron reportados muchos casos de insensibilidad a GH, son escasos los reportes en la literatura en que se encontró una falla a nivel de la cascada intracelular que involucre una asociación tal entre el sistema endocrino e inmunológico.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, oriunda de Córdoba, Argentina. Consultó por primera vez al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Río III, al tener un año y cuatro meses por presentar severo retraso pondoestatural, presenta un peso de 6750 grs. y una talla de 67 cms. (-4.1DE) con un peso para la talla de 72%. Su edad ósea era de 1 año y tres meses para la misma edad cronológica. Los exámenes de laboratorio de rutina fueron normales, se le realizó estudios endocrinológicos los cuales incluían dosaje de cortisol plasmático (matinal), de hormona de crecimiento y curva de tolerancia a la glucosa, los cuales fueron normales y el dosaje de hormonas tiroideas reveló un hipotiroidismo autoinmunitario, por lo cual comenzó tratamiento con levotiroxina.

Se descartó enfermedad celíaca mediante estudio de anticuerpos antigliadina y biopsia intestinal y fibrosis quística mediante test de sudor. Así mismo se descartaron: anemia, talla baja familiar, metabopatías, nefropatías, cardiopatías, infecciones crónicas que comprometan el crecimiento de la paciente (HIV, CMV, EB)

A los cuatro años de edad padeció varicela severa que comprometió su vida y presentó lesiones eczematosas en todo el cuerpo y con episodios de alopecia completa esporádica. Al no presentar crecimiento compensatorio y por tener una mala velocidad de crecimiento a pesar de que se intentaron múltiples planes alimentarios para mejorar el bajo peso de la niña, fue derivada al Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños de Córdoba. Se realizaron pruebas para re-evaluar hormona de crecimiento, la cuales fueron normales por lo que se le solicita medición de IGF-1 en suero, la cual dio valores bajos. Se realizó prueba de generación de IGF-1 y fue negativa. Con los siguientes datos se llegó al diagnóstico de Síndrome de Insensibilidad a la Hormona de Crecimiento (Síndrome de Laron). Se realizó estudio genético el cual fue normal, lo cual descartó disgenesia gonadal o síndrome de Turner. Fue derivada al servicio de Dermatología del Hospital de Niños de Córdoba, Argentina, donde se realizó biopsia de piel de lesiones eczematosas y se diagnosticó displasia ectodérmica dishidrotica.

La paciente padece dos episodios de herpes zoster severo y a los 10 años y siete meses de edad cronológica aportaba una edad ósea de siete años y seis meses.

En abril del 2005, la niña con 12 años fue derivada al Servicio de Alergia e Inmunología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola en Córdoba por patología pulmonar crónica asociada a insuficiencia respiratoria y secreción mucopurulenta de vía aérea superior casi permanente, tos, disnea y ahogos. La madre refiere que desde lactante presentó bronquitis a repetición y a los 11 años una neumonía por micoplasma.

Al examen físico presentaba facie particular (frente prominente, macizo facial pequeño, paladar alto), con alteraciones dentarias. Peso 13 Kg. Talla 110 cm. (ambos -4 DE) correspondiente a retraso pondoestatural severo. Desarrollo intelectual y



Figura 1. RX de Tórax con infiltrado neumónico en campo basal derecho y trama reforzada en general.

psicomotriz normal. Tiraje supraesternal, roncus, estertores crepitantes bilaterales generalizados y sibilancias, extremidades frías, hipocratismo digital, cianosis peribucal. Soplo sistólico III/VI, ritmo de galope (taquicardia más tercer ruido), frecuencia cardíaca 106 por min. Pulsos positivos, bilaterales y simétricos, piel pálida con turgor y elasticidad disminuida, dermatitis eritematosa descamativa en región periorbitaria y en pliegues de flexión y queratosis palmoplantar, cabello ralo y fino. El resto del examen físico fue normal. (Figura 1)

Se solicitó una radiografía de senos paranasales y cavum la cual fue normal y una radiografía de tórax en la cual se observó infiltrado neumónico en campo basal derecho y trama reforzada en general.

La prueba funcional respiratoria indicó una CVF: 20.6%, VEF<sub>1</sub>: 22.3%, VEF<sub>1</sub>/CVF: 108.3%, lo que revela una patología pulmonar restrictiva severa. Saturación de oxígeno: 85%.

Al momento de la consulta la paciente estaba medicada con salmeterol, fluticasona y salbutamol, por sus cuadros de obstrucción bronquial, antibióticos múltiples ciclos, por sus infecciones pulmonares a repetición. Así mismo recibía pimeclorimus (Inmunomodulador de uso tópico usado para el tratamiento de displasia ectodérmica dishidrótica). Indicación de oxigenoterapia permanente por su insuficiencia respiratoria y digoxina por

insuficiencia cardíaca, diagnosticada en el Servicio de Neumología del Hospital de Niños de Córdoba.

Por su evolución y antecedentes se realizó un diagnóstico presuntivo de Inmunodeficiencia Primaria con Déficit de Crecimiento por lo cual se le solicitaron estudios inmunológicos: dosaje de Inmunoglobulinas séricas, dosaje del componente C3 del complemento (IDRS), nivel de complemento sérico total al 50% de hemólisis, recuento de Linfocitos T, recuento de Linfocitos T CD4, recuento de Linfocitos T CD8, relación CD4 / CD8 y estudio de fagocitosis con el test de Azul de Tetrazolium los cuales dieron valores normales, por lo que se sugirió seguir investigando su sistema inmunológico debido a la clínica que presentaba la paciente.

En junio del 2005 es hospitalizada por cor pulmonare debido a hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca requiriendo tratamiento con oxígeno domiciliario. En febrero del 2006 se realizó biopsia pulmonar a cielo abierto para establecer el diagnóstico etiológico de su insuficiencia respiratoria, la cual demostró una neumonitis intersticial linfoidea (NIL).

La asociación de insensibilidad a la GH con inmunodeficiencia y NIL orienta al estudio de la proteína STAT5b, la cual está involucrada en los receptores de la GH y está presente en los receptores de IL-2, un componente clave en la activación del sistema inmune cuya función es regular la transcripción de genes involucrados en la proliferación, activación y apoptosis de los linfocitos T<sup>2</sup>; por lo cual se solicitó estudio genético de secuenciación de ADN para este gen. El resultado del estudio reveló un cambio de una base de citosina por timina homocigota en el exón 5 que genera una mutación sin sentido en el codón 5 (R152X); este hallazgo explica la base genética de su insensibilidad a la GH y su inadecuada respuesta inmunitaria. Esto se podría evaluar mediante estudios funcionales como la respuesta de linfocitos a IL-2 exógeno, pero debido a la demora en el diagnóstico genético y fallecimiento de la paciente no se pudo realizar en esta paciente. El resultado de estos estudios que su resultado nos pudo haber aclarado su déficit inmunitario.

La niña fallece luego de la biopsia pulmonar a cielo abierto por distres respiratorio y paro cardíaco.

La evolución de esta enfermedad es de pronóstico reservado debido a que no existe un tratamiento

curativo, el tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento no es eficaz, ya que no responden a la hormona. Ensayos terapéuticos con IGF-1 recombinante parecen presentar resultados alentadores. El tratamiento es de soporte, mejorando la calidad de vida.

## DISCUSIÓN

Nuestra paciente presentó síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento. El defecto metabólico subyacente de este síndrome consta de una falta de respuesta a la GH (resistencia a la GH). Presenta una forma de herencia autonómica recesiva.

Para diferenciar las distintas formas de insensibilidad a GH, se lo clasifica en *Síndrome de insensibilidad (resistencia) a GH primario* y *síndrome de insensibilidad (resistencia) a GH secundario*. En el primario su alteración puede corresponder a un defecto en el receptor de GH (cuantitativo o cualitativo) o en la transducción de la señal (post receptor) o en la síntesis y acción de IGF-1, estos dos últimos también denominados síndrome de Laron tipo II; mientras que los secundarios son causados por anticuerpos contra receptor, malnutrición, hepatopatía, diabetes mellitus no controlada, entre otros. En nuestro caso la alteración de la paciente es a nivel de transducción de la señal, es decir, post receptor.

El fenotipo del síndrome de insensibilidad a GH es ya reconocible en el recién nacido que puede presentar un peso y talla normal pero con dismorfia facial. El crecimiento se altera de forma profunda en los primeros meses de la vida produciendo el déficit estatural más severo de los provocados por endocrinopatías, ubicando a estos pacientes entre -4 y -11.5 DE. La dismorfia craneofacial está determinada por una disminución de las dimensiones longitudinales de la cara que producen la falsa impresión de macrocefalia (en ocasiones son etiquetados de hidrocefalia), presentan cabello escaso y frágil, hasta algunas veces alopecia, frente prominente, puente nasal deprimido, y facies y mandíbula pequeña. Asocian asimismo hipotrofia muscular y obesidad (98% de los adultos); también es frecuente la hipoglucemia que puede ocasionar episodios convulsivos.<sup>1</sup>

Es importante para poder entender la fisiopatogenia de este síndrome, que la GH ejerce su acción mediante la unión al dominio extracelular del receptor de GH, donde una molécula de GH se une a dos receptores de GH. La fijación del ligando al dominio extracelular de estos receptores produce un cambio conformacional que induce su dimerización. El receptor de GH ya dimerizado recluta proteínas con actividad tirosina kinasa citoplasmáticas, las cuales fosforilan los dominios intracelulares del receptor de GH. Diferentes tirosina-kinasas pueden asociarse al receptor de GH, pero las predominantes corresponden a aquellas de la familia de proteínas JAK (Janus kinasa) y en particular JAK2. Los residuos fosforilados del receptor de GH y de JAK2 actúan como sitios de unión para distintas moléculas, activando distintas cascadas de señalización intracelular, incluyendo a las vías STAT, fosfatidil-inositol 3 kinasa y kinasas MAP (mitogen activated proteins). Estas 3 vías median la acción de la GH, estimulando la transcripción de sus genes "blanco", entre los cuales se encuentra el gen que codifica para los factores de crecimiento insulinoideos.<sup>1</sup> (Figura 2)

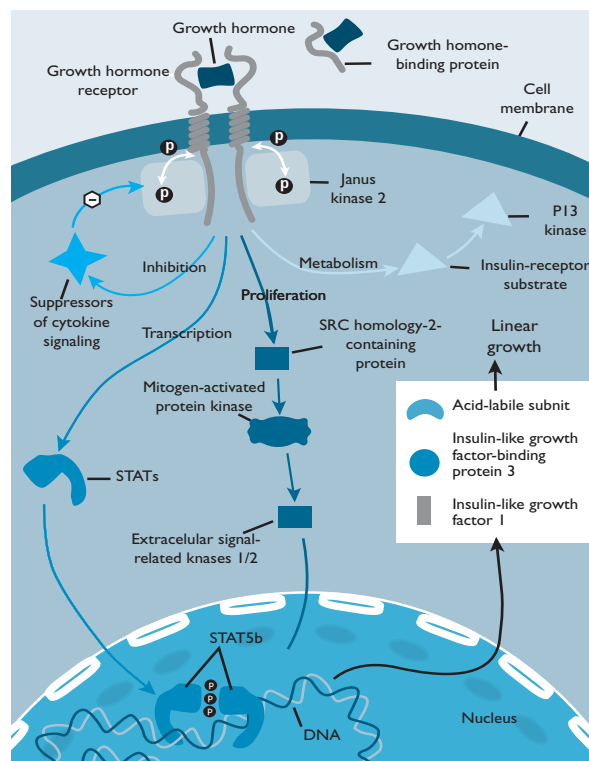


Figura 2. Eugster E, Percovitz H. New Revelations about the Role of STATs in Stature *N Engl J Med* 2003; 349:12

Los factores de crecimiento insulinoide o somatomedinas, son péptidos sintetizados bajo la influencia de la GH, principalmente en el hígado, circulan unidos a una familia de 6 proteínas ligantes (IGFBPs). Al menos se han aislado 4 somatomedinas pero la más importante de ellas es la somatomedina C ó IGF-1. Se ha propuesto que la mayoría o casi todos los efectos de la hormona de crecimiento se deben a la somatomedina C y a otras somatomedinas, y no a la acción directa de la hormona<sup>1</sup>. Como podemos analizar, nuestra paciente presenta niveles disminuidos de IGF-1 debido a la alteración de la proteína STAT5b y consecuentemente alteración en la vía de transducción de estos factores.

En cuanto al sistema inmunológico de la paciente, se descartó inmunodeficiencias primarias como agammaglobulinemia ligada al sexo (enfermedad de Bruton), Inmunodeficiencia común variable (IDCV), deficiencias de subclases de IgG, enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada severa T (-) B (-), síndrome de Di George o Aplasia tímica congénita, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia<sup>6,7</sup>.

Hubiese sido importante realizar pruebas funcionales como la estimulación de la IL-2 exógeno y evaluar función a nivel de receptor ya que el receptor de IL-2 es un componente clave en la activación del sistema inmune, tal es así que es requerido para la activación, proliferación y supervivencia de las células T. Este receptor está compuesto por tres cadenas polipeptídicas: las cadenas alfa, beta y gamma. La cadena gamma del receptor de IL-2 es un componente común de otros receptores de citoquinas, incluyendo IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15.

La IL-2 induce la dimerización de su receptor y lleva a la interacción de sus cadenas polipeptídicas con proteínas tirosina kinasa citoplasmáticas. La cadena beta se asocia a la tirosina kinasa JAK1, en tanto que la cadena gamma a JAK3. Las kinasas JAK se autofosforilan y fosforilan los dominios intracitoplasmáticos del receptor los residuos fosforilados actuarán como sitios de unión para las proteínas STAT, y más específicamente STAT5. Una

vez fosforilada, STAT5 ingresa al núcleo para regular la transcripción de genes involucrados en la proliferación, activación y apoptosis de los linfocitos T. La vía del fosfatidil-inositol 3 kinasa también participa en la cascada intracelular del receptor de IL-2.<sup>2</sup>

Por lo cual el déficit inmunitario que presenta esta paciente podría estar relacionado a una alteración a nivel de receptor de IL-2, debido a que la proteína STAT5 participa también aquí jugando un rol importante en el sistema inmunitario.

Epidemiológicamente el caso clínico estudiado es de muy baja frecuencia a nivel mundial, pero se han encontrado diversas publicaciones sobre casos de pacientes con insensibilidad a la hormona de crecimiento e inmunodeficiencia primaria similares al nuestro en donde la alteración también esta a nivel de la proteína STAT5, uno de ellos, descrito por Kofoed y cols.<sup>3</sup>

A modo de conclusión, se podría decir que en la niña analizada se evidencia la íntima relación entre el sistema endocrino e inmunológico. Se demuestra que la alteración en la síntesis de la proteína STAT5b modifica la respuesta de estos sistemas y compromete el crecimiento desde lo endocrinológico hasta la vida del paciente por la enfermedad pulmonar severa posiblemente asociada a la alteración en la actividad del sistema inmune.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. Herrington and C. Carter-Su. Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. Tomado de: [http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2004\\_4/Page2.htm](http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2004_4/Page2.htm)
2. Ahmed, N.N. et al. Transduction of interleukin-2 antiapoptotic and proliferative signals via Akt protein kinase. Tomado de: [http://www.biocarta.com/pathfiles/m\\_il2rbPathway.asp](http://www.biocarta.com/pathfiles/m_il2rbPathway.asp)
3. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med*; 2003;349(12):1110-1102.
4. Laron Z. Laron Syndrome (Primary Growth Hormone Resistance or Insensitivity): The Personal Experience 1958-2003. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; Vol. 89; No. 3: 1031-1044
5. Guyton Arthur C. Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill, 2000: 1009-1032
6. Primary Immunodeficiency diseases: report of WHO Scientific Committee. *Clin Exp Immunol*; 1999; 118 (suppl 1): 1 - 28
7. Stiehm ER. Immunologic Disorders in Infants and Children. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 1 - 59.