

A woman in a white lab coat is shown from the chest up, holding a glowing, particle-based DNA double helix structure between her hands. The background is a soft, out-of-focus blue. The overall image has a scientific and medical theme.

La neutropenia congénita: importancia del gen *ELANE* y su implicación en la enfermedad

Ingrid Berenice Montoya Delgado
Bricia Melissa Gutiérrez Zepeda
Antonio Quintero Ramos

La neutropenia ocurre cuando una persona tiene menor número de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos, que son las células del sistema inmune encargadas de combatir infecciones, especialmente las causadas por bacterias. La neutropenia congénita (NC) es una condición en la que alguien nace con un bajo nivel de estos neutrófilos debido a defectos genéticos. Esto significa que el cuerpo no produce suficientes de estas células esenciales para defenderse de infecciones. Las personas con NC tienen menos protección frente a bacterias y otros gérmenes, lo que las hace más propensas a sufrir infecciones frecuentes y graves desde una edad temprana (figura 1) [1].

La falta de neutrófilos se puede presentar en tres formas distintas de acuerdo con su temporalidad: 1) neutropenia cíclica, se presenta con conteos reducidos de neutrófilos cada 21 días, 2) neutropenia intermitente, alternando entre momentos con niveles normales de neutrófilos y otros en los que baja mucho, y 3) neutropenia permanente, cuando los niveles de neutrófilos permanecen bajos todo el tiempo [2]. La gravedad de la neutropenia se clasifica según el recuento de neutrófilos en sangre y dicho recuento se expresa en microlitros (μL), que son la milésima parte de un mililitro. Cabe mencionar que los valores normales de neutrófilos en

sangre varían de acuerdo con la edad, siendo que partir del primer año de vida, el rango normal de neutrófilos es de 1 500 a 8 500 células/ μL . La neutropenia es leve cuando los niveles están entre 1 000 y 1 500 células/ μL , moderada cuando los valores de neutrófilos oscilan entre 500 y 999 células/ μL , severa cuando los valores de neutrófilos están entre 200 y 400 células/ μL y profunda cuando los neutrófilos son menos de 200 células/ μL [3].

Esta enfermedad generalmente es causada por mutaciones, lo cual es un cambio o error que ocurre en el material genético (ADN) de una persona. El ADN es como un manual de instrucciones que le dice a las células cómo funcionar y qué hacer; está compuesto por una serie de moléculas químicas llamadas bases nitrogenadas que pueden ser de cuatro tipos: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). Cuando ocurre una mutación (cambio en la secuencia u orden de las letras A, T, C o G), es como si una de las instrucciones se cambiara o se dañara, lo que puede causar que las células no funcionen

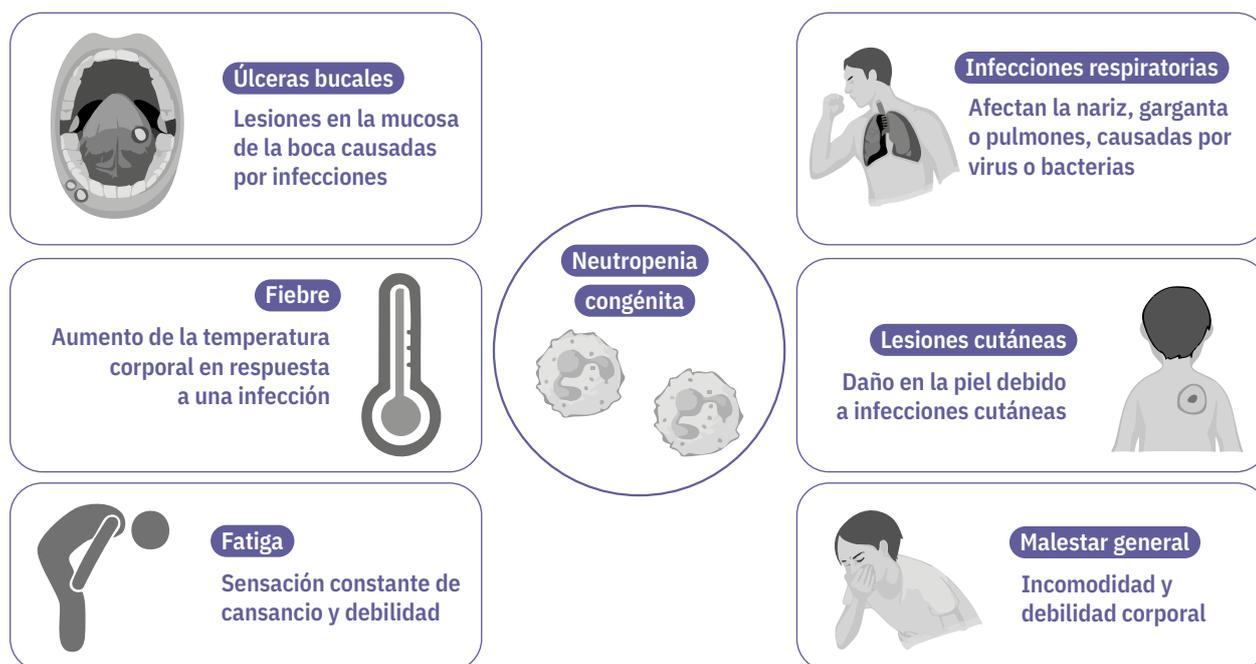


Figura 1. Signos y síntomas claves de la neutropenia congénita. Signos y síntomas más comunes de la NC, una condición en la que el cuerpo no produce suficientes neutrófilos, células clave para combatir infecciones. Los síntomas incluyen úlceras bucales, infecciones respiratorias, lesiones cutáneas e infecciones recurrentes. También es común la fiebre, fatiga y malestar general. Estos síntomas reflejan la incapacidad del cuerpo para defenderse adecuadamente de patógenos, lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones severas desde el nacimiento. Elaborado en BioRender.com.

correctamente o que haya problemas en el cuerpo. Algunas mutaciones pueden no causar daño, pero otras pueden provocar enfermedades o condiciones genéticas que se pueden heredar.

En el caso de pacientes con NC, las mutaciones suelen ocurrir en diferentes genes, dentro de los que se encuentra el gen *ELANE*, el cual contiene las instrucciones para fabricar una proteína (de nombre elastasa) que se encuentra dentro de los neutrófilos, necesaria para defender al cuerpo y ayudar en el proceso de inflamación (figura 2). Cuando hay una mutación en el gen *ELANE*, los neutrófilos no maduran correctamente, lo que provoca los síntomas de NC. Dependiendo del tipo de mutación, algunas personas pueden tener una versión más severa y permanente de la enfermedad, mientras que otras experimentan ciclos en los que los síntomas van y vienen. Además, las personas con NC tienen un mayor riesgo de desarrollar leucemia, un tipo de cáncer propio de los glóbulos blancos [4].

En este contexto, se reportó un estudio realizado en tres pacientes provenientes de dos familias mexicanas, donde se identificaron dos mutaciones en el gen *ELANE*. Una de ellas es la mutación c.607G>C (Gly203Arg), la cual ocurre en una región codificante (c) del ADN, es decir, una región del ADN que sirve para dar instrucciones al momento de construir la proteína. La mutación produce un cambio en la posición 607 del ADN (región codificante), ocasionando una falla al momento de construir la proteína elastasa; en el ADN, donde normalmente debería haber una G, es reemplazada por una C. Mientras que a nivel celular cambia el aminoácido en la posición 203 de la proteína que se está formando. Normalmente, en esa posición hay una glicina (Gly), que es un aminoácido muy pequeño y flexible. Pero debido a la mutación, ahora hay una arginina (Arg), que es mucho más grande y tiene una carga positiva, lo que ocasiona que el neutrófilo no funcione adecuadamente. Dicha

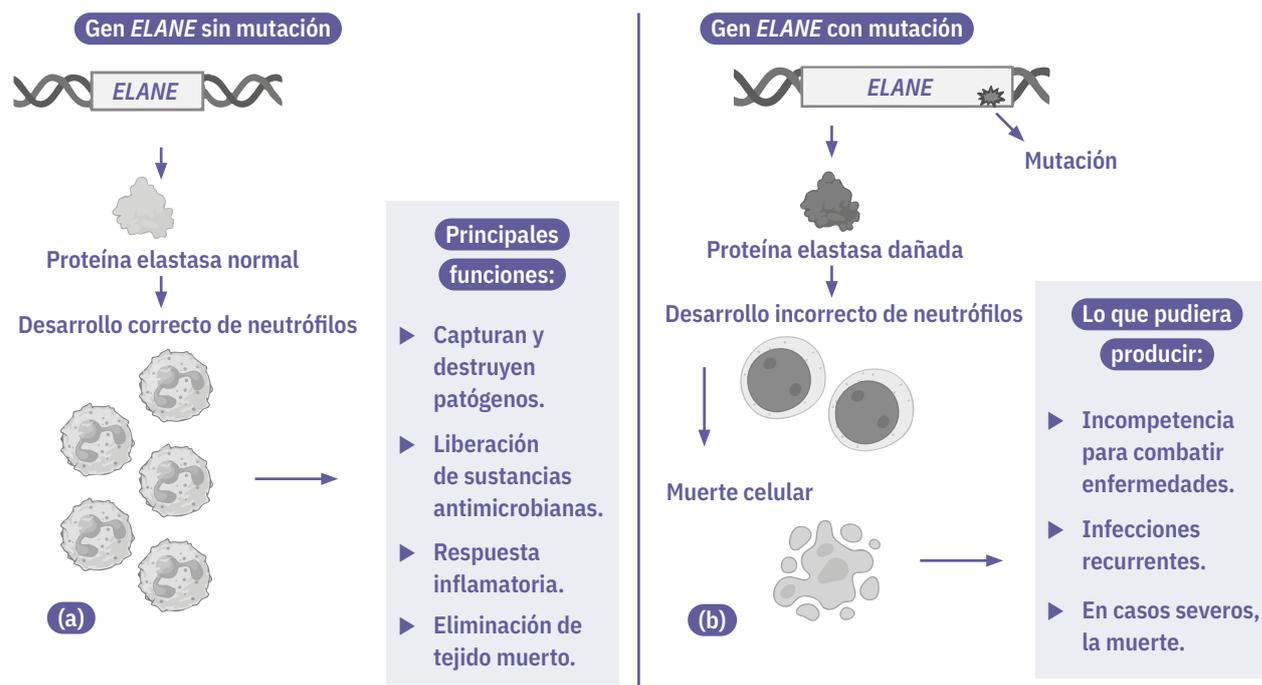
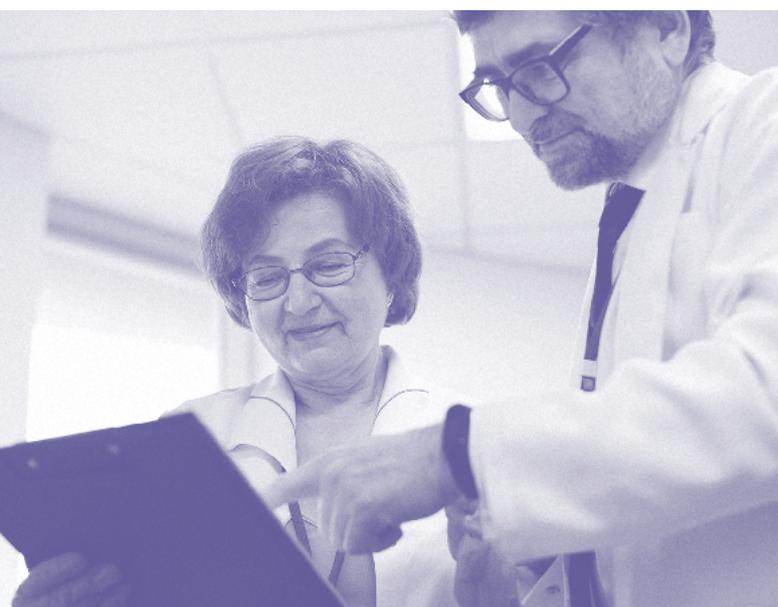


Figura 2. Efecto de una mutación en el gen *ELANE* y el desarrollo de los neutrófilos. En la parte izquierda (a), cuando el gen *ELANE* está sin mutación, se produce la proteína de nombre elastasa de manera normal, lo que permite el desarrollo adecuado de los neutrófilos, los cuales cumplen funciones clave en el sistema inmunológico, como defender al organismo de patógenos destruyéndolo y a su vez ayuda a eliminar tejido muerto. A la derecha (b), una mutación en el gen *ELANE* produce una proteína elastasa dañada, lo que lleva a un desarrollo incorrecto de los neutrófilos, a que estos no se produzcan o eventualmente a su muerte celular. Elaborado en BioRender.com.



mutación se determinó en dos hermanas de la primera familia, ambas con diagnóstico de neutropenia congénita severa (NCS). La otra mutación es la c.416C>G (ocasiona un cambio en la posición 416 del ADN codificante), la cual corresponde a un cambio en la molécula C por una G y a nivel celular este cambio afecta la posición 139 de la proteína. Normalmente, en esa posición hay una prolina (Pro), que es un aminoácido con una forma única que hace que la proteína se “doble” de manera específica. Con la mutación, ahora hay una leucina (Leu), que es diferente y no tiene esa misma capacidad de hacer que la proteína se doble de la misma manera, ocasionando así que el neutrófilo no funcione correctamente.

► **Familia 1:** el primer paciente 1 (P1) con la mutación c.607G>C en el gen *ELANE*, fue hospitalizada a los 12 días de nacida, ya que presentaba irritabilidad, fiebre, secreción en los oídos e infección grave (sepsis). Las pruebas de laboratorio reportaron un conteo de neutrófilos de 50 células/ μ L, además de la alteración de otros parámetros de laboratorio; ¿recuerdas, de acuerdo con el número de células, si la neutropenia era leve, moderada, severa o profunda? A los tres meses de edad inició tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el cual es un medicamento que ayuda a disminuir significativamente las infecciones, aumentando el número de neutrófilos totales en los pacientes, administrándole 30 μ g/kg al día. Por su parte, la paciente 2 (P2, la segunda hermana) con la misma mutación, fue hospitalizada a los 16 días de nacida por una infección en cordón umbilical, además de infección bacteriana en todo el organismo,

ambas tratadas con antibiótico. A los 41 días de vida comenzó el tratamiento con G-CSF (30 μ g/kg) al día [4].

► **Familia 2:** la mutación c.416C>G, del gen *ELANE*, fue reportada en un niño (paciente 3, P3) de la segunda familia. Fue el segundo nacimiento de un parto gemelar, hospitalizado a los 2 años por deshidratación severa causada por una infección del aparato digestivo. Cuatro años después, presentó fiebre intermitente e infección en la boca. Después de varios estudios de laboratorio con resultado de neutrófilos de 100 células/ μ L, el paciente fue diagnosticado con neutropenia intermitente, iniciando el tratamiento con G-CSF (100 μ g/kg) cada 21 días. De acuerdo con el recuento de neutrófilos, ¿recuerdas qué clasificación de gravedad de enfermedad presentaría el P3? [4]

Los estudios genéticos para identificar las mutaciones se realizaron mediante secuenciación Sanger y secuenciación de nueva generación, dos tecnologías que permiten analizar la composición del ADN con gran precisión. Específicamente en este estudio se diseñó un panel para detectar mutaciones en genes relevantes, como *ELANE*. Se toma una muestra de sangre o saliva y se analiza el ADN para buscar mutaciones en el gen que podrían estar causando el problema, de esta forma demostraron que, en ambas familias, ninguno de sus progenitores portaba la anomalía identificada en su ADN [5], por lo que se considera que ambas mutaciones aquí reportadas se presentaron como un evento nuevo en los tres pacientes de ambas familias. Sin embargo, un dato interesante de la familia 1 es que las dos hermanas presentaron la mutación, lo cual sería inusual como un evento nuevo. Los autores plantearon la hipótesis de que la madre de las pacientes podría ser un caso de mosaicismo (es decir, que podría tener células en su cuerpo con diferentes composiciones genéticas); de ser así, es posible que posea la mutación y la heredó a sus hijas.



Conclusiones

Los hallazgos mostrados destacan la importancia de identificar mutaciones en el gen *ELANE* y en otros genes, para así diagnosticar y tratar la neutropenia de manera pronta y eficaz. En el estudio al cual se hace referencia en el presente trabajo, los tres pacientes respondieron de manera excelente al tratamiento con G-CSF en dosis seguras, ya que es conocido que el uso prolongado de este medicamento (10-15 años) a dosis altas, mayores a 100 mg/kg, puede ser causal de un tipo de leucemia. Hasta el momento es la mejor opción de tratamiento con la que cuentan los pacientes con neutropenia congénita.

Referencias

1. Shinwari K, Bolkov MA, Akbar MY, Guojun L, Deryabina SS, Tuzankina IA, *et al.* In silico analysis revealed five novel high-risk single-nucleotide polymorphisms (rs200384291,

rs201163886, rs193141883, rs201139487, and rs201723157) in *ELANE* gene causing autosomal dominant severe congenital neutropenia 1 and cyclic hematopoiesis. *ScientificWorldJournal*. 2022;3356835.

- Sullivan KE, Stiehm ER, eds. *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. 2nd ed. Academic Press; 2020, 1157 p.
- Liu Q, Sundqvist M, Li W, Holdfeldt A, Zhang L, Björkman L, *et al.* Functional characteristics of circulating granulocytes in severe congenital neutropenia caused by *ELANE* mutations. *BMC Pediatr*. 2019 Jun 8;19(1):189.
- Núñez-Núñez ME, Lona-Reyes JC, López-Barragán B, Cruz-Osorio RM, Gutiérrez-Zepeda BM, Quintero-Ramos A, *et al.* Case report: characterization of known (c.607G>C) and novel (c.416C>G) *ELANE* mutations in two Mexican families with congenital neutropenia. *Front Immunol*. 2023;14:1194262.
- Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Gómez AM, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Univ Méd Bogotá*. 2020;61(2):1-14.

Ingrid Berenice Montoya Delgado Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, CUCS, UdeG.

Bricia Melissa Gutiérrez Zepeda Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, CUCS, UdeG.

Antonio Quintero Ramos Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, CUCS, UdeG. Unidad de Investigación Biomédica 02, Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

Contacto: antonio.qramos@academicos.udg.mx