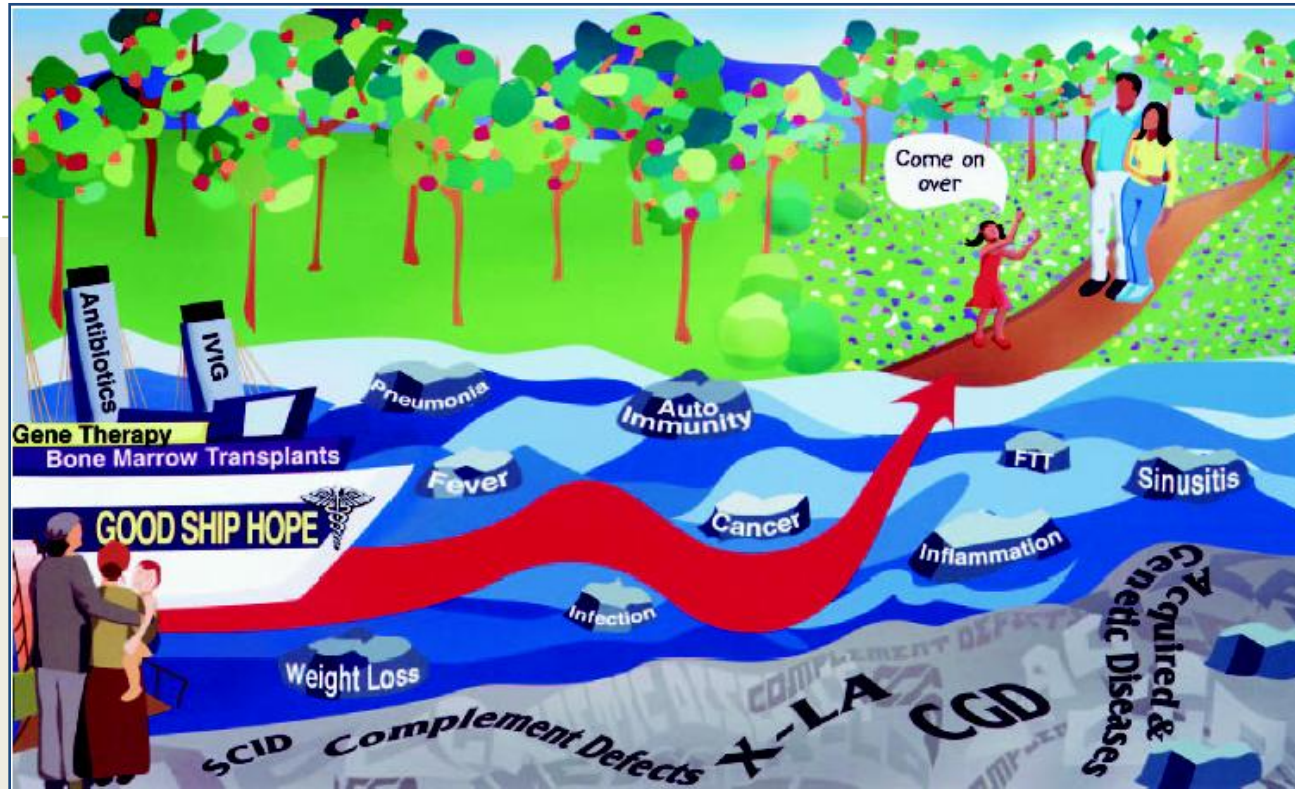


# Inmunodeficiencias primarias



SIHAM SALMEN HALABI  
INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2009

# Inmunodeficiencias: **CONTENIDO**



- Definición
- Clasificación
- Tipos de inmunodeficiencias Primarias
  - Celulares y combinadas
  - Humorales
  - Defectos en la inmunoregulacion
  - Células fagocíticas y complemento

# Inmunodeficiencias

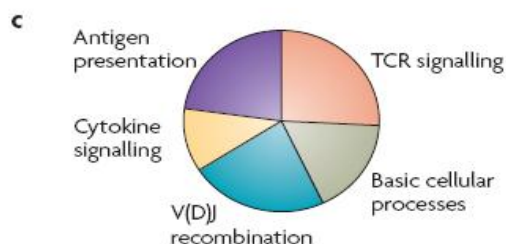
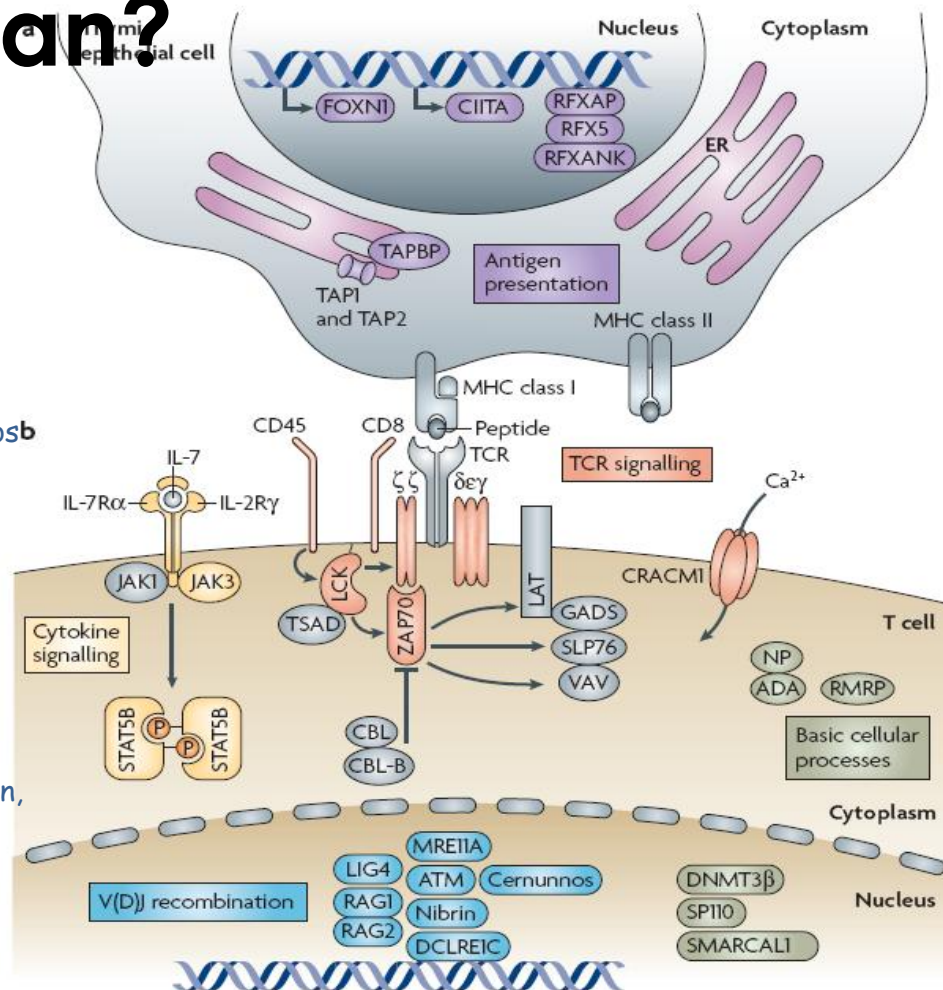
## ¿Como se clasifican?

- **Primarias:**

- Errores en los mecanismos de defensa específicos o inespecíficos, derivados de alteraciones **genéticas** que conducen a :
  - ✦ Deficiencia funcional de algunos de los elementos de la RI
  - ✦ Imposibilidad para el reconocimiento Ag
  - ✦ Alteración de la interconexión del SI

- **Secundarias:**

- La causa mas común de inmunodeficiencia:
  - ✦ Malnutrición, post-transfusión, infecciones crónicas
  - ✦ Secundaria a infecciones virales: HIV, sarampión,
  - ✦ Secundarias al tratamiento con inmunosupresores, quimioterapias, esteroides, esplenectomía



# Inmunodeficiencias:

¿cuáles son las consecuencias?

- Predisposición a las infecciones
- Predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes
- Predisposición a desarrollar cáncer

# Inmunodeficiencias primarias: ¿cuáles son las manifestaciones?

- **Manifestaciones altamente sugestivas:**
  - Infección crónica (sinopulmonar)
  - Infección recurrente
  - Agentes infecciosos inusuales
- **Manifestaciones moderadamente sugestivas:**
  - Diarrea crónica
  - Retardo del crecimiento y desarrollo
  - Hepato-esplenomegalia
  - Abscesos recurrentes

# Inmunodeficiencias primarias:

## ¿Cuales son los gérmenes mas frecuentes?

Organism	Antibody deficiency	Cellular deficiency	Combined deficiency	Phagocyte defect	Complement deficiency
Viruses	Enteroviruses		All	No	No
Bacteria	<i>S pneumoniae, H influenzae, S aureus, P aeruginosa, C fetus, N meningitidis, M hominis, U ureolyticum</i>	<i>S typhi</i>	As for antibody deficiency, also: <i>L monocytogenes, S typhi, enteric flora</i>	<i>S aureus, enteric flora, P aeruginosa, S typhi, N asteroides</i>	As for antibody deficiency, esp <i>N meningitidis</i>
Mycobacteria	No	Nontuberculous, including BCG	Nontuberculous, including BCG	Nontuberculous, including BCG	No
Fungi	No	<i>C albicans, H capsulatum, A fumigatus, C immitis</i>	As for cellular deficiency	<i>A fumigatus, C albicans</i>	No
Protozoa	<i>G lamblia</i>		<i>P carinii, T gondii</i>	<i>P carinii</i>	No

# Inmunodeficiencias primarias: Antecedentes



- **Historia clínica**
  - **Antecedentes personales:**
    - ✦ Crecimiento y desarrollo
    - ✦ Respuesta a las inmunizaciones
    - ✦ Historia de infecciones
    - ✦ Fenómenos autoinmunes
  - **Antecedentes familiares**
    - ✦ Historia de infecciones
    - ✦ Fallecimiento a temprana edad

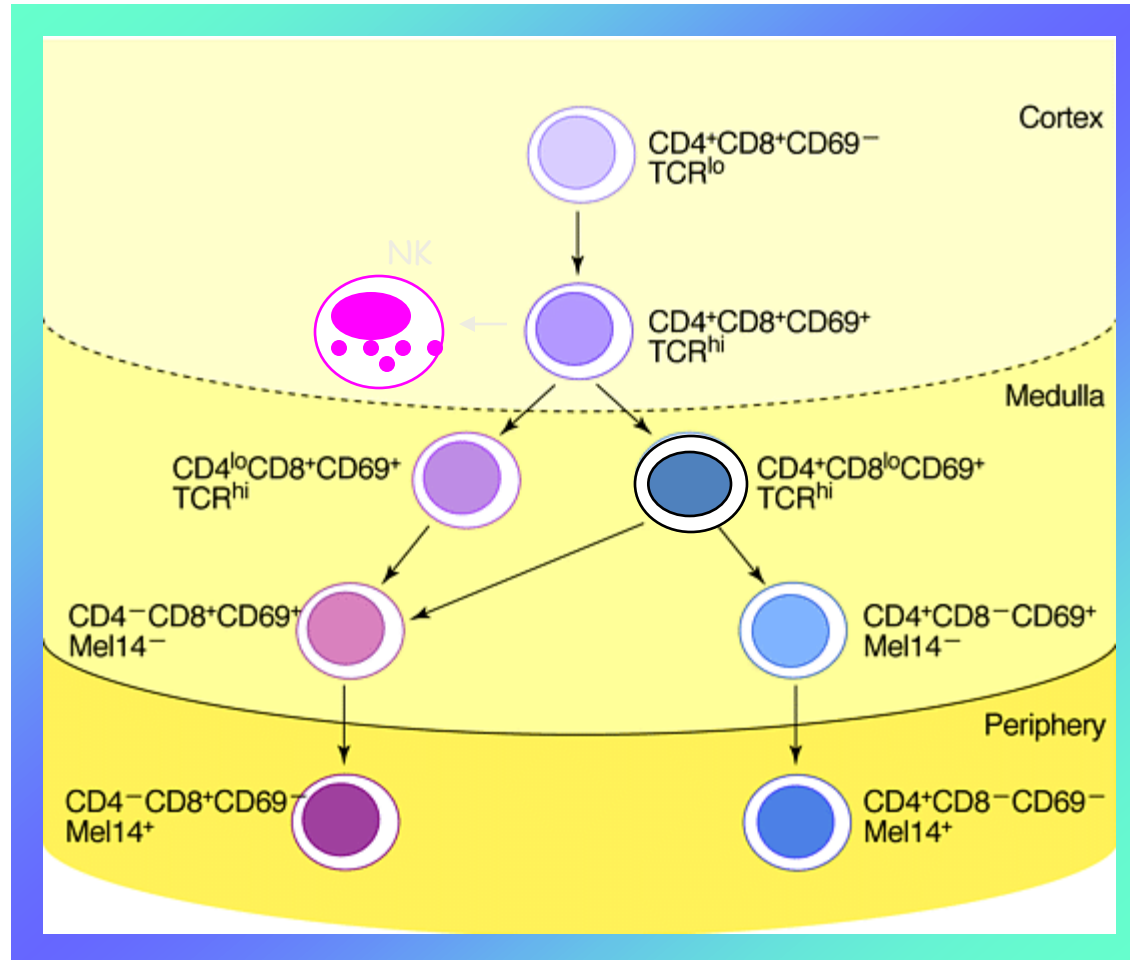
# Inmunodeficiencias primarias:

## CLASIFICACIÓN SEGÚN EL BRAZO DE LA RESPUESTA INMUNE AFECTADO

- 1 por cada 10.000 personas (con deficiencia de IgA secretada (SIGA) = 1 por 330-700)
  - Humorales 50%
  - Celulares 10%
  - Combinadas 18%
  - Células fagocíticas 20%
  - Complemento 2%

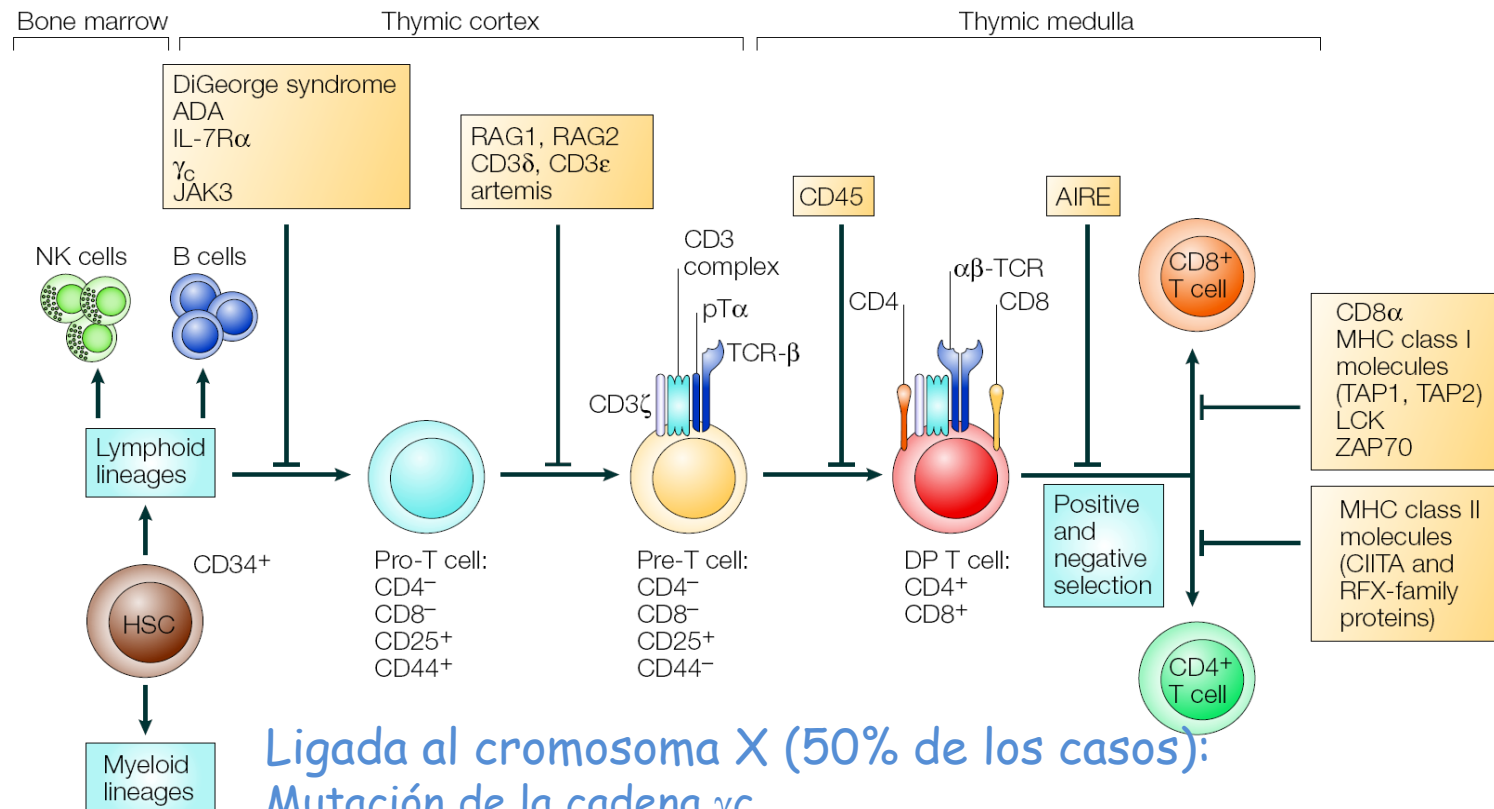


# Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO

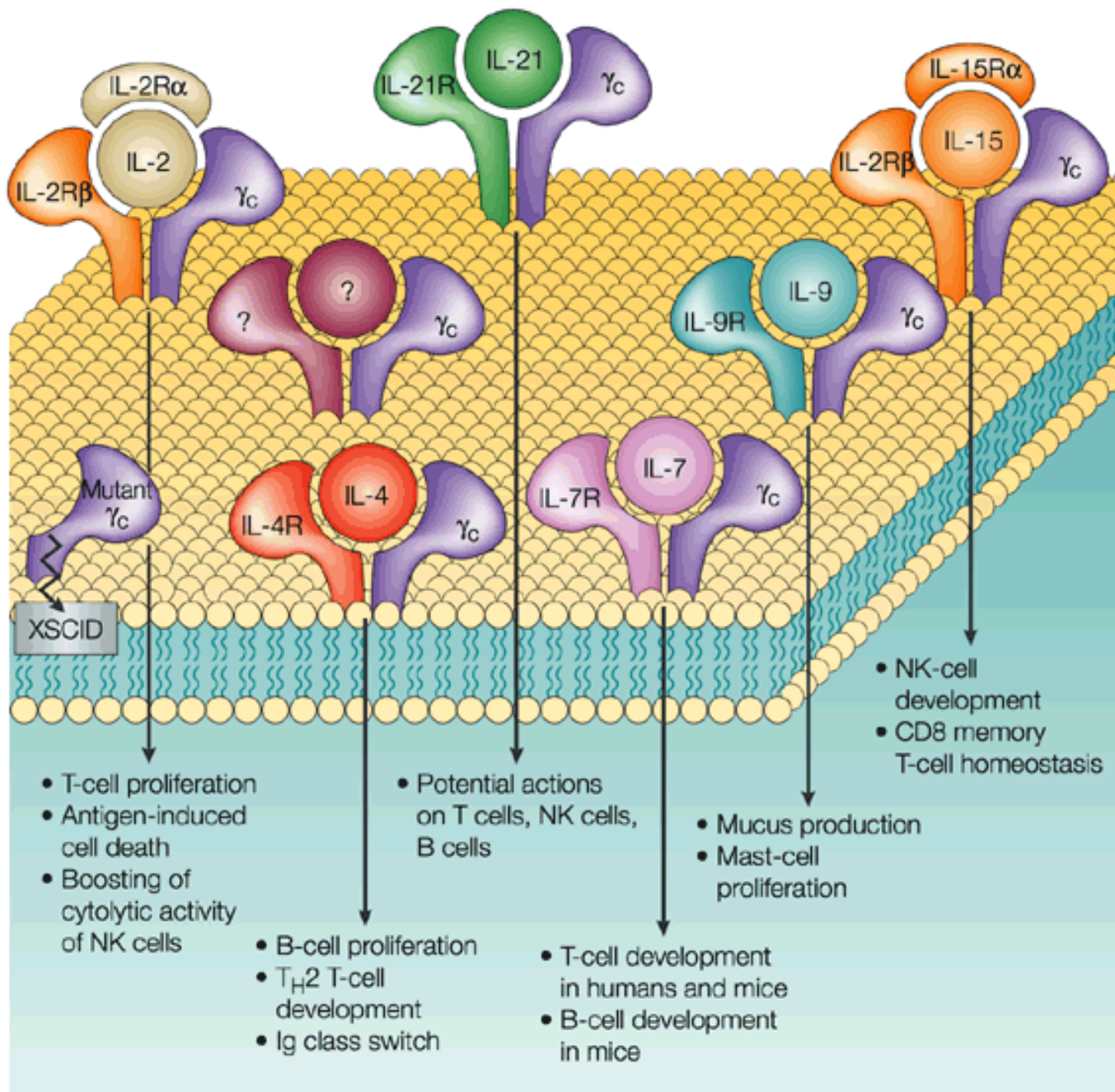


# Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

**a**



La forma autosómica recesiva SCID:  
Deficiencia de ADA es la mas común, además de la ausencia de JAK3.



Ligada al cromosoma X:  
Mutación de la cadena gamma común

# Inmunodeficiencia combinada severa



• Clasifican en base a la presencia o ausencia de células NK, linfocitos B y linfocitos T

○ Generalmente los pacientes mueren durante el primer año de edad

✦ Tratamiento  
transplante de médula ósea

Expresión fenotípica dependiendo del defecto genético

## Aetiologies of severe combined immunodeficiency

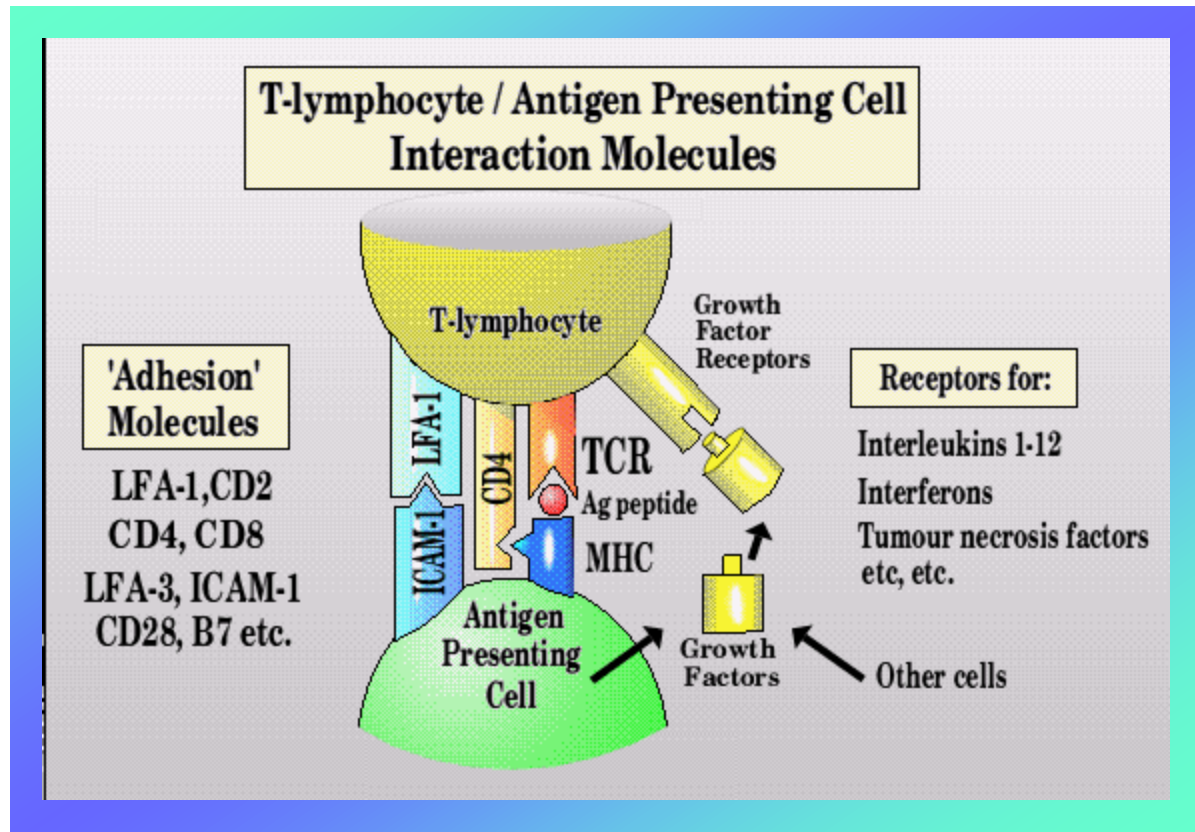
Type of SCID	Chromosomal location
<b>T-B<sup>+</sup>NK<sup>+</sup></b>	
Interleukin-7 receptor $\alpha$ -chain deficiency	5p13
CD3 $\delta$ -chain deficiency	11q23
CD3 $\epsilon$ -chain deficiency	11q23
<b>T-B<sup>+</sup>NK<sup>-</sup></b>	
X-linked recessive SCID ( $\gamma_c$ deficiency)	Xq13.1
CD45 deficiency	1q31-1q32
JAK3 deficiency	19p13.1
<b>T-B<sup>-</sup>NK<sup>+</sup></b>	
Artemis gene-product deficiency	10p13
RAG1 and RAG2 deficiency	11p13
<b>T-B<sup>-</sup>NK<sup>-</sup></b>	
Adenosine-deaminase deficiency	20q13.11

# Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

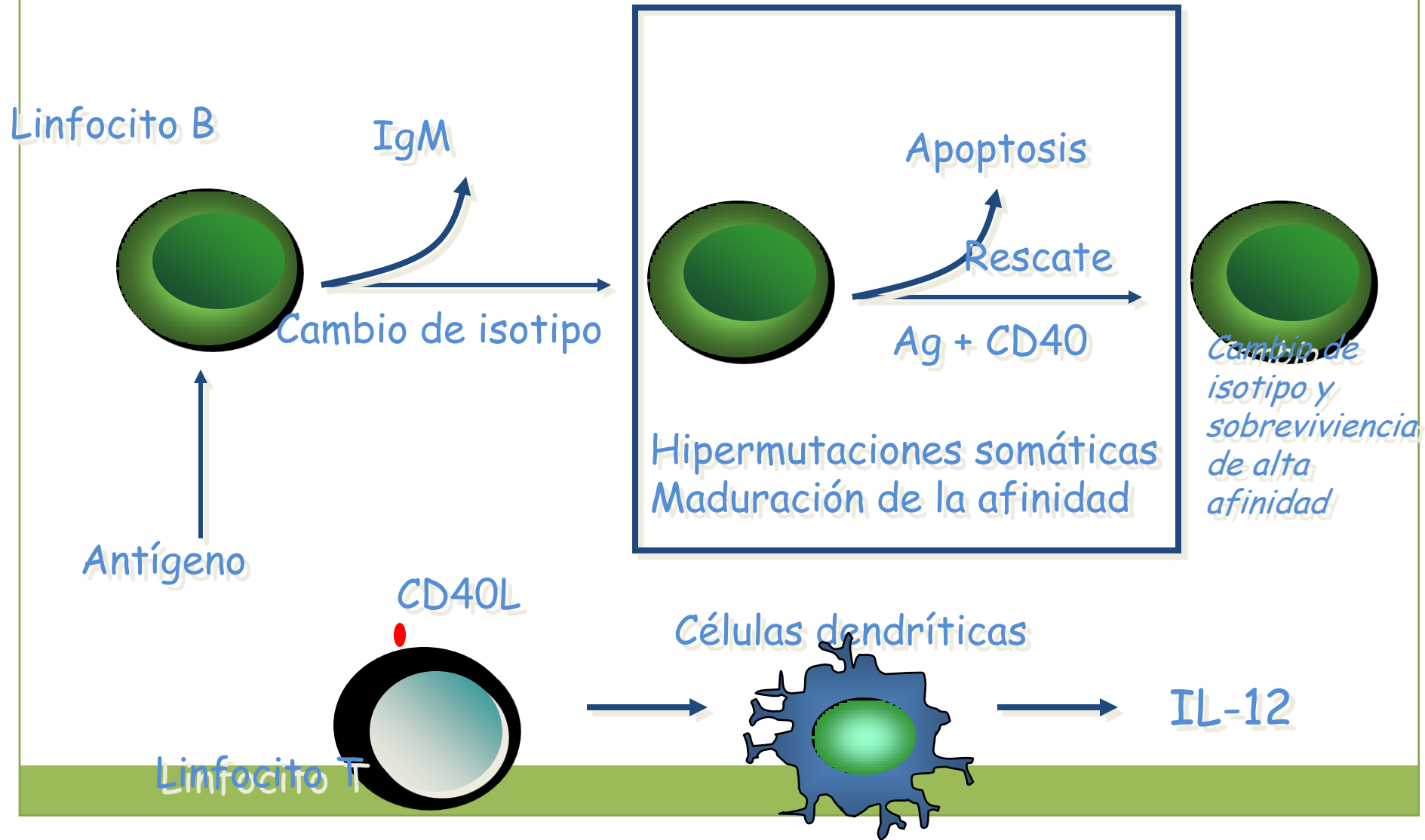


- Síndrome de Omenn
  - Mutación en *RAG* y *ARTEMIS*
  - Alteraciones en la recombinación V(D)J
  - Disminución de las células B circulantes
  - Células T oligoclonales circulantes, tienden a madurar hacia Th2
  - Defectos en el repertorio de células B y T
  - Autoinmunidad

# Respuesta inmune: ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T



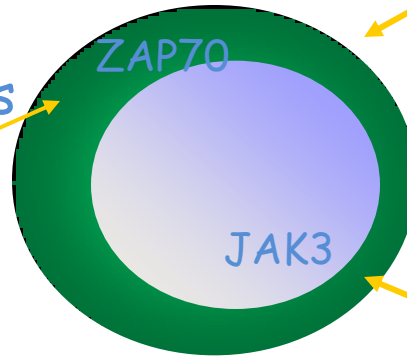
# Respuesta inmune: CD40/CD40L



# Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS



Involucrada en la transmisión de señales a través del TCR, carecen de CD8



Ausencia de MHC-II (CIITA, RFX5)  
Ausencia de MHC-I (defecto de TAP1 y TAP2)  
Ausencia de CD40L

Proteína intracelular involucrada en la señalización a través del IL2R

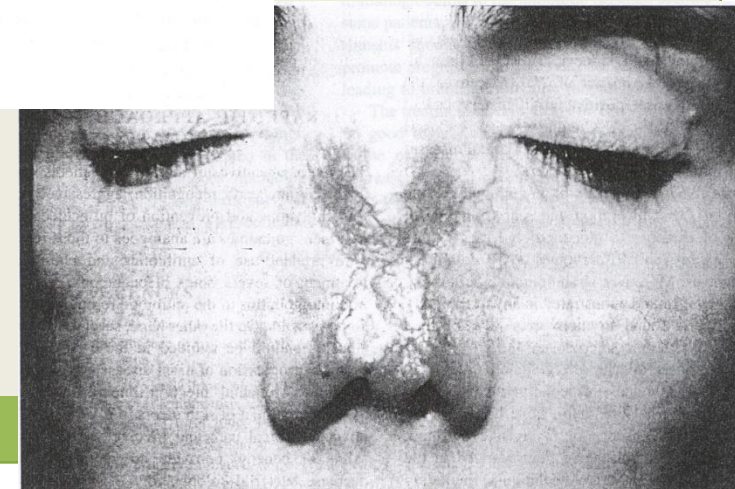
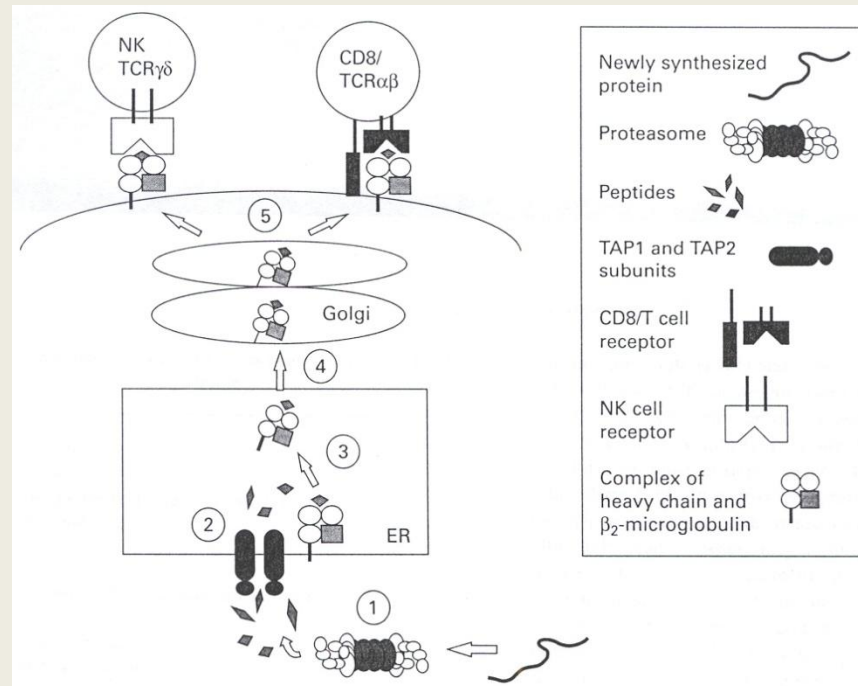


# Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

## • Síndrome del linfocitos desnudo

### ○ Tipo I

- ✦ Deficiencia de TAP
- ✦ Deficiencia selectiva de CD8
- ✦ Ulceras necróticas

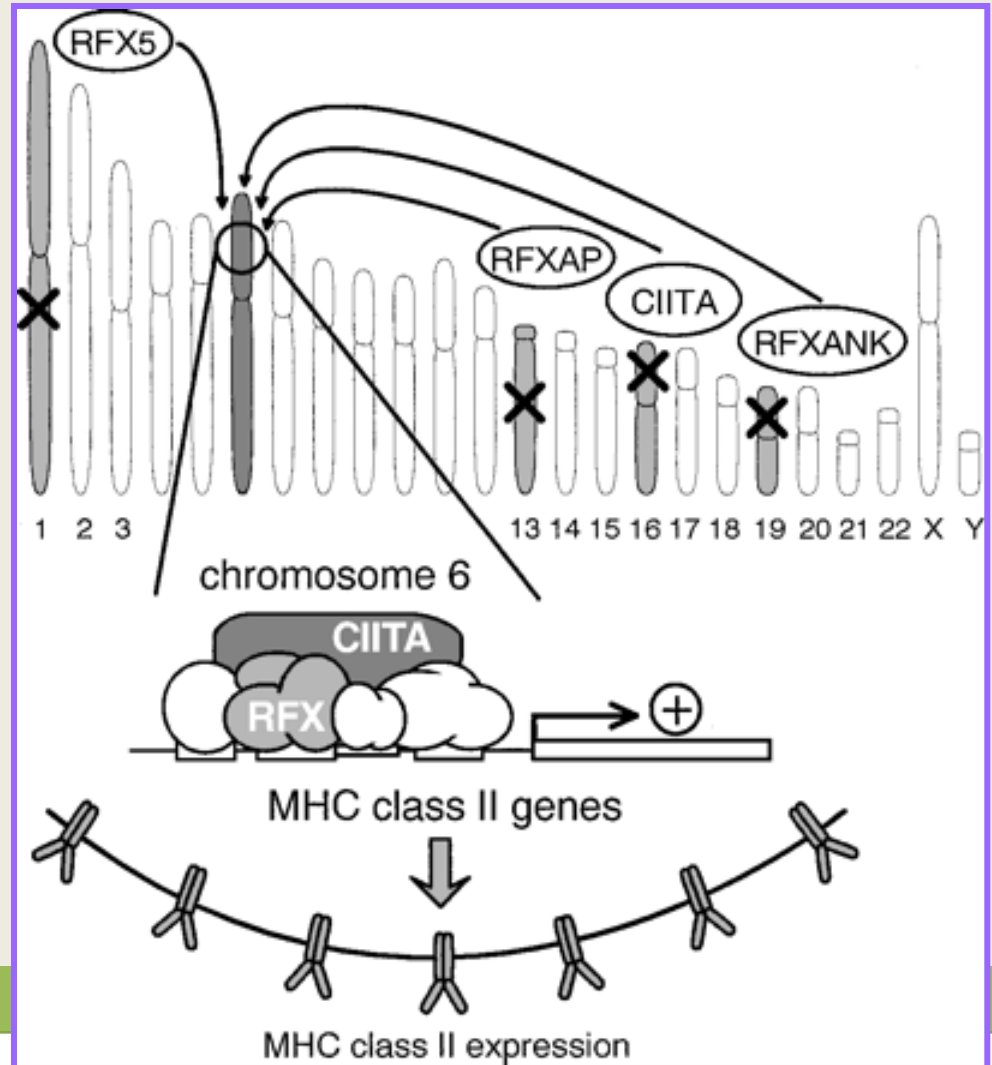


# Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

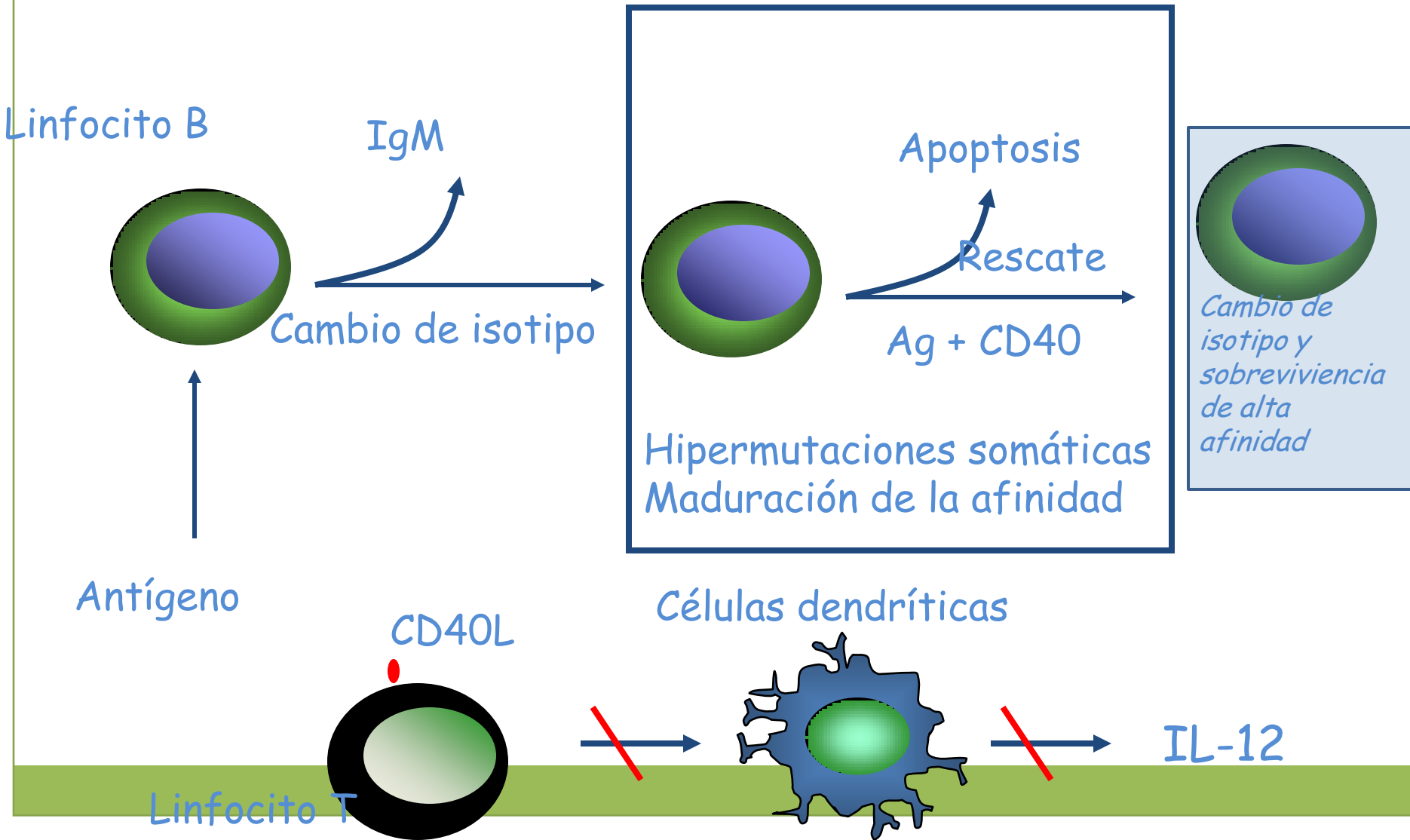
## • Síndrome del linfocitos desnudo

### ○ Tipo II:

- ✦ Deficiencia selectiva de CD4
- ✦ Hepatitis por CMV

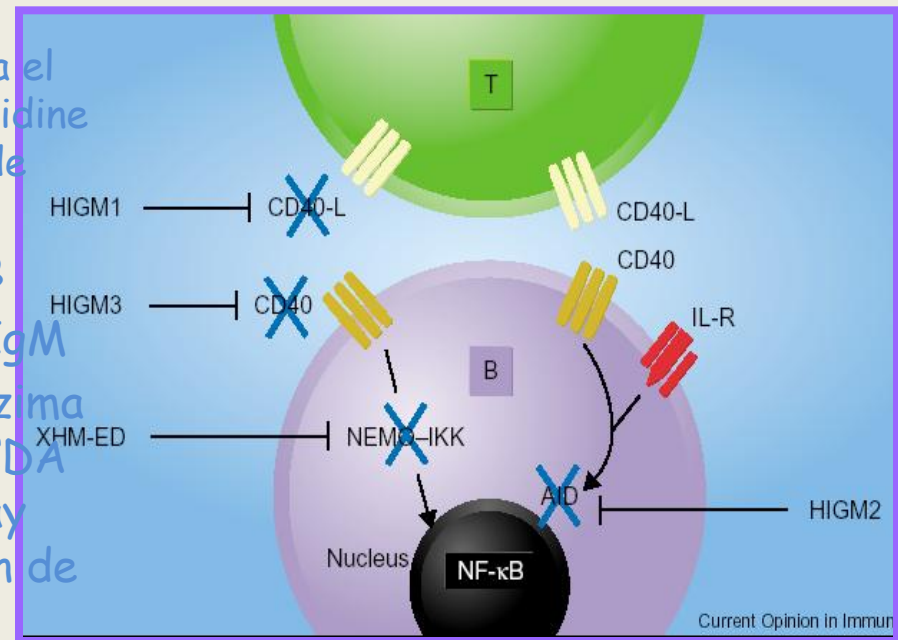


# Inmunodeficiencia celular: Síndrome de Hiper-IgM



# Defectos en el cambio de isotipo e hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

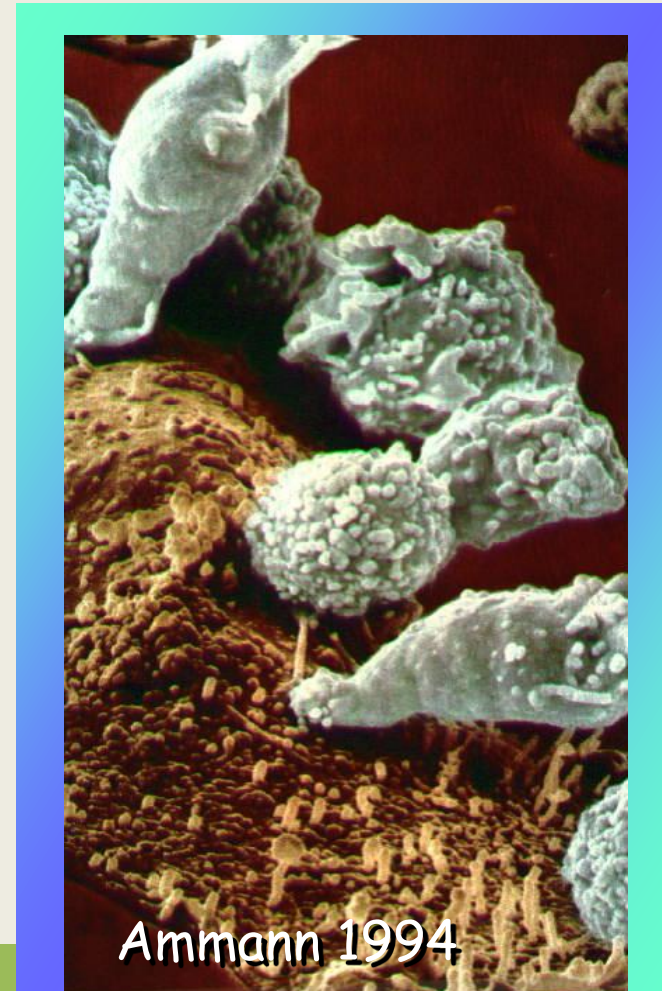
- Síndrome de Hiper IgM por defecto de CD40L
- Síndrome de Hiper-IgM autosómica recesiva (Tipo 2)
  - Desorden intrínseco de la enzima que edita el ARNm en células B (activation-induced cytidine deaminase o AICDA), se inhibe el cambio de isotipo y las HMS
- Tipo 3 por defecto en CD40 en células B
- Defectos en  $IKK\gamma$  o NEMO generan SHIgM
- Uracil nucleoside glycosylase (UNG) (enzima presente en linfocitos B), actúa con AICDA en el cambio de isotipo y las HMS (no hay defecto en T a diferencia de la mutación de CD40L)



# Inmunodeficiencia celular y/o combinadas



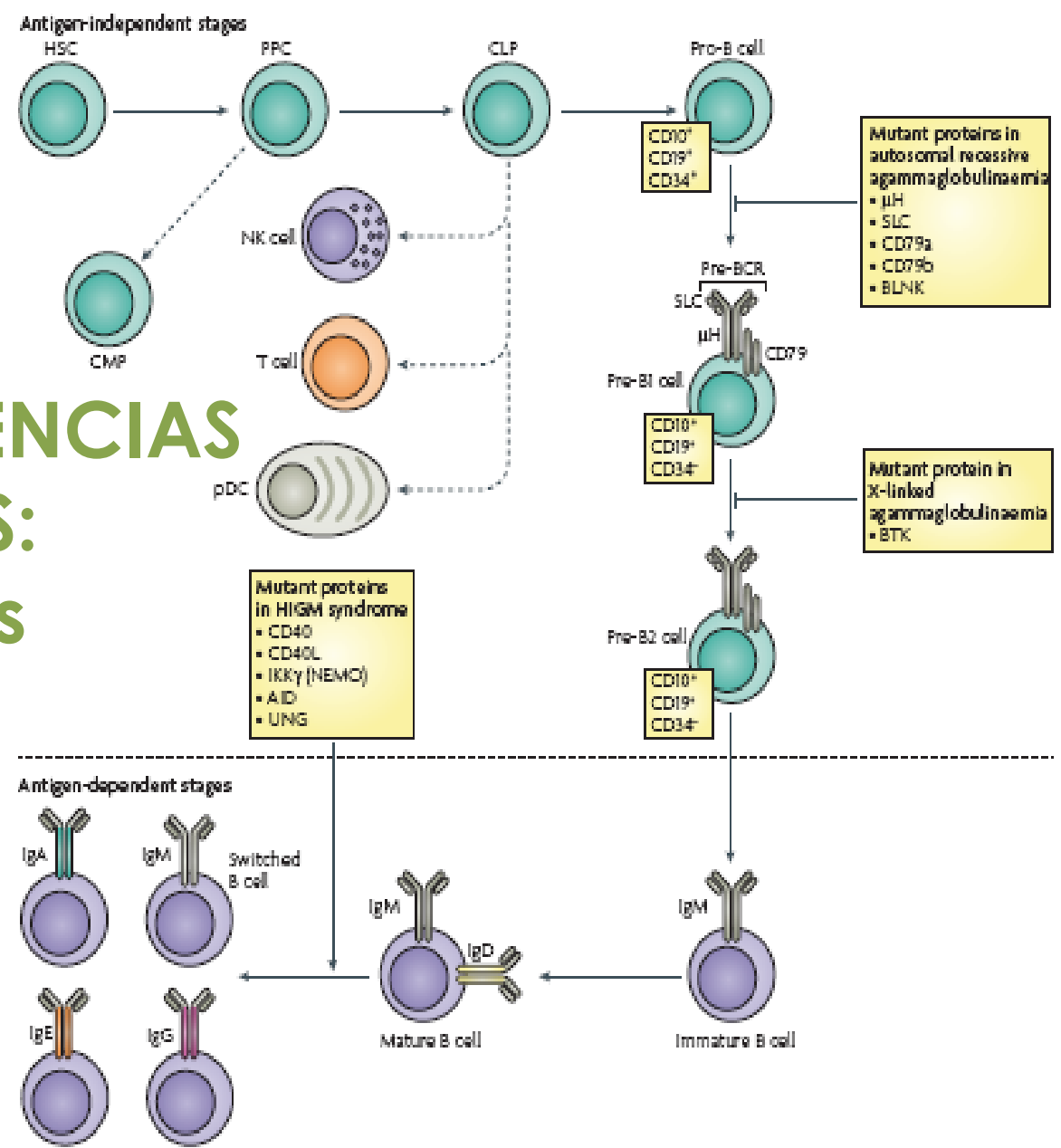
- Son susceptibles a:
  - Hongos, virus y protozoarios
- Asociado a enfermedades autoinmunes, endocrinopatías
- Retardo del crecimiento
- Atrofia de la región corticomedular en los ganglios





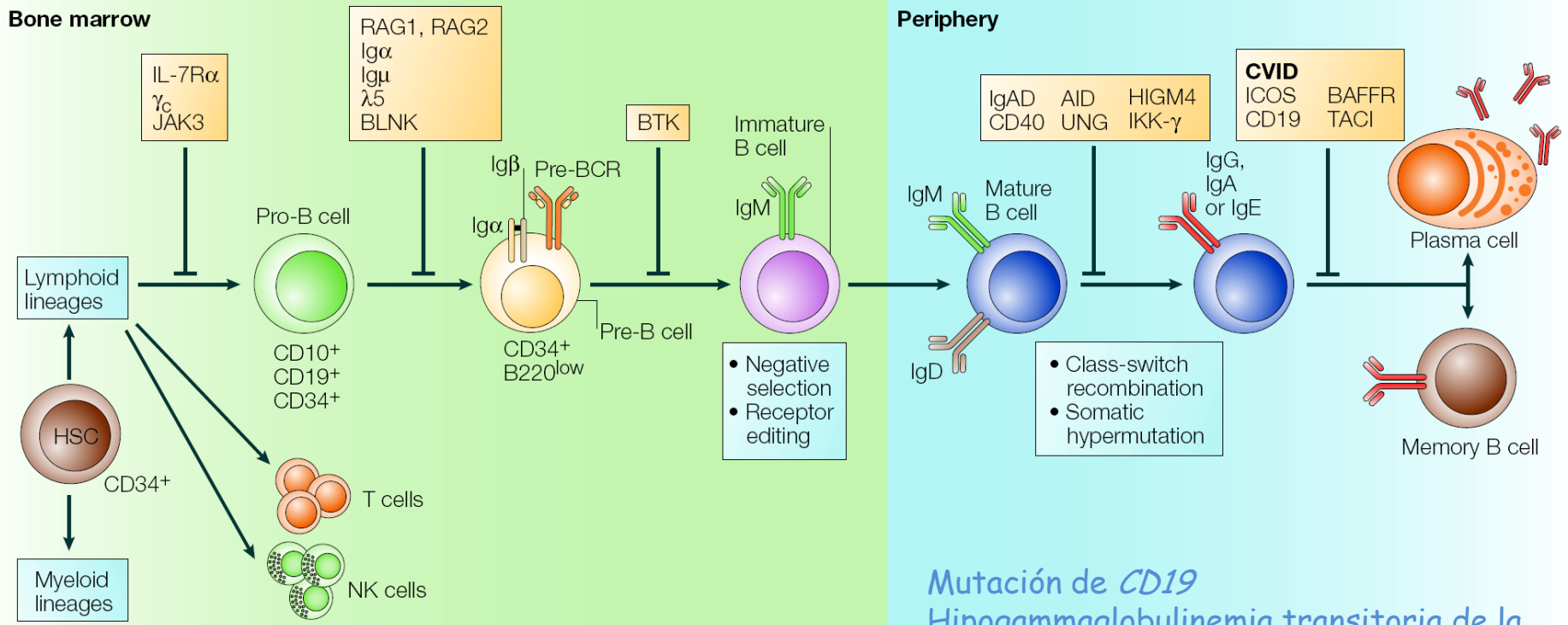
# **INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: Humorales**

# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: Humorales



# Inmunodeficiencia humoral: CON O SIN LINFOCITOS B

En general se inician a partir de los 4-6 meses cuando la IgG materna disminuye



**Hipogammaglobulinemia infantil ligada al X (Bruton) (ausencia de linfocitos B y amígdalas)**  
**Ratones deficientes de Btk**

**Mutación de CD19**  
**Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia**  
Deficiencia selectiva de Igs (IgA)  
Inmunodeficiencia común variable (asociado HLA-B8, A1 y DR3)  
Deficiencia selectiva de anticuerpos



# Inmunodeficiencia humoral: SIN LINFOCITOS B



- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
  - Déficit de células B maduras y células plasmáticas
  - Niveles bajos o ausentes de Igs
  - Defecto molecular mediado por ausencia o mutación de BTK
  - Déficit de centros germinales

# Inmunodeficiencia humoral: CON LINFOCITOS B

- Deficiencia de IgA

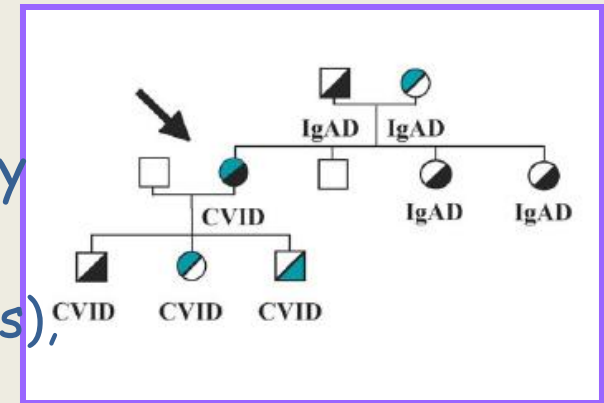
- Mas frecuente

- Bajos niveles de IgA, con IgM e IgG normales

- ✦ Bajos niveles de IgA (<7 mg/dL), con IgM e IgG normales

- Infecciones recurrentes respiratorias y gastrointestinales

- Infecciones gastrointestinales (giardiasis), enfermedades atópicas



# Inmunodeficiencia humoral: PRESENCIA DE LINFOCITOS B



- Inmunodeficiencia común variable:
  - Producción defectuosa de anticuerpos (por lo menos dos Ig: IgG e IgA o IgM), y anticuerpos de baja afinidad
  - Disfunción de células B y/o T de memoria
  - Se asocia con enfermedad inflamatoria crónica (enfermedad pulmonar crónica, granulomas, enfermedad inflamatoria intestinal)



# Inmunodeficiencia primarias:

## HUMORALES

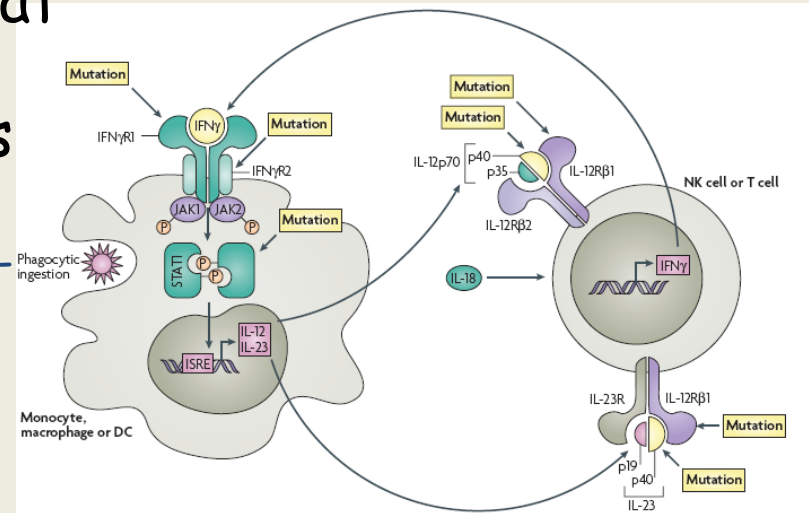
- Gérmenes más frecuentes:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Giardia lamblia*
  - *Enterovirus*
- Síndrome de malabsorción, enfermedad periodontal , infección sinopulmonar, +/- hiperplasia linfoide, -/+ centros germinales
- Asociado a enfermedades autoinmunes

# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: Defectos en los componentes de la inmunidad innata



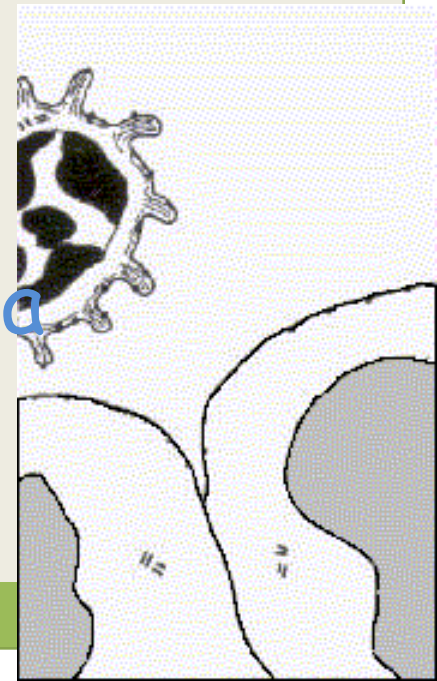
# Defectos en los componentes de la inmunidad innata

- Reconocimiento a patógenos:
  - Defecto en los receptores Toll:
    - ✦ Encefalitis por Herpes, asociado a defecto en las señales del receptor Toll 3 (TLR3)
- Defectos en las señales Jak-Stat
  - Síndrome de Hiper-IgE
- Susceptibilidad a micobacterias ligada al cromosoma X
  - Defectos en la producción de IL-12-IL-23-IFN- $\gamma$
- Neutropenia severa
  - Defecto en la producción de Elastasa serin proteasa (ELA), síndrome de Wiskott- Aldrich



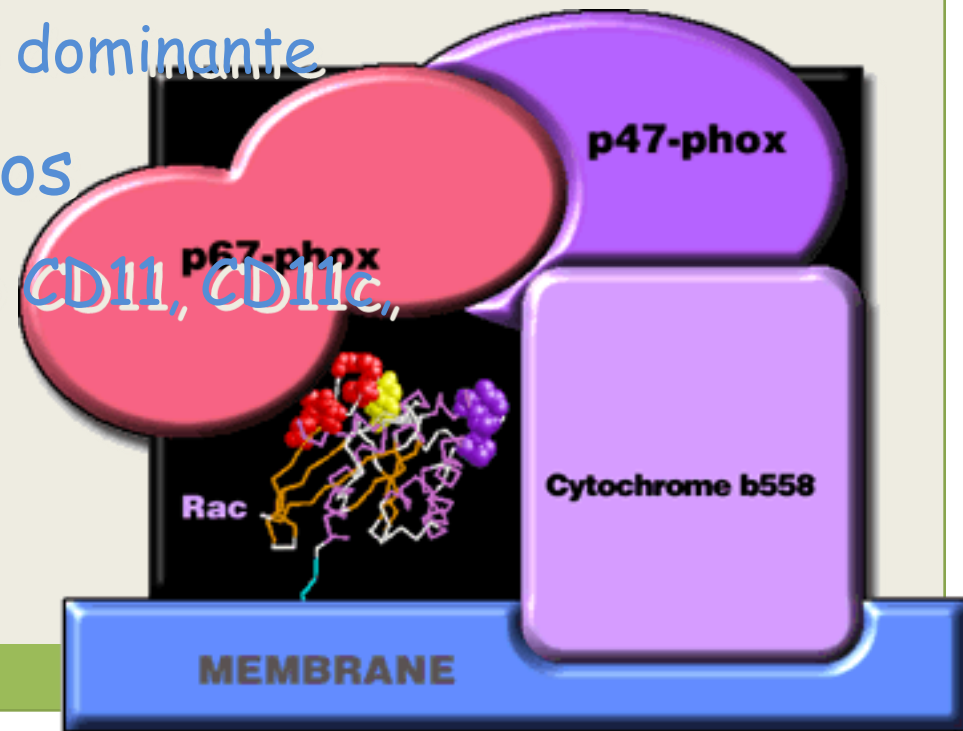
# Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

- Defecto de la adhesión de leucocitos (LAD)
  - Defecto de CD18b y/o CD11, CD11c, compromiso de NK, ausencia del ligando E-selectina



# Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

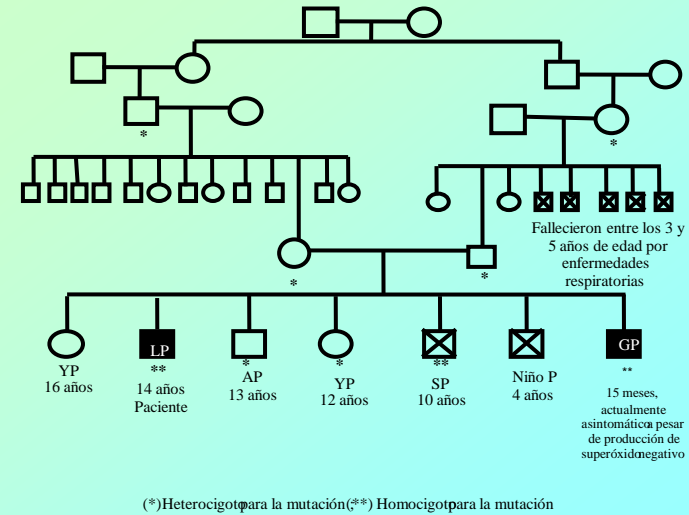
- Enfermedad granulomatosa crónica
  - Ligada al cromosoma X
  - Autosómica recesiva o dominante
- Adhesión de leucocitos
  - Defecto de CD18b y/o CD11, CD11c, compromiso de NK





# Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

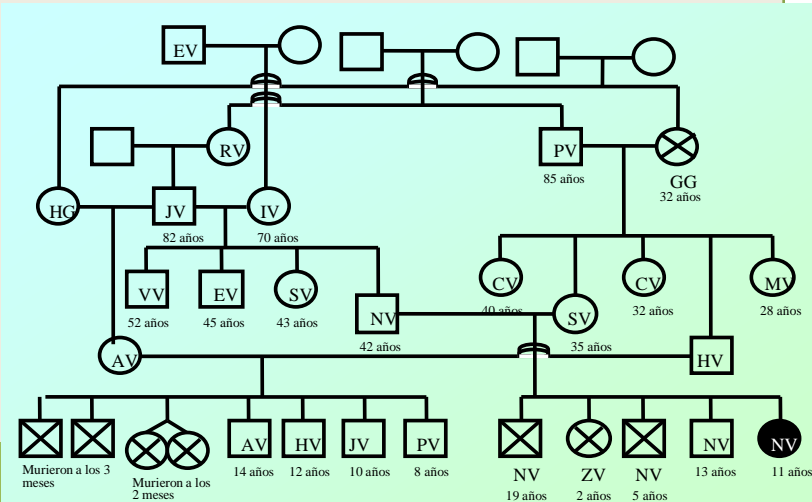
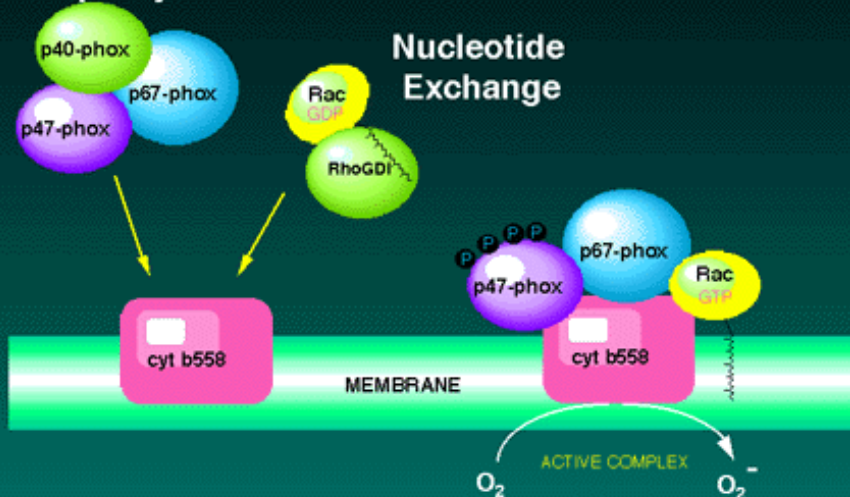
Abbas A et al Immunol Mol Cel 2001



• Enfermedad granulomatosa crónica

- Ligada al cromosoma X
- Autosómica recesiva o

## Phosphorylation



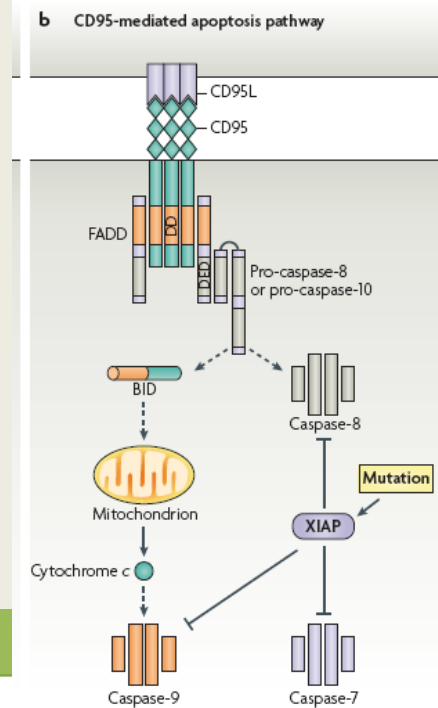
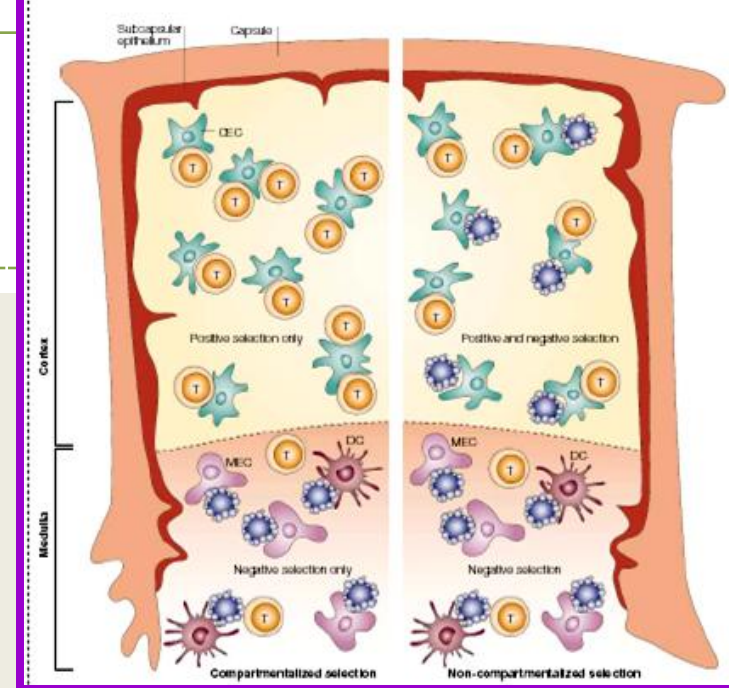
# Inmunodeficiencias primarias:

## Defectos del complemento

- Incremento en la susceptibilidad desórdenes reumáticos, infección y angioedema.
  - Componente temprano: (C1, C4, C2) infección bacteriana recurrente (gram-positivos)
  - C3: infección bacteriana recurrente y *Neisseria sp*
  - Componente lítico (C5-C9): infección por *Neisseria sp*

# Defectos en la inmunoregulación

- Defectos en la inmunoregulación: susceptibilidad a infección, autoinmunidad y linfomas
  - Síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X
  - Síndrome linfoproliferativo autoinmune
  - IPEX (poliendocrinopatía y enteropatía asociada al cromosoma X, (deficiencia de CD25, por mutación de FOXP3)
    - ✦ Defecto en el regulador autoinmune AIRE que es un activador transcripcional expresado en TEC
    - ✦ Candidiasis mucocutánea



# Evaluación sistemática de las inmunodeficiencias primarias

# Evaluación de la historia clínica sugestiva de inmunodeficiencia

Identificación del agente etiológico  
si el paciente está infectado

Cultivos

Serología

Pruebas  
moleculares

*H. influenzae*  
*S. aureus*  
Neumococo  
Adenovirus  
Echovirus

*P. carinii*  
*Candida sp*  
*M. tuberculosis*  
Citomegalovirus  
Herpes simplex  
Varicela-zoster

*Neisseria sp*  
Bacterias piógenas

*S. epidermidis*  
*S. marcescens*  
*Aspergillus sp*  
*Nocardia sp*  
*Candida sp*

Deficiencia  
humoral

Deficiencia  
celular

Deficiencias del  
Complemento

Deficiencias de las  
cél. fagocíticas

# Evaluación inicial de un paciente con Inmunodeficiencia

