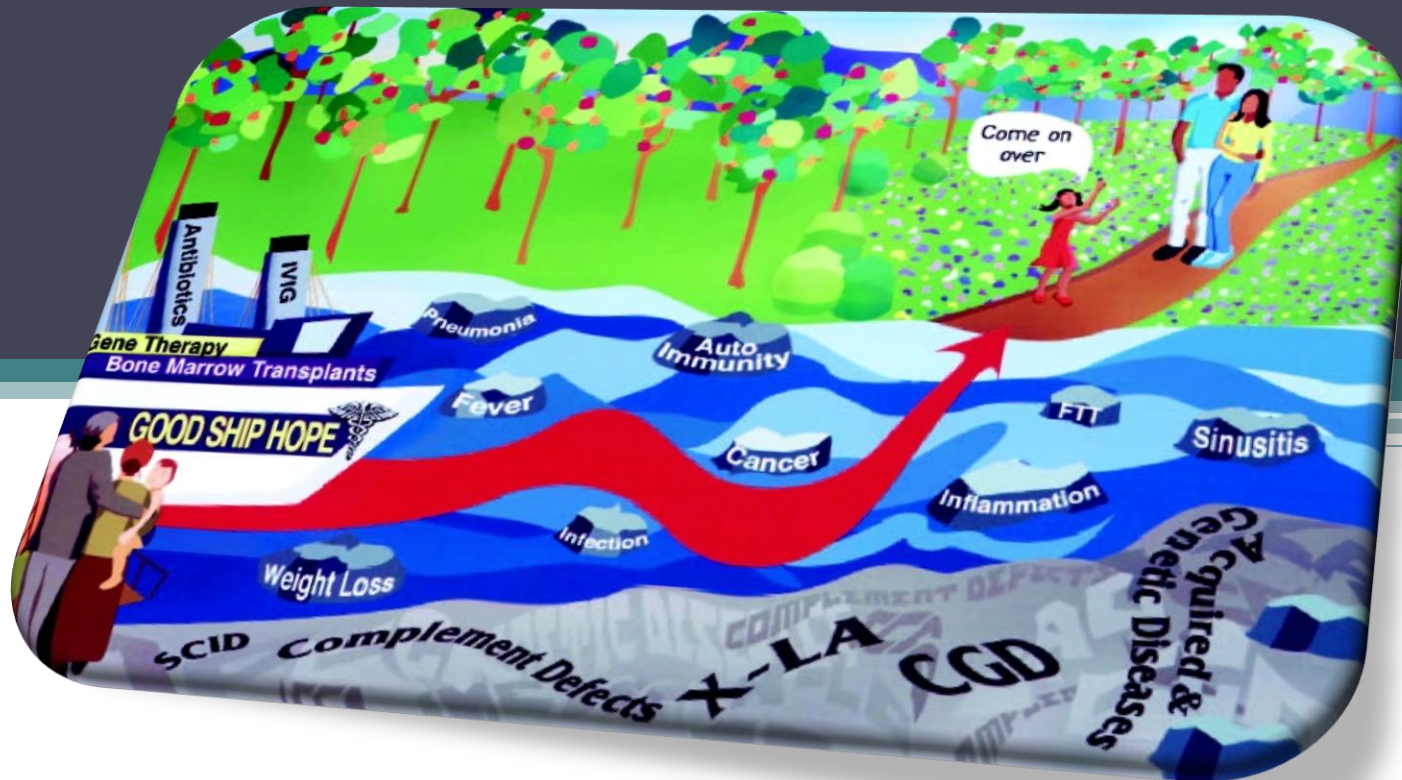


Inmunodeficiencias primarias



Siham Salmen Halabi
IDIC-ULA 2010

Inmunodeficiencias primarias:

CONTENIDO

- Definición
- Evaluación general de IP
- Clasificación
- Inmunodeficiencias Primarias
 - Humorales
 - Celulares y combinadas
 - Células fagocíticas, Toll y complemento
 - Defectos en la inmunoregulación

Inmunodeficiencias

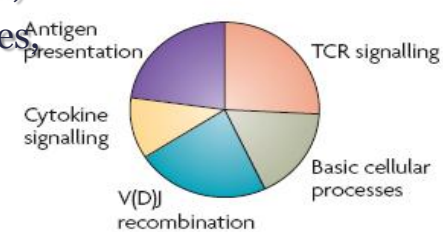
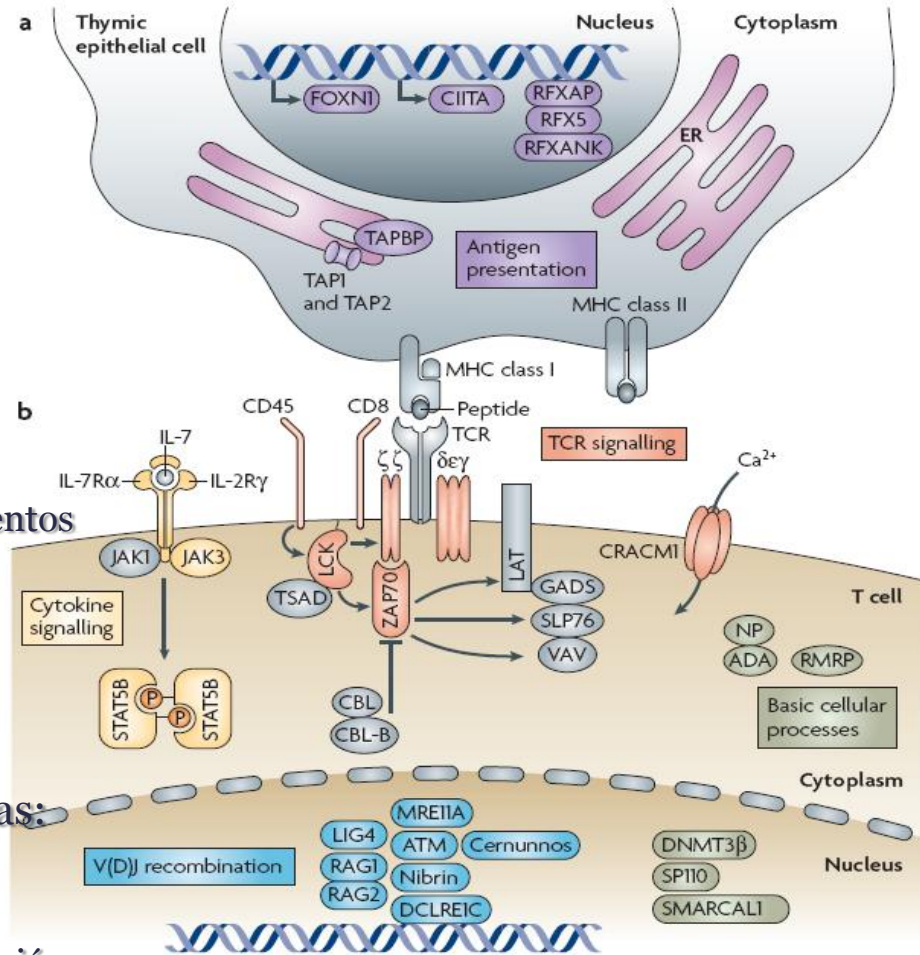
¿Como se clasifican?

● 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 inmunodeficiencias:
 - ✦ Malnutrición, post-transfusión, infecciones crónicas
 - ✦ Secundaria a infecciones virales: HIV, sarampión,
 - ✦ Secundarias al tratamiento con inmunosupresores, quimioterapias, esteroides, esplenectomía



Inmunodeficiencias:

Características generales

- Pueden resultar de defectos en la maduración y activación de linfocitos o de defectos en mecanismos efectores innatos o adquiridos
 - Predisposición a infecciones
 - Predisposición a desarrollar cáncer
 - Predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes

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:

EVALUACIÓN CLÍNICA

¿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</i> , enteric flora	<i>S aureus</i> , enteric flora, <i>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

Deficiencias de anticuerpos: 1:10000-25000 (sin contar las deficiencias de IgA)

Inmunodeficiencias primarias: EVALUACIÓN CLÍNICA

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

Mayormente
monogénicas
En general, siguen
patrón de herencia
mendeliana
Diferentes
niveles de
penetrancia

Inmunodeficiencias primarias:

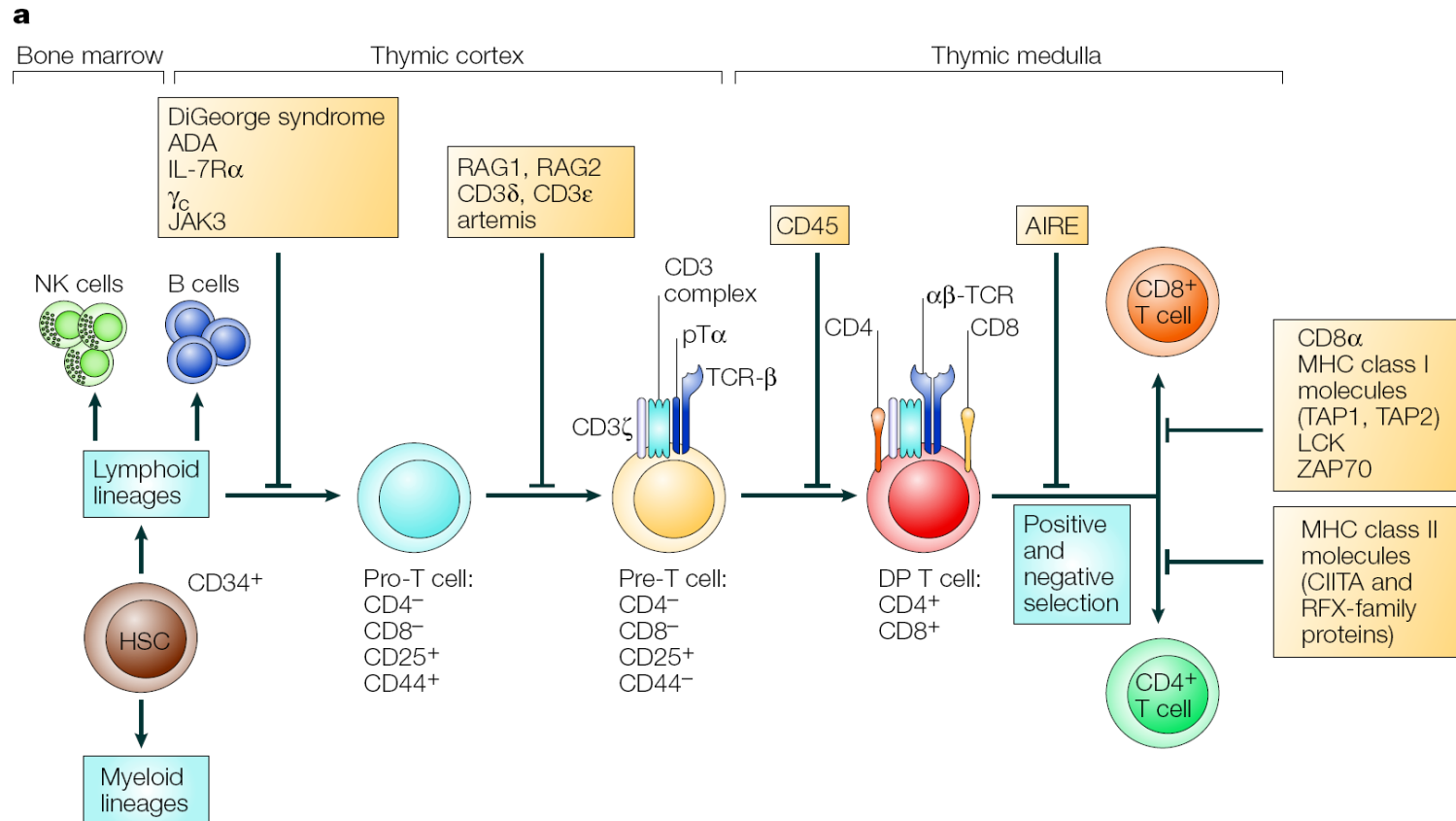
CLASIFICACIÓN

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

Clasificación de las inmunodeficiencias

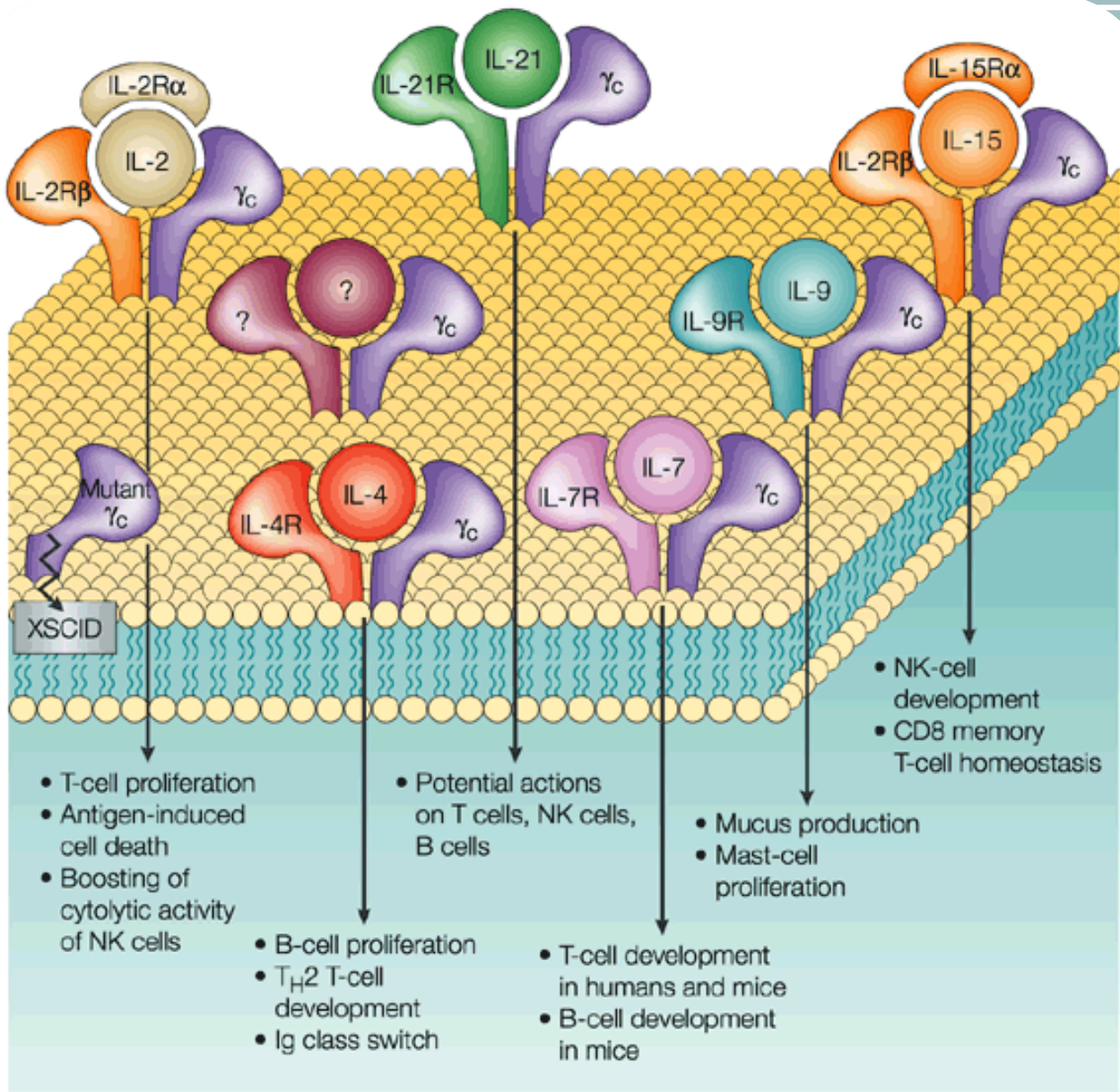
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)



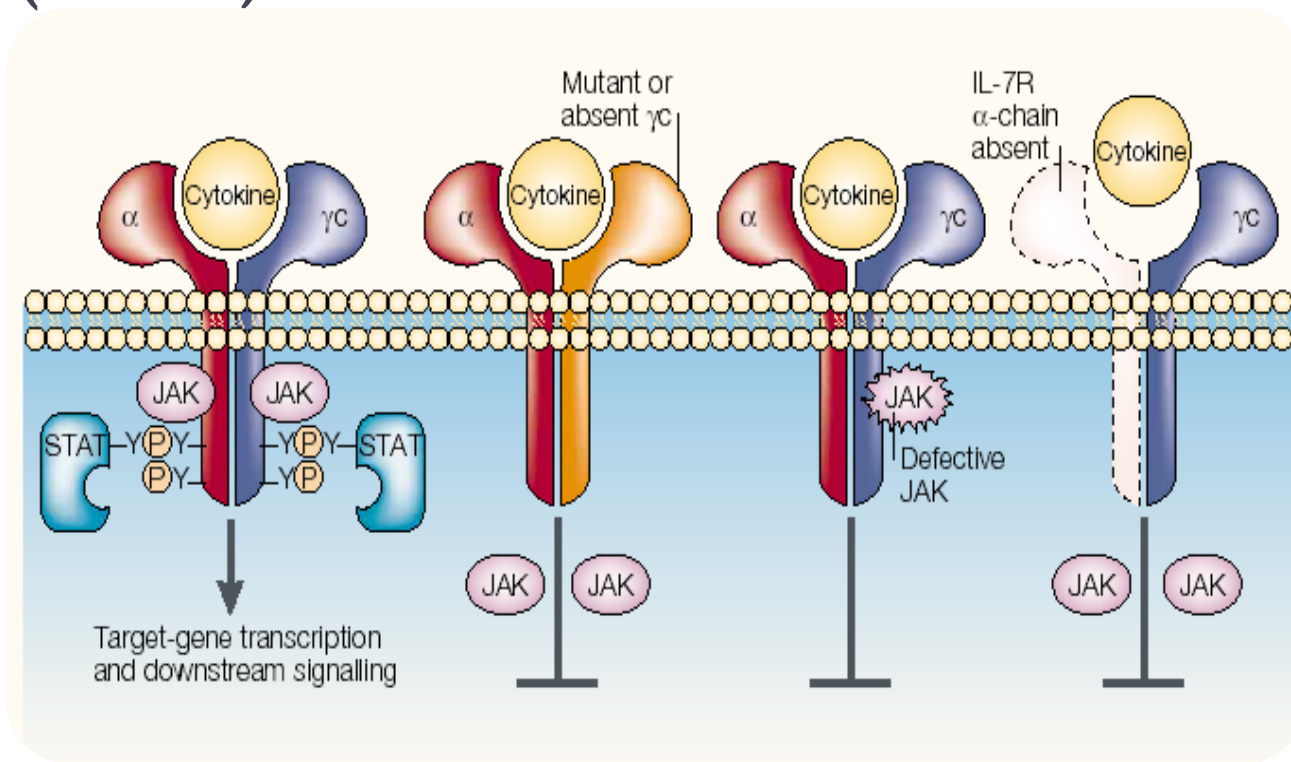
Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos

- SCID (inmunodeficiencia combinada severa)
 - SCID por mutación en cadena γ c
 - Por deficiencia de ADA
 - Mutaciones en RAG1 y 2 Artemis, CD45
 - Disgenesia Reticular (defecto a nivel de Stem cell)
- Defectos en la maduración de B
 - Agammaglobulinemia ligada al X
- Defectos en la maduración de T
 - Síndrome de Di-George



Ligada al cromosoma X (50% de los casos):
Mutación de la cadena γ_c.

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)



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

SCID secundaria a deficiencia de Adenosindeaminasa (ADA)

- Autosómica recesiva (25% del resto de SCID)
- Acumulación de deoxiadenosina (inhibición de la síntesis del ADN)
 - Acumulo de metabolitos incrementan la apoptosis precursores linfoides
- Afecta el desarrollo de T y B, alrededor de un año de edad
- Linfocitos T no proliferan en respuesta al antígeno

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

- Expresión fenotípica dependiendo del defecto genético
- Defectos intrínsecos de T y B o por falta de cooperación Th

Aetiologies of severe combined immunodeficiency

Type of SCID	Chromosomal location
<i>T-B⁺NK⁺</i>	
Interleukin-7 receptor α -chain deficiency	5p13
CD3 δ -chain deficiency	11q23
CD3 ϵ -chain deficiency	11q23
<i>T-B⁺NK⁻</i>	
X-linked recessive SCID (γ_c deficiency)	Xq13.1
CD45 deficiency	1q31-1q32
JAK3 deficiency	19p13.1
<i>T-B⁻NK⁺</i>	
Artemis gene-product deficiency	10p13
RAG1 and RAG2 deficiency	11p13
<i>T-B⁻NK⁻</i>	
Adenosine-deaminase deficiency	20q13.11

Inmunodeficiencia humoral: AUSENCIA DE LINFOCITOS B

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

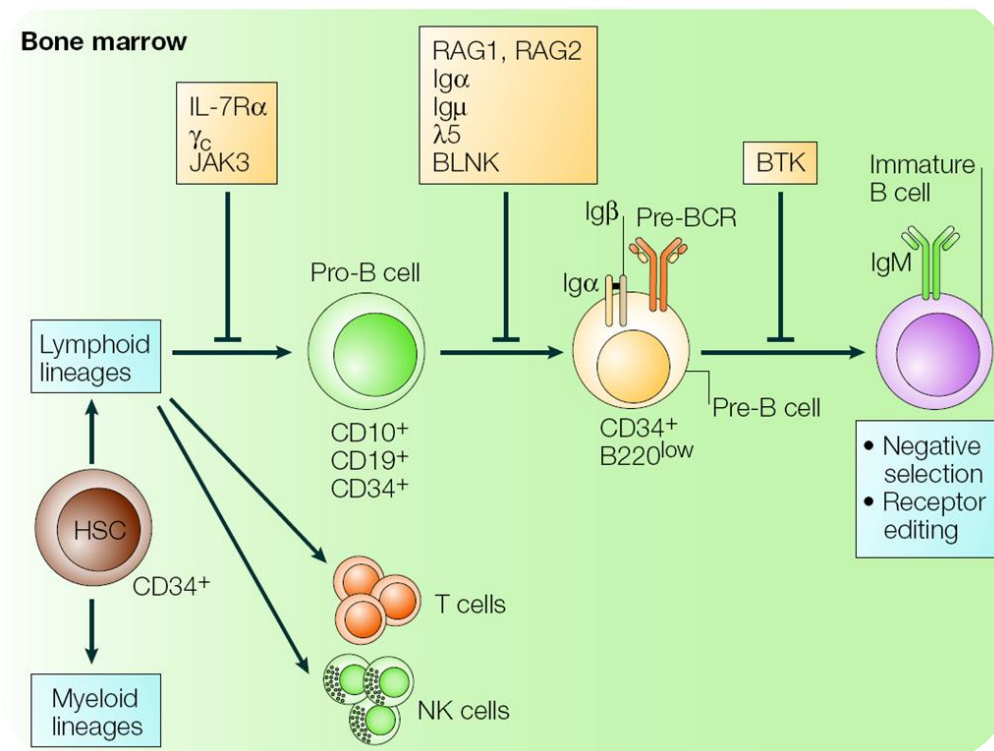
Hipogammaglobulinemia
infantil ligada al X (Bruton)
(ausencia de linfocitos B y
amígdalas)

Defecto molecular mediado
por ausencia o mutación de
BTK

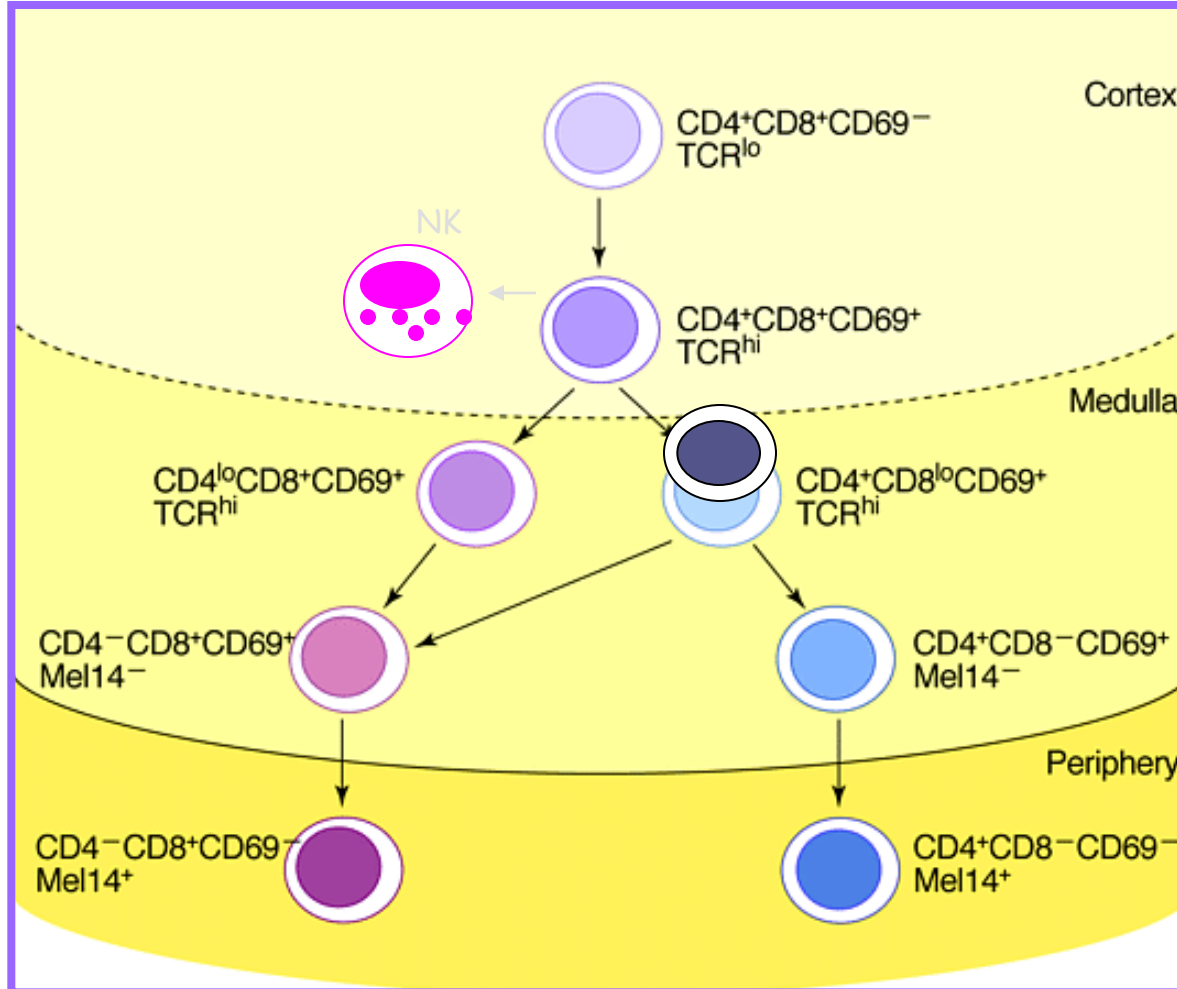
Déficit de células B maduras y
células plasmáticas

Niveles bajos o ausentes de
Igs

Déficit de centros germinales



Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO

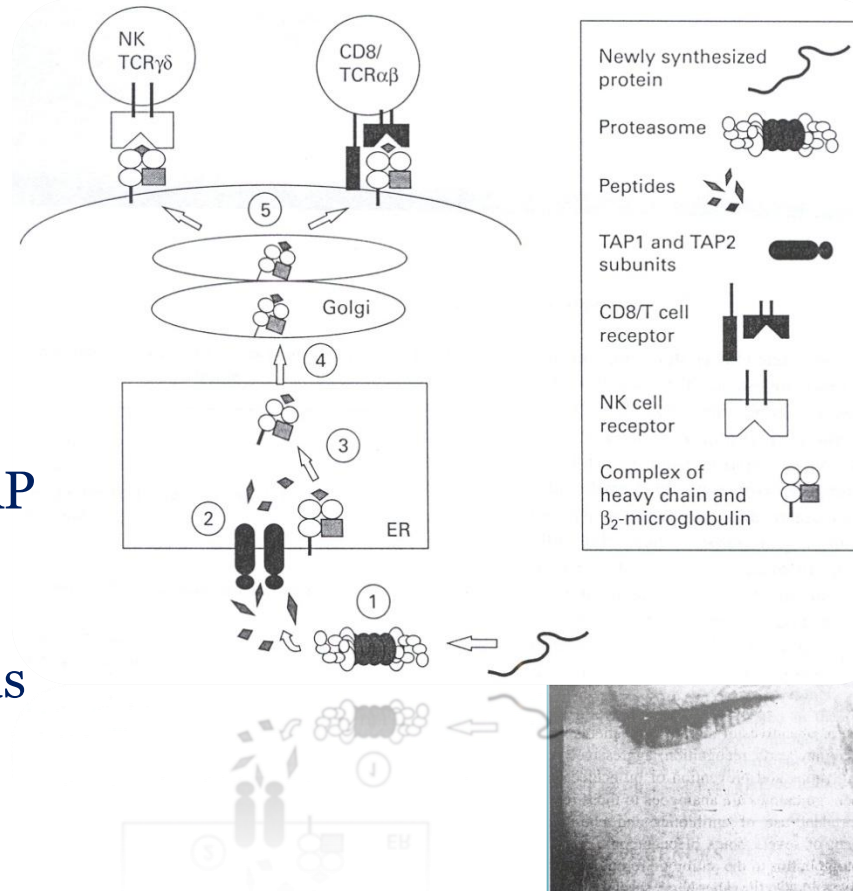


Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

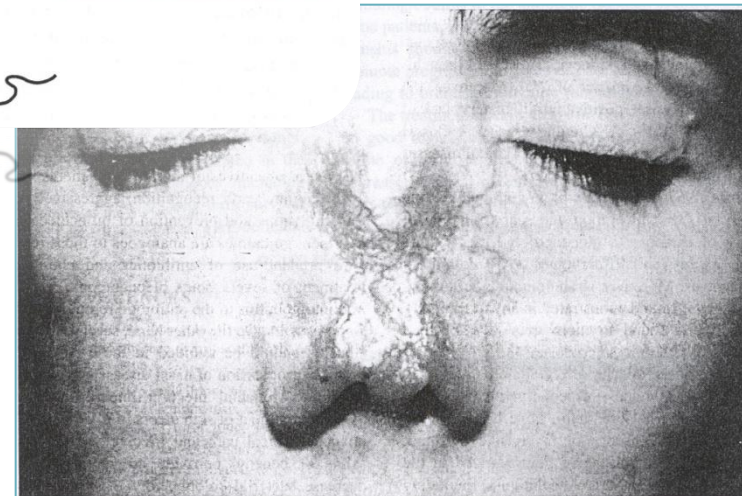
- Síndrome del linfocito desnudo

- Tipo I

- Deficiencia de TAP
- Deficiencia selectiva de CD8
- Ulceras neuróticas

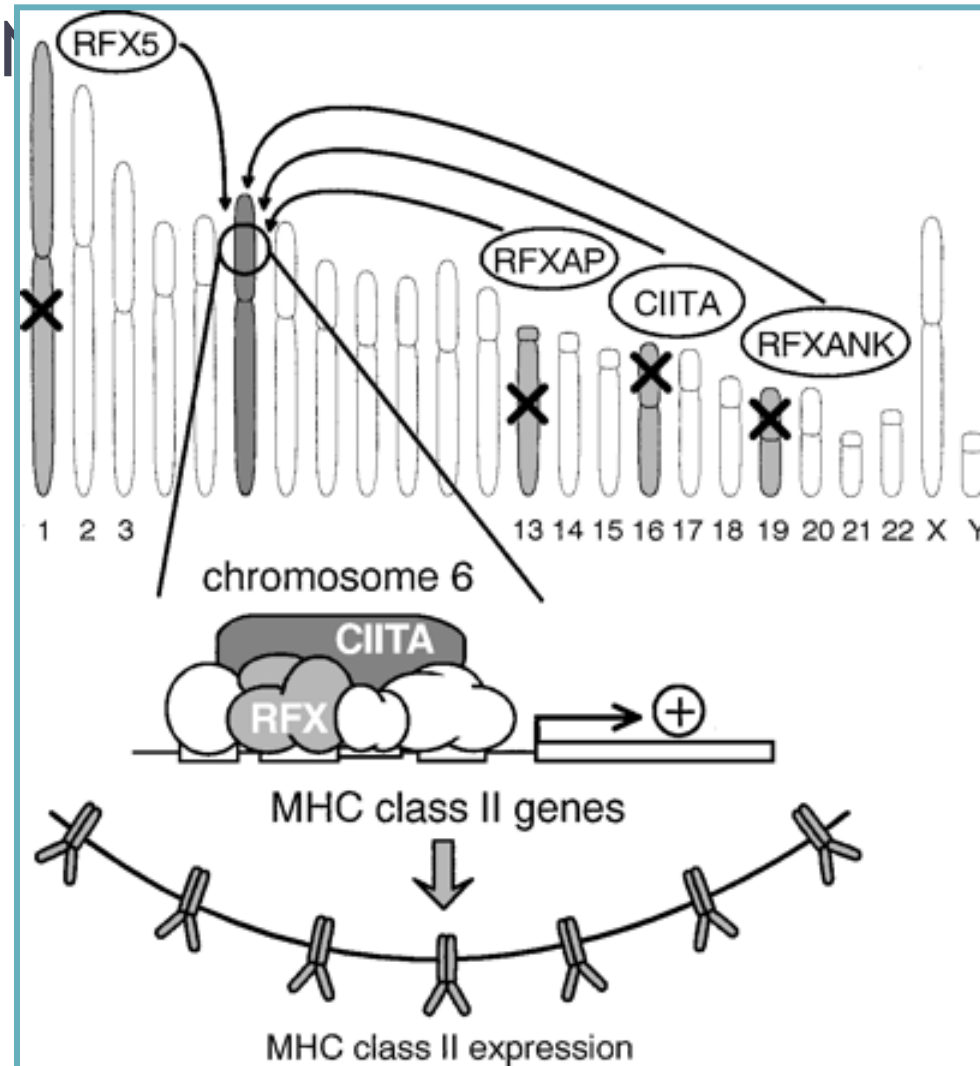


Hiperactivación de las células NK



Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBIN

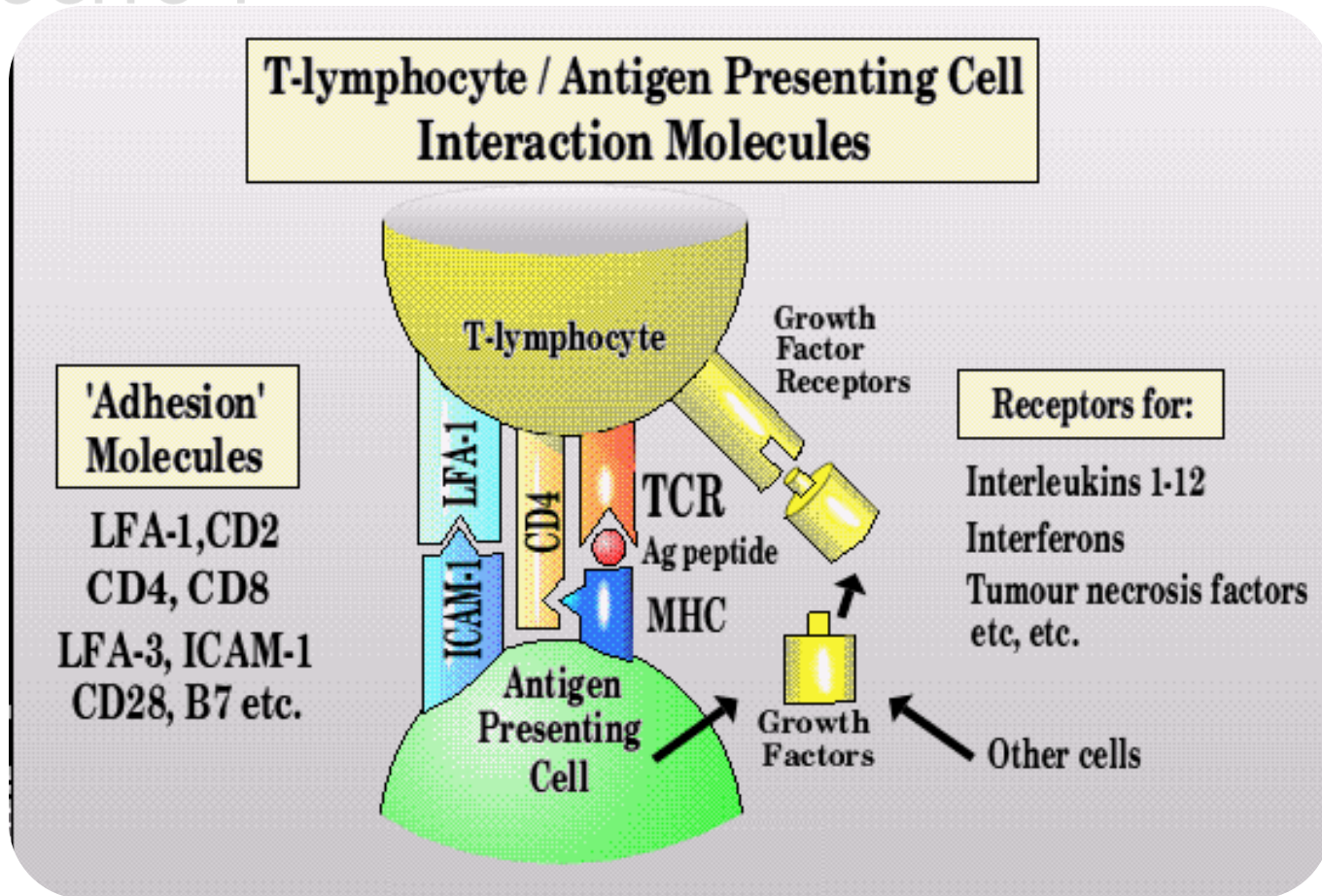
- Síndrome del linfocitos desnudo
 - Tipo II:
 - Deficiencia selectiva de CD4
 - Hepatitis por CMV



Clasificación de las inmunodeficiencias

- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

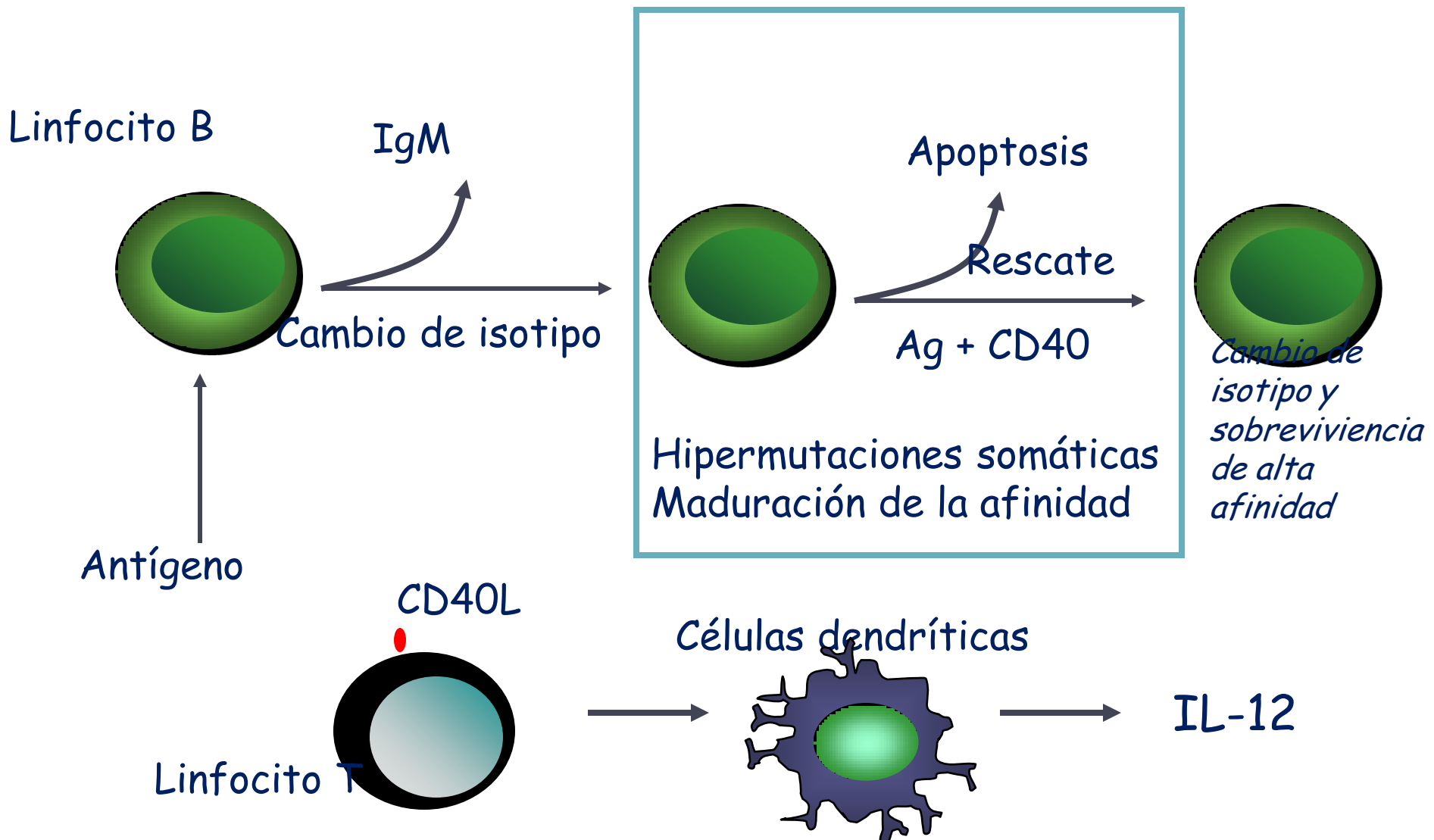
Respuesta inmune: ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T



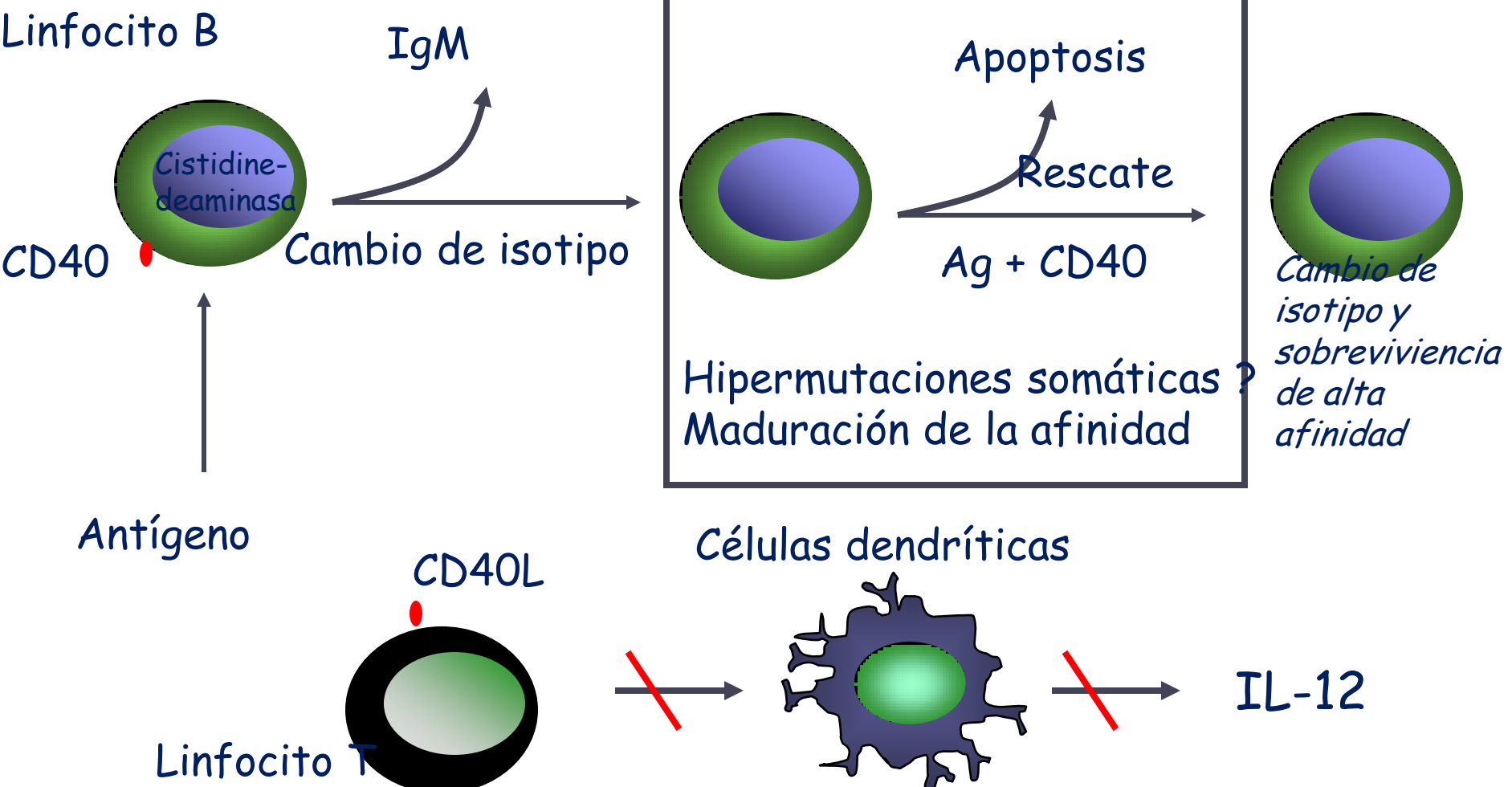
FACTORS

ONCE CELL

Respuesta inmune: CD40/CD40L

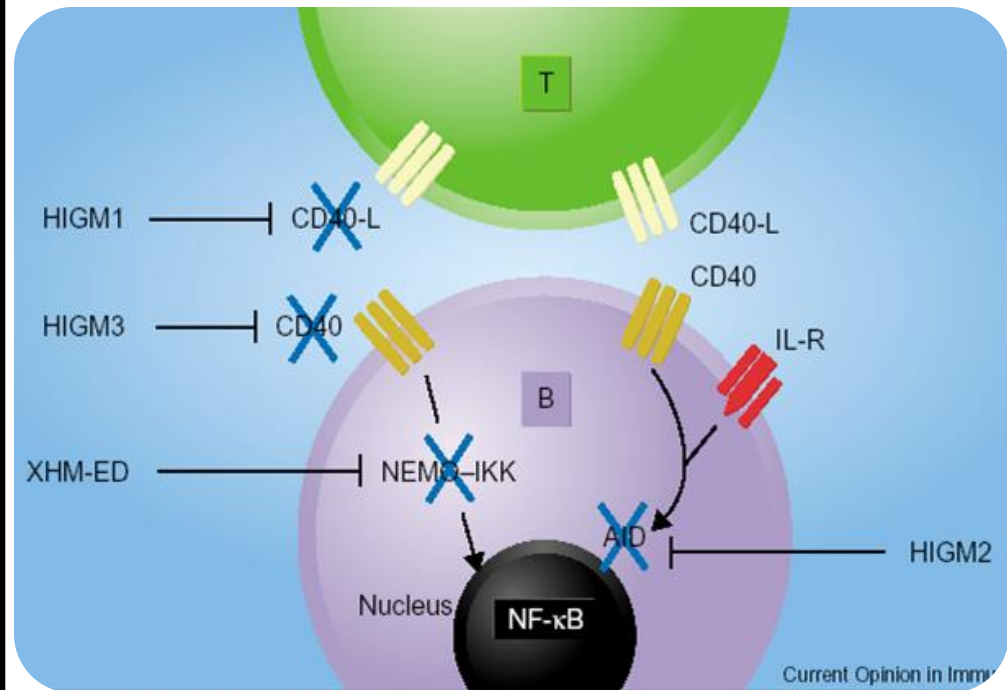


Inmunodeficiencia combinada: Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

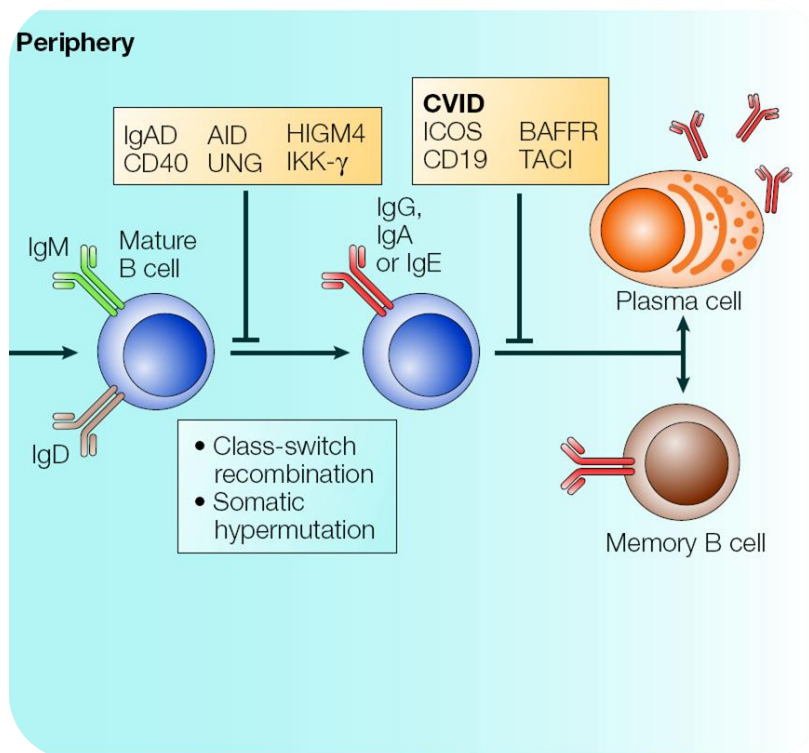


Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

- Síndrome de Hiper-IgM ligada al cromosoma X (tipo 1, defecto de CD40L)
- Síndrome de Hiper-IgM autosómica recesiva (Tipo 2)
 - Desorden intrínseco de la enzima 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



Inmunodeficiencia humoral: CON LINFOCITOS B CIRCULANTES



Hipogammaglobulinemia
transitoria de la infancia
Deficiencia selectiva de
Igs (IgA)
Inmunodeficiencia común
variable
Deficiencia selectiva de
anticuerpos

Inmunodeficiencia humoral: PRESENCIA DE LINFOCITOS B

- Deficiencia de IgA
 - Mas frecuente: 1:400 a 1:3000
 - Defecto en el gen TACI (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin-ligand interactor)
 - Bajos niveles de IgA, con IgM e IgG normales
 - Infecciones recurrentes respiratorias y gastrointestinales

Inmunodeficiencia humoral: PRESENCIA DE LINFOCITOS B

- Inmunodeficiencia común variable:
 - 1:10.000 a 1:50.000
 - Producción defectuosa de anticuerpos (por lo menos dos Ig: IgG e IgA o IgM)
 - Disfunción de células B y/o T de memoria
 - Falla en la diferenciación final hacia célula plasmática
 - Apoptosis basal y post-estímulo incrementada
 - Mutaciones en ICOS, CD19
 - Se asocia con enfermedad inflamatoria crónica (enfermedad pulmonar crónica, granulomas, enfermedad inflamatoria intestinal)



Clasificación de las inmunodeficiencias

- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Enfermedades que involucran sistemas orgánicos múltiples

- Síndrome de Wiskott-Aldrich (Ligada al X)
 - Eczema, trombocitopenia y susceptibilidad a infecciones bacterianas
 - Imposibilidad para producir anticuerpos timo dependientes, progresa a disminución de linfocitos e inmunodeficiencia
- Ataxia telangiectasia (autosómico recesivo)
 - Ataxia, malformaciones vasculares, trastornos neurológicos, tumores, inmunodeficiencia (combinada). Autoinmunidad
 - Defecto genético asociado a proteína en conexión con PI3-K

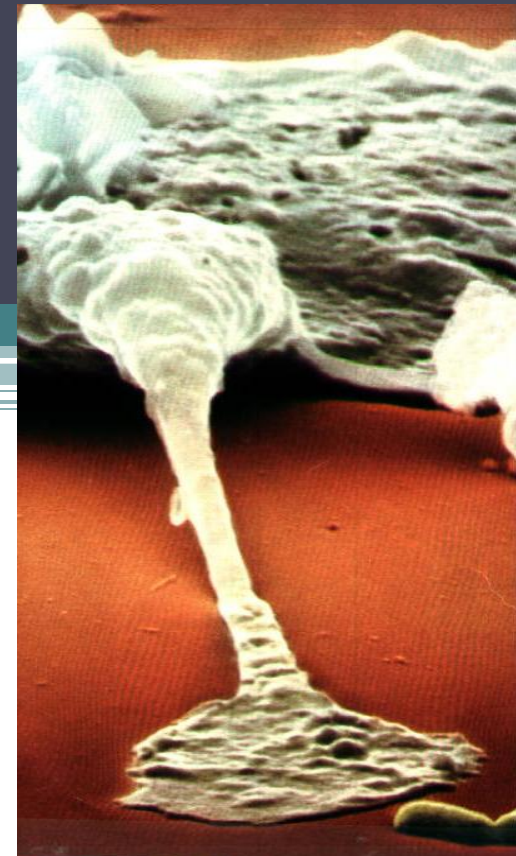
Clasificación de las inmunodeficiencias

- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Defectos en células fagocíticas y de los componentes del complemento

Neutropenia congénita severa

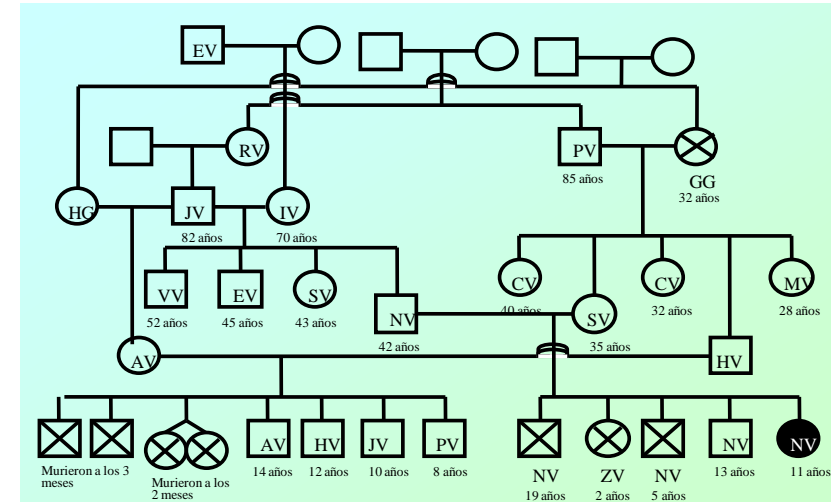
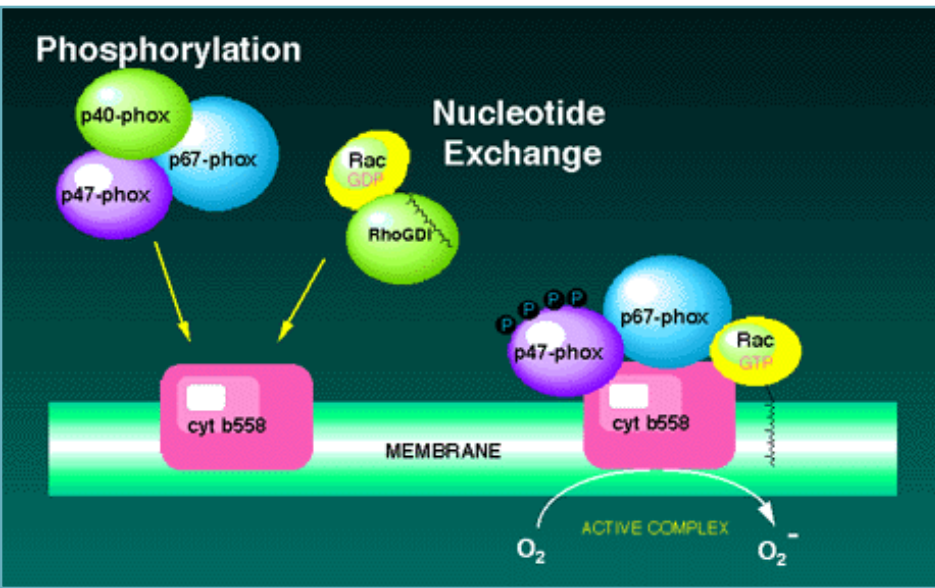
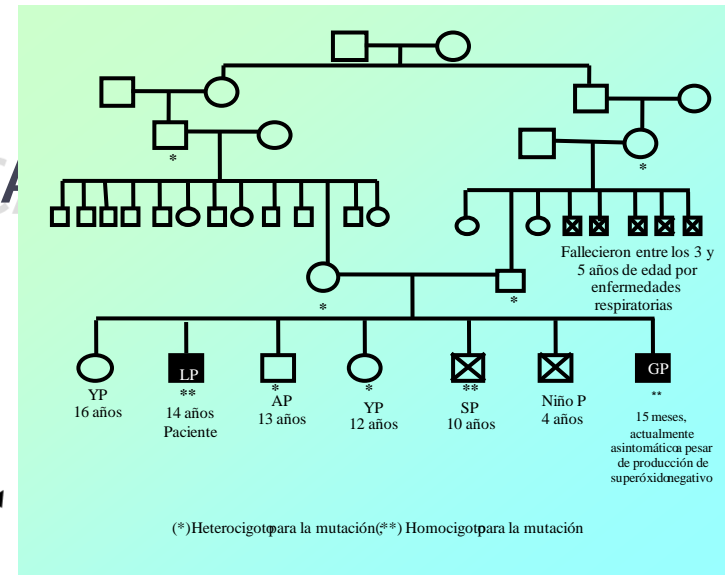
Susceptibilidad a infecciones bacterianas severas y micóticas.
Detención en maduración mieloide (promielocito-mielocito), apoptosis
Mutación en ELA2 que codifica para Elastasa 2 (serin-proteasa)



Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

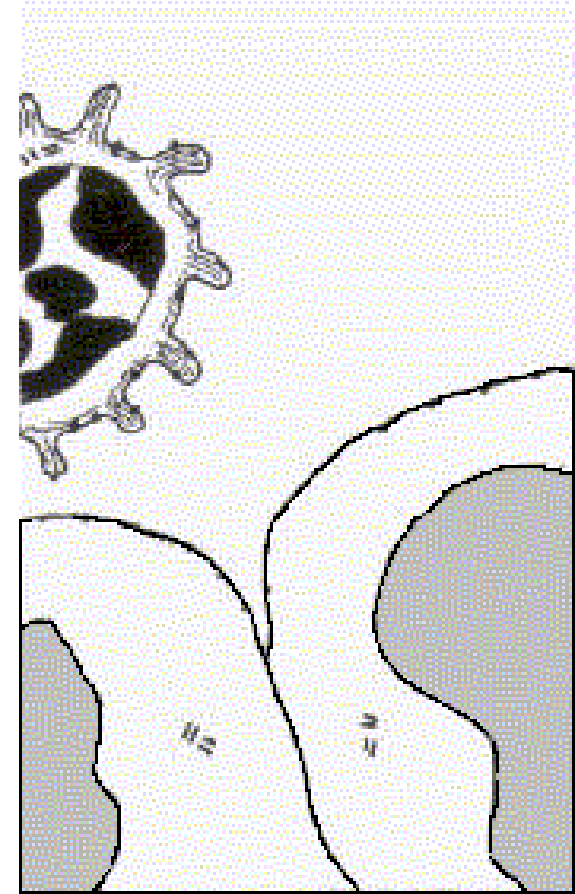
• Enfermedad granulomatosa crónica

- Ligada al cromosoma X
- Autosómica recesiva o



Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

- Adhesión de leucocitos
 - LADI: Defecto de CD18b y/o CD11, CD11c, compromiso de NK
 - LADII: defecto en la expresión de Lewis X



Defectos del complemento y TLR

- Incremento en la susceptibilidad de síndromes 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*
- *Deficiencia de TLR3: encefalitis por herpes simple*

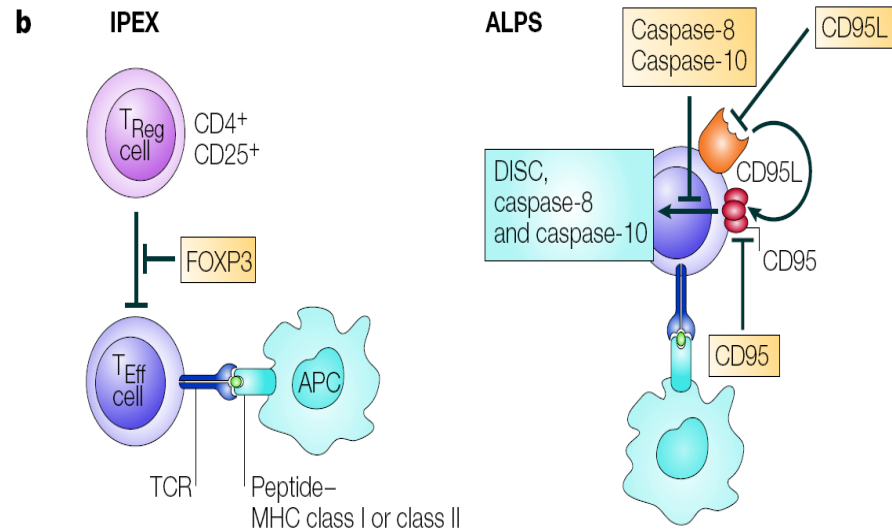
Clasificación de las inmunodeficiencias

- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

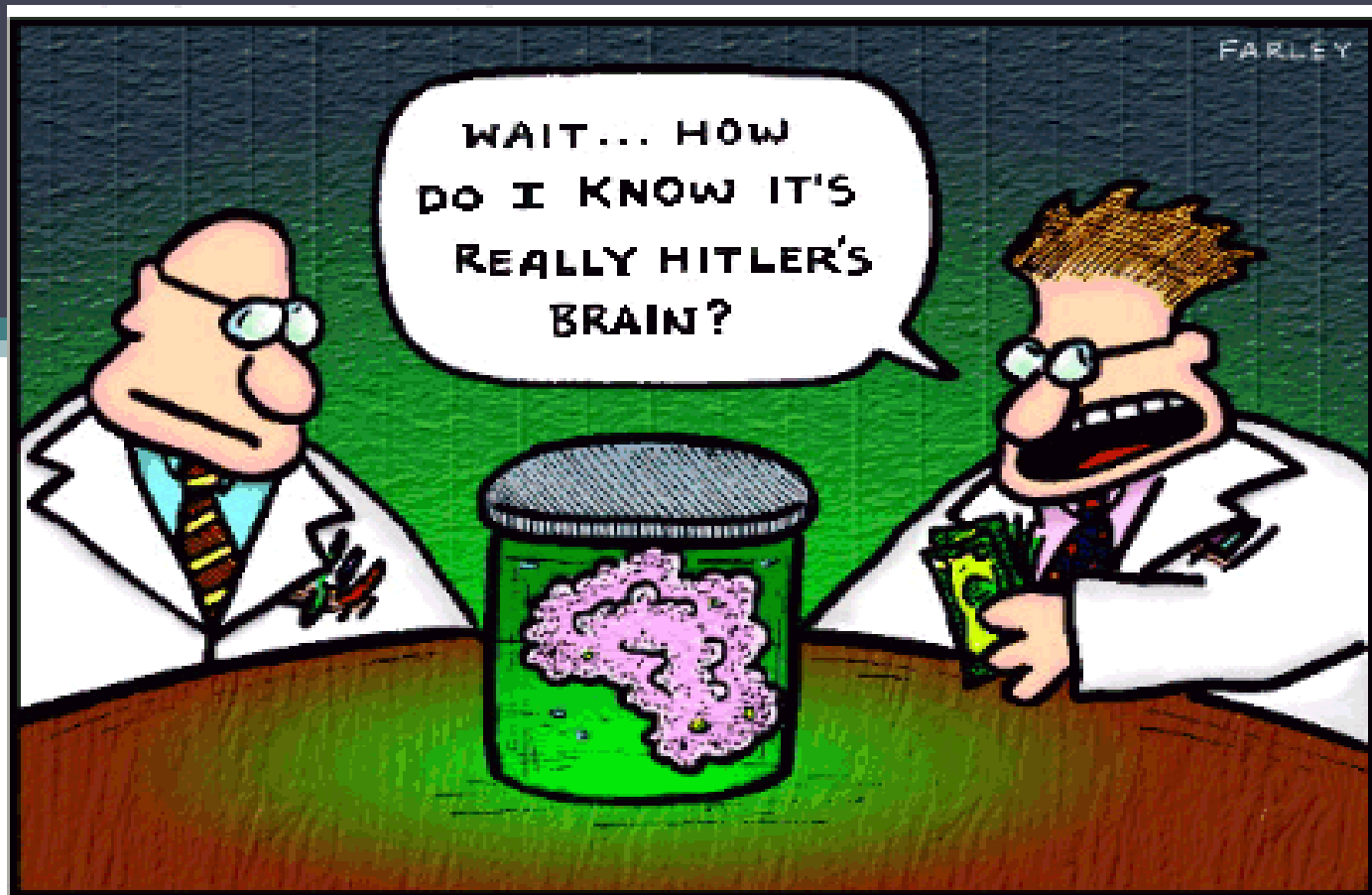
Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

- Defectos asociados no solo con ausencia en poblaciones efectoras sino con deficiencia en los mecanismos de regulación de la respuesta inmune
 - IPEX: desregulación de la respuesta inmune, poliendocrinopatías, enteropatía, eczema, se asocia con ausencia de Treg (naturales) por mutación de FOXP3

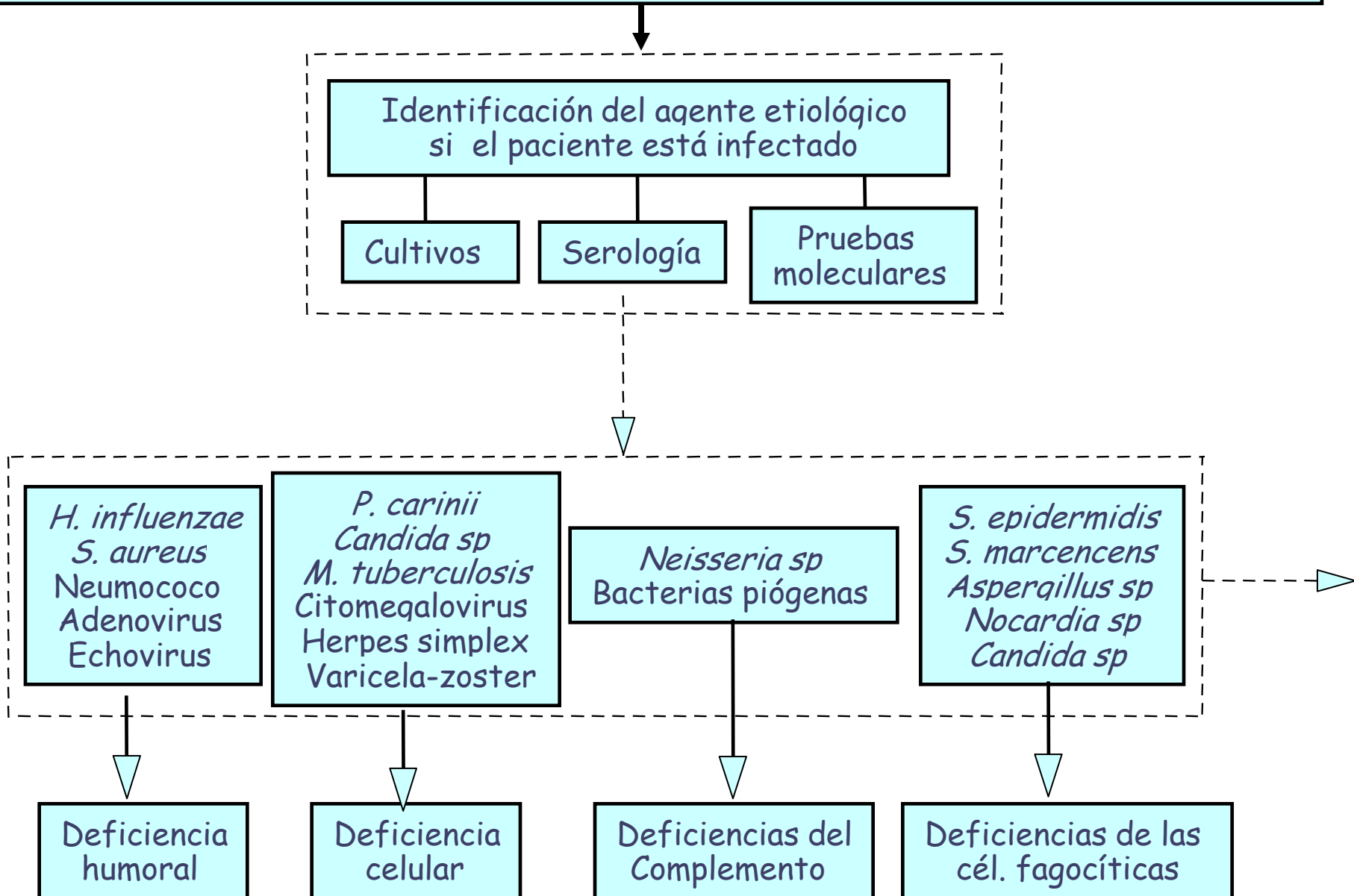
Síndrome autoinmune linfoproliferativo
Linfadenopatía y hepatoesplenomegalia (no maligno), alteración en apoptosis. Puede cursar con: Trombocitopenia, vasculitis, anemia hemolítica, glomerulonefritis. Hiperganmaglobulinemia. Mutaciones en CD95 (tipo I), CD95L (tipo II), Caspasa 10 (tipo II)



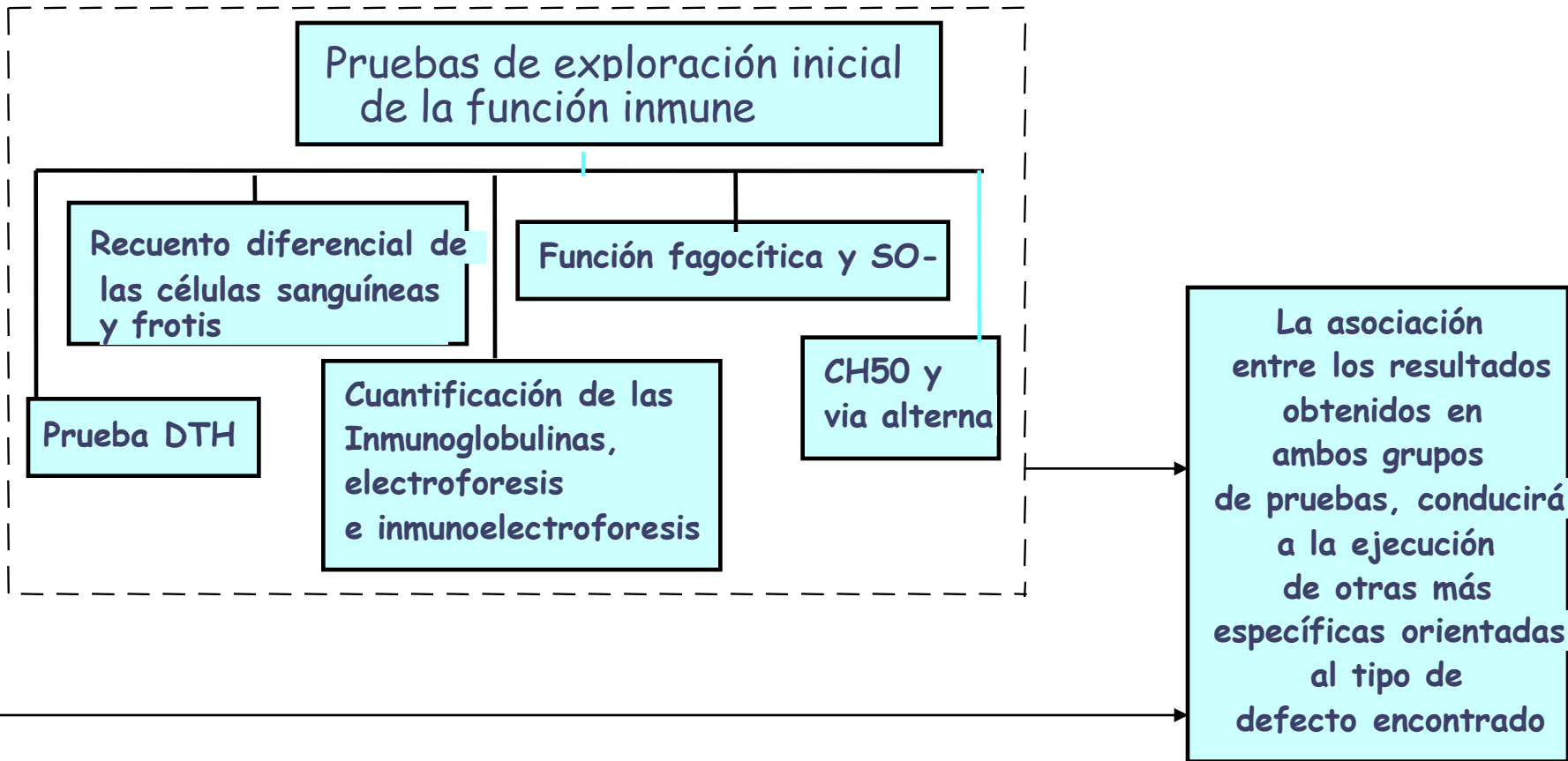
Evaluación sistemática de las inmunodeficiencias primarias



Evaluación de la historia clínica sugestiva de inmunodeficiencia



Evaluación de un paciente con Inmunodeficiencia



Deficiencias de la respuesta inmune humorales

Infection	Common causative organisms
Sinopulmonary	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Septic arthritis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma spp</i>
Genito-urinary	<i>Ureaplasma spp</i>
Meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Gastrointestinal	<i>Cryptosporidium spp</i> , <i>Giardia spp</i> <i>Campylobacter spp</i>
Meningoencephalitis	Enteroviruses

Table 4. Summary of organ-specific complications.

Respiratory

Respiratory symptoms are the most common presenting feature of primary antibody deficiencies

Granulomatous disease can occur in the respiratory tract

Bronchiectasis and bronchial wall thickening occurs in 17–76% patients

Gastrointestinal

Chronic diarrhoea occurs in 40–60% patients

Infectious diarrhoea occurs in 5–32% patients

Villous atrophy is present in 2.5% patients

Granulomata can occur anywhere in the gastrointestinal tract

Nodular lymphoid hyperplasia found in 0.5–30% patients

Others:

Atrophic gastritis

Pernicious anaemia

Inflammatory bowel disease, particularly with granulomatous appearances

Hepatic

Infectious hepatitis is rare

Abnormal liver function tests are commonly due to nodular regenerative hyperplasia in common variable immunodeficiency disorders

Hepatomegaly occurs commonly, often with granulomatous histology

Primary biliary cirrhosis

Sclerosing cholangitis is an unusual complication (particularly if infection with cryptosporidia)

Haematological

Immune thrombocytopenic purpura, autoimmune haemolytic anaemia, Evans syndrome and neutropenia occur in 2.5–11% patients

Overall haematological complications occur in 30% patients

Malignancy

Risk is increased 1.8–13-fold

Lymphomas are the most common

Epithelial malignancy occurs more rarely

Neurological

Encapsulated bacterial infections are the most common cause of meningitis

Enteroviral meningoencephalitis

Unexplained neurodegenerative disease can occur despite intravenous immunoglobulin therapy – though some of the signs may mimic vitamin E deficiency

Rheumatological

Non-specific arthritides

Bone and joint infections

Association with immune-mediated connective tissue diseases is rare

Cutaneous

Infection

Granulomata

TABLE III. Evaluation of suspected antibody deficiency

Screening tests

Quantitative immunoglobulins

Specific antibody levels

Circulating specific antibody levels to prior vaccines and blood group antigens (isohemagglutinins)

Pre/postimmunization antibody levels

Protein antigens

Carbohydrate antigens

IgG subclasses

Secondary tests

B-cell immunophenotyping

In vitro functional studies

Tests to exclude rare and secondary causes

Thoracic computed tomography to exclude thymoma (particularly useful if patient is >50 years old with low B-cell numbers)

Intracellular flow cytometry or genetic evaluation for BTK (XLA) or SAP/XIAP (XLP)

Genetic evaluation of NEMO to rule out anhydrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency

Fecal α_1 -antitrypsin, urinary protein, serum albumin, absolute lymphocyte count to exclude gastrointestinal or urinary protein loss or lymphatic loss

HIV testing to exclude AIDS

Complement function (CH50, AP50) to exclude complement deficiency

Karyotype to exclude immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies syndrome

Sweat chloride or genetic evaluation to exclude cystic fibrosis

BTK, Bruton tyrosine kinase; *XLA*, X-linked agammaglobulinemia; *SAP/XIAP*, SLAM-associated protein/X-linked inhibitor of apoptosis.

Evaluación de un paciente con Inmunodeficiencia

Table 1. B-cell defects. (a) Early B-cell differentiation defects; (b) later B-cell differentiation/function defects.

(a)					
Disease	B cells	Immunoglobulins (Ig)	Inheritance	Gene defect	Mechanism
XLA	Absent/low	All reduced	X-linked	Btk	B-cell differentiation failure
Abnormalities in pre-B cell receptor complex	Absent/low	All reduced	Autosomal recessive	Ig μ (mu) heavy chain CD79 α , CD79 β , λ 5 surrogate light chain BLNK	B-cell differentiation failure
(b)					
Disease	B cells	Immunoglobulins (Ig)	Inheritance	Gene defect	Mechanism
CVID-like syndromes	$\geq 1\%$	LOW IgG and IgA with normal/raised IgM	Not consistently defined	Homozygous defects eg ICOS, TACI Heterozygosity/polymorphism eg TACI, Msh5	B-cell function failure
Ig-CSR deficiencies	Normal	Normal/raised IgM LOW IgG and IgA	AR	CD40	T-cell cooperation failure
			AR	AID	
			AR	UNG	
			X-linked	CD40 ligand	

AID = activation-induced cytidine deaminase; BLNK = B cell linker; CVID = common variable immunodeficiency disorders; ICOS = inducible co-Stimulatory receptor; IG-CSR = immunoglobulin class switch recombination; TACI = transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand interactor; UNG = uracil-N-glycosylase; XLA = X-linked agammaglobulinaemia.

TABLE V. Evaluation of suspected T-cell and combined immunodeficiency

Screening tests

HIV testing

Lymphocyte immunophenotyping

Delayed-type hypersensitivity skin testing

Secondary tests

T-cell proliferation (mitogens, alloantigens, recall antigens)

T-cell cytokine production

Flow cytometric evaluation of surface or intracellular proteins, such as CD40 ligand (CD154 on activated T cells), IL-2 receptor γ chain (CD132), MHC class I and II, IL-7 receptor α chain (CD127), CD3 chains, WASP

Enzyme assays: adenosine deaminase, PNP

FISH for 22q11 deletion

TREC numbers

TCR repertoire analysis

Mutation analysis

WASP, Wiskott-Aldrich syndrome protein; *PNP*, purine nucleoside phosphorylase; *FISH*, Fluorescence *in situ* hybridization; *TREC*, T-cell receptor excision circle.