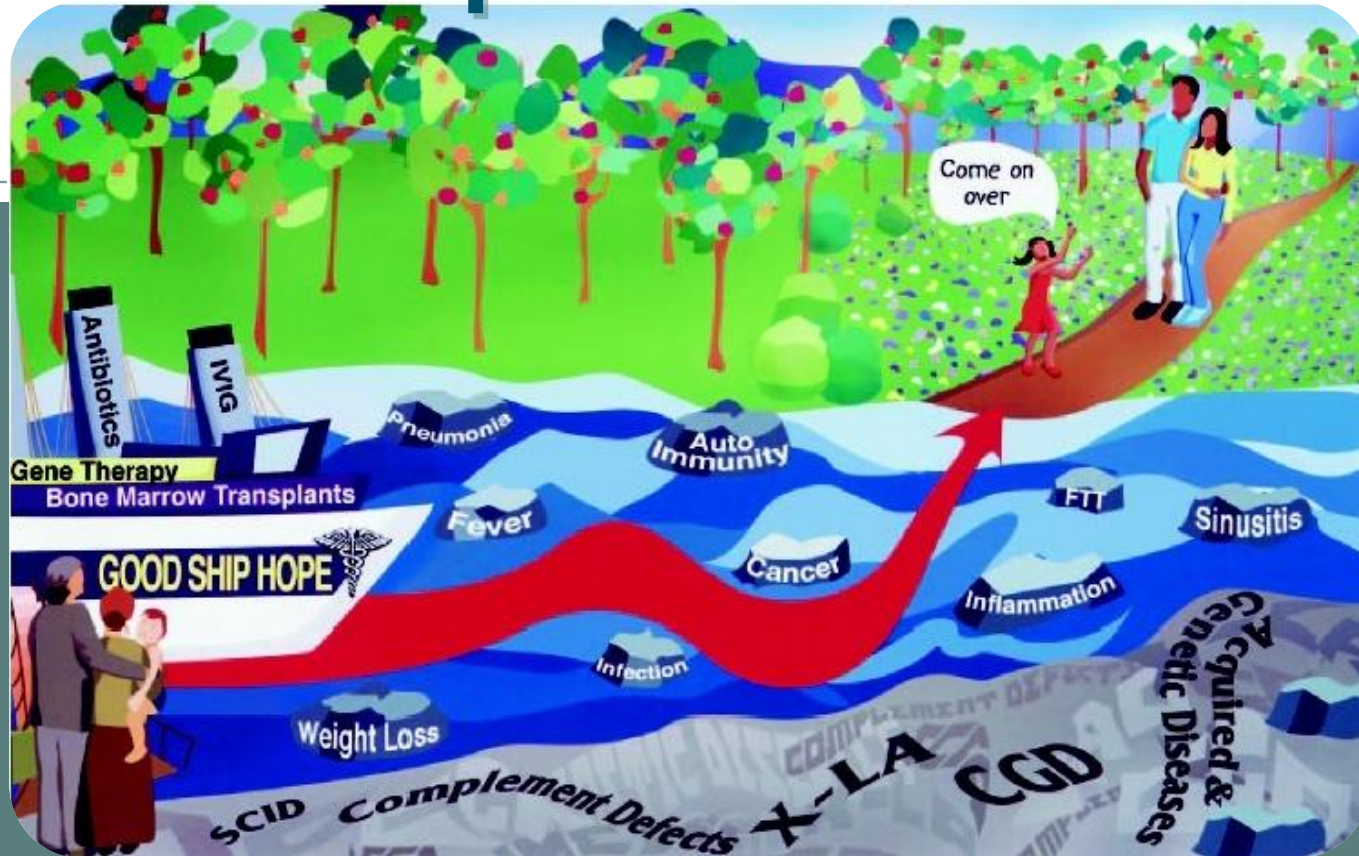


Inmunodeficiencias primarias



SIHAM SALMEN HALABI
IDIC-ULA 2009

Inmunodeficiencias primarias: **CONTENIDO**



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

Inmunodeficiencias

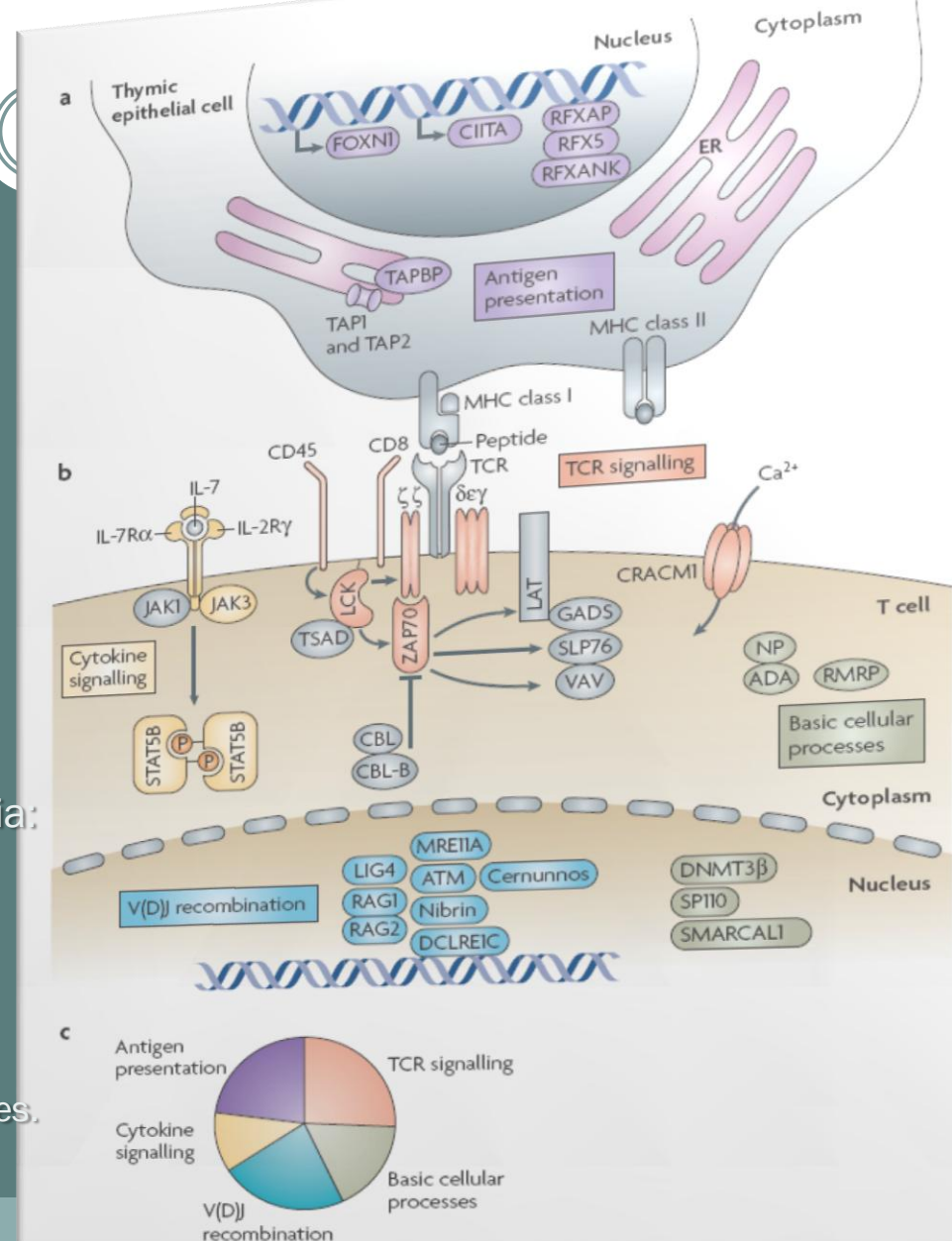
¿Como se clasifican?

● 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 inmunodeficiencia:
 - ✘ 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:



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%

Inmunodeficiencias primarias: EVALUACIÓN CLÍNICA

¿Cuales son los gérmenes mas frecuentes?

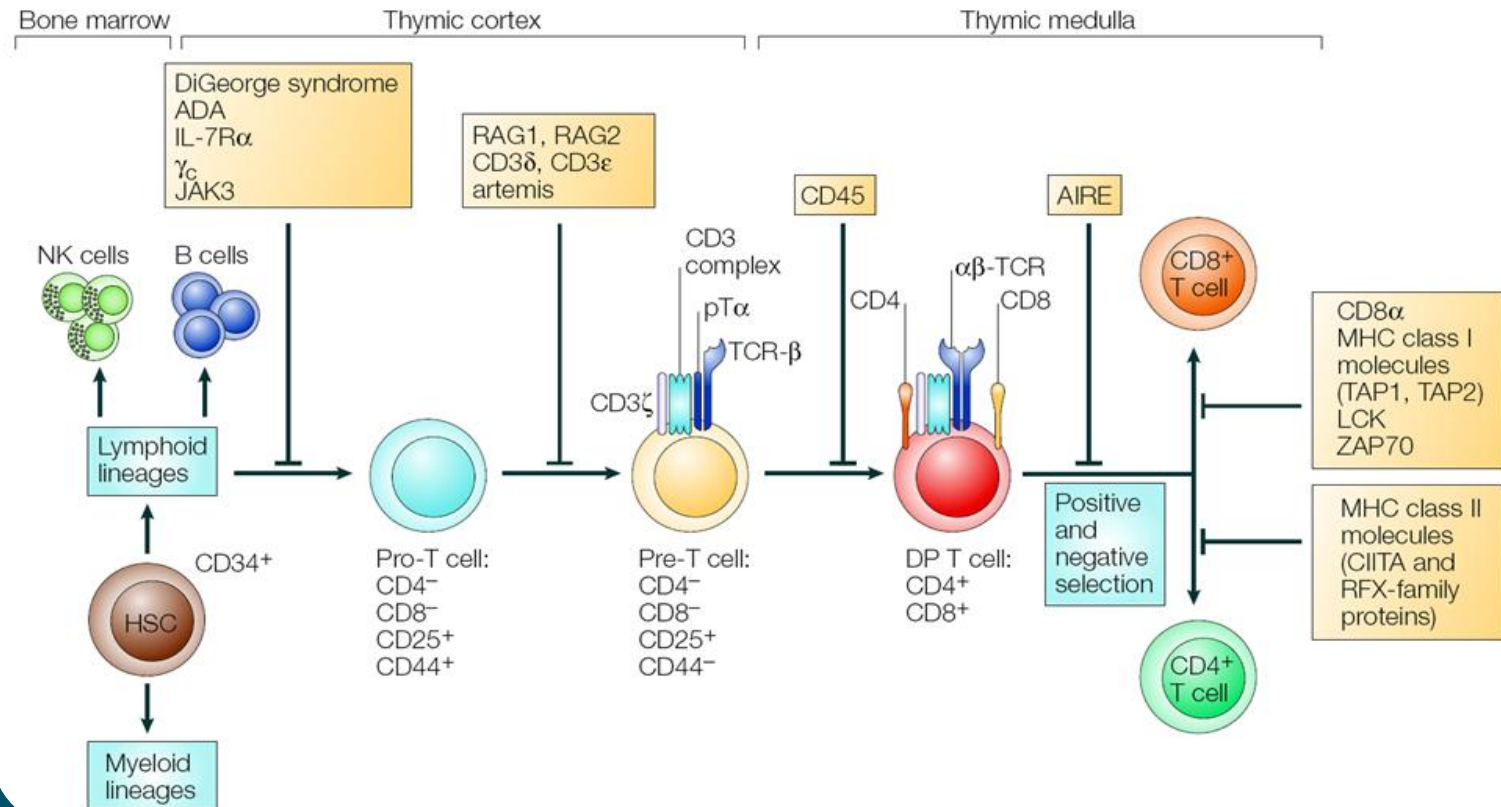
Organism	Antibody deficiency	Cellular deficiency	Combined deficiency	Phagocyte defect	Complement deficiency
Viruses	Enteroviruses		All	No	No
Bacteria	<i>S pneumoniae, H influenzae, S aureus, P aeruginosa, C fetus, N meningitidis, M hominis, U ureolyticum</i>	<i>S typhi</i>	As for antibody deficiency, also: <i>L monocytogenes, S typhi, 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

Clasificación de las inmunodeficiencias: según mecanismo inmunopatogenico

- 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)

a



biolayM
segerill

CD4⁺

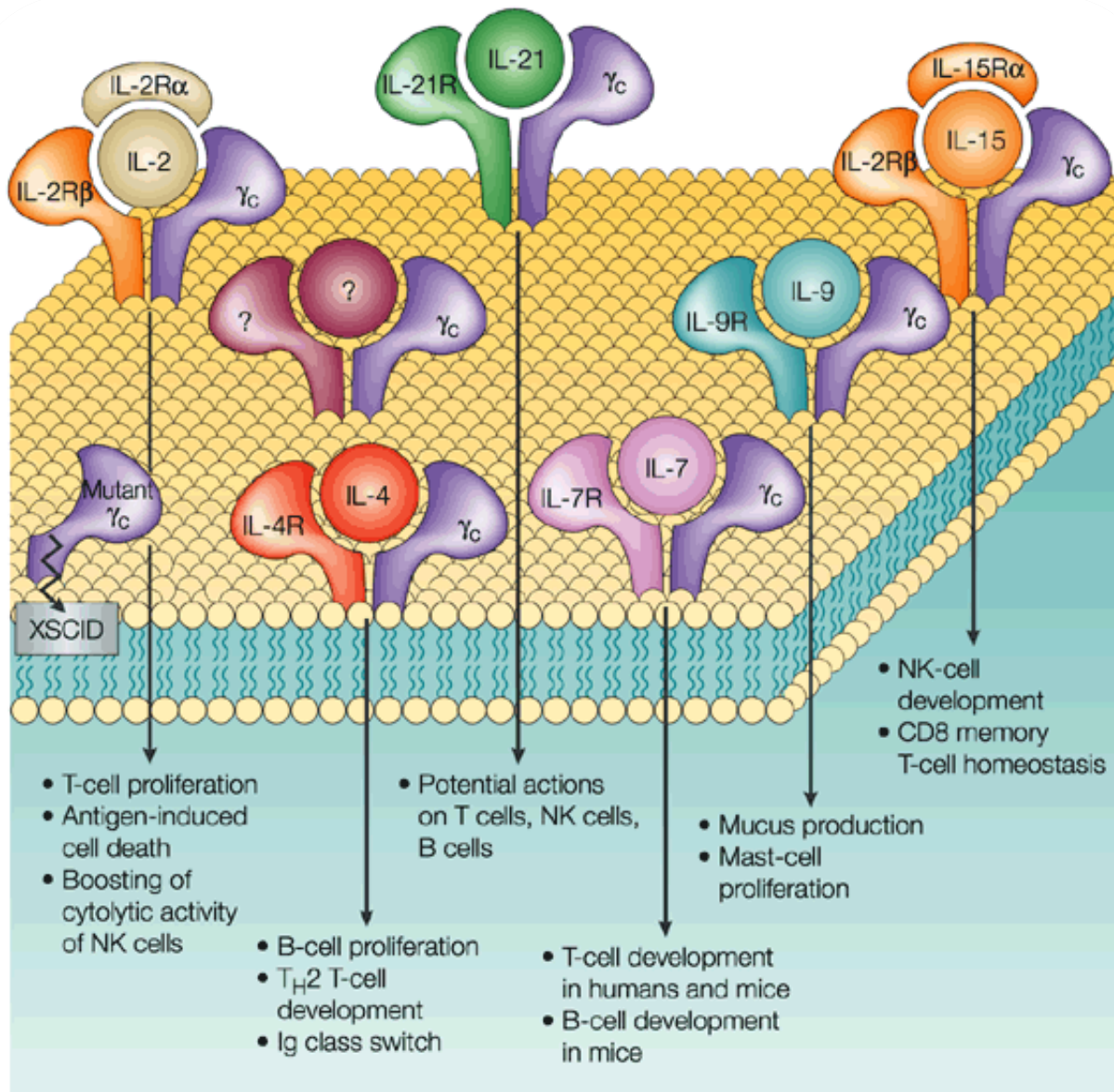
CD4⁻

CD4⁺

Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos

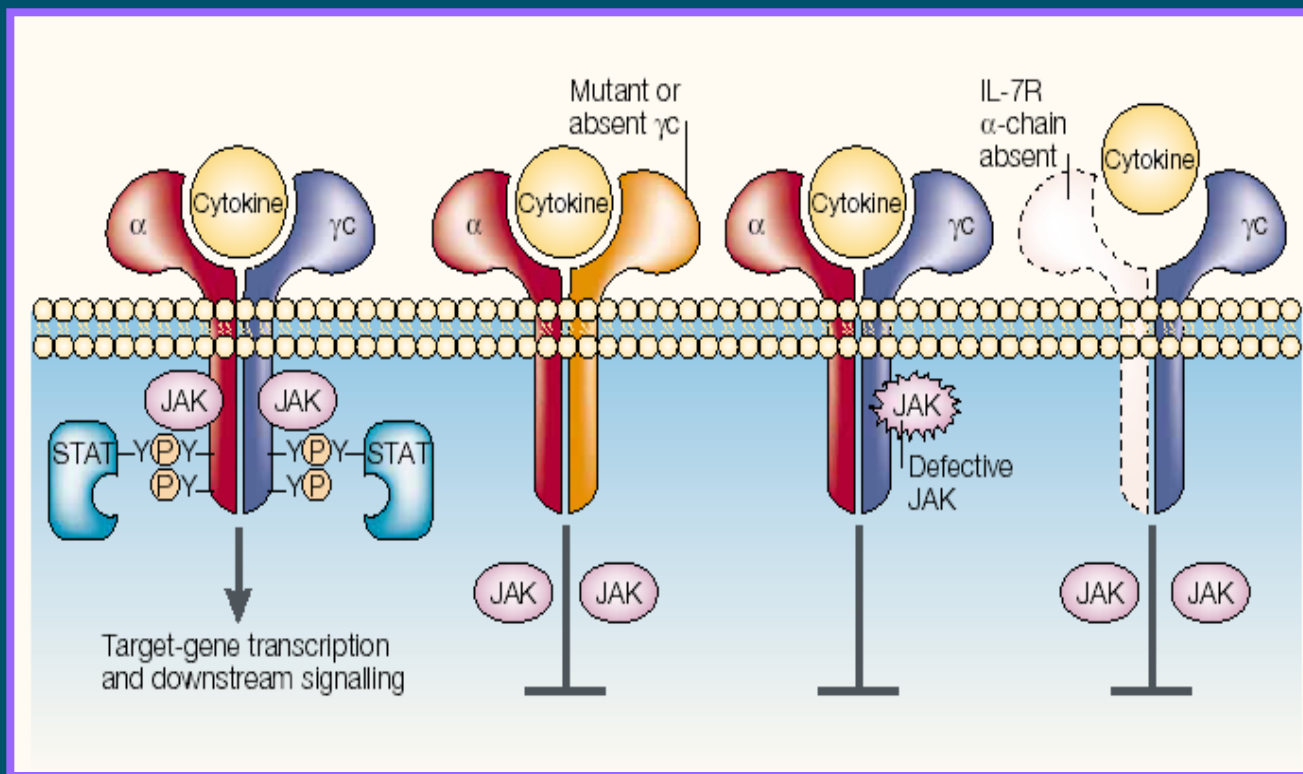


- SCID (inmunodeficiencia combinada severa)
 - SCID por mutación en cadena γ c
 - Por deficiencia de ADA
 - Mutaciones en RAG1 y 2 Artemis, CD45
 - Disgenesia Reticular (defecto a nivel de Stem cell)
- Defectos en la maduración de B
 - Agammaglobulinemia ligada al X
- Defectos en la maduración de T
 - 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 más común, además de la ausencia de JAK3.

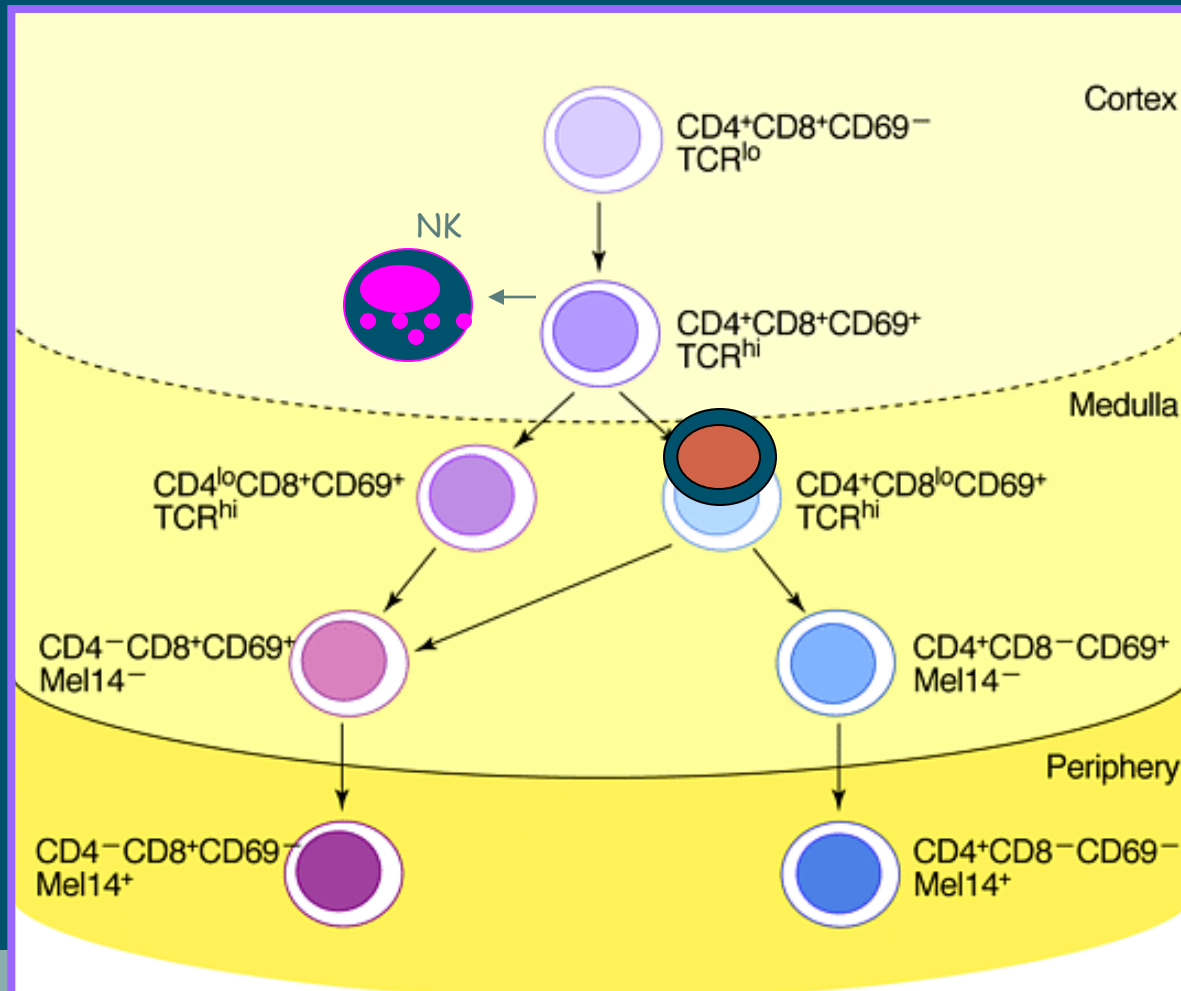
Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

Aetiologies of severe combined immunodeficiency

Type of SCID	Chromosomal location	Re
<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	

• Expresión fenotípica dependiendo del defecto genético

Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO

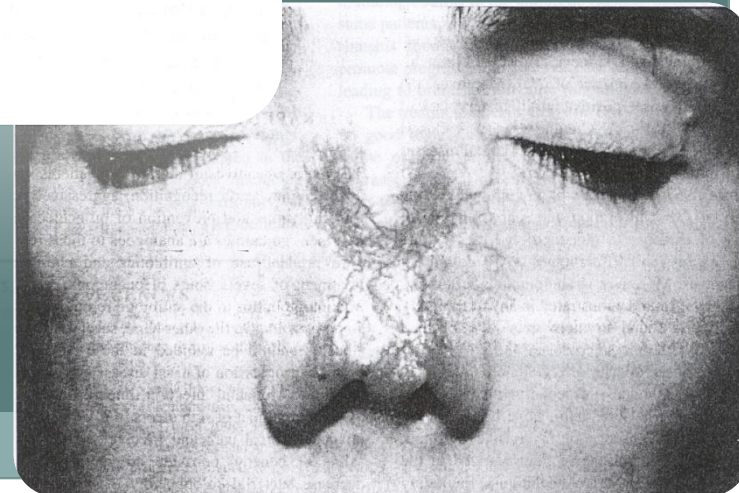
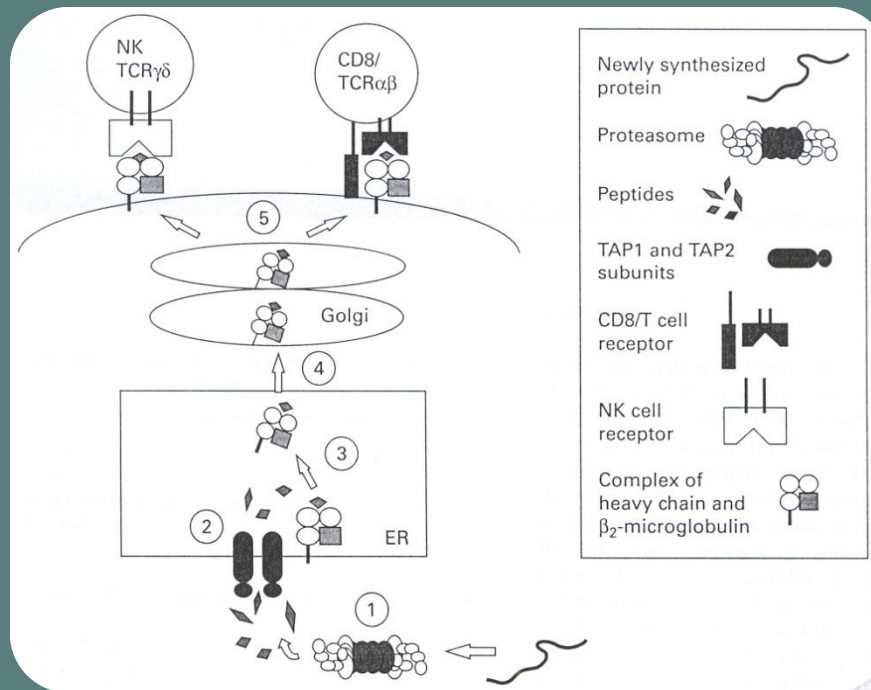


Immunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

● Síndrome del linfocito desnudo

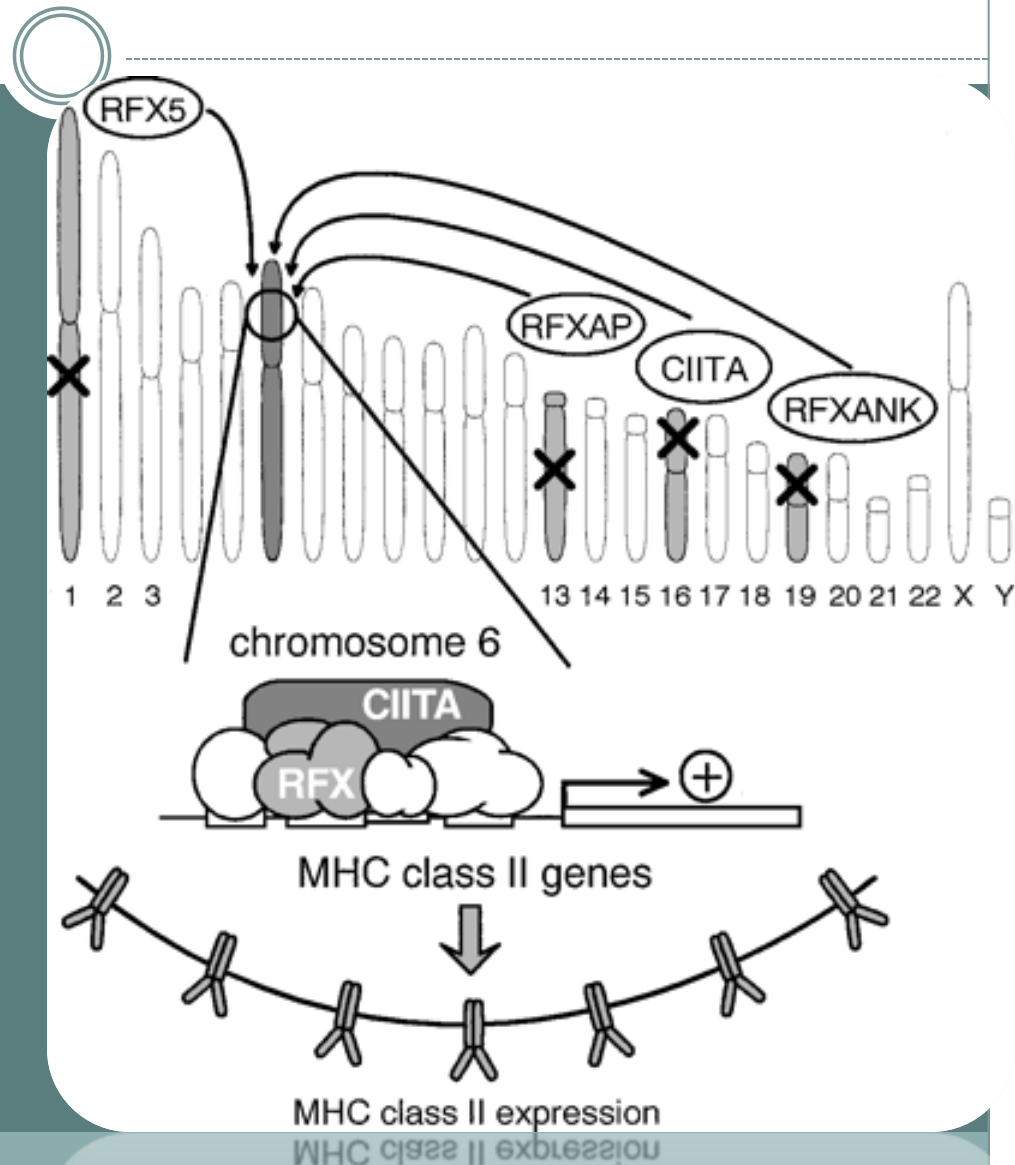
○ Tipo I

- ✦ Deficiencia de TAP
- ✦ Deficiencia selectiva de CD8
- ✦ Úlceras neuróticas



Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

- Síndrome del linfocitos desnudo
 - Tipo II:
 - ✦ Deficiencia selectiva de CD4



Inmunodeficiencia humoral: AUSENCIA DE LINFOCITOS B

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

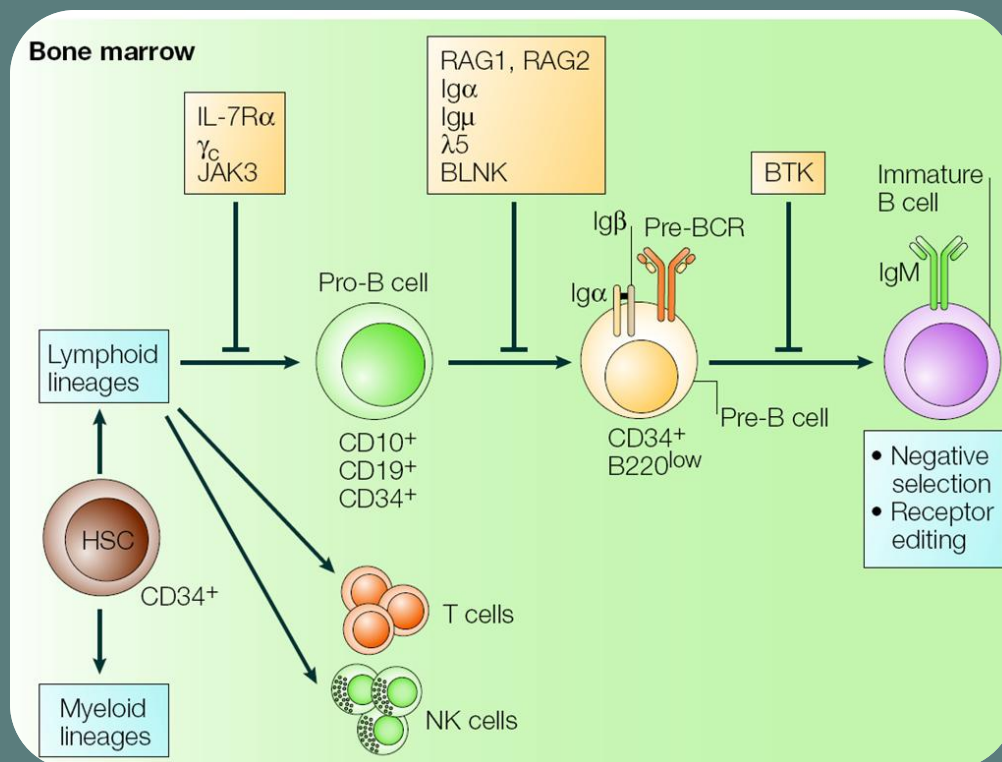
Hipogammaglobulinemia
infantil ligada al X (Bruton)
(ausencia de linfocitos B y
amígdalas)

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



Clasificación de las inmunodeficiencias: según mecanismo inmunopatogenico

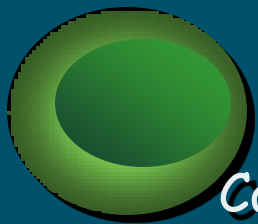
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Respuesta inmune: CD40/CD40L

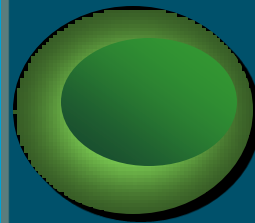


Linfocito B

IgM



Cambio de isotipo



Apoptosis

Rescate

Ag + CD40



Cambio de isotipo y supervivencia de alta afinidad

Hipermutaciones somáticas
Maduración de la afinidad

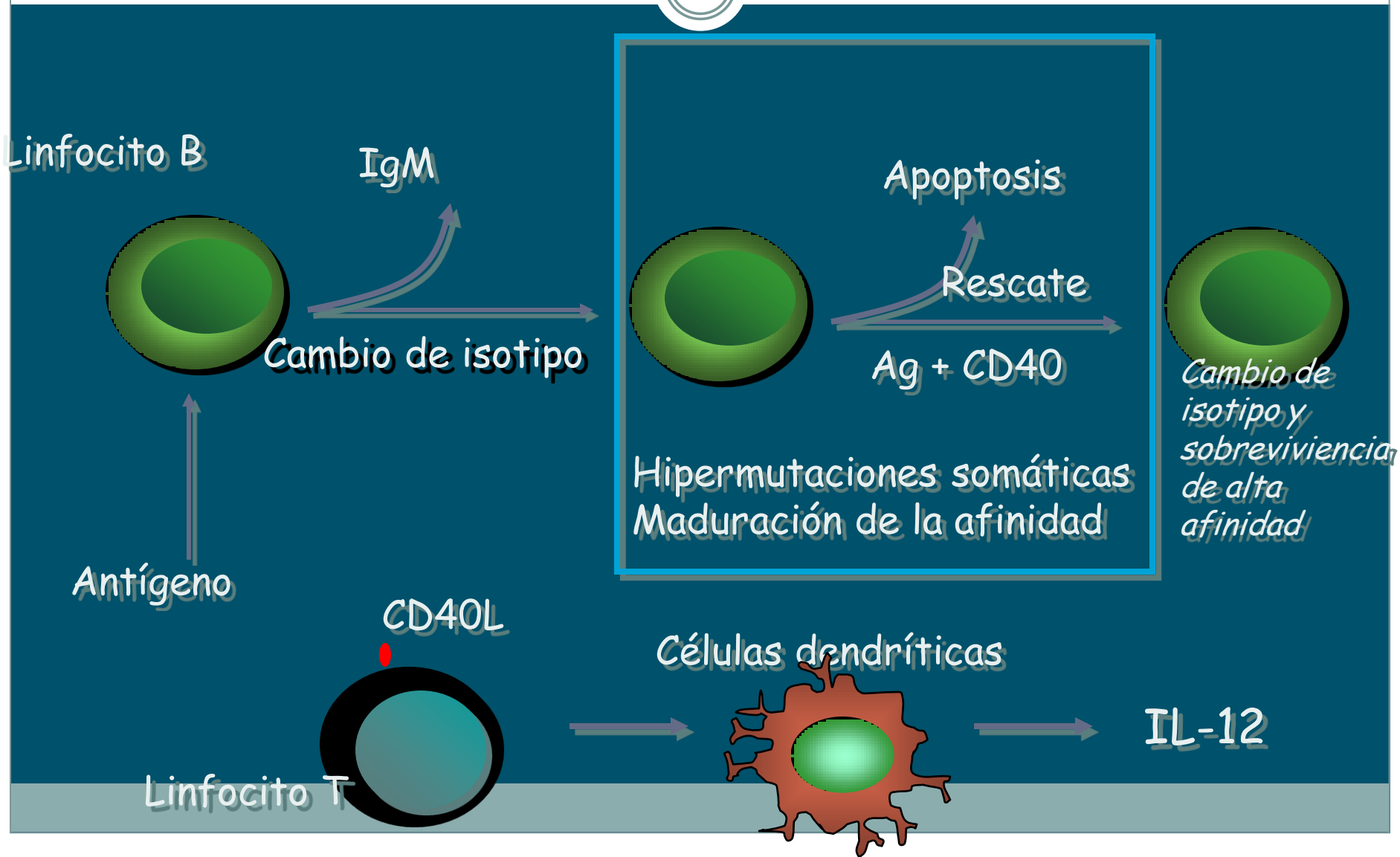
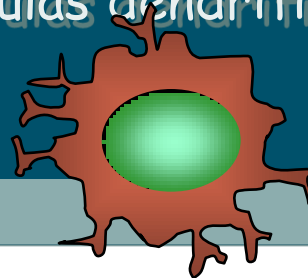
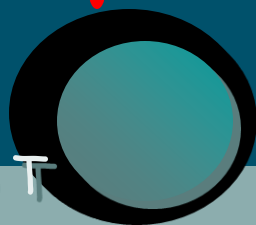
Antígeno

CD40L

Células dendríticas

IL-12

Linfocito T

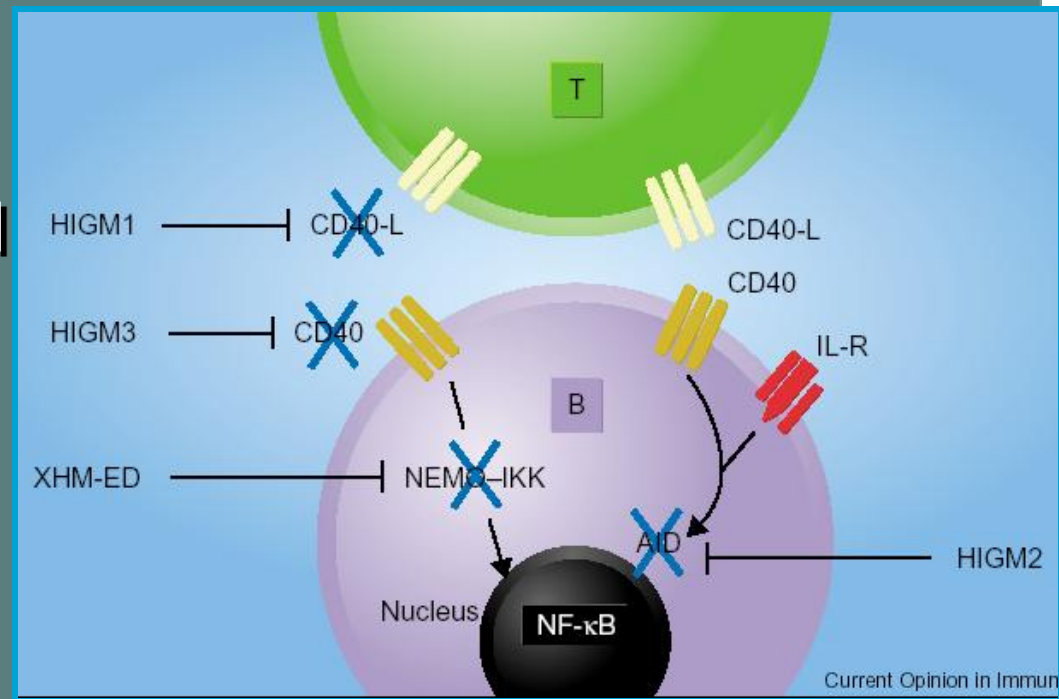


Inmunodeficiencia combinada: Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

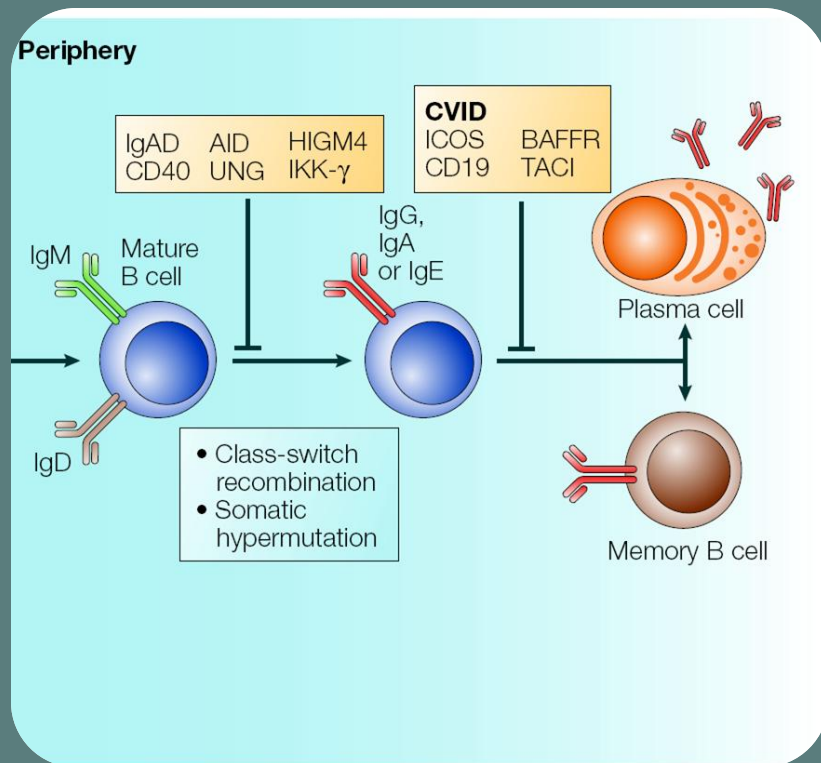


Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

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



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

Clasificación de las inmunodeficiencias: según mecanismo inmunopatogenico

- 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

Defecto genético asociado a proteína que interactúa con Grb2, Rho y citoesqueleto de actina
- **Ataxia telangiectasia (autosómico recesivo)**
 - Ataxia, malformaciones vasculares, trastornos neurológicos, tumores, inmunodeficiencia (combinada). Autoinmunidad
 - Defecto genético asociado a proteína en conexión con PI3-K

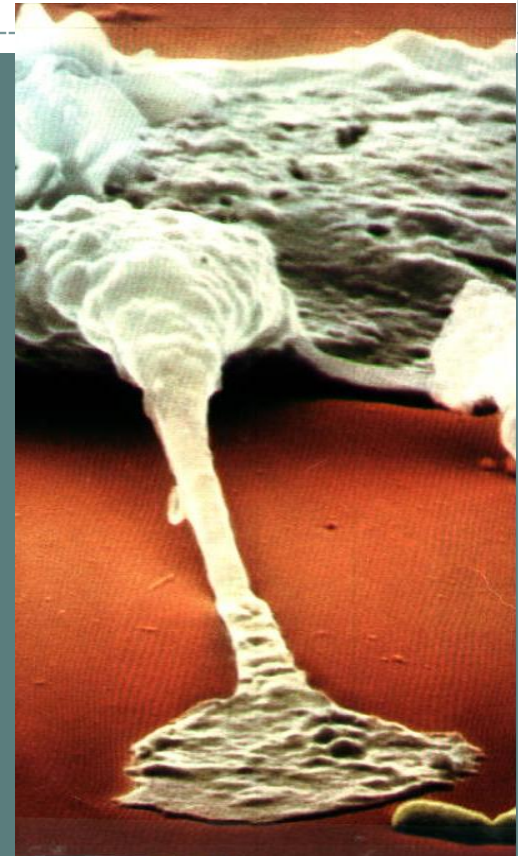
Clasificación de las inmunodeficiencias: según mecanismo inmunopatogenico

- 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

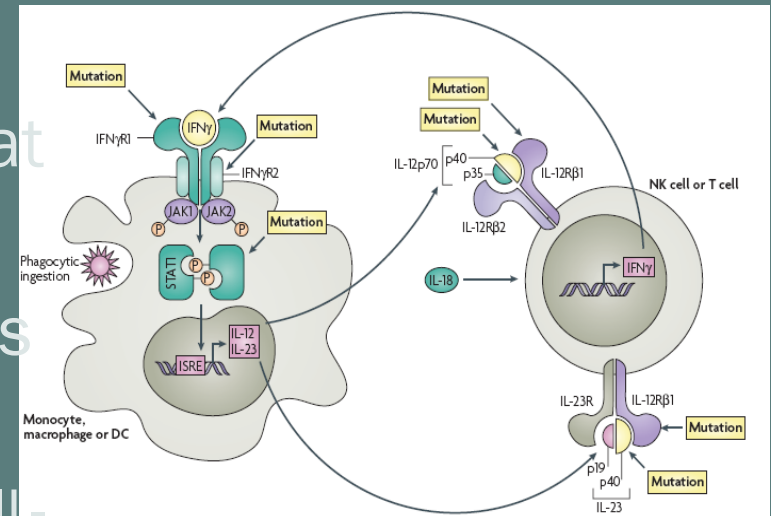
Susceptibilidad a infecciones bacterianas severas y micóticas.
Detención en maduración mieloide (promielocito-mielocito), apoptosis
Mutación en ELA2 que codifica para Elastasa 2 (serin-proteasa)



Defectos en los componentes de la inmunidad innata

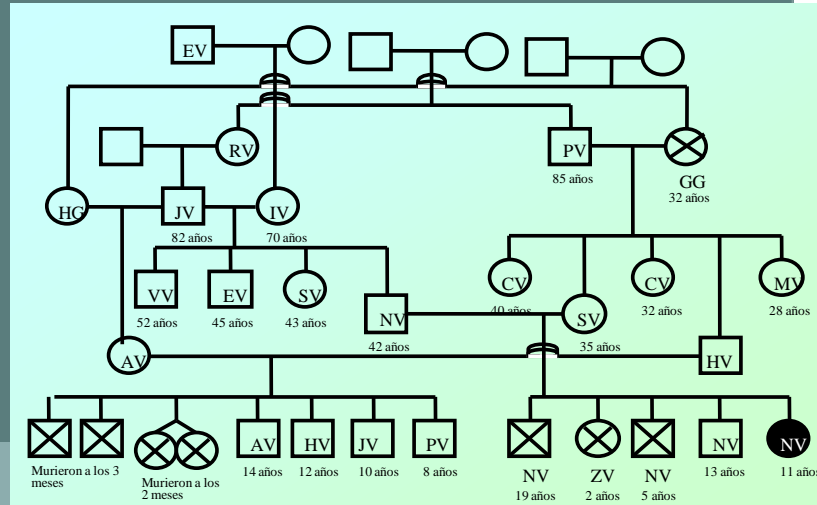
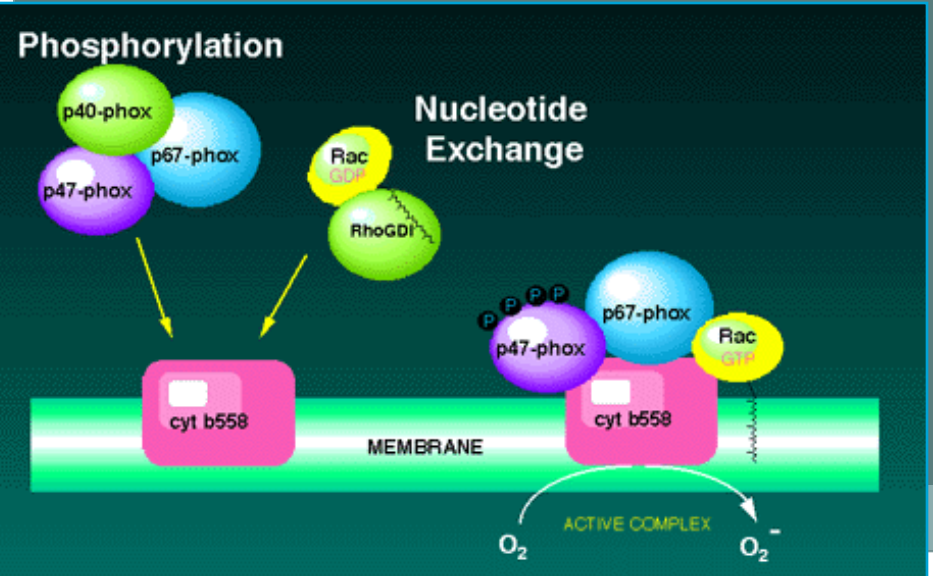
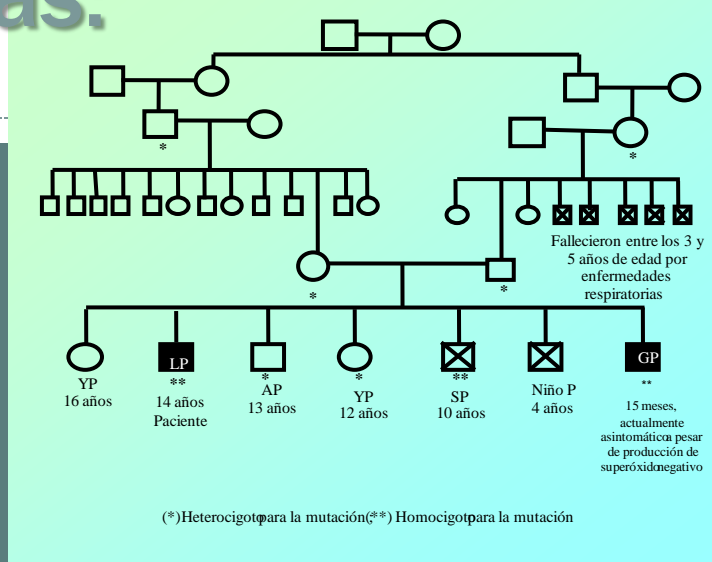


- Reconocimiento a patógenos:
 - Defecto en los receptores Toll:
 - ✦ Encefalitis por Herpes, asociado a defecto en las señales del receptor Toll 3 (TLR3)
- Defectos en las señales Jak-Stat
 - Síndrome de Hiper-IgE
- Susceptibilidad a micobacterias ligada al cromosoma X
 - Defectos en la producción de IL-12-IL-23-IFN-g



Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

- Enfermedad granulomatosa crónica
 - Ligada al cromosoma X
 - Autosómica recesiva o



Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

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



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*

Clasificación de las inmunodeficiencias: según mecanismo inmunopatogenico

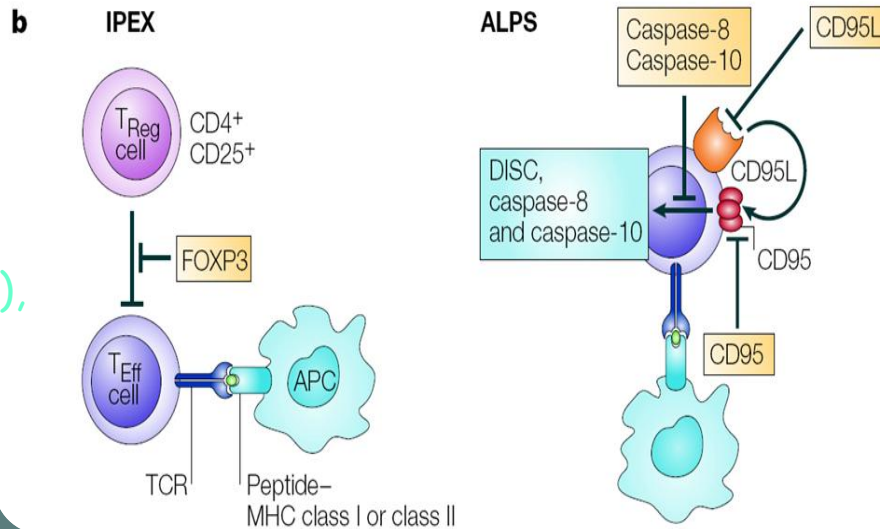
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

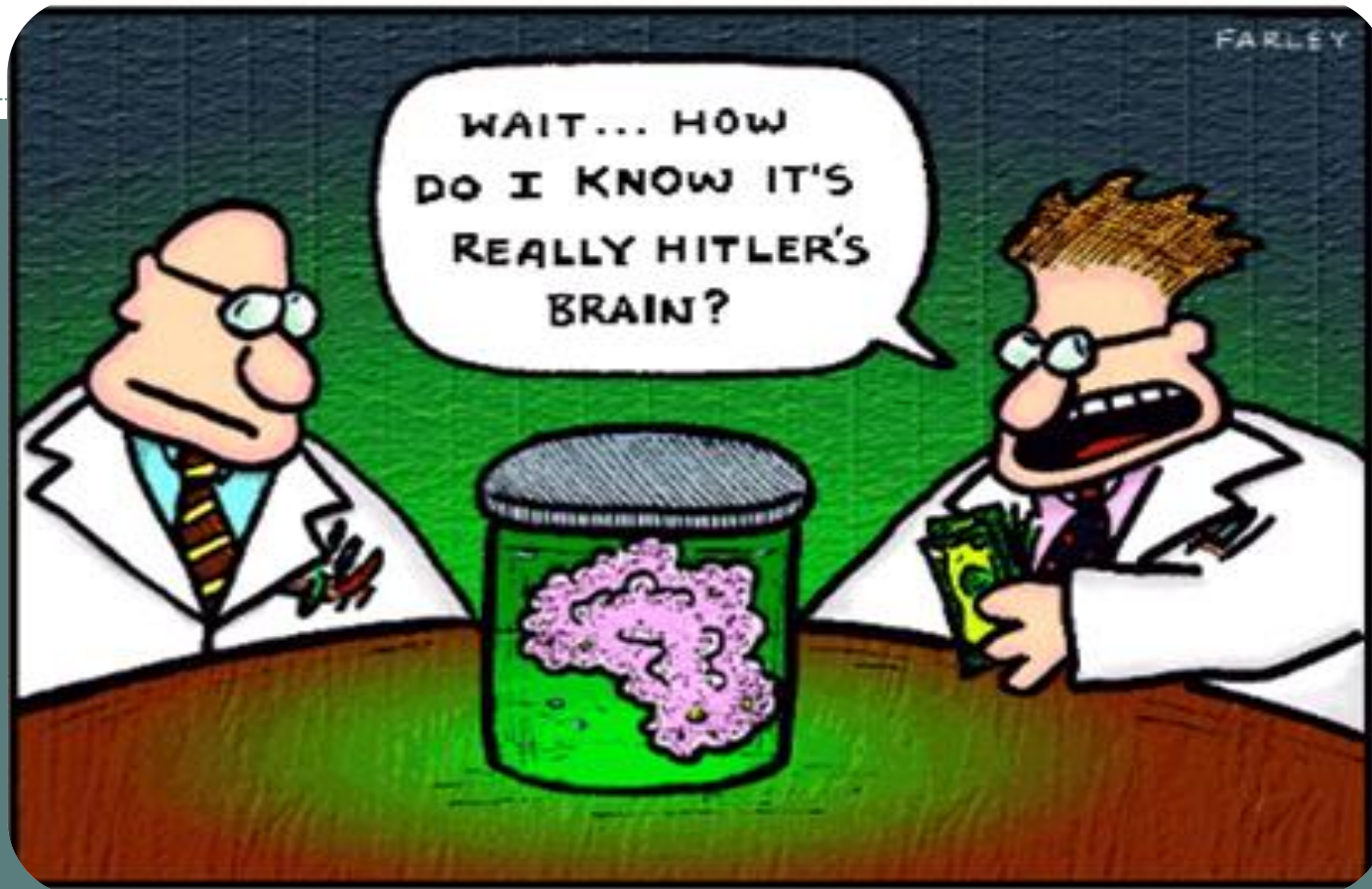
Cunningham-Rundles et al Nat Rev Immunol 2005; 5:880

- 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 T reg (naturales) por mutación de FOXP3

Síndrome autoinmune linfoproliferativo
Linfadenopatía y hepatoesplenomegalia (no maligna), alteración en apoptosis.
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

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 de un paciente con Inmunodeficiencia

