

Inmunodeficiencias primarias y secundarias



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 secundarias
 - Infección por HIV y el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Inmunodeficiencias

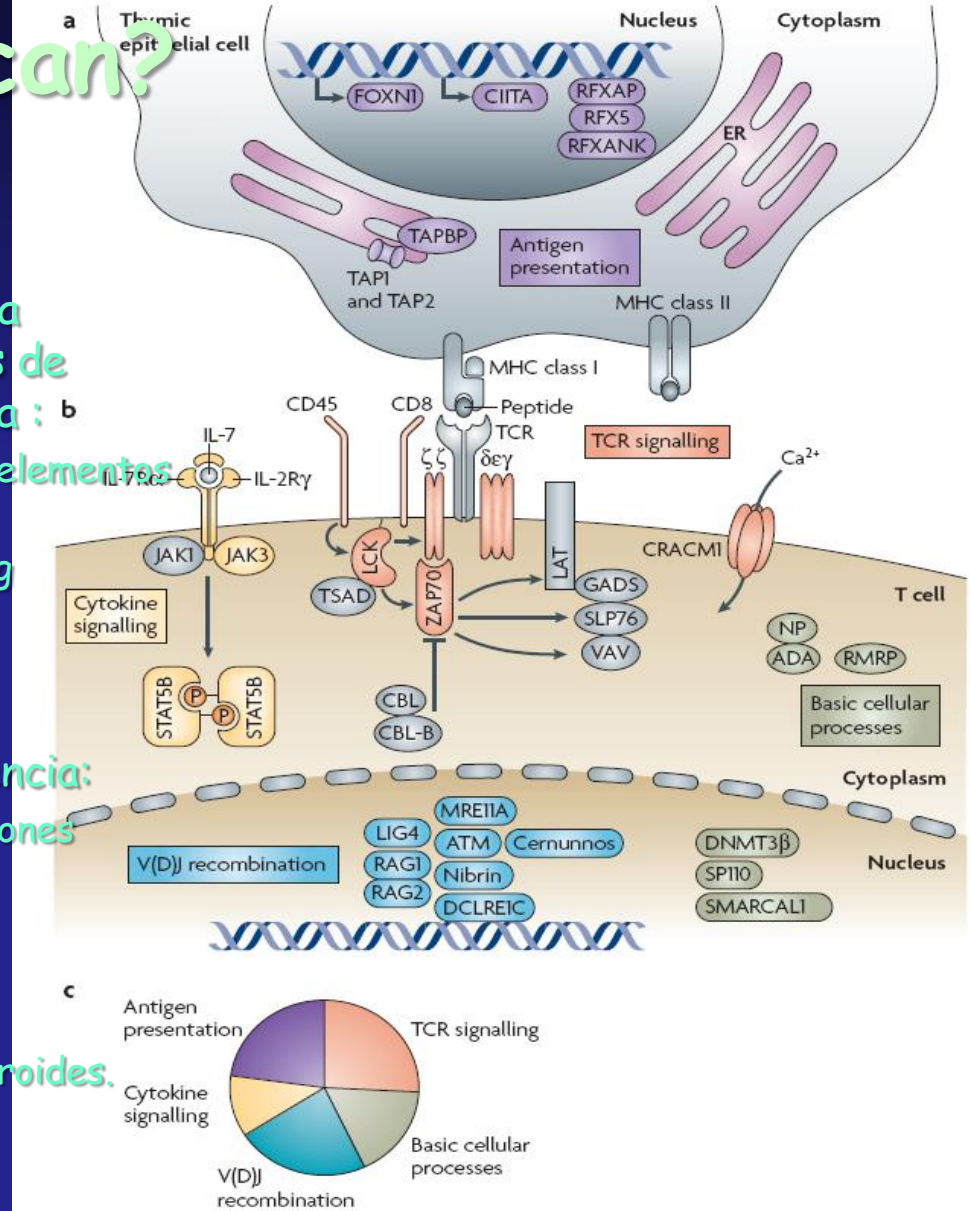
¿Como se clasifican?

• 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

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

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, 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: EVALUACIÓN CLÍNICA

- 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

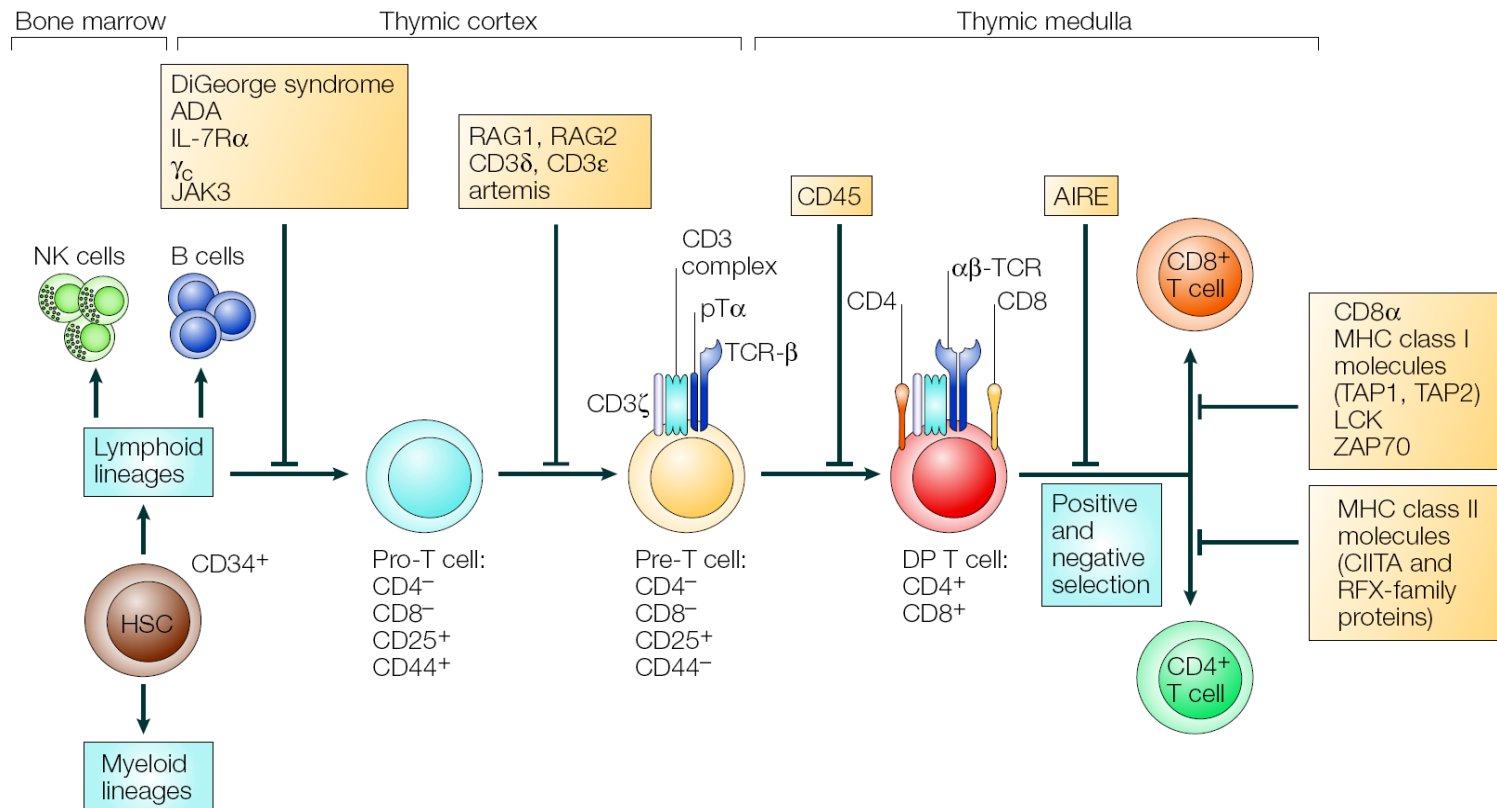
- 1 por cada 10.000 personas (con deficiencia de IgA secretada (SIGA) = 1 por 330 a 1 por 700)
 - Humorales 50%
 - Celulares 10%
 - Combinada severa 18%
 - Células fagocíticas 20%
 - Complemento 2%

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

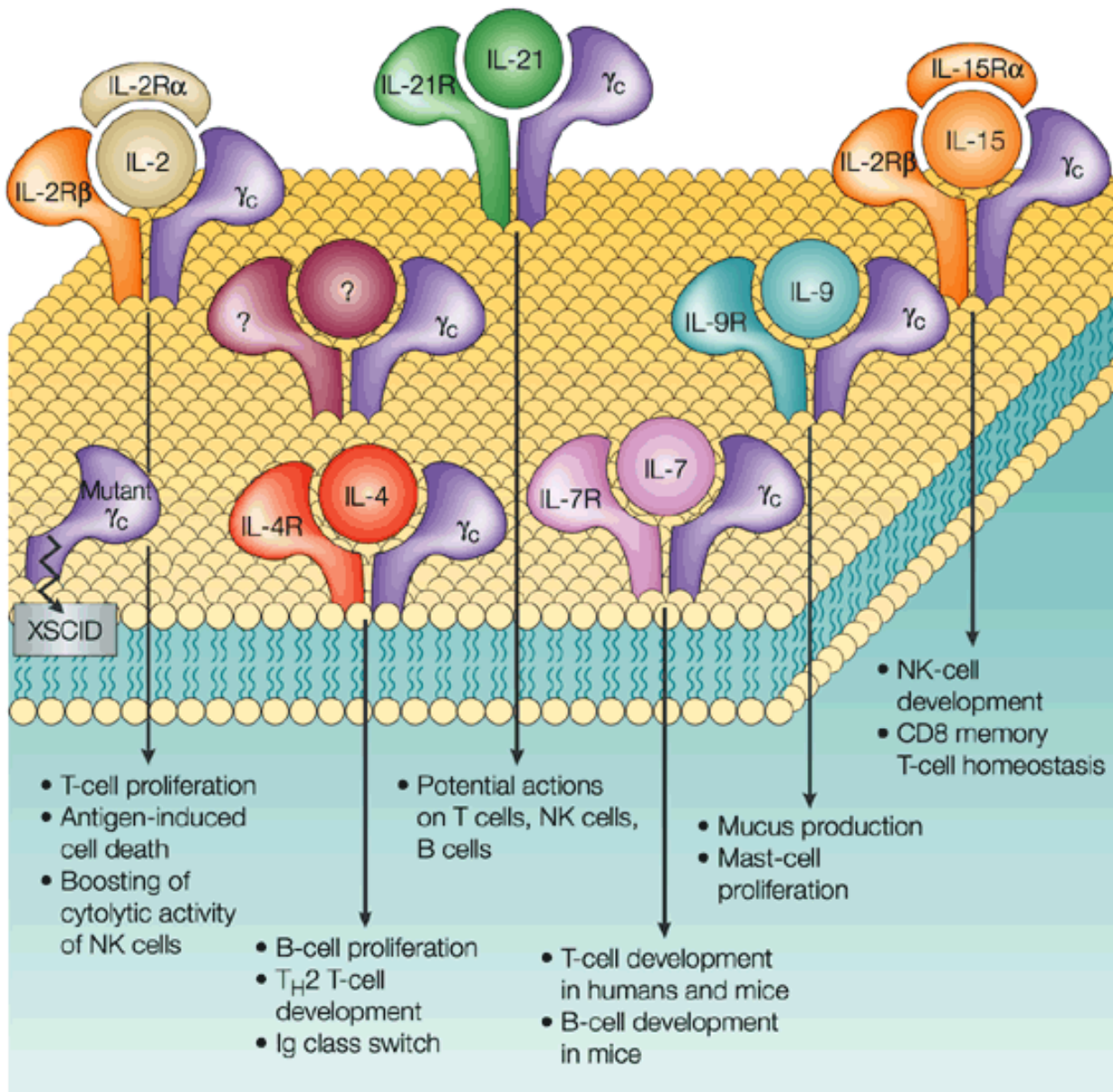
Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

a



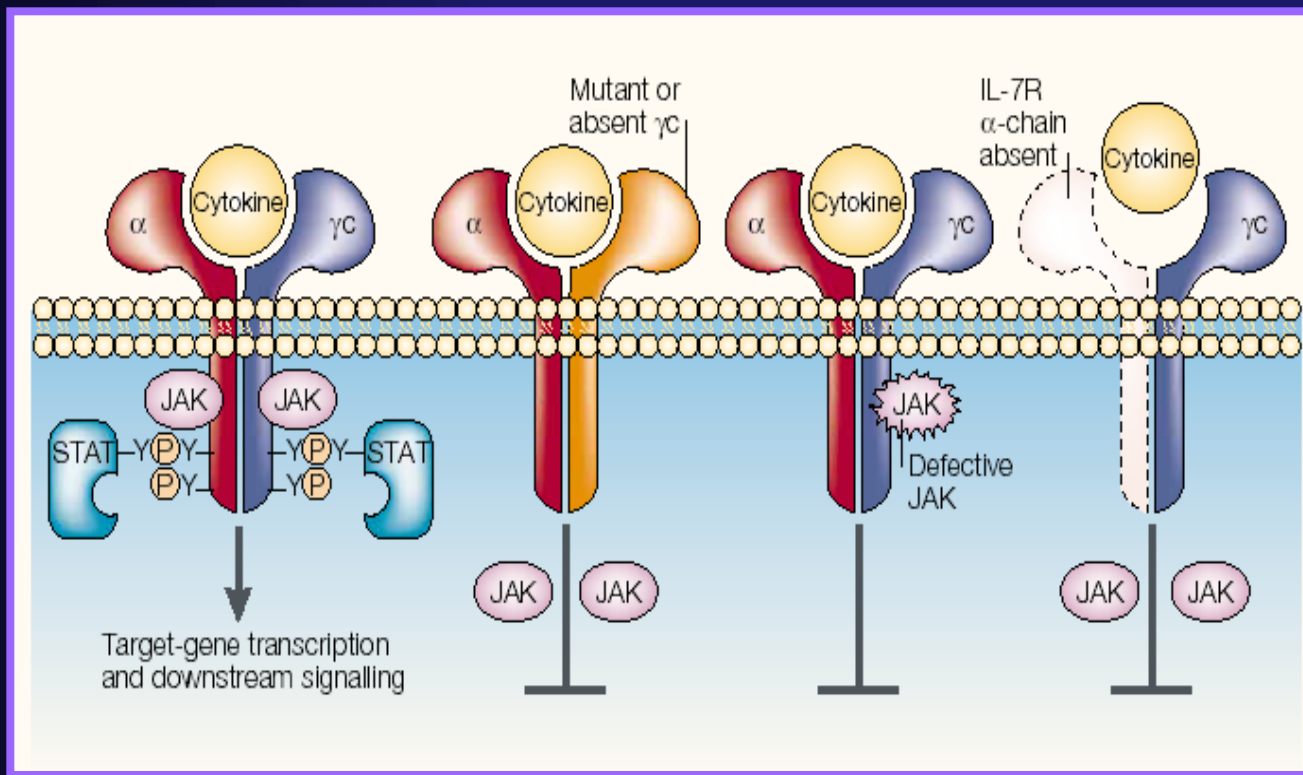
Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos

- **SCID (inmunodeficiencia combinada severa)**
 - SCID por mutación en cadena γc
 - 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**
 - Agamaglobulinemia 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)
- 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)

Aetiologies of severe combined immunodeficiency

Type of SCID	Chromosomal location
--------------	----------------------

T⁻B⁺NK⁺

Interleukin-7 receptor α -chain deficiency	5p13
---	------

CD3 δ -chain deficiency	11q23
--------------------------------	-------

CD3 ϵ -chain deficiency	11q23
----------------------------------	-------

T⁻B⁺NK⁻

X-linked recessive SCID (γ_c deficiency)	Xq13.1
--	--------

CD45 deficiency	1q31–1q32
-----------------	-----------

JAK3 deficiency	19p13.1
-----------------	---------

T⁻B⁻NK⁺

Artemis gene-product deficiency	10p13
---------------------------------	-------

RAG1 and RAG2 deficiency	11p13
--------------------------	-------

T⁻B⁻NK⁻

Adenosine-deaminase deficiency	20q13.11
--------------------------------	----------

- Expresión fenotípica dependiendo del defecto genético

Inmunodeficiencia humoral: AUSENCIA DE LINFOCITOS B

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

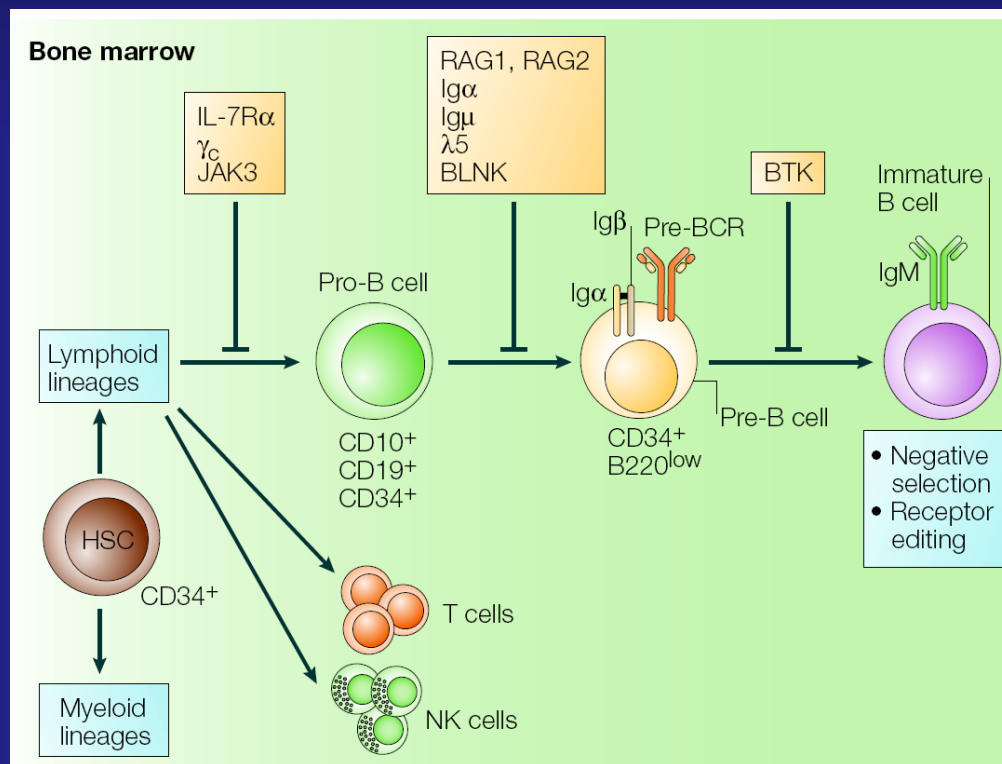
Hipogammaglobulinemia
infantil ligada al X (Bruton)
(ausencia de linfocitos B y
amígdalas)

Defecto molecular mediado
por ausencia o mutación de
BTK

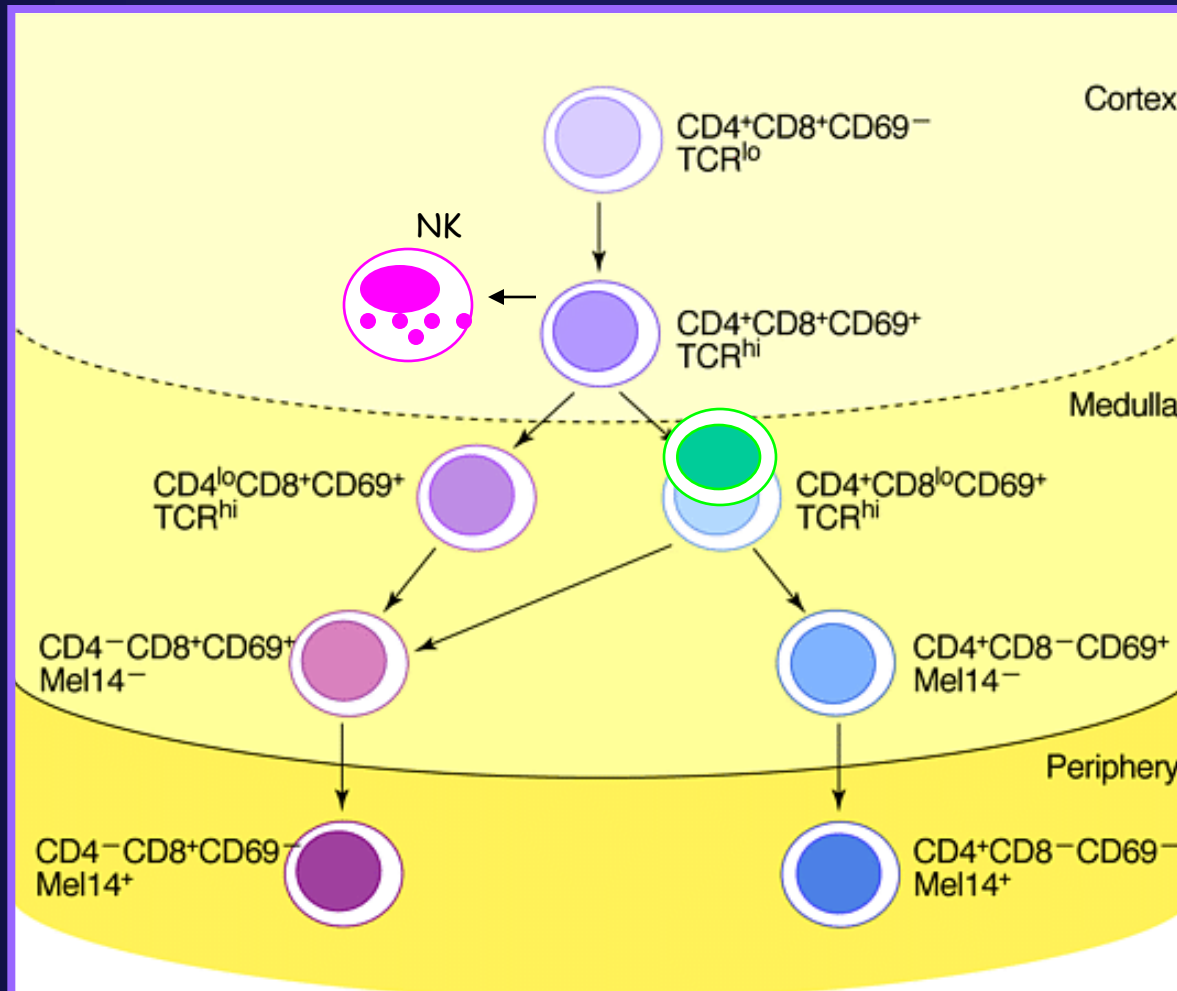
Déficit de células B maduras y
células plasmáticas

Niveles bajos o ausentes de
Igs

Déficit de centros germinales



Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO

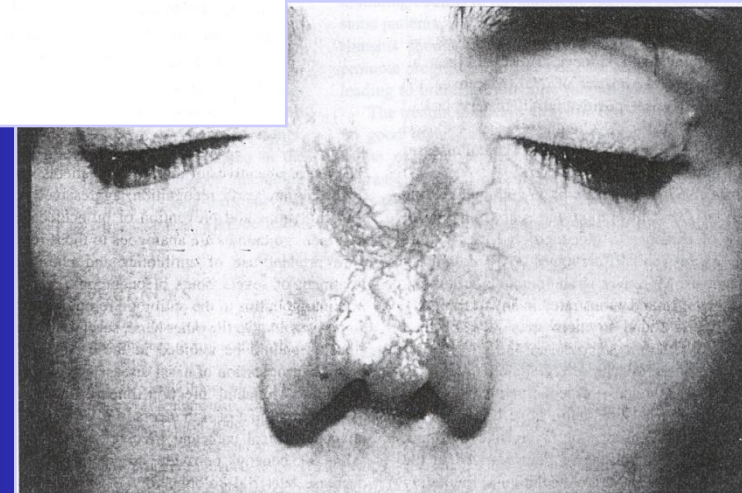
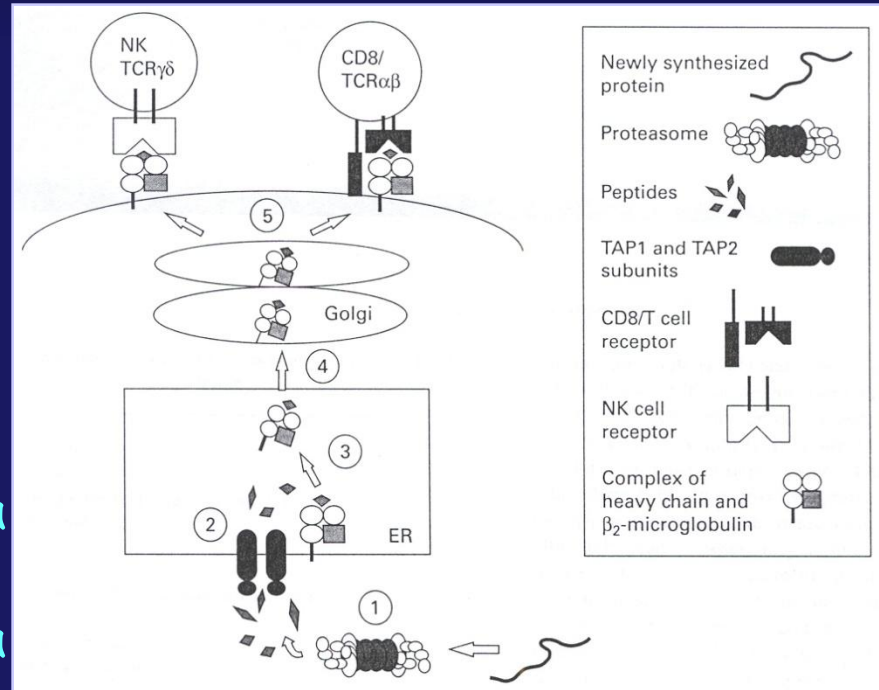


Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

- Síndrome del linfocito desnudo

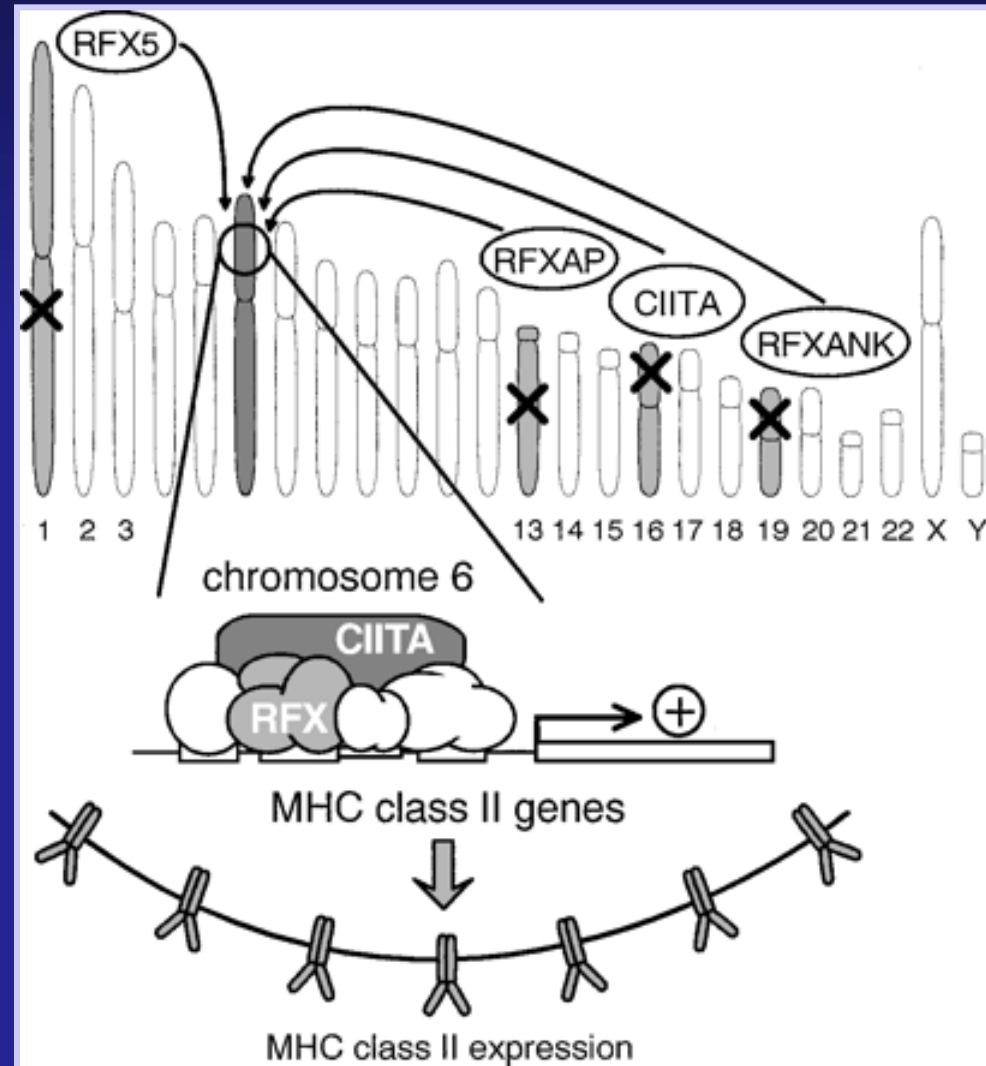
- Tipo I

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



Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

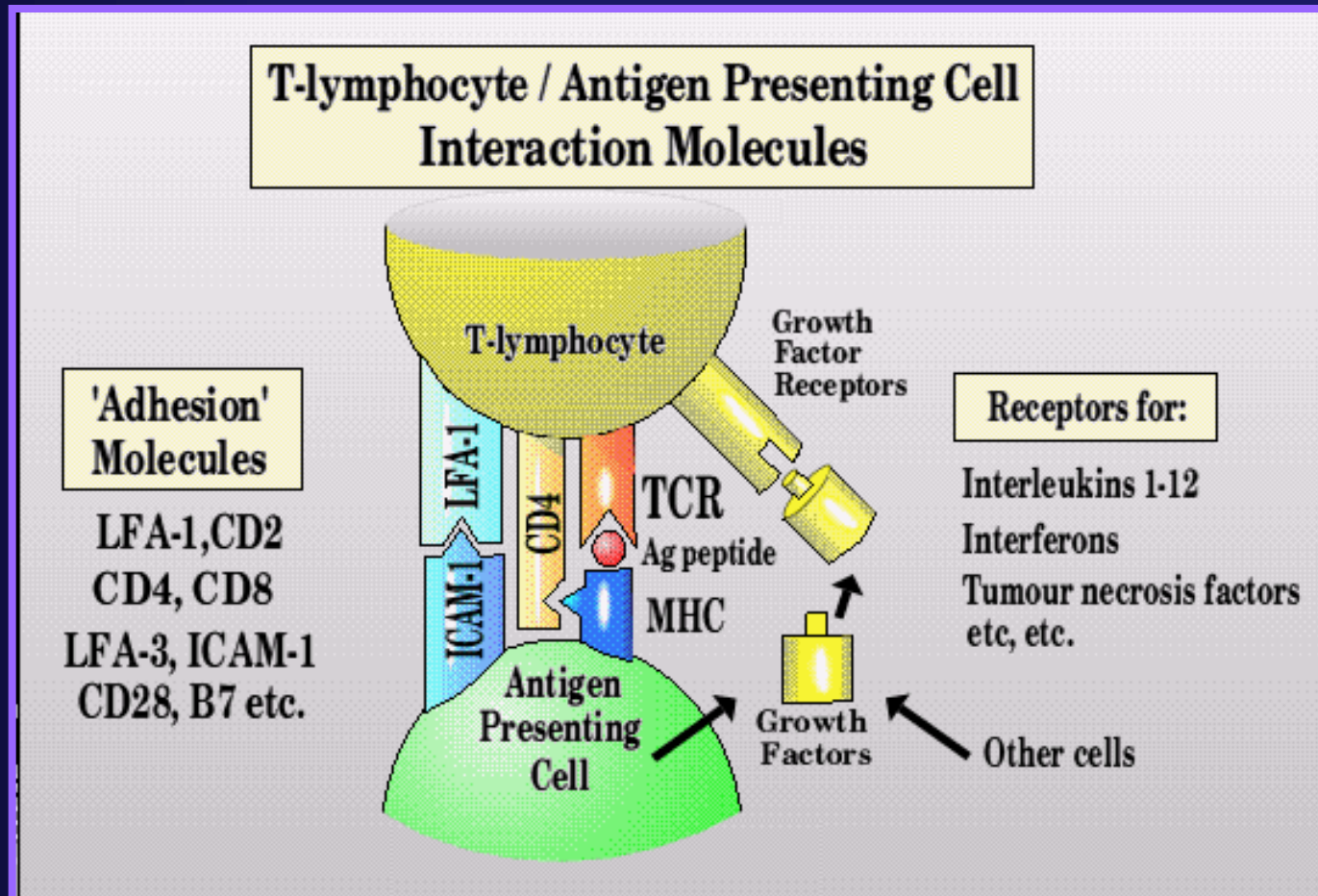
- Síndrome del linfocitos desnudo
 - Tipo II:
 - Deficiencia selectiva de CD4
 - Hepatitis por CMV



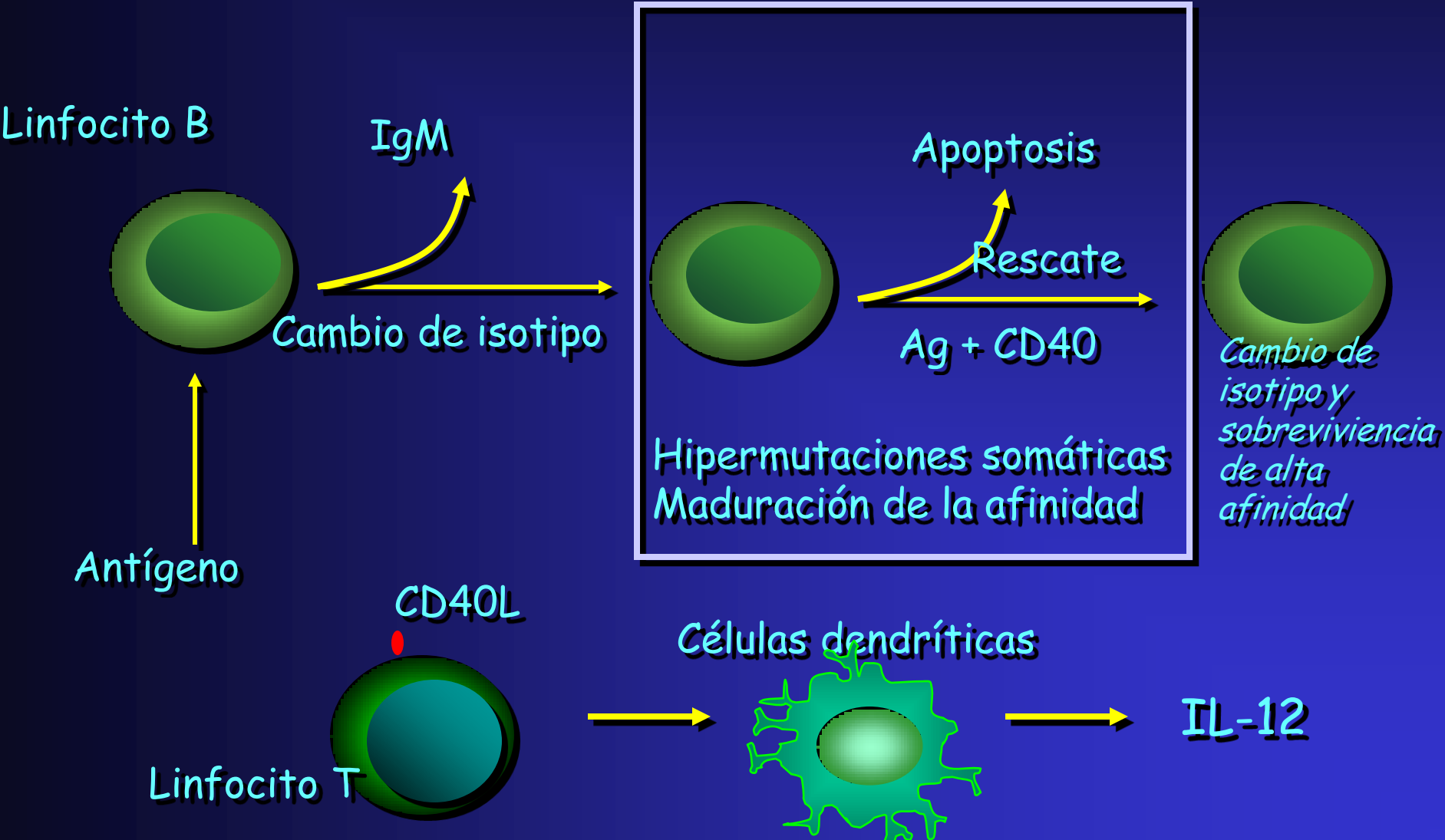
Clasificación de las inmunodeficiencias

- 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

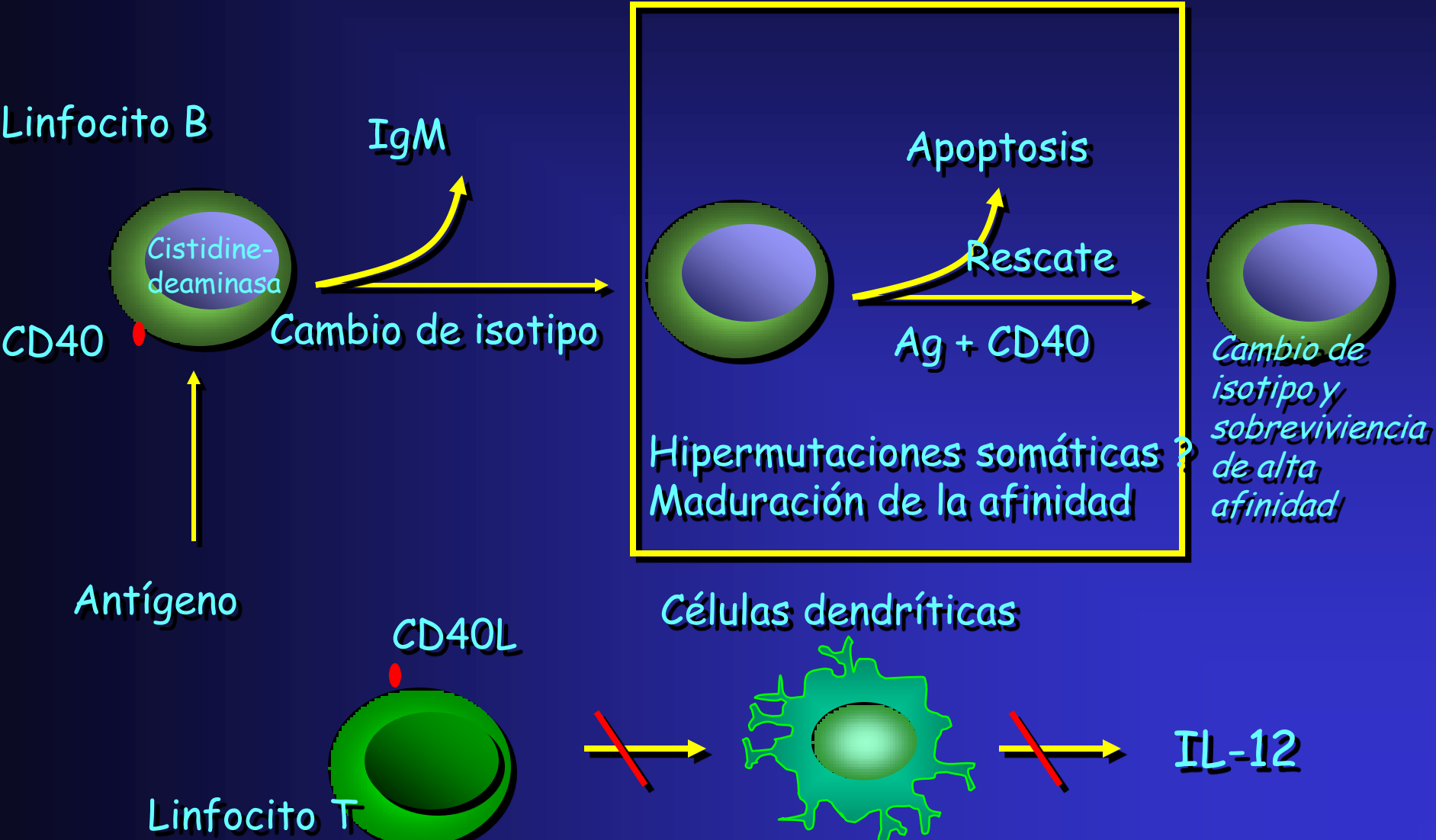
Respuesta inmune: ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T



Respuesta inmune: CD40/CD40L

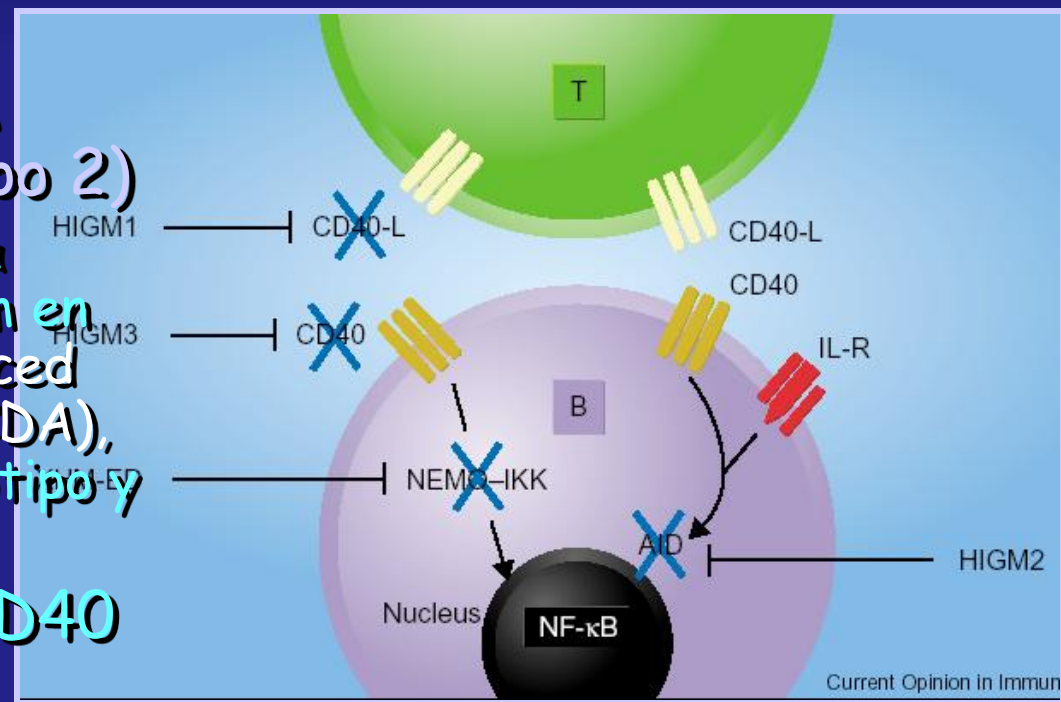


Inmunodeficiencia combinada: Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

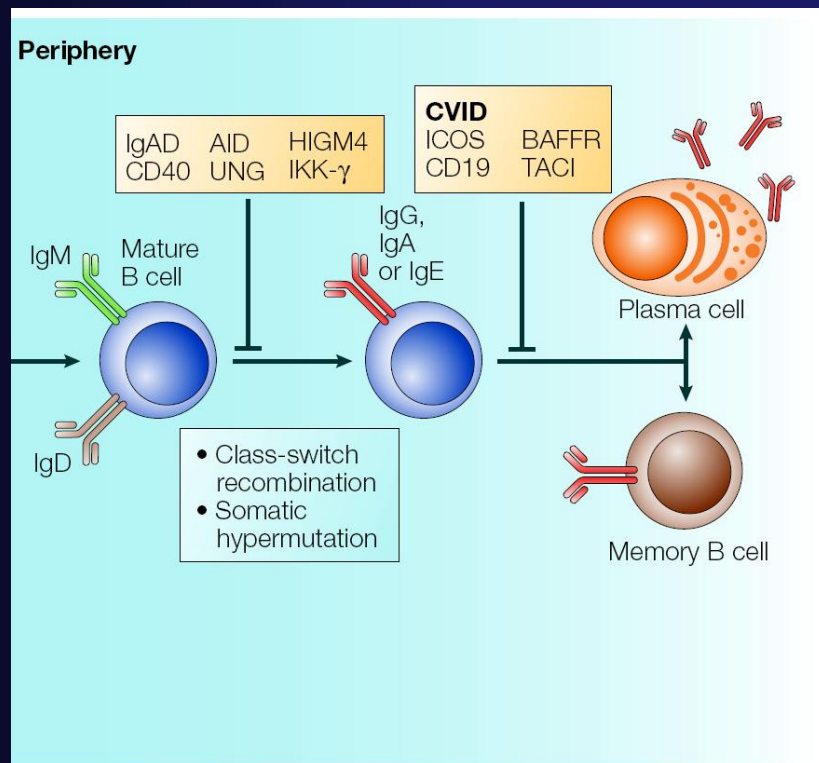


Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

- 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 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



Inmunodeficiencia humoral: CON O SIN LINFOCITOS B



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 TAC1 (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

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

- 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

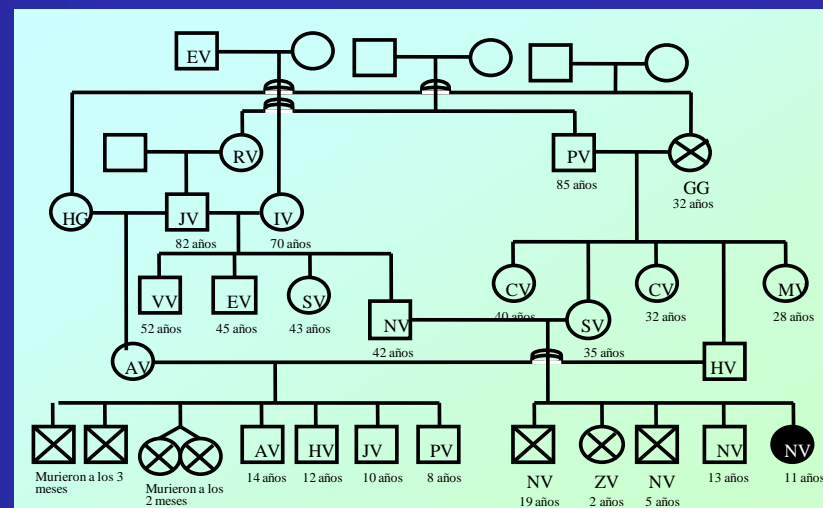
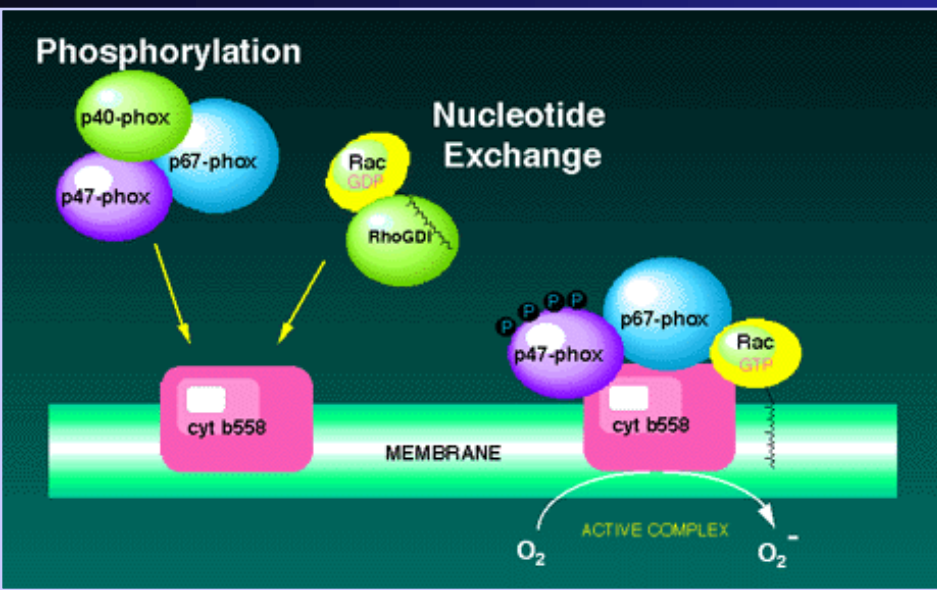
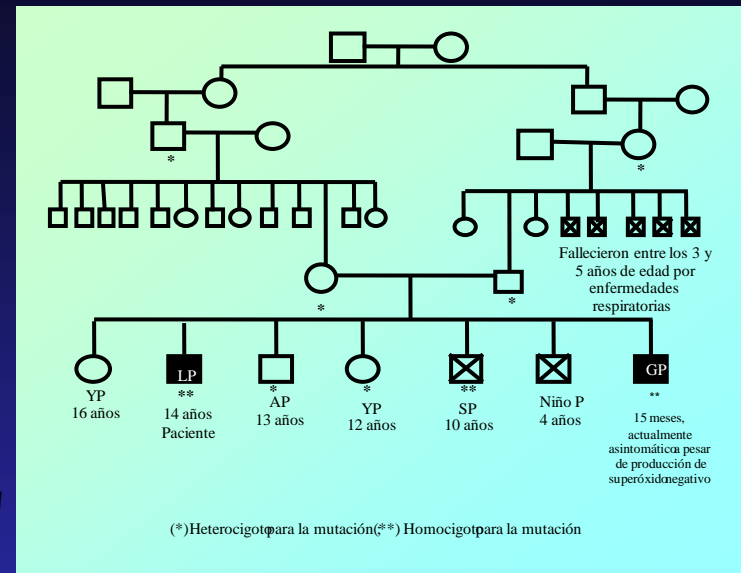
Susceptibilidad a infecciones bacterianas severas y micóticas.
Detención en maduración mieloide (promielocito-mielocito), apoptosis
Mutación en ELA2 que codifica para Elastasa 2 (serin-proteasa)



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

- 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

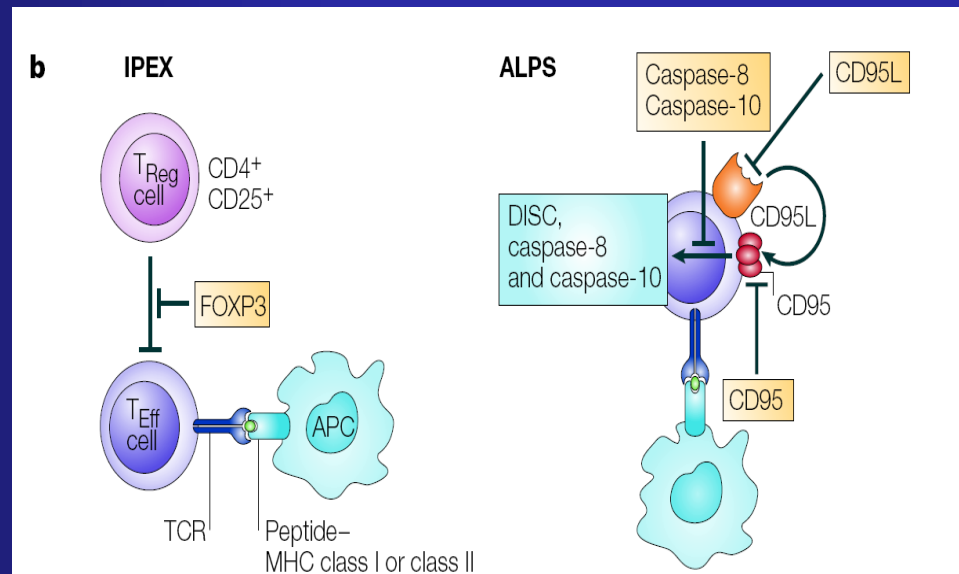
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

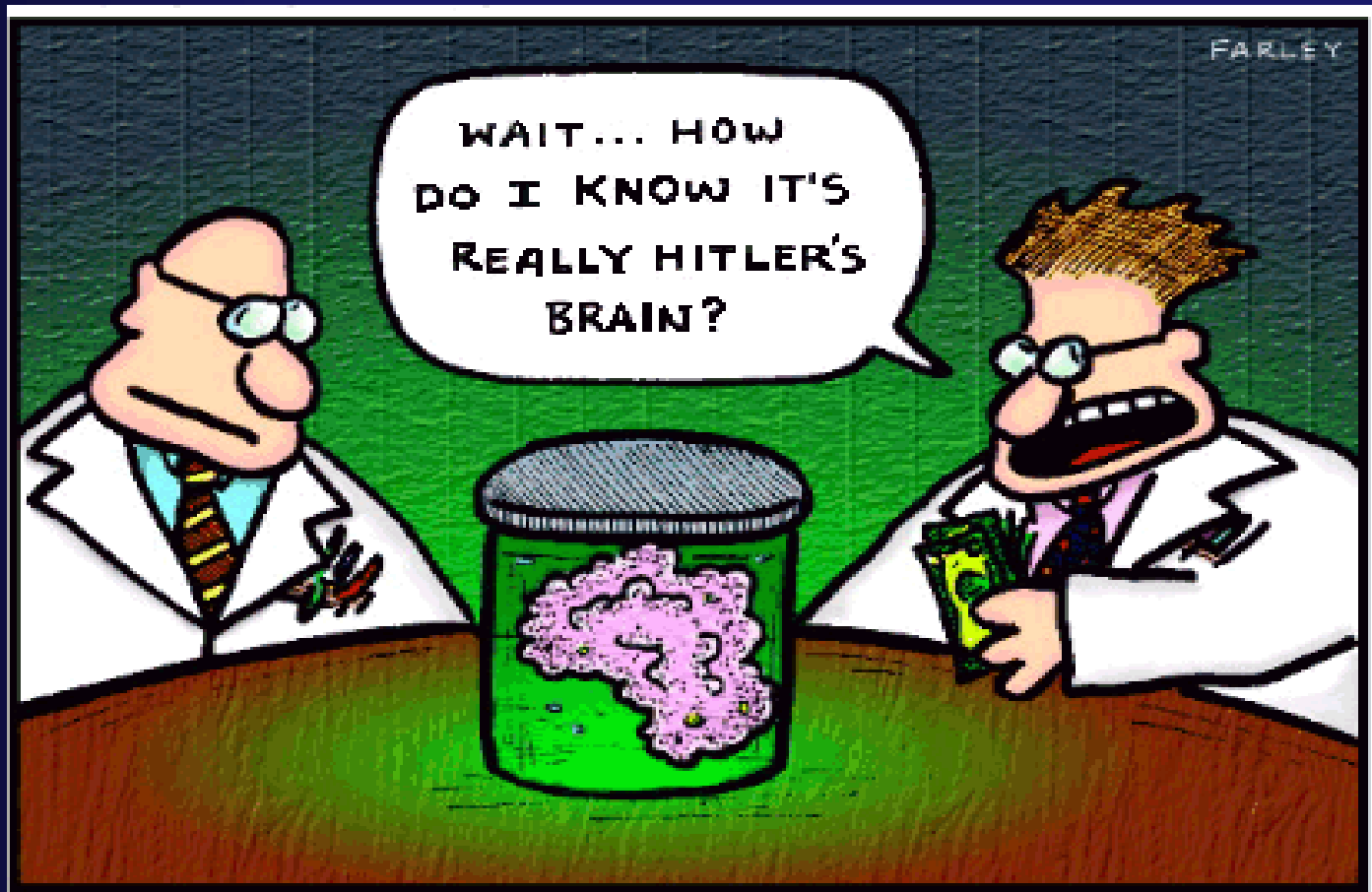
Cunningham-Rundles et al Nat Rev Immunol 2005; 5:880

- 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

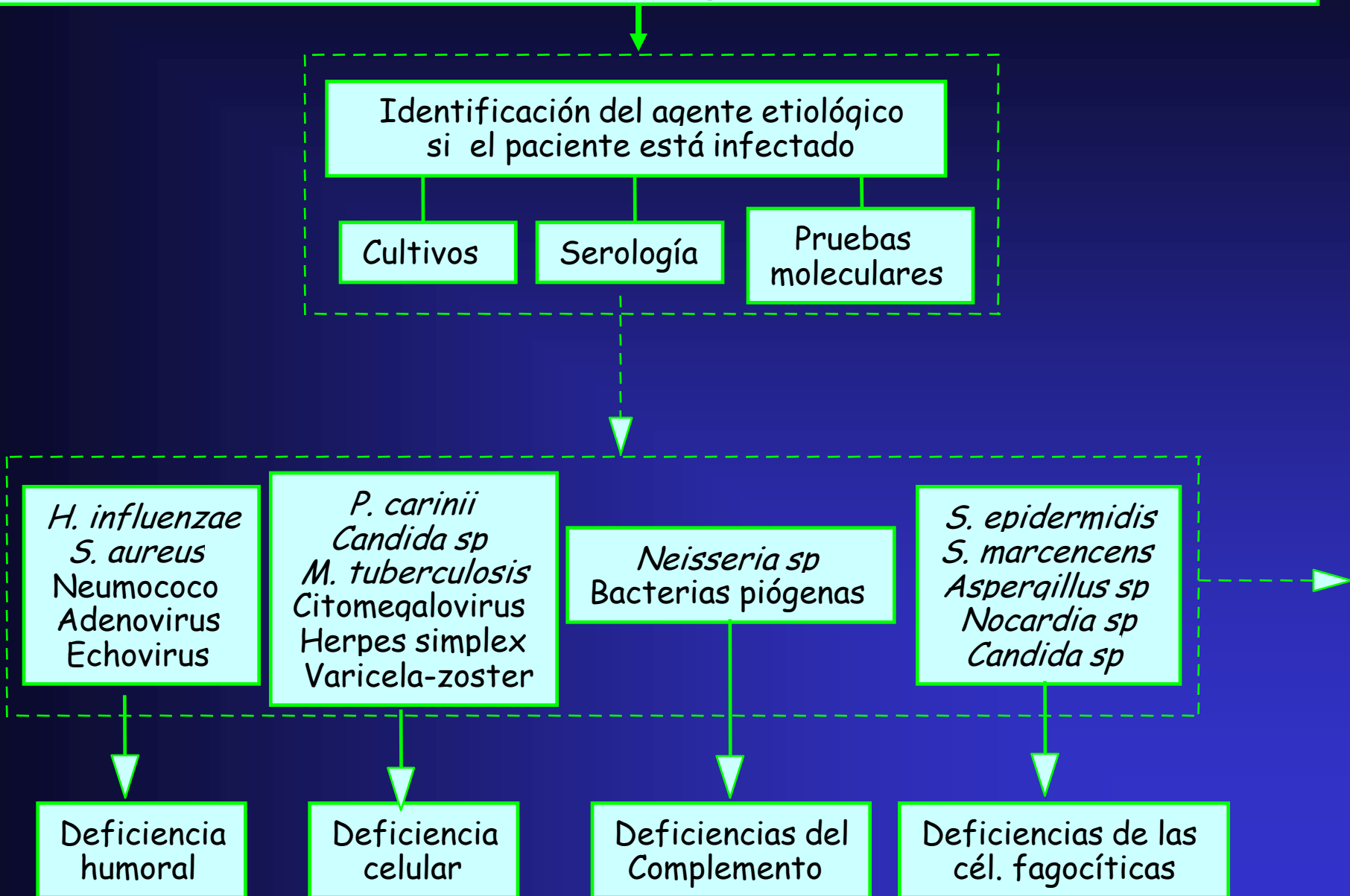
Síndrome autoinmune
linfoproliferativo
Linfadenopatía y
hepatoesplenomegalia (no maligno),
alteración en apoptosis. Puede
cursar con: Trombocitopenia,
vasculitis, anemia hemolítica,
glomerulonefritis.
Hiperganmaglobulinemia.
Mutaciones en CD95 (tipo I),
CD95L (tipo II), Caspasa 10 (tipo
II)



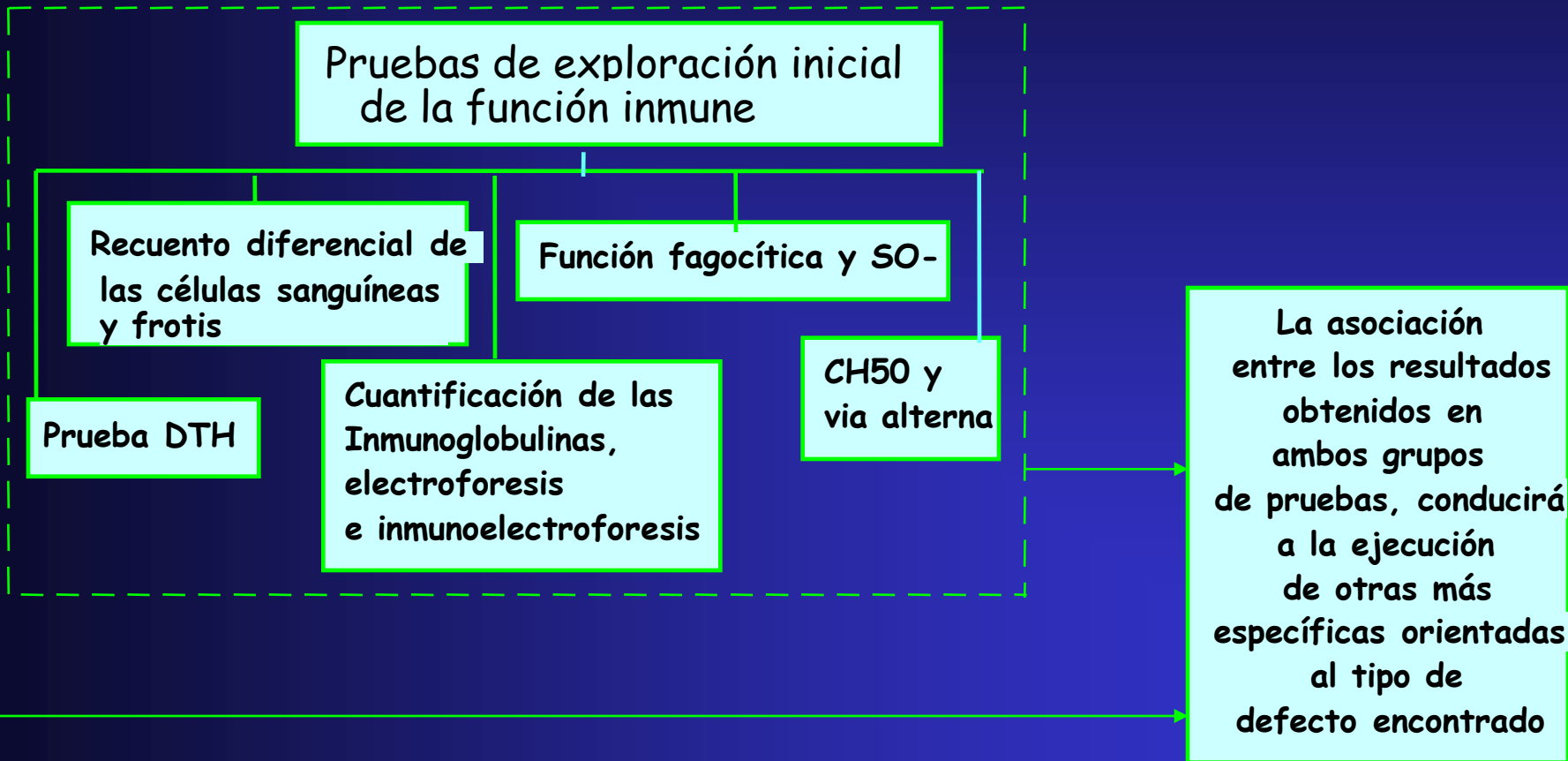
Evaluación sistemática de las inmunodeficiencias primarias



Evaluación de la historia clínica sugestiva de inmunodeficiencia



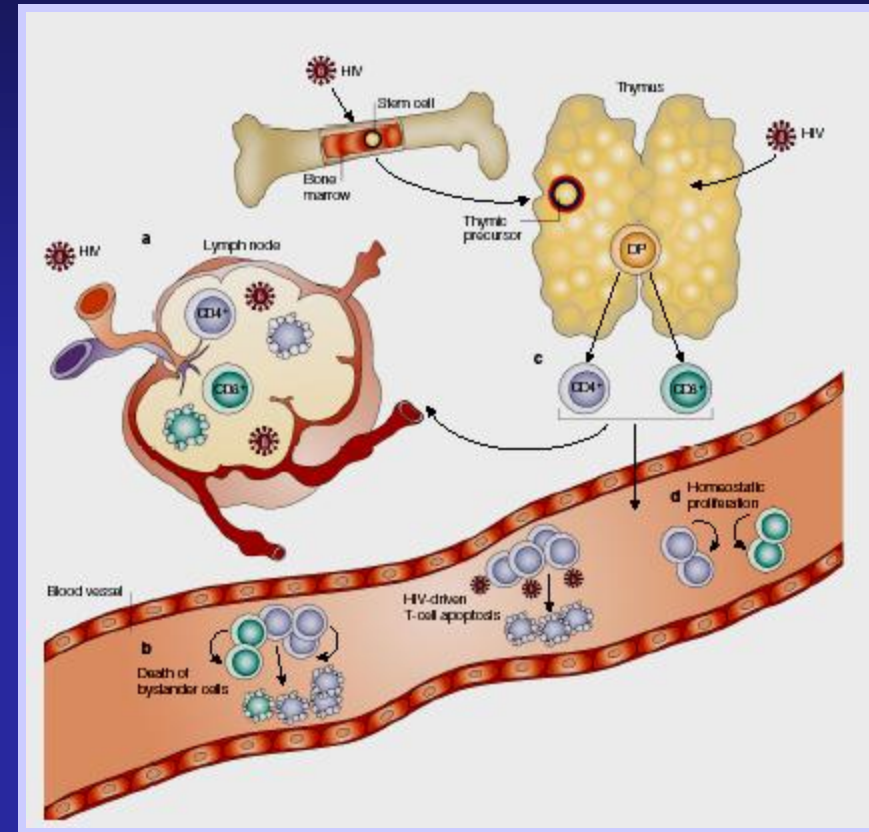
Evaluación de un paciente con Inmunodeficiencia



*Inmunopatogenia de la Infección
por el Virus de la
Inmunodeficiencia Humana*

Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Consecuencias de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana:
 - Infección de las células del sistema inmune
 - Pérdida gradual y progresiva de los linfocitos T CD4+
 - Baja producción en el timo
 - Secuestro en tejidos linfoides (T-virus específica)
 - Activación crónica del sistema inmune
 - Alteración proliferación/muerte
 - Aumento de la tasa de muerte tanto en células infectadas como no infectadas
 - Tasa de apoptosis se correlaciona con progresión de la enfermedad hacia la fase de SIDA
 - Infecciones oportunistas y finalmente a la muerte



Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Estructura del virus
- Penetración a través de las mucosas
- Penetración a las células
- Alteración de las células del SI
- Evasión de la respuesta inmunológica

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

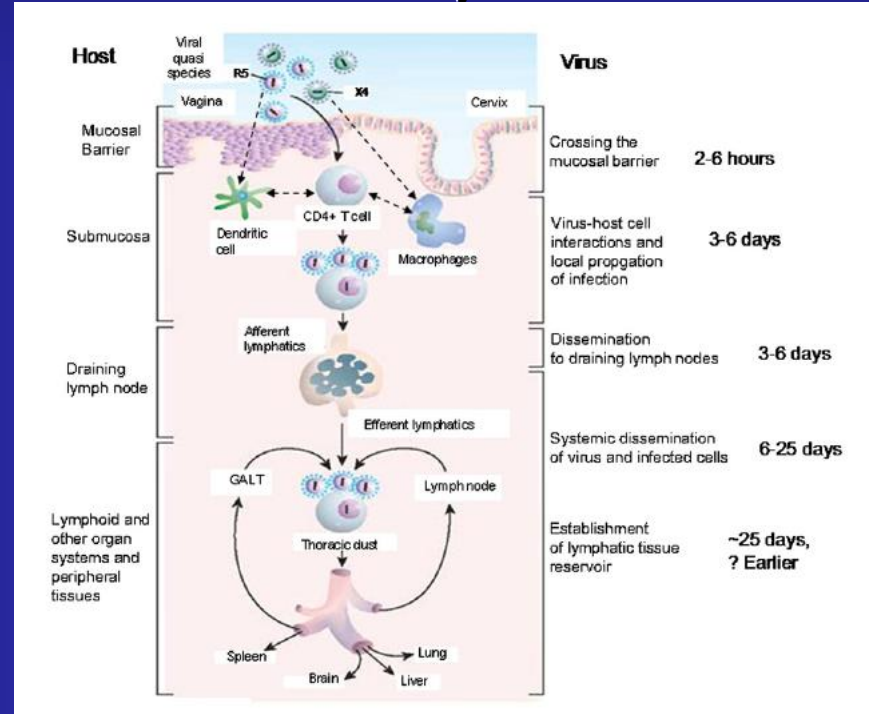
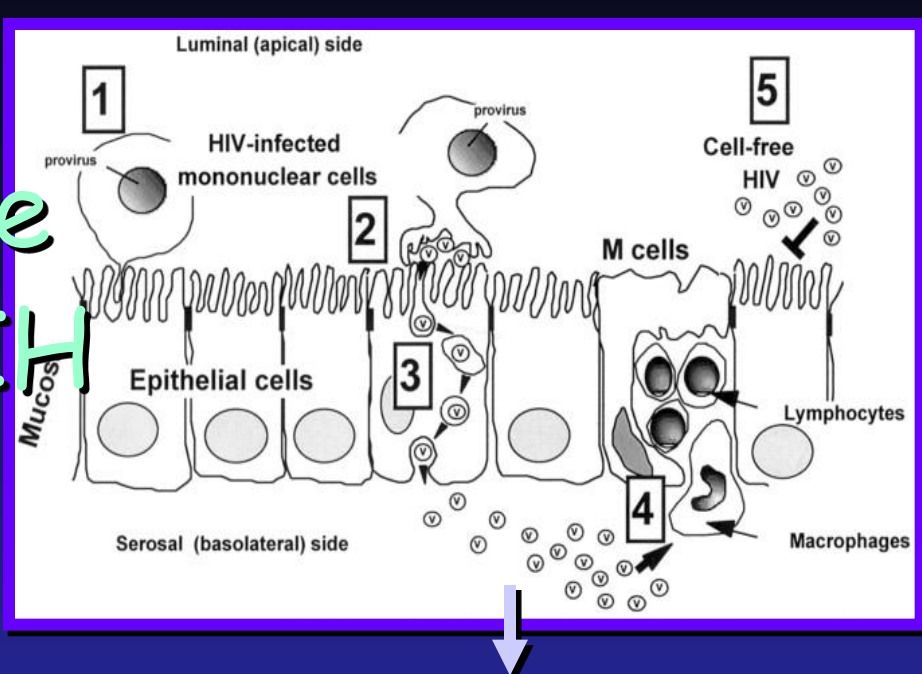
- Retrovirus de la familia *lentiviridae*
 - Se integra en el genoma de la célula
 - Las proteínas se derivan de:
 - Genes estructurales:
 - *gag* (antígeno específico de grupo)
 - *pol* (polimerasa)
 - *env* (envoltura)
 - Genes que codifican proteínas reguladoras: Tat, Nef, Vif, Vpr y Vpu.



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

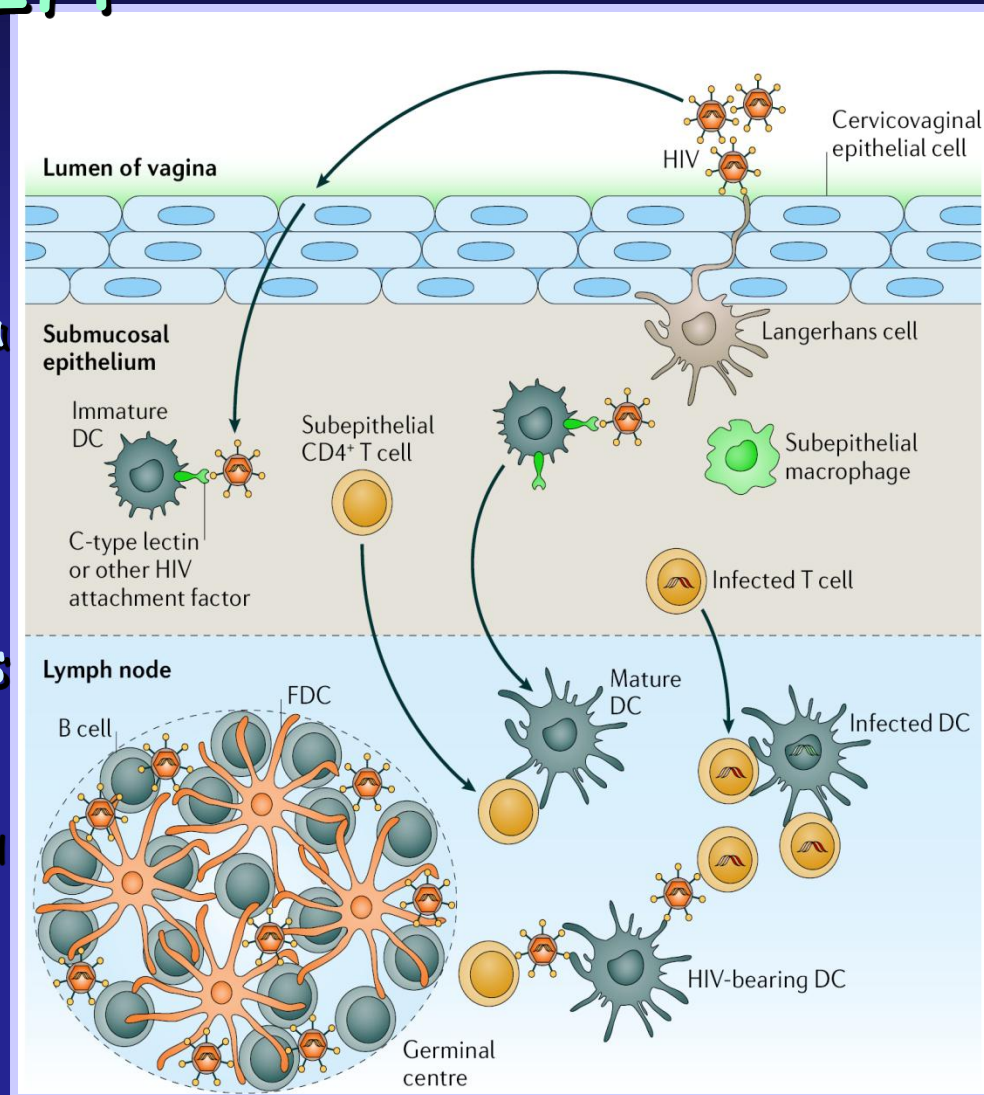
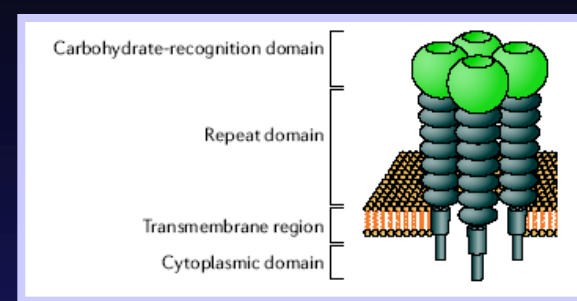
¿Cómo logra establecer contacto con el sistema inmune?

- Las mucosas juegan un papel fundamental en la transmisión del virus
- Participación de células epiteliales
 - VIH es transportado en vesículas (transitosis) y liberado a células dendríticas (DC), macrófagos y T-CD4

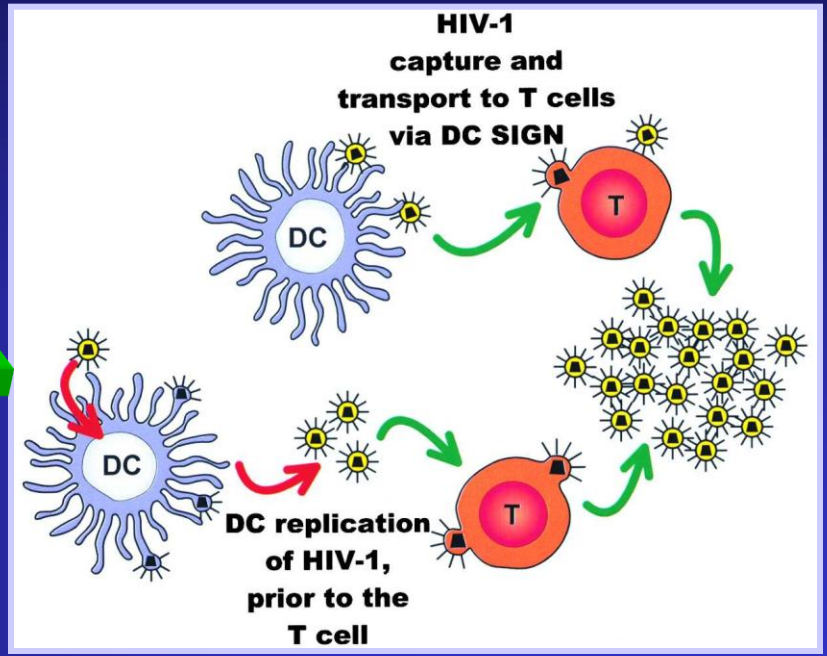
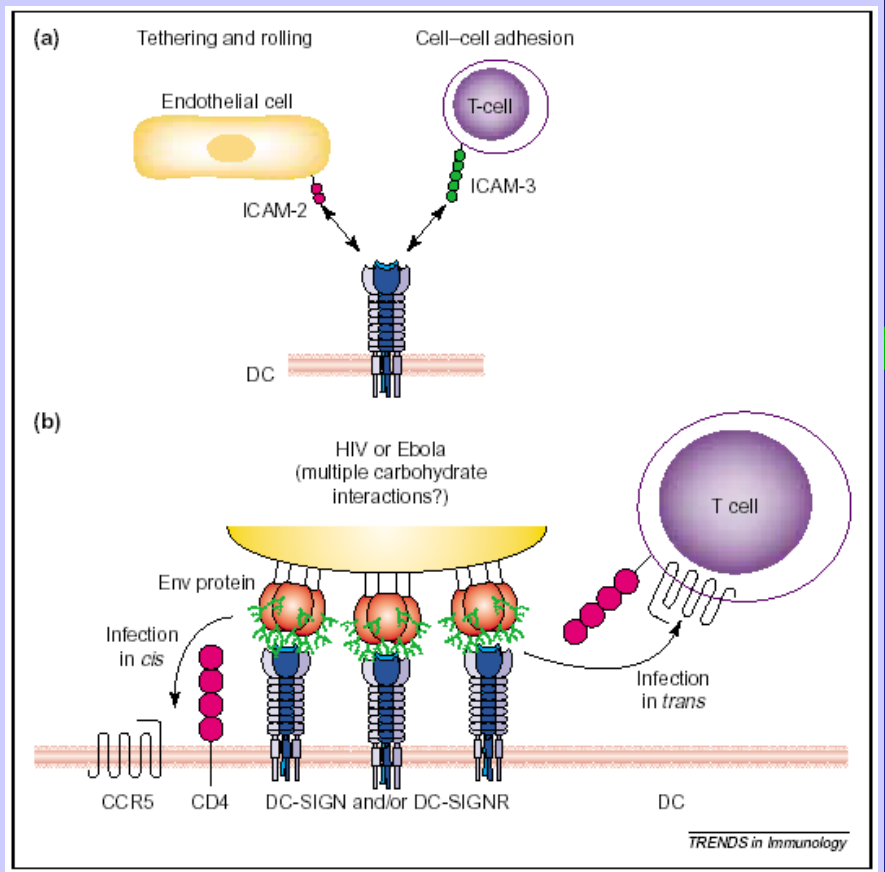


Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Subpoblaciones de DCs son susceptibles al VIH
 - Expresan CD4 y co-receptores
 - Receptores de reconocimiento a carbohidratos unen glicoproteínas del VIH
- Afecta la capacidad de las DC para procesar y presentar Ag
- Replicación menos eficiente en las DC, solo 1-3% son infectadas (se convierten en reservorios)
- Células dendríticas foliculares mantienen pool de viriones en su superficie sin ser infectadas

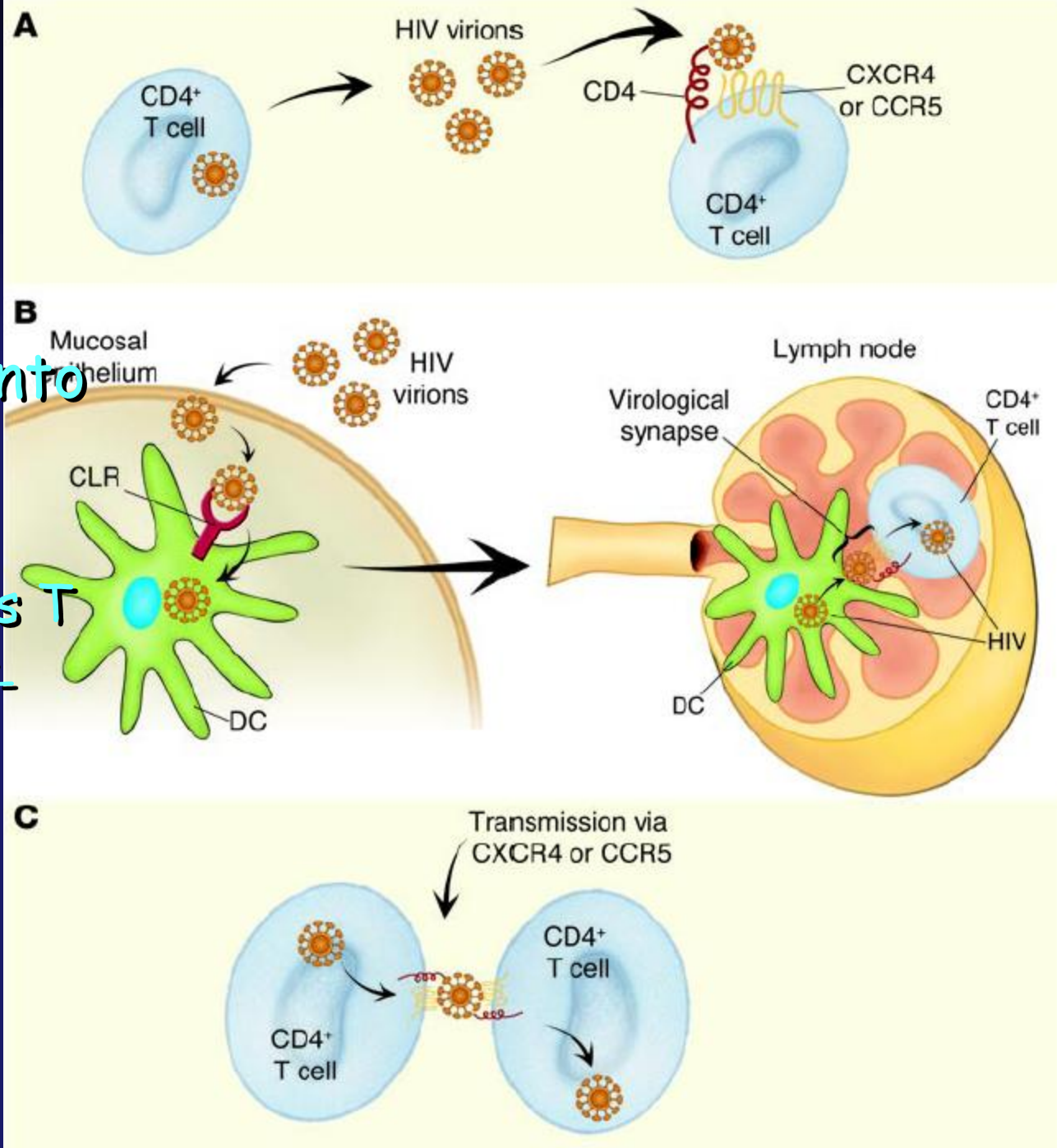


Immunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana



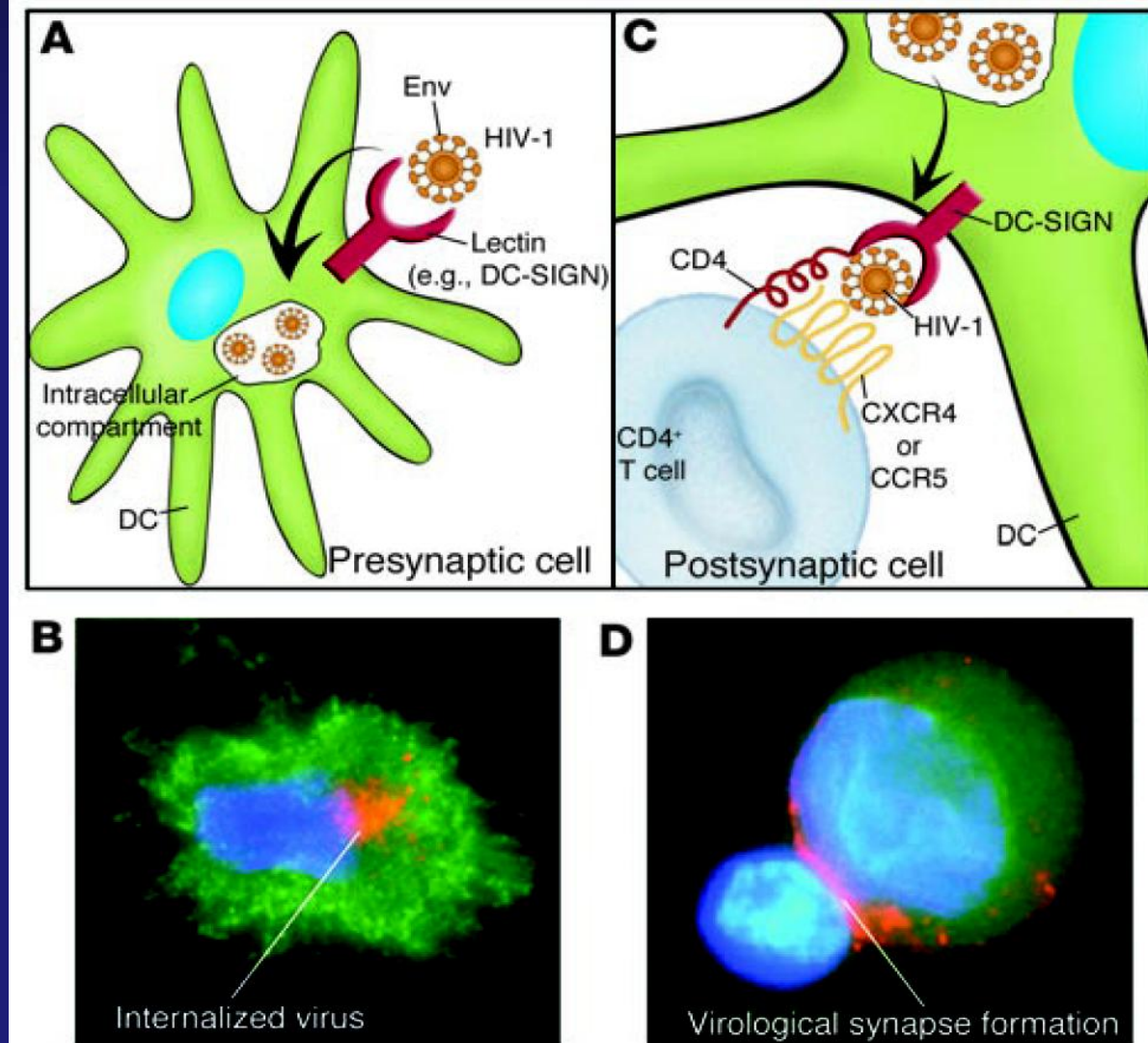
Virus infecta mas eficazmente cuando está unido a una célula (DC-SIGN y moléculas relacionadas: DC-SIGNR (células endoteliales, hígado, placenta, NL)

- Establecimiento de sinapsis virológica:
 - DC-linfocitos T
 - Linfocitos T- Linfocito T



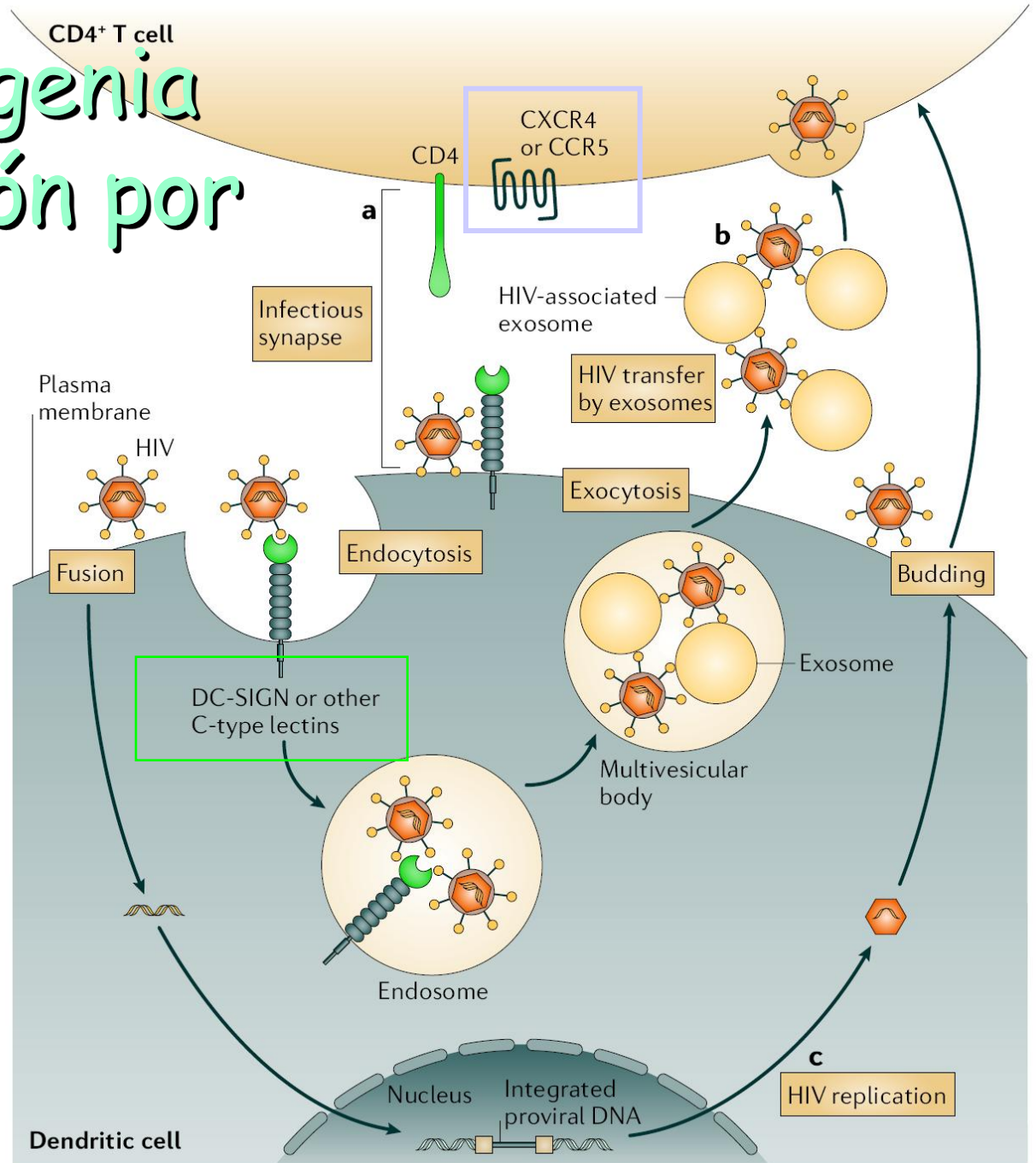
Immunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- La DC establece múltiples contactos transitorios con linfocitos T no necesariamente específicos
- Sinapsis virológica
 - Reclutamiento de CD4 y CCR5 al sitio de contacto
 - El virus transferido por transporte vesicular

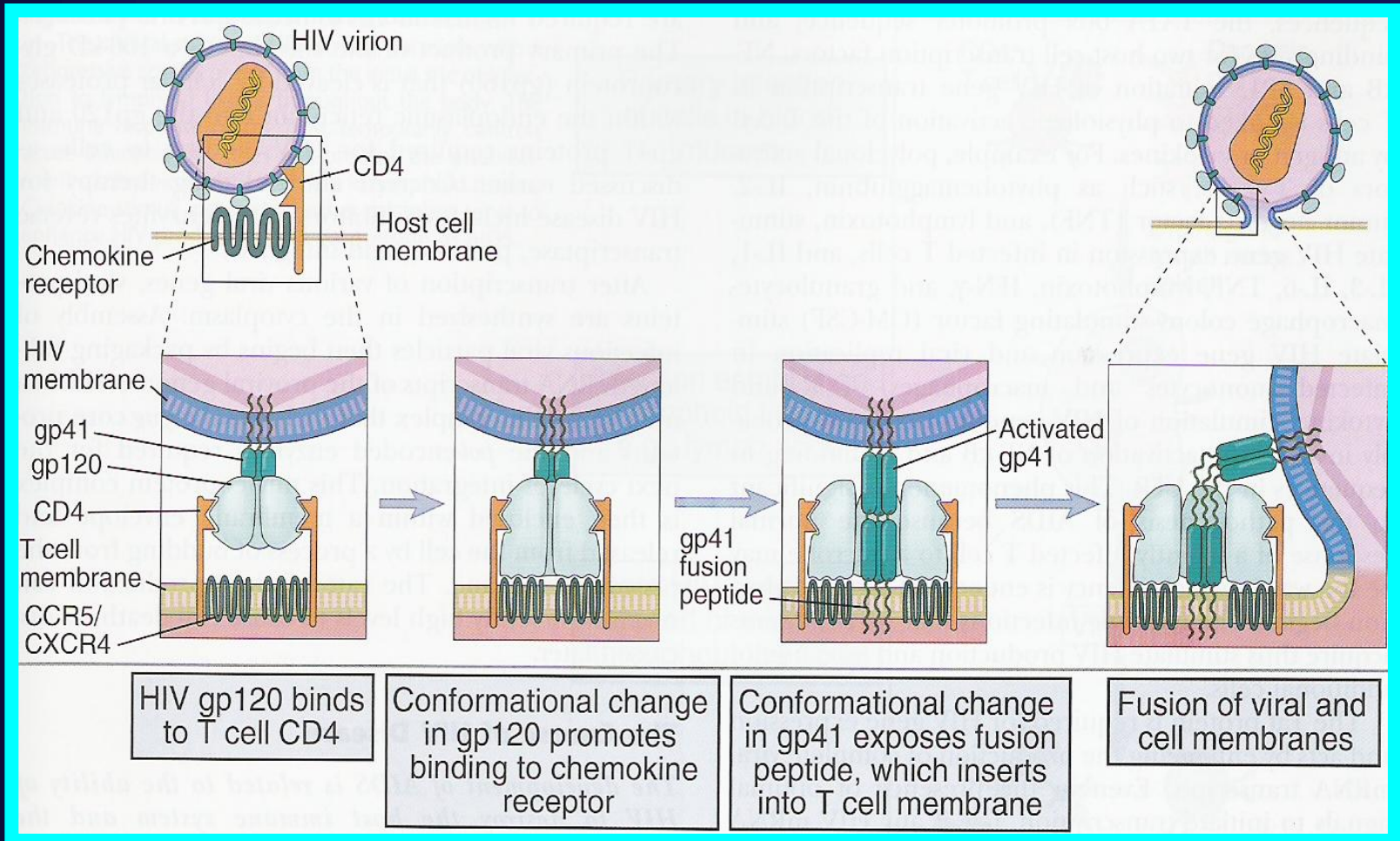


Inmunopatogenia de la Infección por VIH

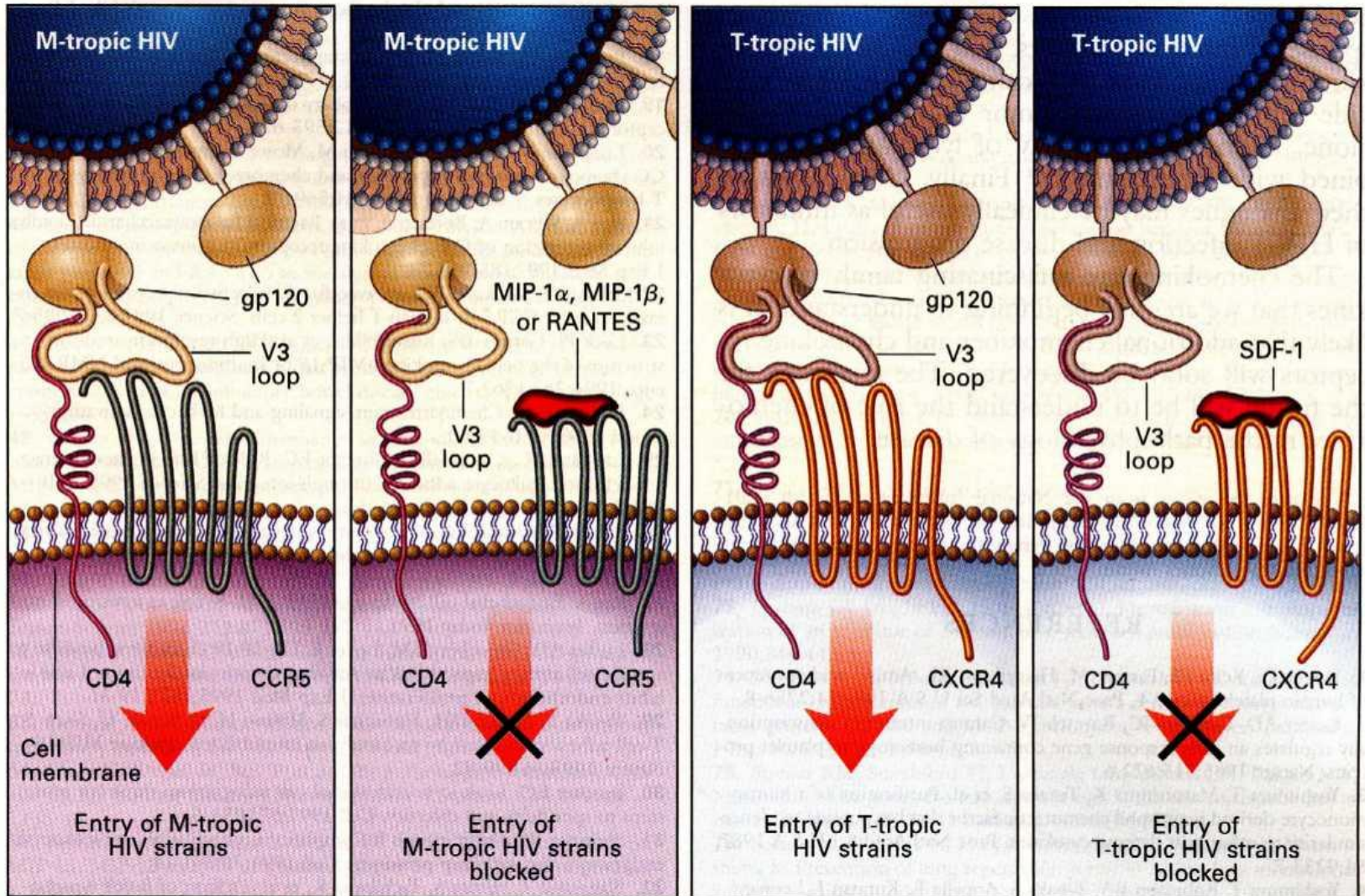
- Contacto estrecho con los linfocitos T CD4
- Formación de exosomas
- Liberación de viriones



Mecanismo de entrada del VIH



Immunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Ciclo de replicación viral



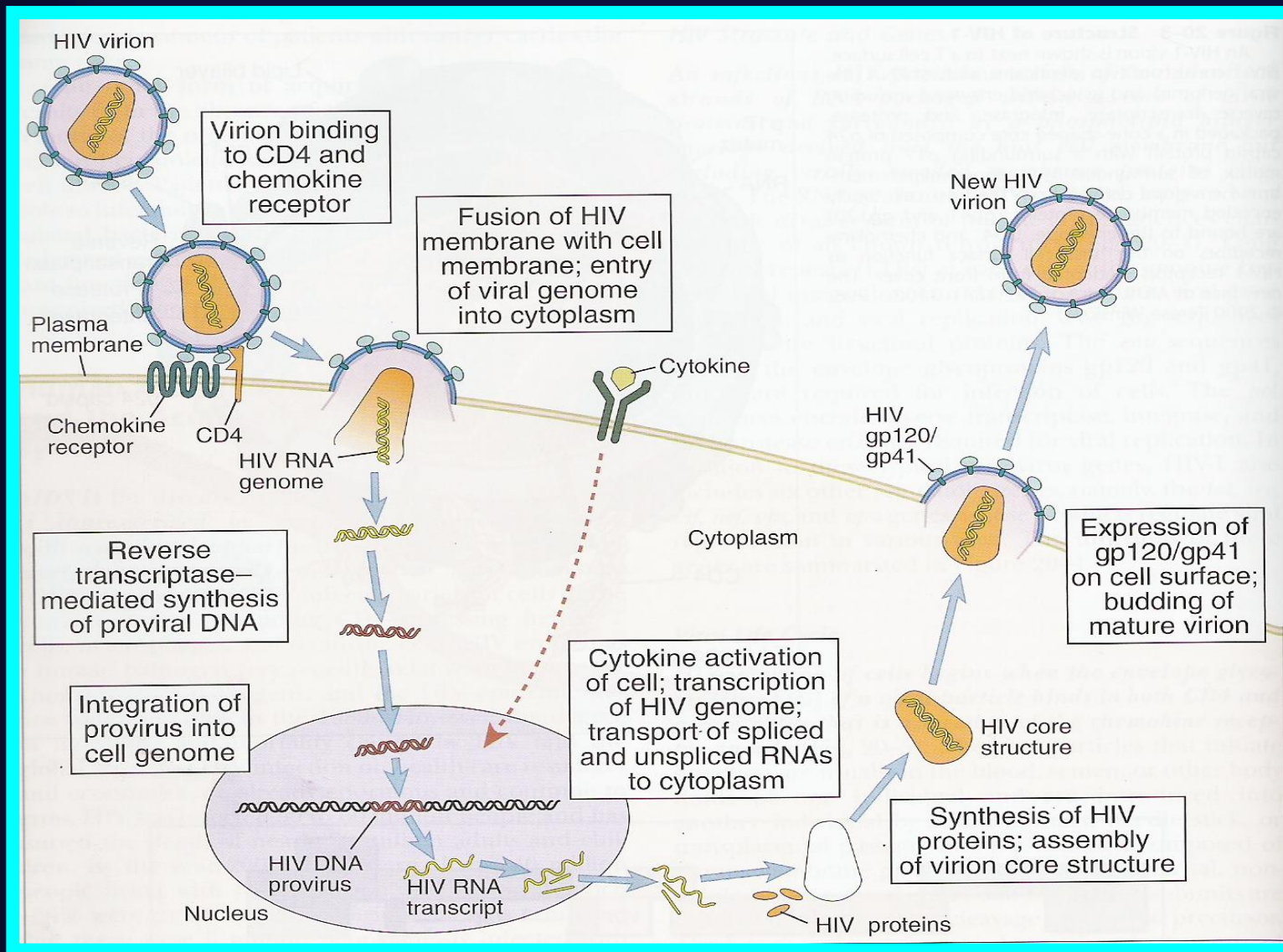
Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Ciclo de replicación viral

- Entrada del virus a los linfocitos T CD4:
 - El receptor CD4 por si solo no es suficiente
 - gp120 responsable de la interacción
 - Requerido para concentración del virus en la superficie e incremento de la afinidad de la unión con la quemokinas
 - Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:
 - CCR5 principal receptor para la entrada de cepas monocitotrópicas (R5) (Principalmente Linfocitos Th1)

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- **Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:**
 - **CCR5** principal receptor para la entrada de cepas monocitotrópicas (R5) y transmisión, predomina en la fases iniciales
 - Complejo CD4/gp120 soluble se une a CCR5 en células CD4⁻
 - **CXCR4** principal receptor para la entrada de cepas linfocitotrópicas (X4), emergen en el curso de la infección
 - Macrófagos tienen CXCR4 para la cepa X4 y puede replicarse en él
 - **R5X4** tropismo dual

Ciclo de vida del VIH



Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Ciclo de replicación viral

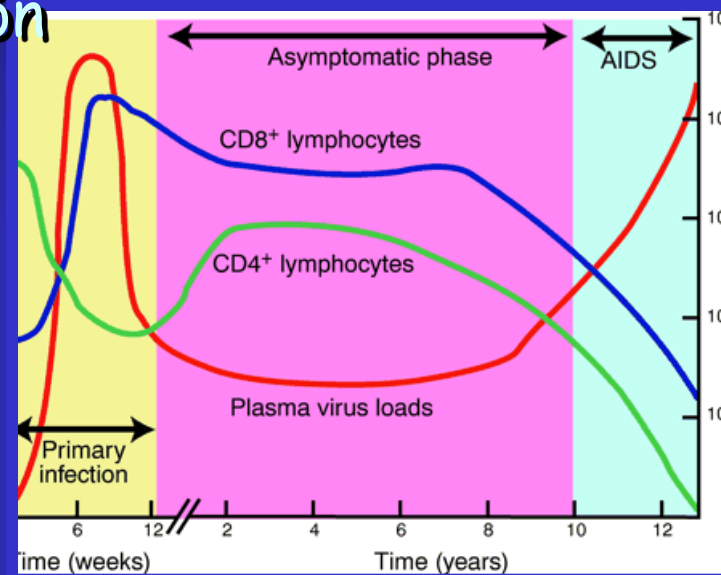
- Principal reservorio:
 - Los macrófagos, monocitos, células T naïve, células del sistema nervioso y células T de memoria
 - Las CDF atrapan el virus en los centros germinales
- Principal sitio de replicación: nódulos linfáticos periféricos, bazo y MALT

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Elementos de la inmunidad innata
 - Complemento: MBL se unen, opsonizan y facilitan la fagocitosis y lisis del virus
 - Interferon γ : incrementa el reconocimiento por aumentar la activación de NK, expresión de MHC y moléculas co-estimuladoras, producción y sobrevida de células T CD4+ Th1
 - Pérdida de células productoras de interferón γ , se asocia con progresión hacia la fase de SIDA
 - Incremento de la susceptibilidad de sufrir muerte (DC, NK, PMN)

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Inmunidad adaptativa:
 - Previo a la seroconversión aparecen CTL específicas para el virus, encargadas de controlar la infección a través de:
 - Liberación de perforina y granzima, apoptosis vía Fas/FasL, liberación de IFN- α , RANTES (compite con el virus por CCR5),
 - Factor soluble con actividad antiviral liberado por CTL (CAF)
 - Producción de anticuerpos que no tienen función de neutralización del virus



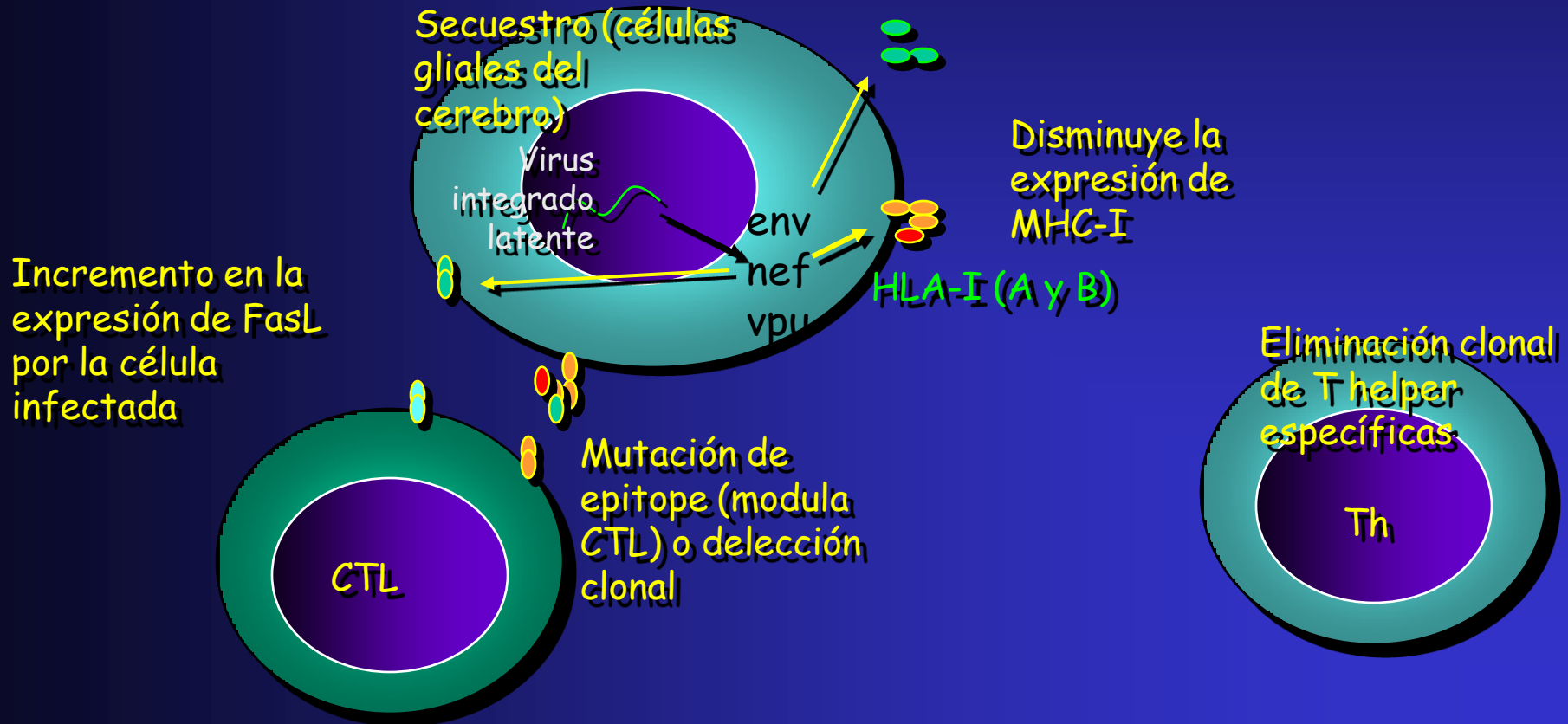
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Inmunidad adaptativa:
 - En los progresores lentos se mantiene una respuesta anti-HIV-1 CD4 específica
 - Persistencia de Gag-específica IFN γ e IL-2
 - Dependiente de respuesta citotóxica (CTL)
 - Caída de la viremia coincide con la aparición de la respuesta citotóxica y en la etapa de SIDA con la pérdida de CTL específicas para gag
 - » Relación inversa entre CTL-gag específica y carga viral

¿Cuales son las consecuencias de la infección crónica? y ¿Qué mecanismos de evasión de la respuesta inmune utiliza el virus para asegurar su persistencia?

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Resiste a las β -quemokinas usando el receptor CXCR4



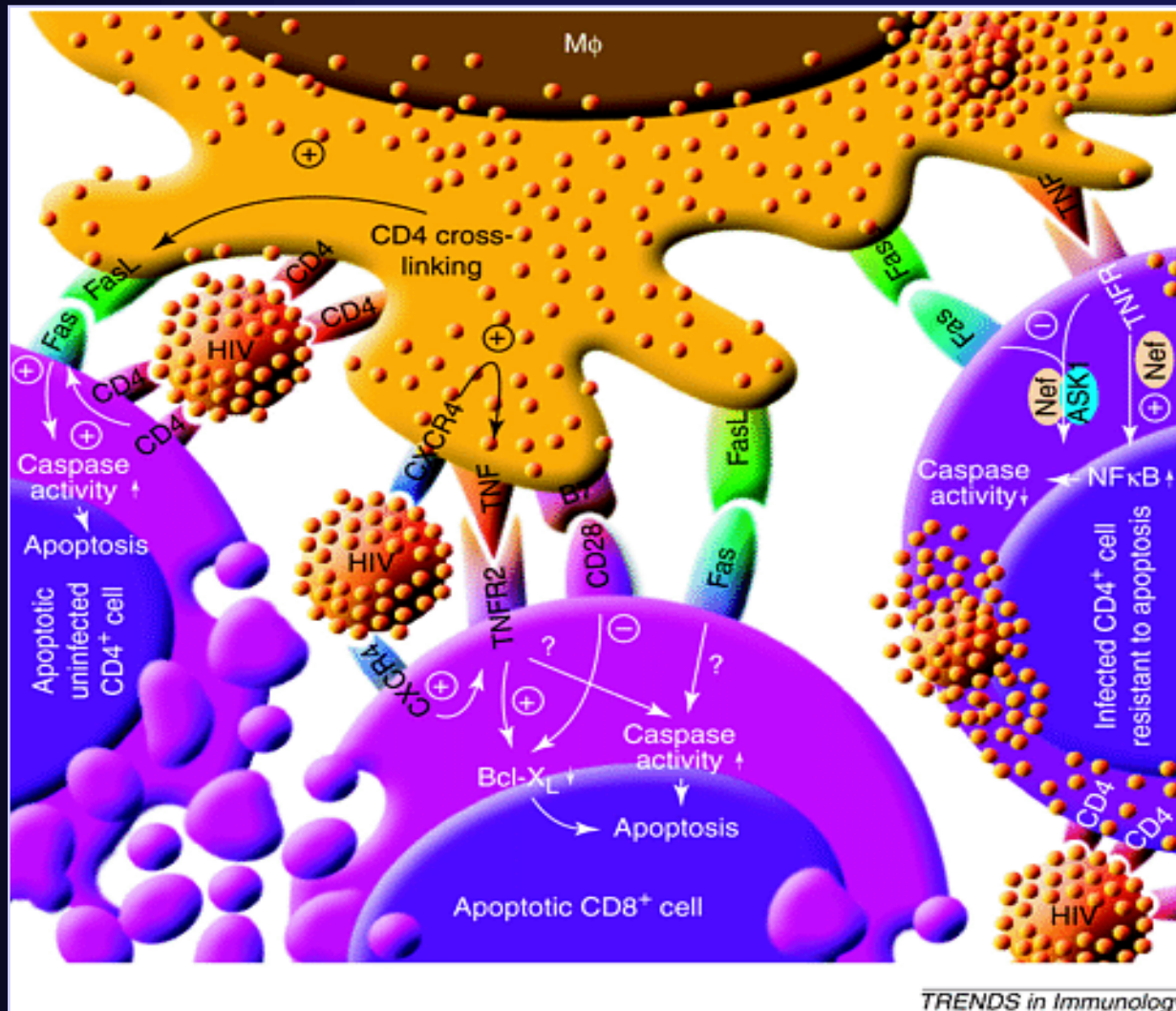
Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Nef (función efectora numerosa):
 - Disminuye la expresión de CD4 en la superficie celular:
 - Se une al tallo intracelular de CD4?, favorece su internalización y degradación
 - Disminuye la expresión de MHC-I en la superficie celular:
 - Inhibe la citotoxicidad

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Nef (función efectora numerosa):
 - Incrementa FasL (proteína que induce muerte celular programada)
 - Induce destrucción de CTL específicas contra el virus

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: APOPTOSIS

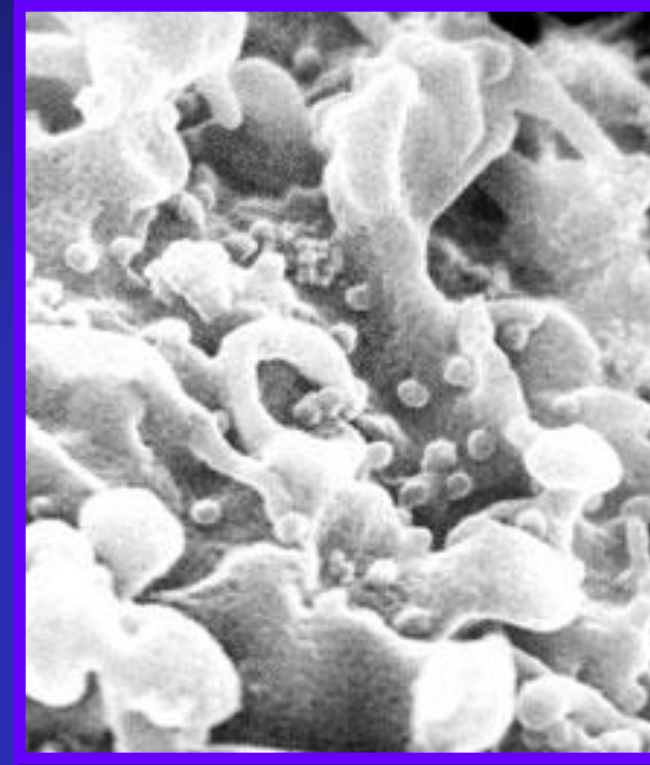


Mecanismo de protección de los Reservorios y Eliminación de Efectores:
Aumento en los niveles de Fas/FasL y susceptibilidad a morir por esta vía

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

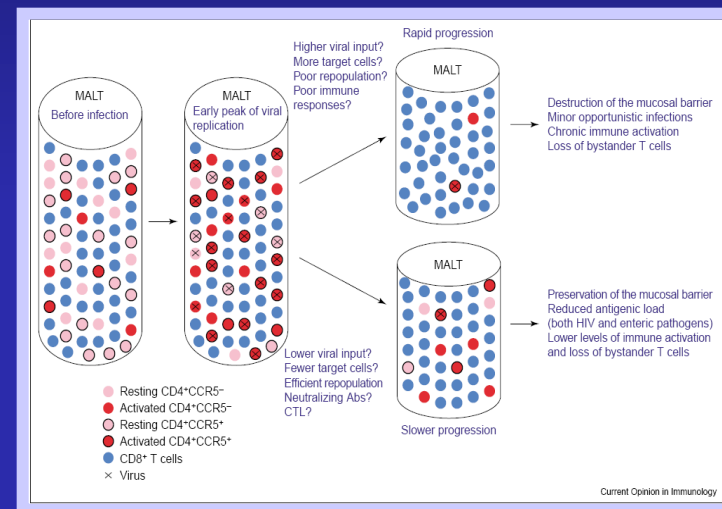
Muerte de células infectadas y no infectadas

- Destrucción directa de células infectadas
- Eliminación de células no infectadas por proteínas virales
- IFN- α incrementa expresión de TRAIL en T-CD4 no infectadas
- Destrucción de células efectoras reclutadas a los tejidos linfoides



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Destrucción masiva de células T de memoria
 - Susceptibilidad a otros agentes infecciosos (CMV, Herpes, TBC)
- T-CD8: tráfico defectuoso por disminución de CCR7
 - Fallas en la capacidad de lisis (mecanismos de evasión)
 - Incremento de IL-10 y TGF- β



Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Resultado de la interacción entre el virus y el sistema inmune
 - Caída progresiva de los linfocitos T CD4+
 - Pérdida progresiva de la respuesta TH1
 - Asociado a incremento de la replicación viral
 - Aumento del número de reservorio