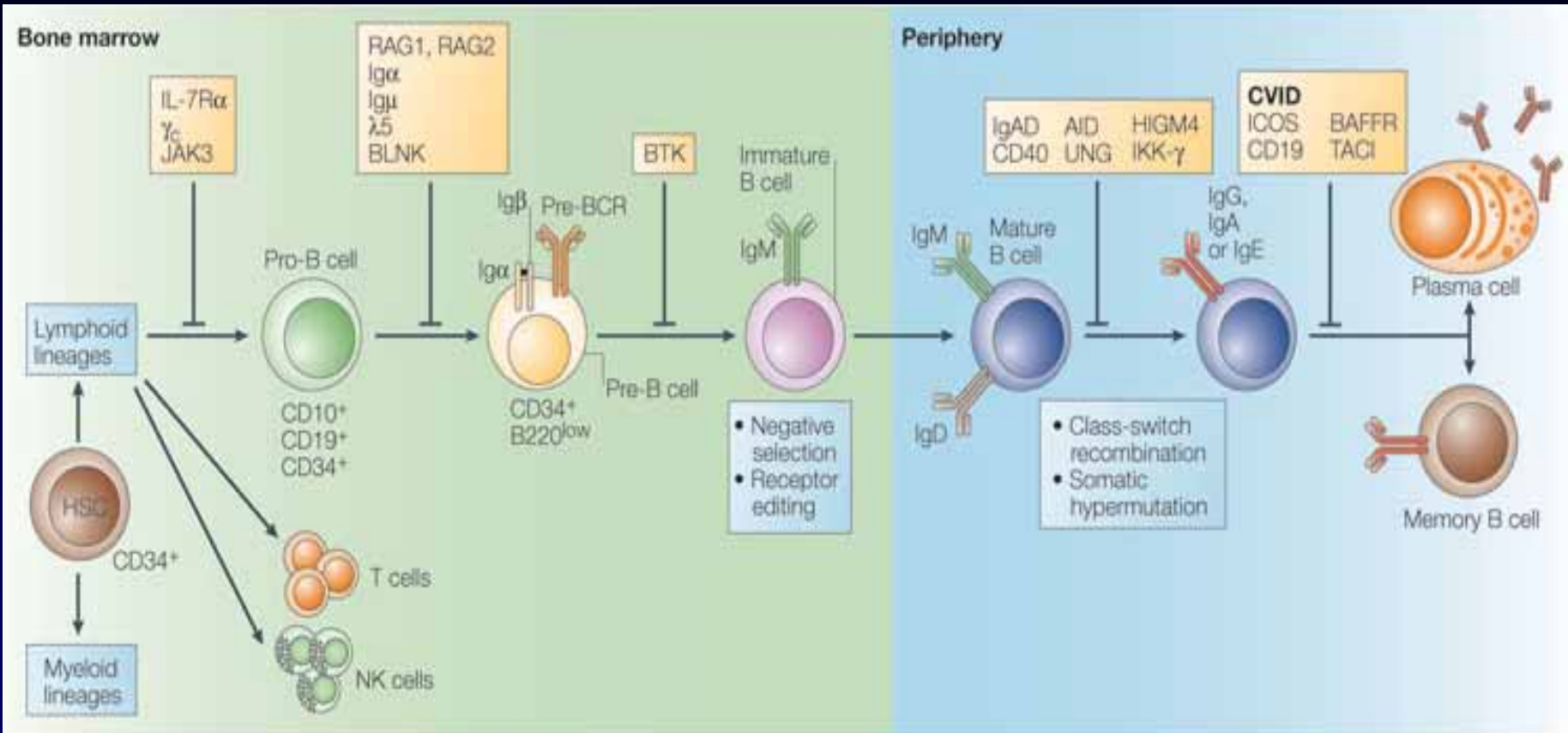


# Inmunodeficiencias primarias



Lisbeth Berrueta Carrillo

IDI C-ULA 2008

# Inmunodeficiencias

- 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
    - Mas de 200 enfermedades por inmunodeficiencias primarias
- Secundarias:
  - La causa mas común de inmunodeficiencia:
    - Malnutrición, post-transfusión, infecciones crónicas
    - Secundaria a infecciones virales: HIV, sarampión,
    - Iatrogénica: tratamiento anti- cáncer, 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

# Immunodeficiencias primarias:

## EVALUACIÓN CLÍNICA

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

# Inmunodeficiencias primarias: EVALUACIÓN CLÍNICA

¿Cuales son los gérmenes mas frecuentes?

- 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: Frecuencia

- Humorales 50%
- Celulares 10%
- Combinadas 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



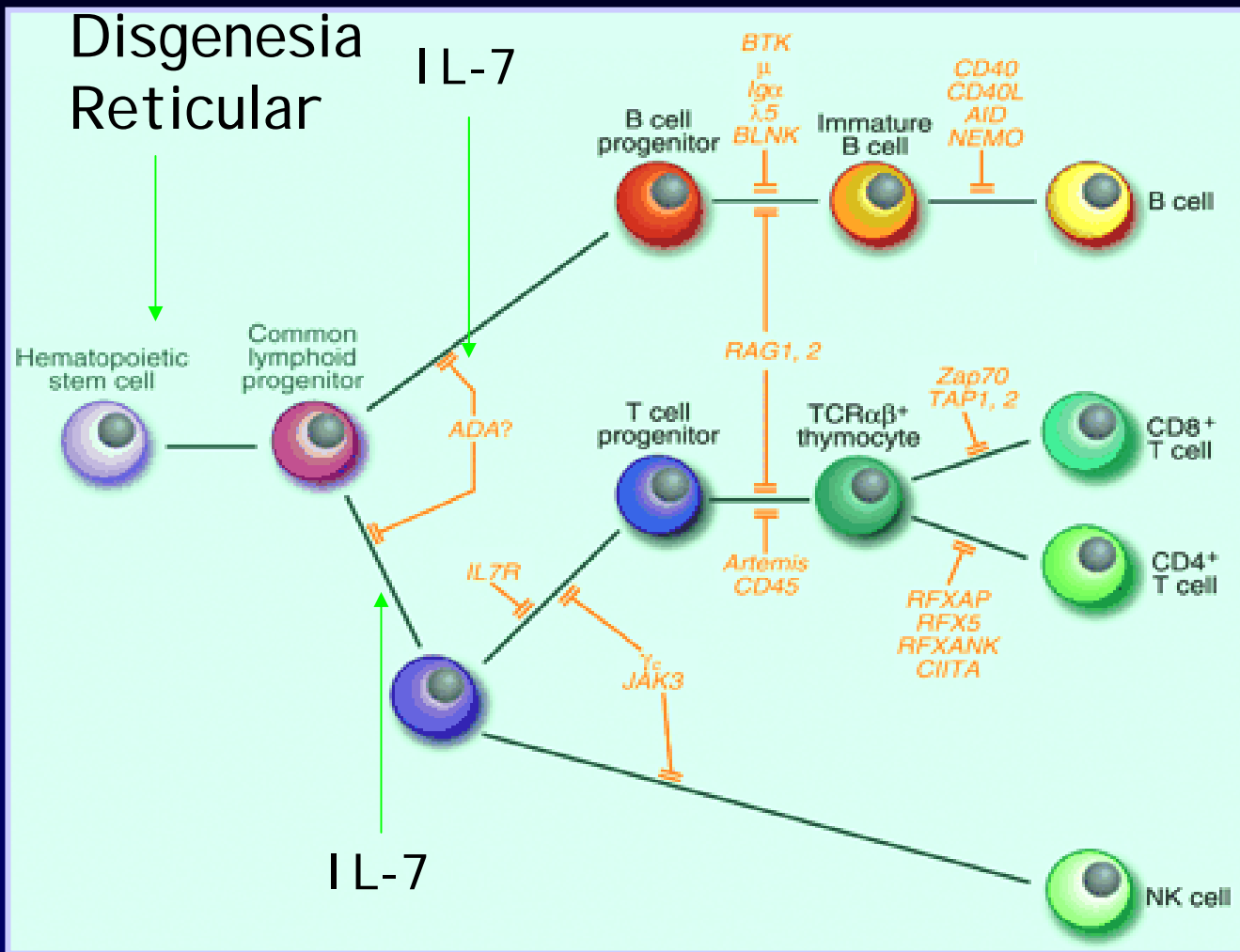
# Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos

- **SCID (inmunodeficiencia combinada severa)**
  - SCID por mutación en cadena  $\gamma$ 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

# Immunodeficiencias primarias:

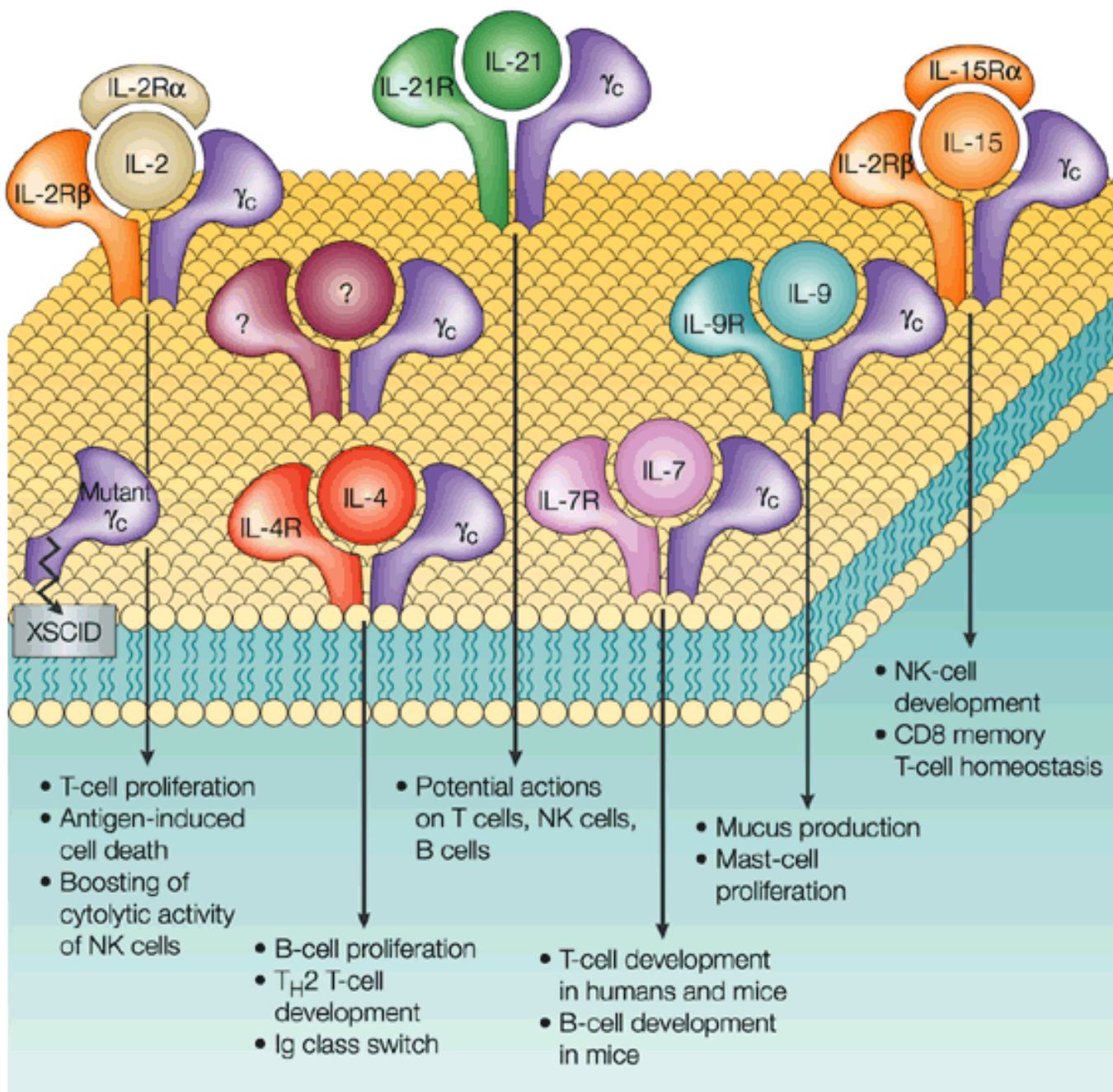
## Immunodeficiencia combinada severa (SCID)

(SCID)



Abbas A et al Immunol Cell Mol 2005, Marodi L and Notarangelo L. Nature Review Immunology, (7), 2007

Candotti F et al JCI 2002; 109:1261



Ligada al cromosoma X:  
Mutación de la cadena gamma común

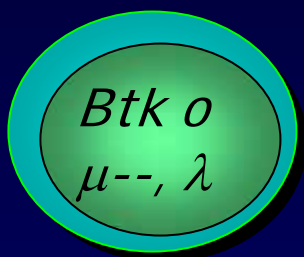
50% de SCID  
Recesivas  
Afecta T y NK,

# SCID secundaria a deficiencia de Adenosindeaminasa (ADA)

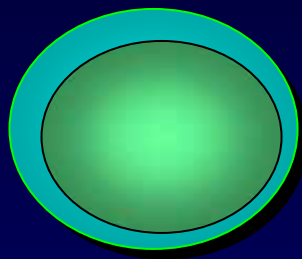
- Autosómica recesiva (25% del resto de SCID)
- Acumulación de deoxiadenosina (inhibición de la síntesis del ADN)
- Afecta el desarrollo de T y B, alrededor de un año de edad
- Linfocitos T no proliferan en respuesta al antígeno
  - Deficiencia de purin nucleosido fosforilasa (PNP)

# Defectos en la Maduración de linfocitos B

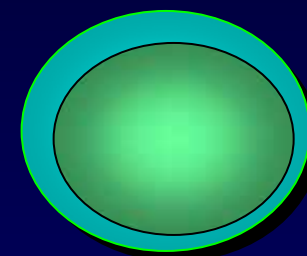
Médula ósea



Ganglio linfático



Activación



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

📖 Algunos pacientes desarrollan enfermedades autoinmunes

Defecto en la maduración de B mas allá del estadio pre-B  
Btk traduce señales del receptor pre-B

# Defectos en la maduración de linfocitos T

- Síndrome de DiGeorge: Desarrollo defectuoso del timo, paratiroides y otras estructuras (3ra y 4ta bolsa branquial)
  - Hipoplasia del timo, maduración deficiente de T, alteración en homeostasis del Ca (tetania), desarrollo anormal de grandes vasos
  - Deleción en cromosoma 22q11.2

# Clasificación de las inmunodeficiencias

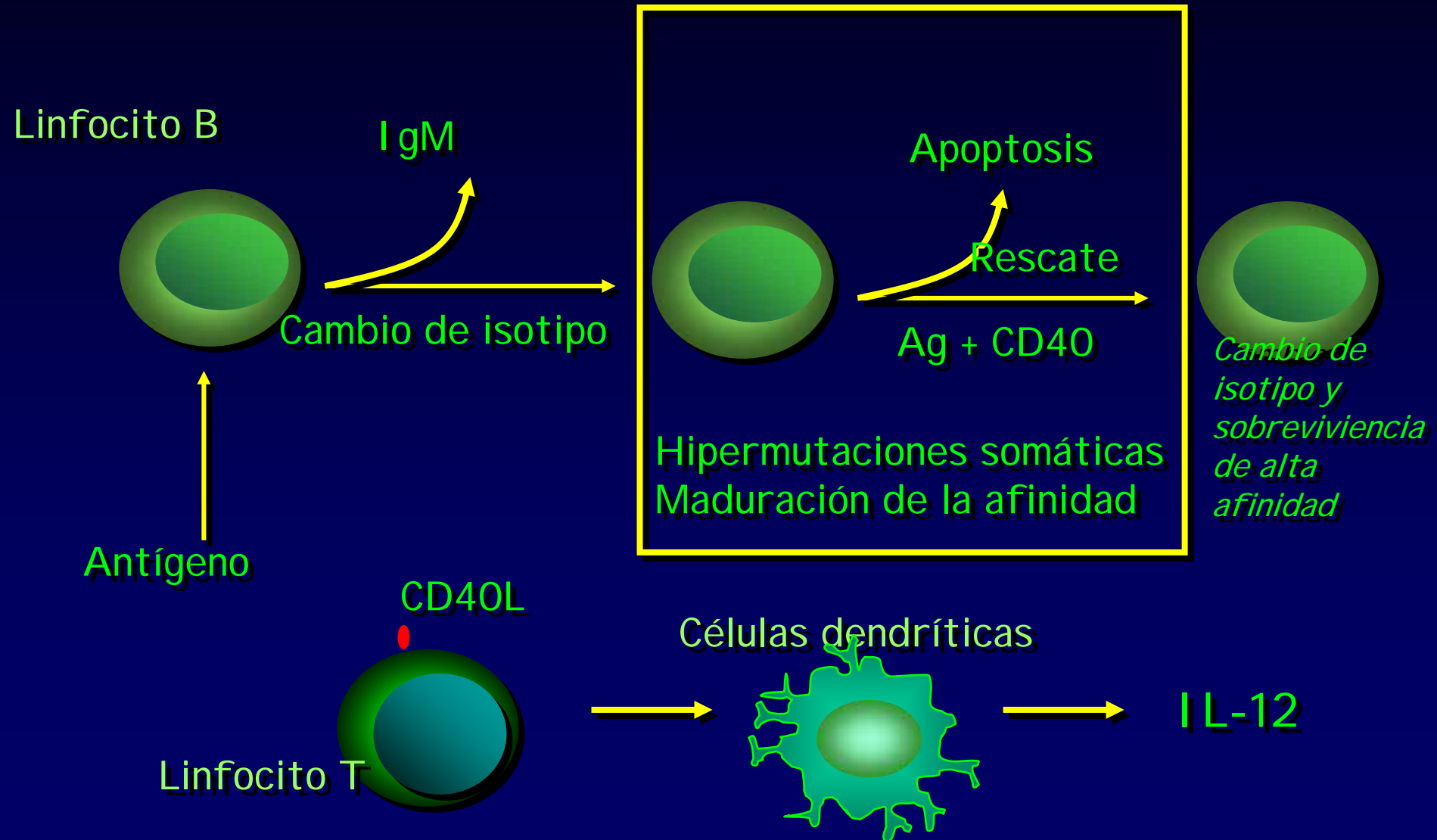
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

# Inmunodeficiencias por defectos en activación y función linfocitaria

- Deficiencia selectiva de isotipos de Igs: la más común es la de IgA (1:700)
- Esporádica, autosómica recesiva o dominante
- Pacientes pueden ser normales aunque frecuentemente presentan infecciones respiratorias y diarreas
- Bloqueo en la diferenciación de B en células plasmáticas productoras de IgA (probable problema en Th)



# Respuesta inmune: CD40/CD40L



# Defecto en Activación de B dependiente de T Síndrome de Hiper-IgM

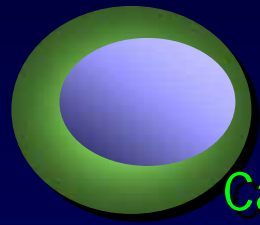
Ligado a X

Mutaciones en CD40L

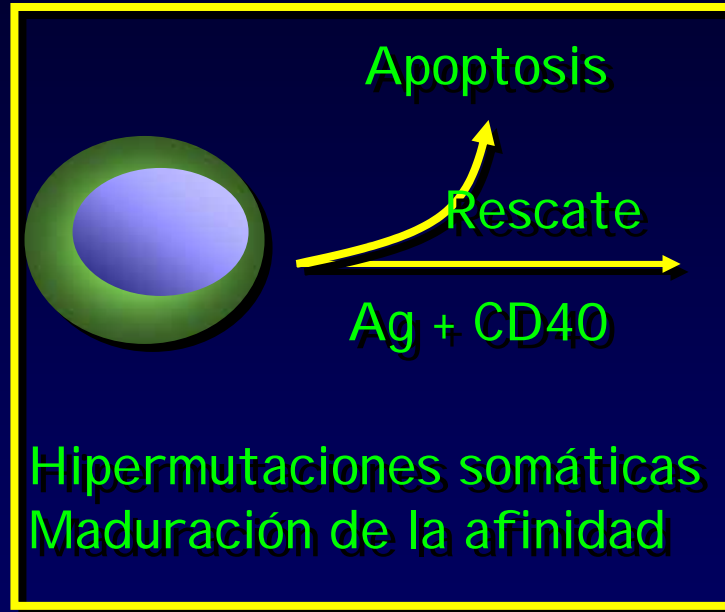
Muestran defectos en inmunidad celular (suscep. a *Pneumocystis carinii*)

Linfocito B

IgM



Cambio de isotipo



*Cambio de isotipo y supervivencia de alta afinidad*

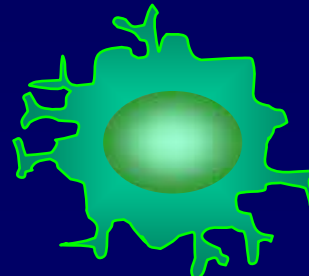
Antígeno

CD40L



Linfocito T

Células dendríticas



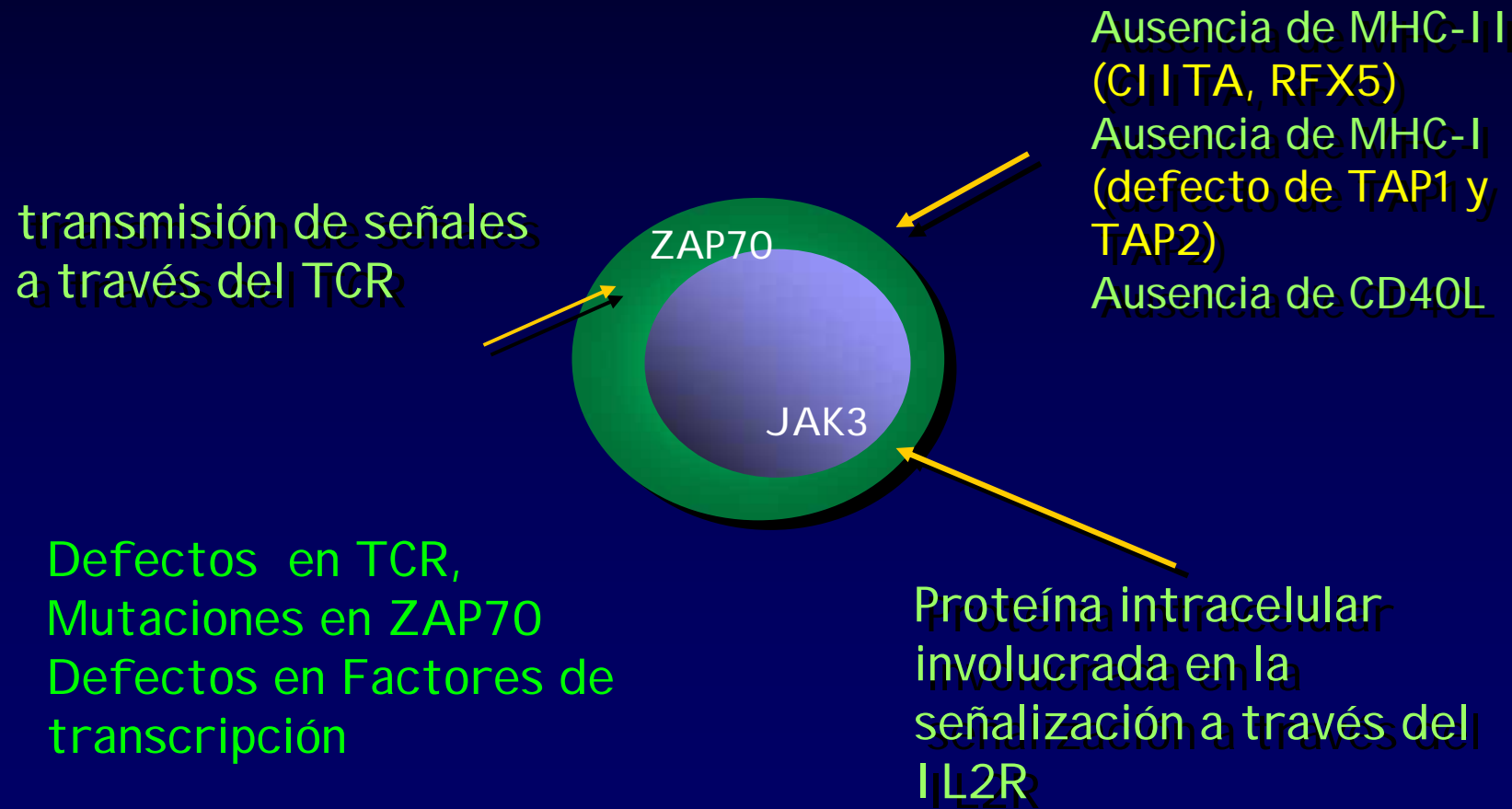
IL-12

# Defecto en diferenciación de B

- Inmunodeficiencia común variable:
  - Producción defectuosa de anticuerpos (por lo menos dos Ig: IgG e IgA o IgM)
  - Disfunción de células B y/o T de memoria
  - Se asocia con enfermedad inflamatoria crónica (enfermedad pulmonar crónica, granulomas, enfermedad inflamatoria intestinal)
  - Esporádica y familiar. Mutaciones en CD40L, ICOS

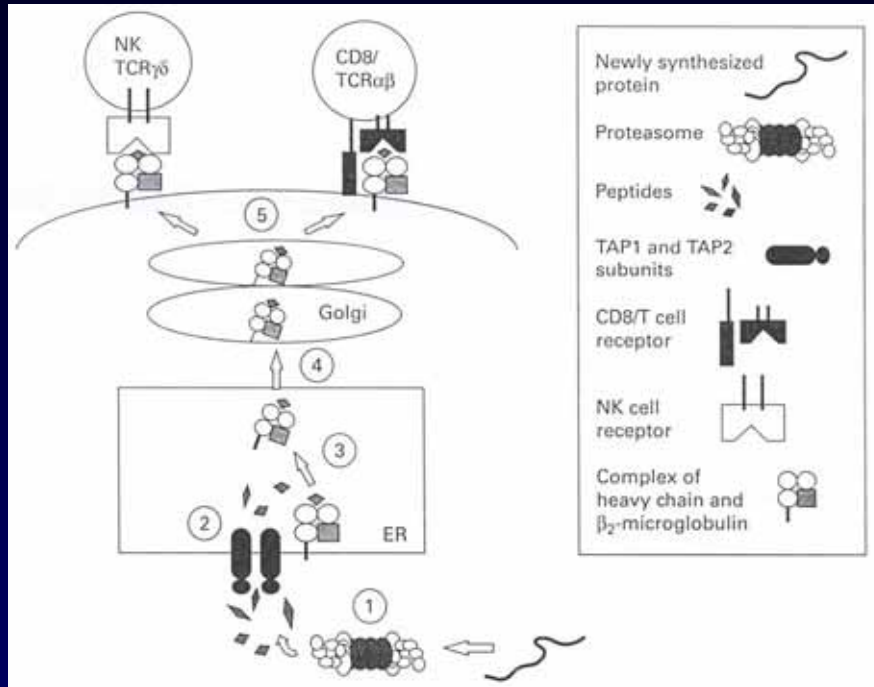


# Defectos en activación y función de T: CELULARES Y/O COMBINADAS



# Defecto en expresión de MHC

- Síndrome del linfocito desnudo (Clase II):  
Mutaciones en RFX5, CIITA
- Clase I
  - Deficiencia de TAP
  - Deficiencia selectiva de CD8
  - Ulceras necróticas



# 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 timodependientes, progresa a disminución de linfocitos e inmunodeficiencia
- **Ataxia telangiectasia (autosómico recesivo)**
  - Ataxia, malformaciones vasculares, trastornos neurológicos, tumores, inmunodeficiencia (combinada)

# 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



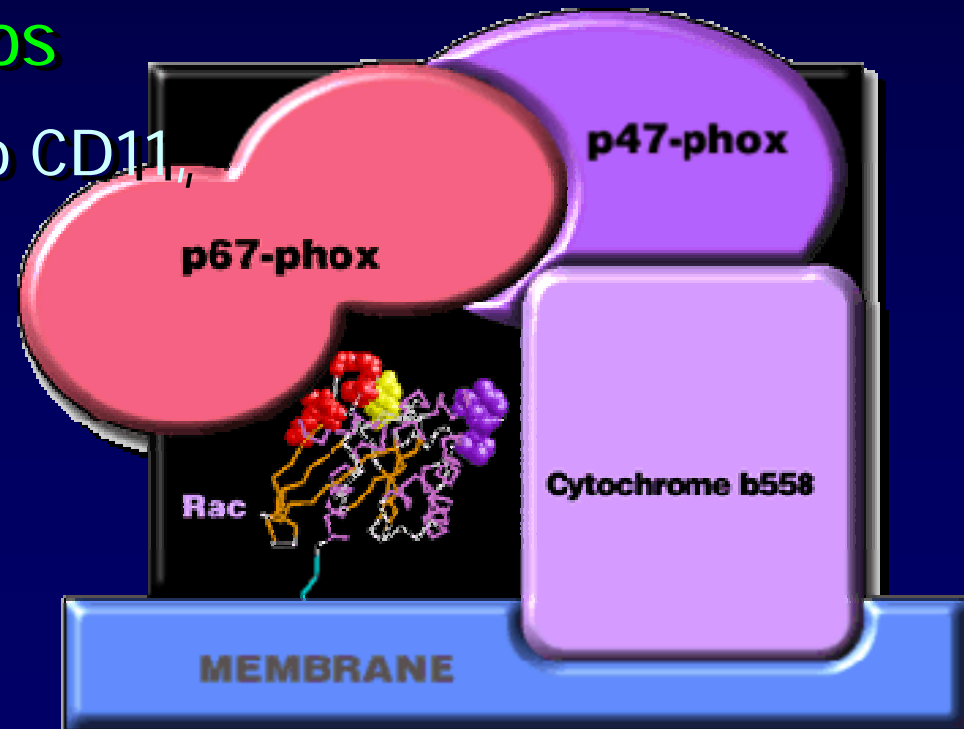
# Defectos en células fagocíticas y de los componentes del complemento

## Neutropenia congénita severa y neutropenia cíclica

Susceptibilidad a infecciones bacterianas severas y micóticas.  
Detención en maduración mieloide (promielocito-mielocito)

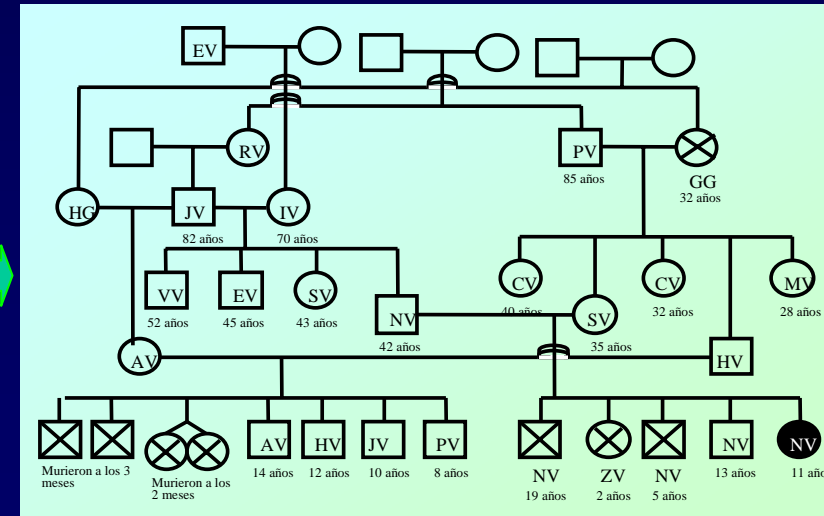
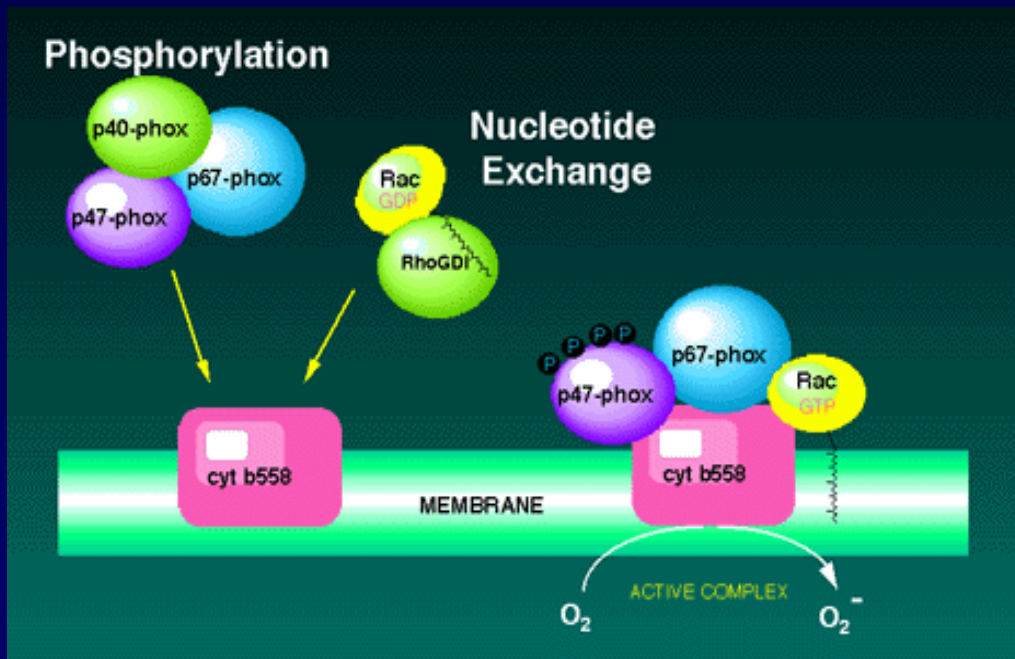
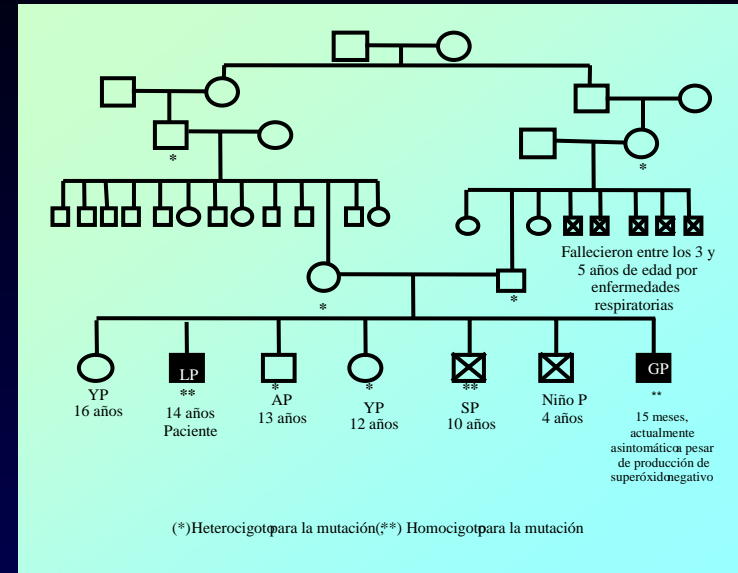


- Enfermedad granulomatosa crónica
  - Ligada al cromosoma X
  - Autosómica recesiva o dominante
- Adhesión de leucocitos
  - Defecto de CD18b y/o CD11a, CD11b, CD11c

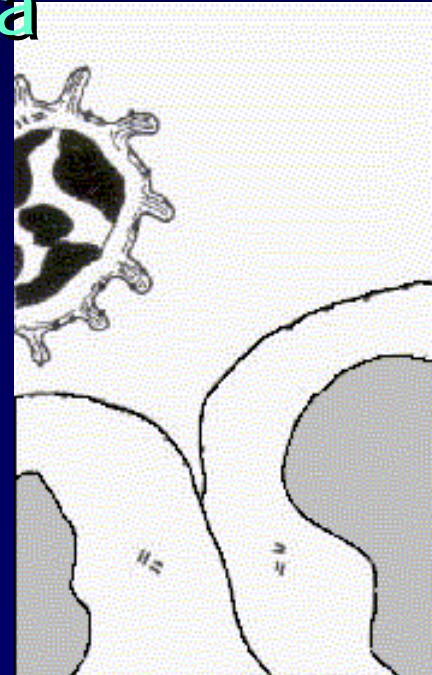


# Enfermedad granulomatosa crónica

- Ligada al cromosoma X
- Autosómica recesiva o dominante



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



# Síndrome de Chediak-Higashi

- Autosómico recesivo, muy raro, solo un "cluster" de pacientes descritos en los Andes venezolanos, asociado a tasas elevadas de consanguinidad
- Infecciones bacterianas recurrentes, albinismo, trastornos neurológicos
- Gránulos gigantes en citoplasma de linfocitos neutrofilos, plaquetas
- Fusión incrementada de gránulos citoplasmáticos
- Defectos en transporte afectando lisosomas

# 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*

# 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 primarios en inmunorregulación: afectan inmunidad innata y adaptativa

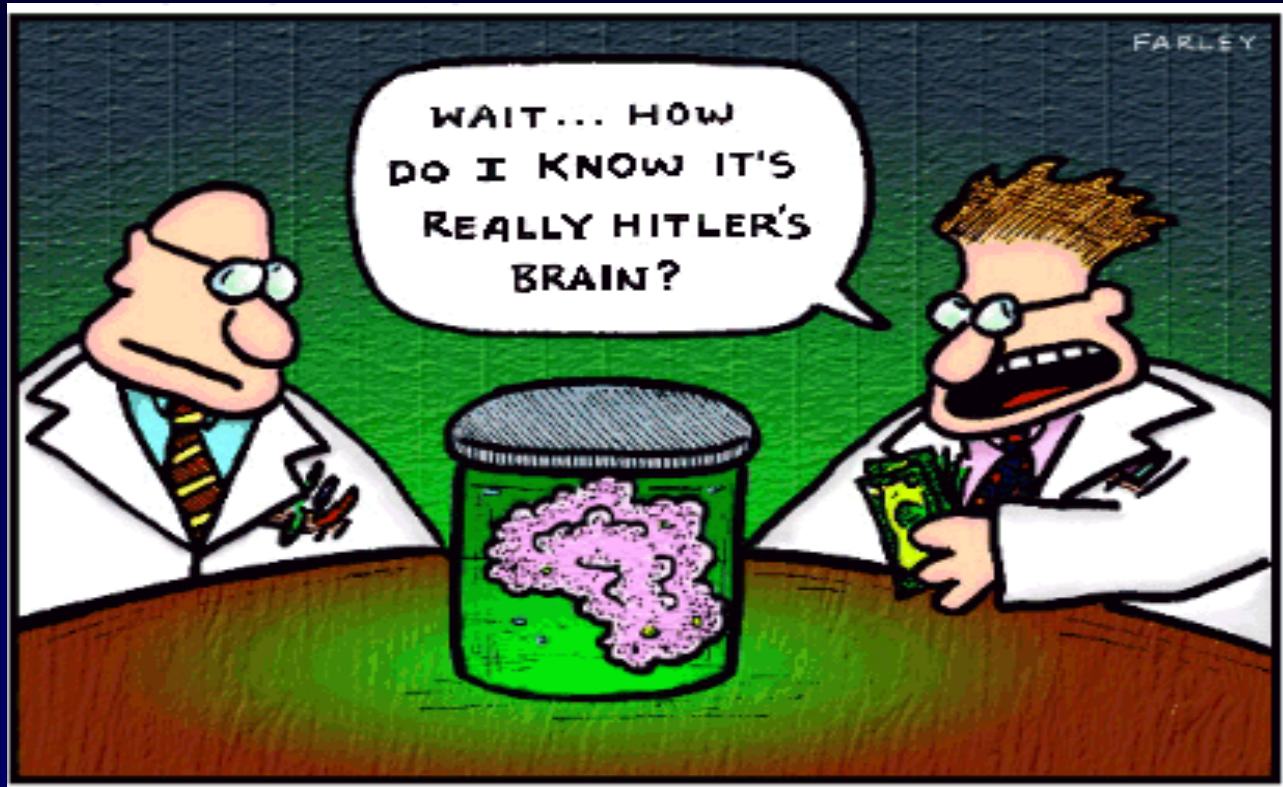
- **Síndromes linfoproliferativos ligados a X**
  - Suscept. a infección por EBV, defectos en citotoxicidad en T y NK, depleción de NKT, alteración en cambio de isotipo de IgG.
  - Deficiencia de XIAP (incremento en apoptosis)
- **Síndrome autoinmune linfoproliferativo**
  - Linfadenopatía y hepatoesplenomegalia (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)



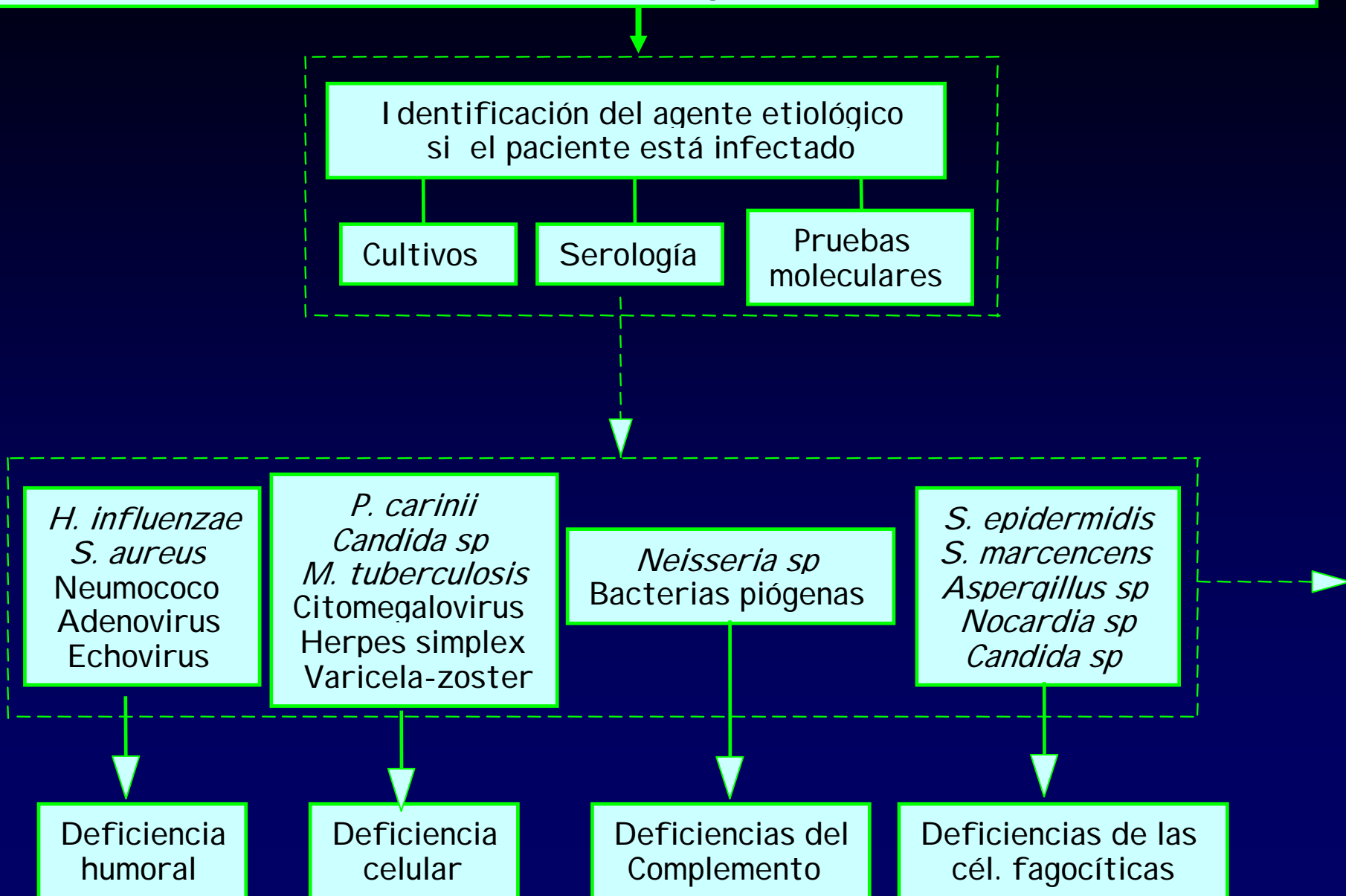
## Defectos primarios en inmunorregulación: afectan inmunidad innata y adaptativa

- **Síndrome parecido a IPEX autosómico recesivo**
  - Deficiencia de CD25: infiltración linfocítica masiva en pulmones, hígado, bazo, nódulos linfáticos, médula ósea. Respuesta de T pobre (CD3, PHA, IL-2)
  - Fenotípicamente similar al IPEX (poliendocrinopatía y enteropatía) que es causado por mutaciones en FOXP3. No hay producción de IL10 (CD4)
- **Enfermedad veno-oclusiva hepática con inmunodeficiencia**
  - Causado por oclusión hepática y fibrosis posterior a transplante hematopoyético con daño tóxico al endotelio y a los sinusoides hepáticos. Asociado con linfopenia e hipogamaglobulinemia y reducido número de T y B

# Evaluación sistemática de las inmunodeficiencias primarias



# Evaluación de la historia clínica sugestiva de inmunodeficiencia



# Evaluación de un paciente con Inmunodeficiencia

