

# Inmunodeficiencias primarias



Prof. Siham Salmen Halabi  
Instituto De Inmunología Clínica  
Facultad De Medicina  
Universidad De Los Andes, Idic-ula  
Curso 2017

# Inmunodeficiencias primarias:

## CONTENIDO



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

# Inmunodeficiencias

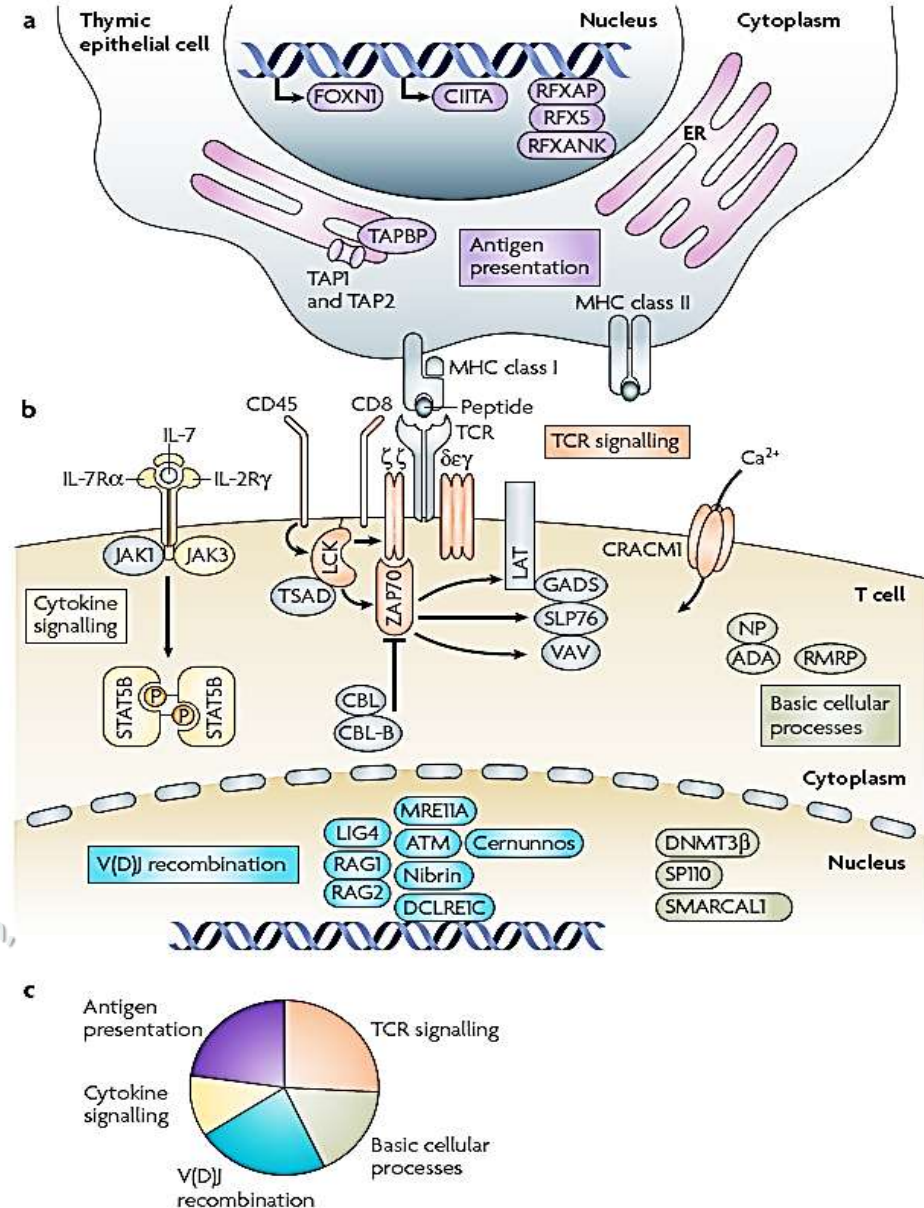
## ¿Como se clasifican?

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





# Inmunodeficiencias: Consecuencias generales

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



# Inmunodeficiencias: Consecuencias generales

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

1. 4 new ear infections within 1 year;
2. 2 serious sinus infections within 1 year;
3. 2 months of oral antibiotic treatment with little effect;
4. 2 episodes of pneumonia within 1 year;
5. failure of an infant to gain weight or grow normally;
6. recurrent, deep skin or organ abscesses;
7. persistent thrush in mouth or fungal infection on skin;
8. need for intravenous antibiotics to clear infections;
9. 2 deep-seated infections, including septicemia;
10. a family history of PID.

*PEDIATRICS* Volume 127, Number 5, May 2011



# Inmunodeficiencias: Consecuencias generales

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

**Tabla 3.** Señales en las historias de niños con posibles inmunodeficiencias.

<b>Historia Personal</b>
Infecciones; severas, recurrentes, en múltiples sitios, de duración prolongada, con respuesta pobre al tratamiento, con complicaciones mayores, abscesos.
Agentes Infecciosos; oportunistas
Inmunizaciones; con complicaciones o infecciones diseminadas (ejemplo, BCG-itis)
Dermatitis/Eczema; severa, resistente o dependiente de corticoides
Asma bronquial
Enfermedad pulmonar crónica
Manifestaciones autoinmunes; Citopenias, vasculitis.
Dimorfismo, microcefalia
Retardo en el desarrollo
Diarrea crónica
Retardo en la separación del cordón umbilical (>2 semanas)
<b>Historia Familiar</b>
Muerte inexplicable en la infancia
Inmunodeficiencia posible o conocida
Consanguinidad parental
Infecciones en el ambiente del hogar (HIV)
Enfermedades autoinmunes, Lupus Eritematoso Sistémico
Linfoma

# Inmunodeficiencias primarias: EVALUACIÓN CLÍNICA



## ¿Cuales son los gérmenes mas frecuentes?

Organism	Antibody deficiency	Cellular deficiency	Combined deficiency	Phagocyte defect	Complement deficiency
Viruses	Enteroviruses	All	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:

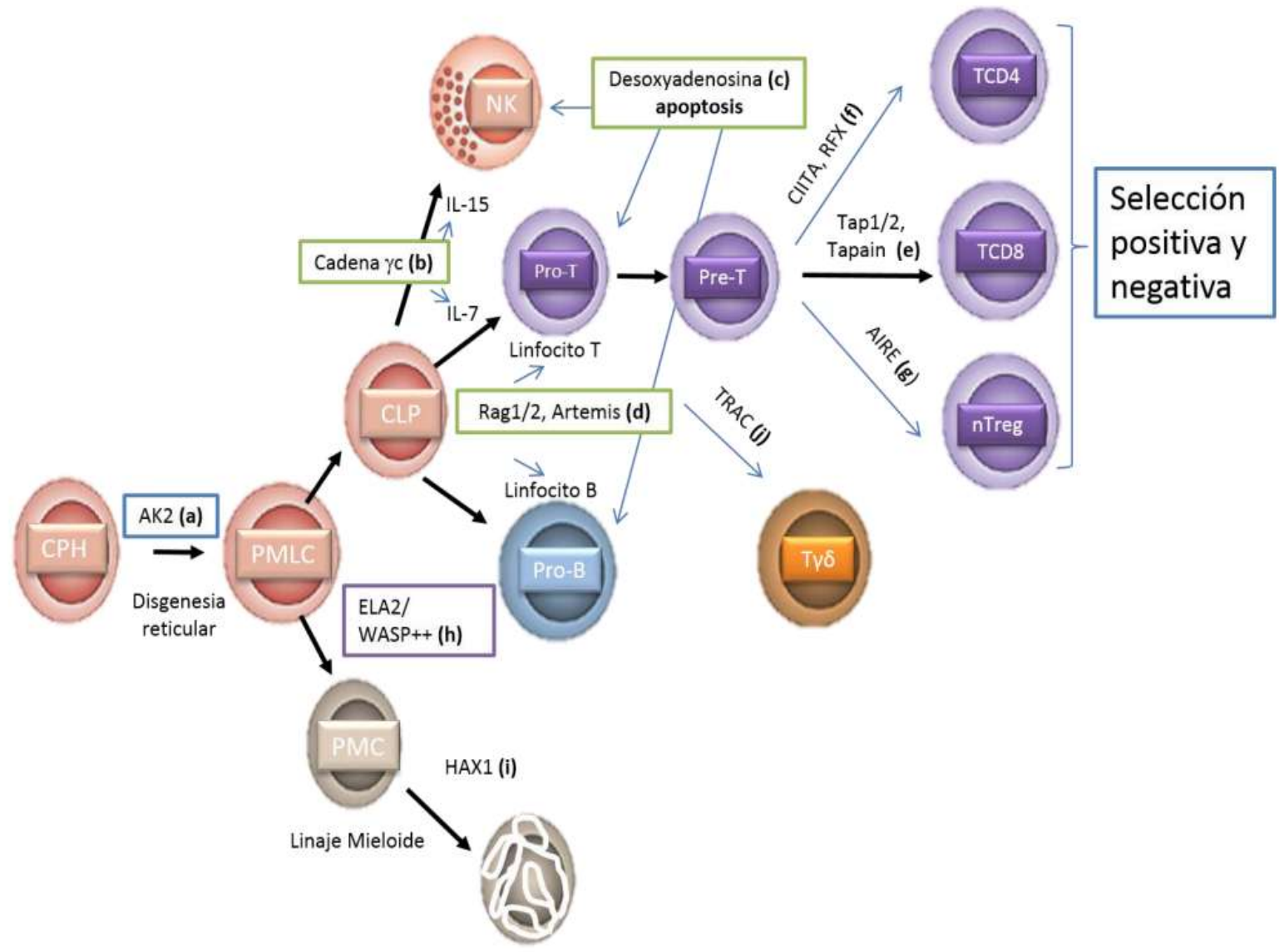


## CLASIFICACIÓN

- 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: según mecanismo inmunopatogenico

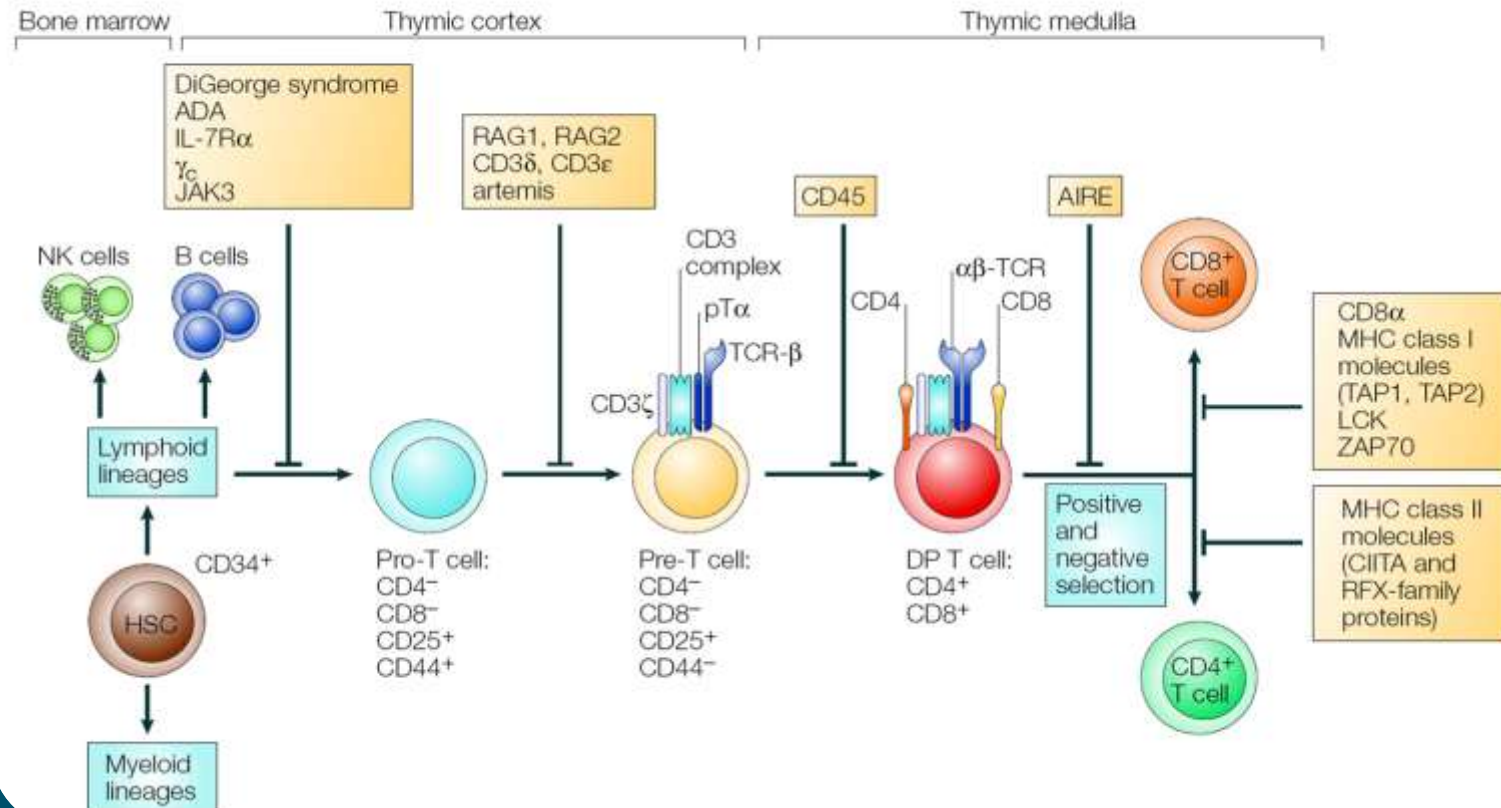
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación





# Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

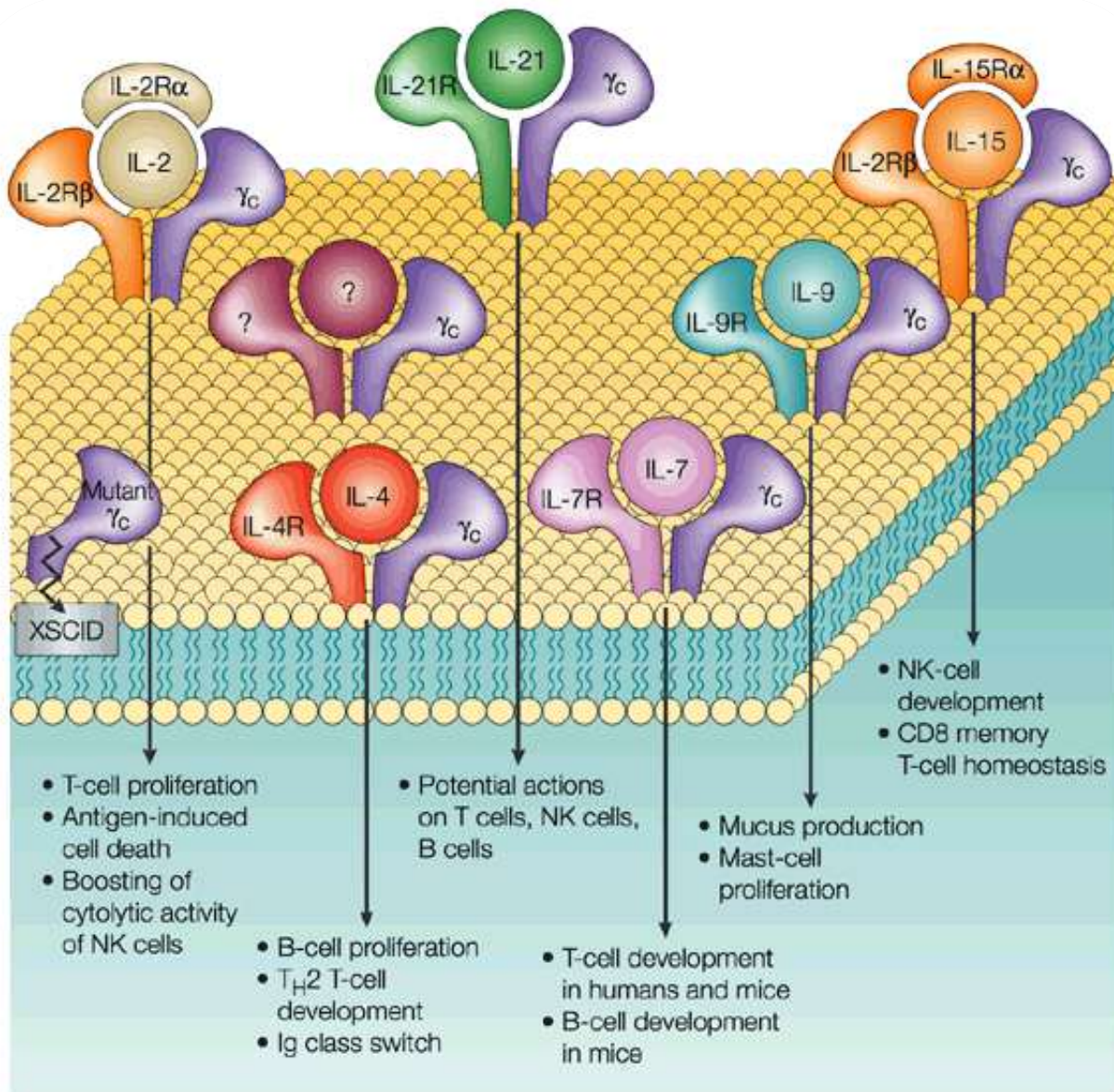
**a**



# Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos



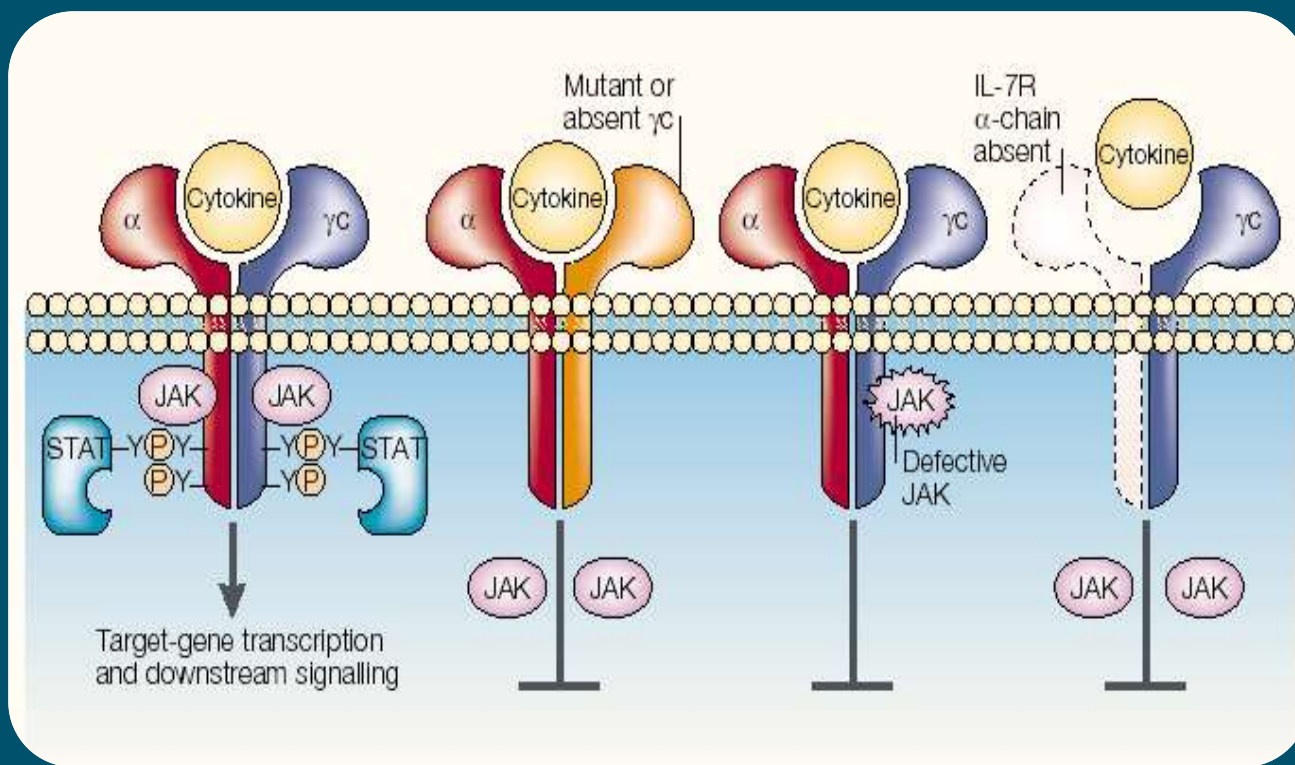
- SCID (inmunodeficiencia combinada severa)
  - SCID por mutación en cadena  $\gamma$ c
  - Por deficiencia de ADA
  - Mutaciones en RAG1 y 2 Artemis, CD45
  - Disgenesia Reticular (defecto a nivel de Stem cell)
- Defectos en la maduración de B
  - Agammaglobulinemia ligada al X
- Defectos en la maduración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



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



# Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)



La forma autosómica recesiva SCID: Deficiencia de ADA es la más 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

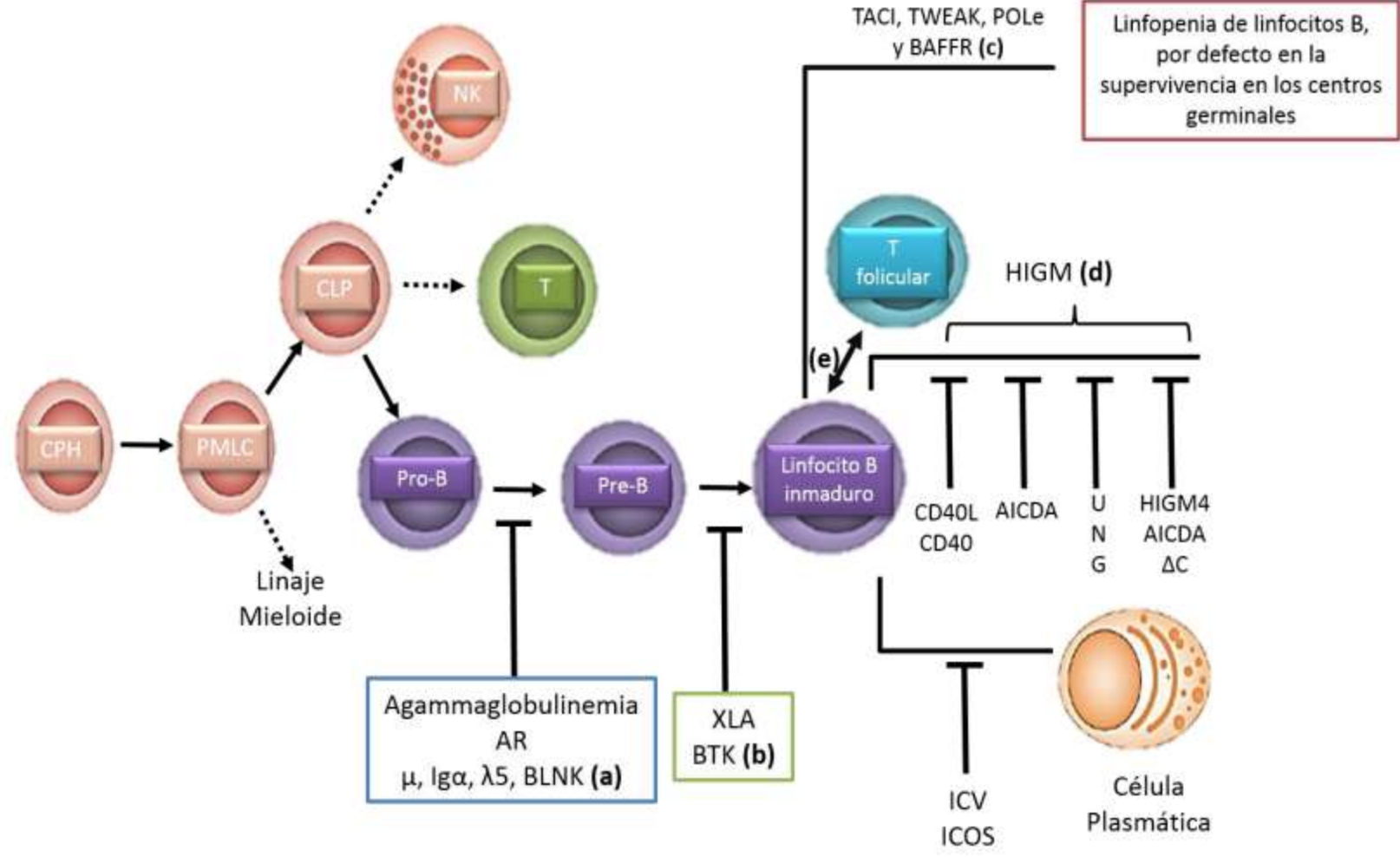
## Aetiologies of severe combined immunodeficiency

Type of SCID	Chromosomal location	Re
<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	



Órganos linfoides primarios

Órganos linfoides secundarios



# Inmunodeficiencia humoral: AUSENCIA DE LINFOCITOS B

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

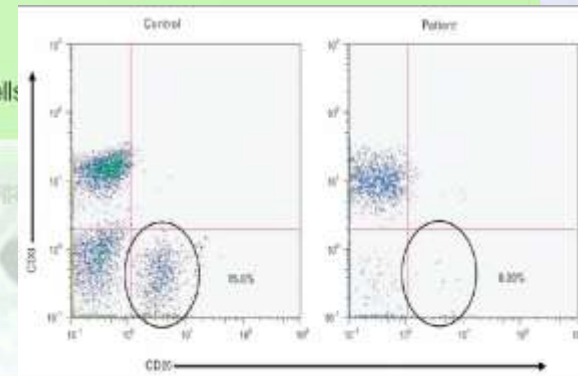
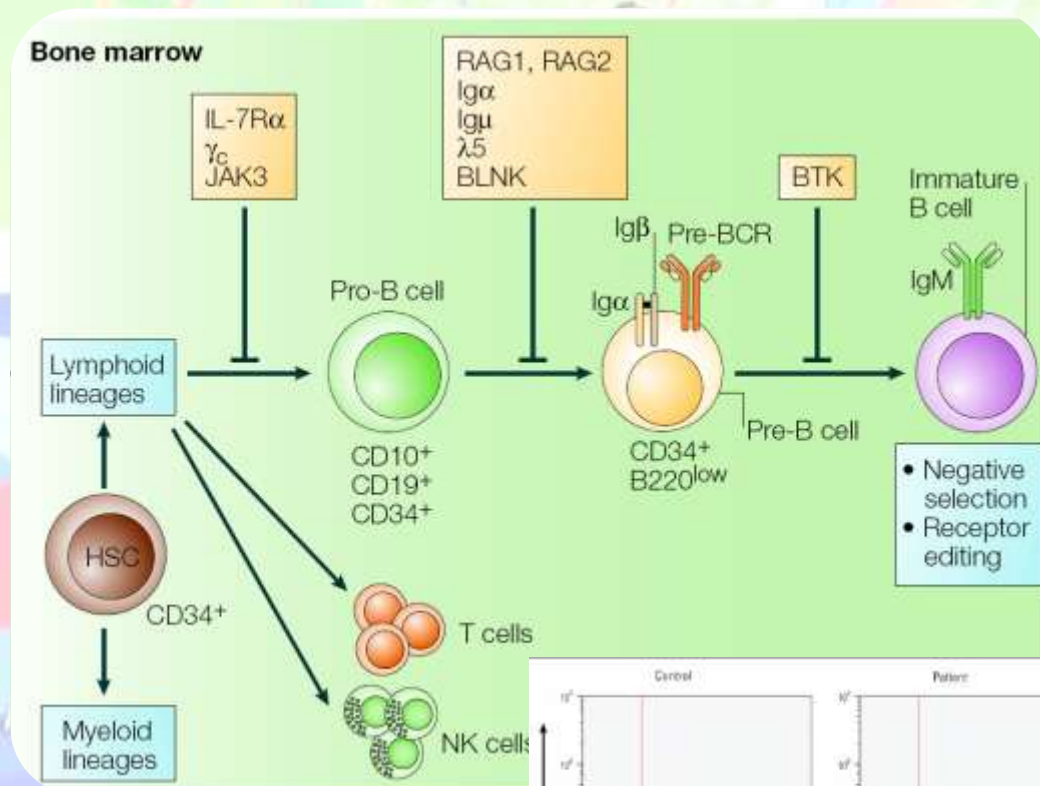
**Hipogammaglobulinemia infantil ligada al X (Bruton) (ausencia de linfocitos B y amígdalas)**

**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**





# Inmunodeficiencia humoral: AUSENCIA DE LINFOCITOS B

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

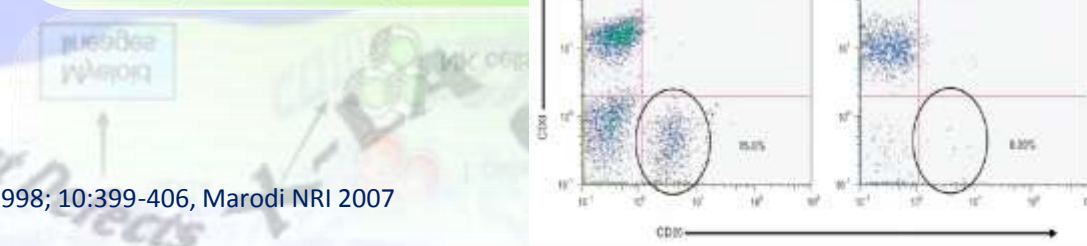
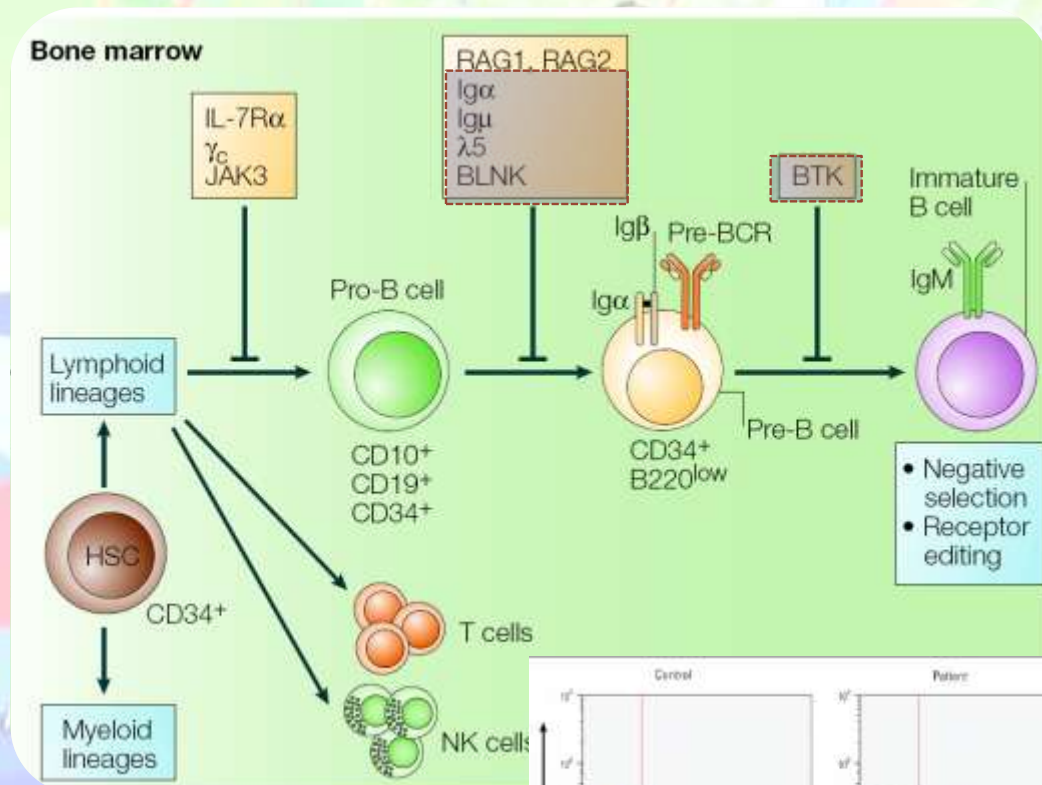
**Hipogammaglobulinemia infantil ligada al X (Bruton) (ausencia de linfocitos B y amígdalas)**

**Defecto molecular mediado por ausencia o mutación de BTK**

**Déficit de células B maduras y células plasmáticas**

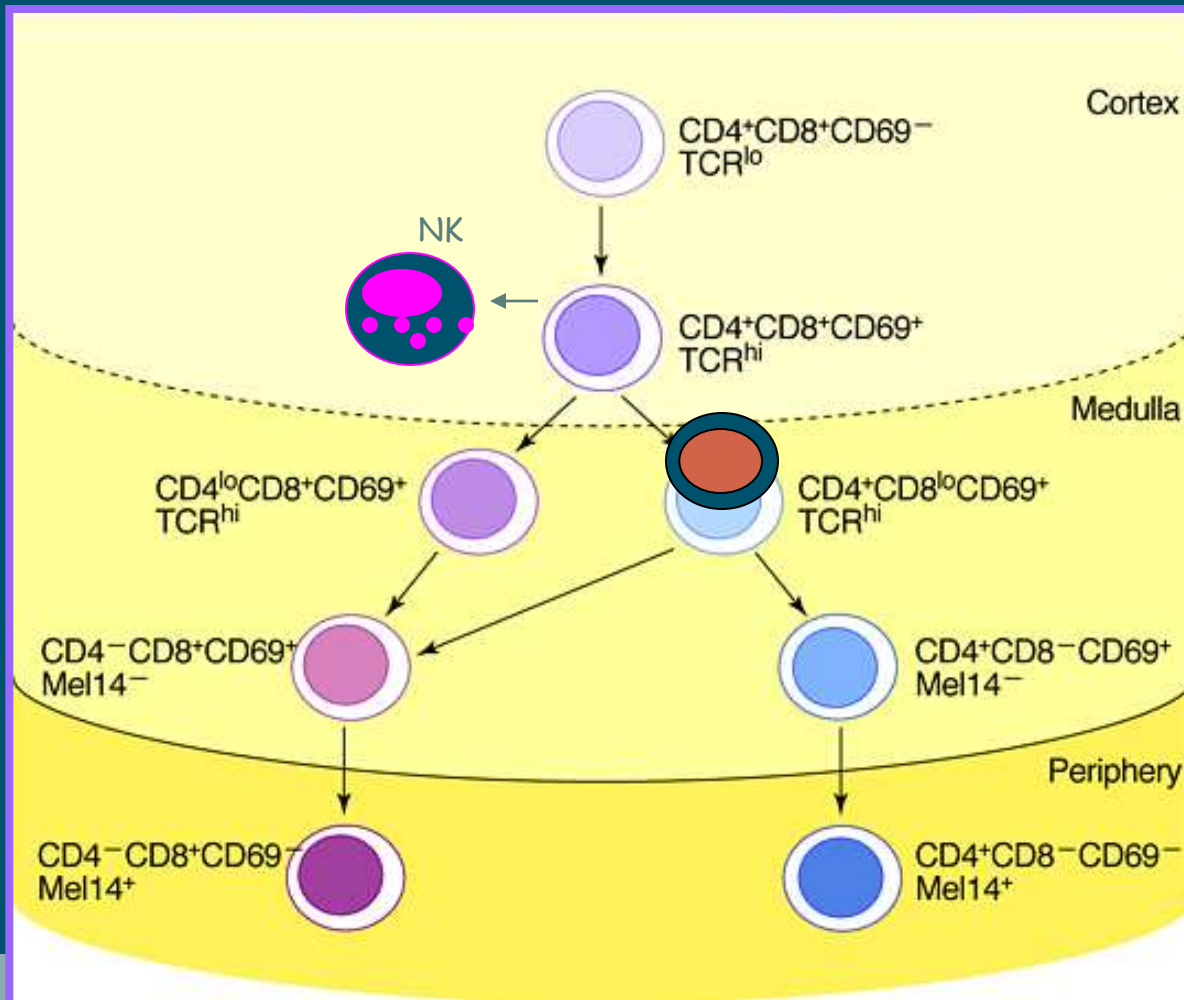
**Niveles bajos o ausentes de Igs**

**Déficit de centros germinales**





# Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO

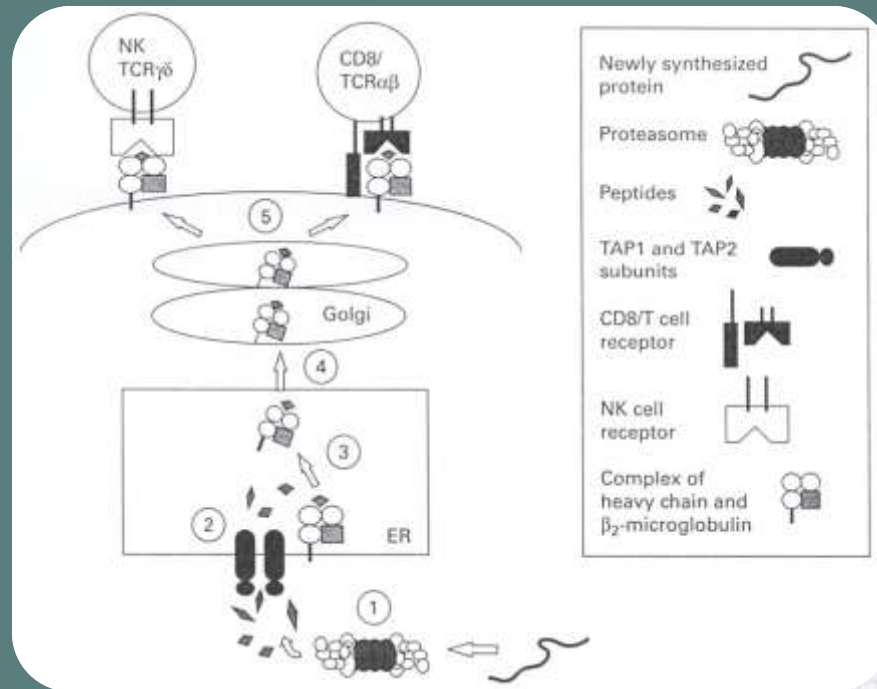


# Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

## ● Síndrome del linfocito desnudo

### ○ Tipo I

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

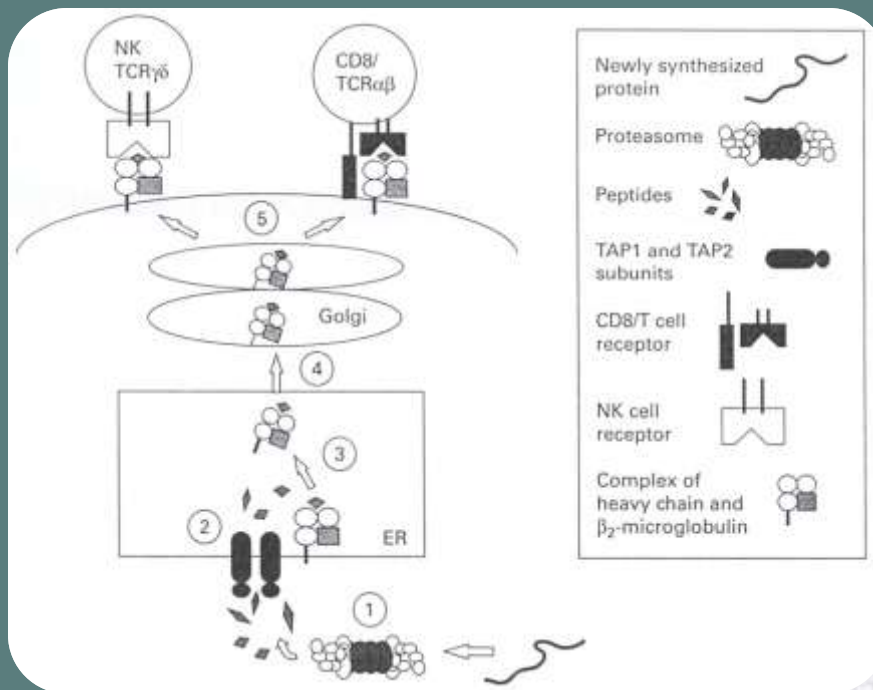


# Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

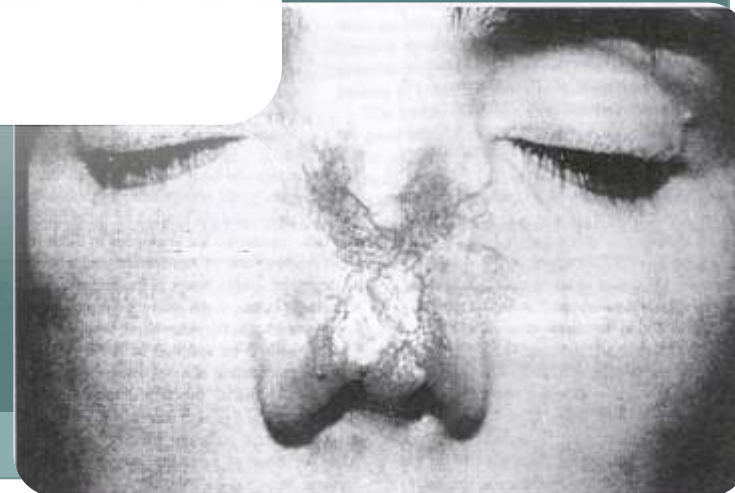
## ● Síndrome del linfocito desnudo

### ○ Tipo I

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

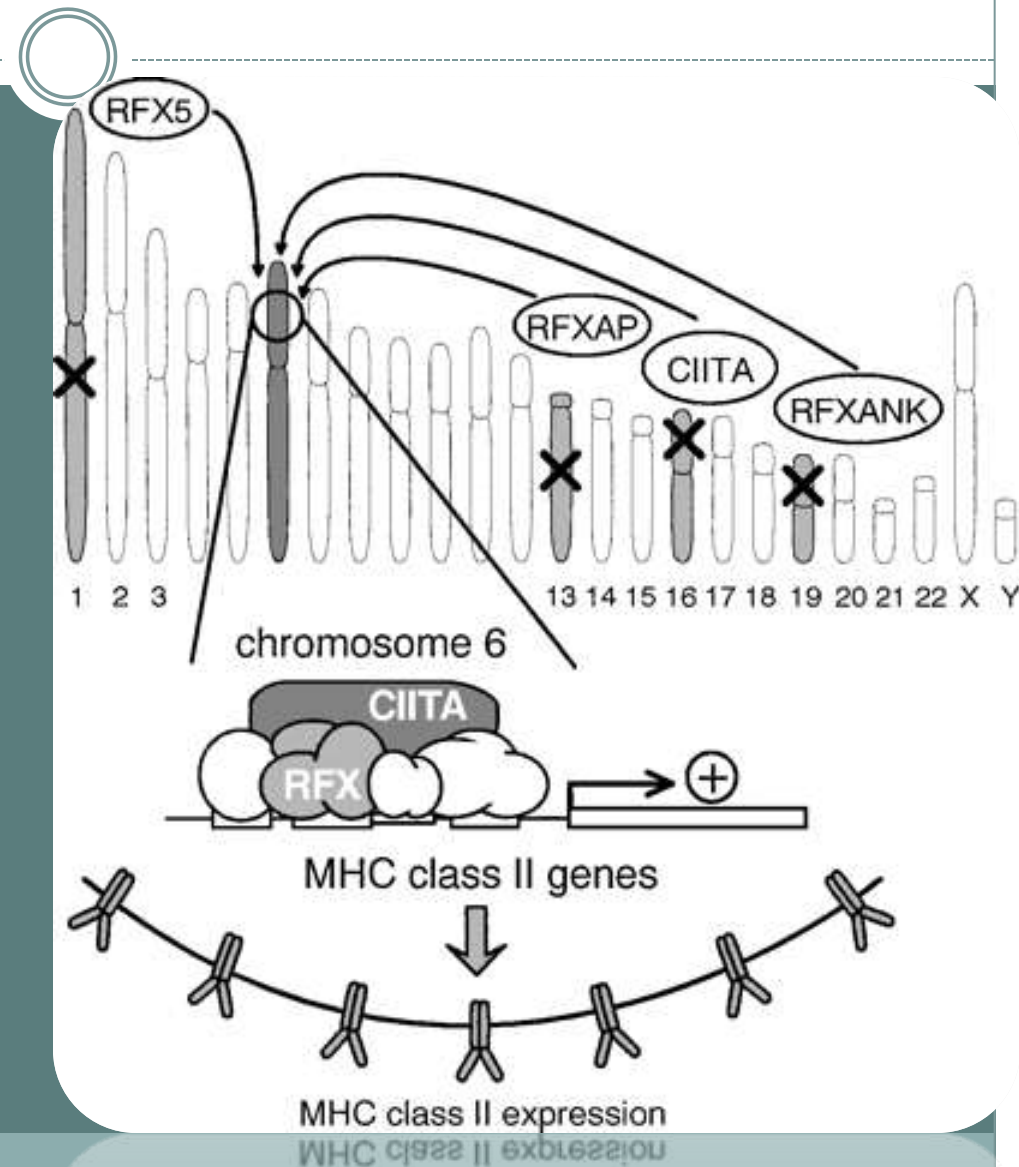


Hiperactivación de las células NK



# Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

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

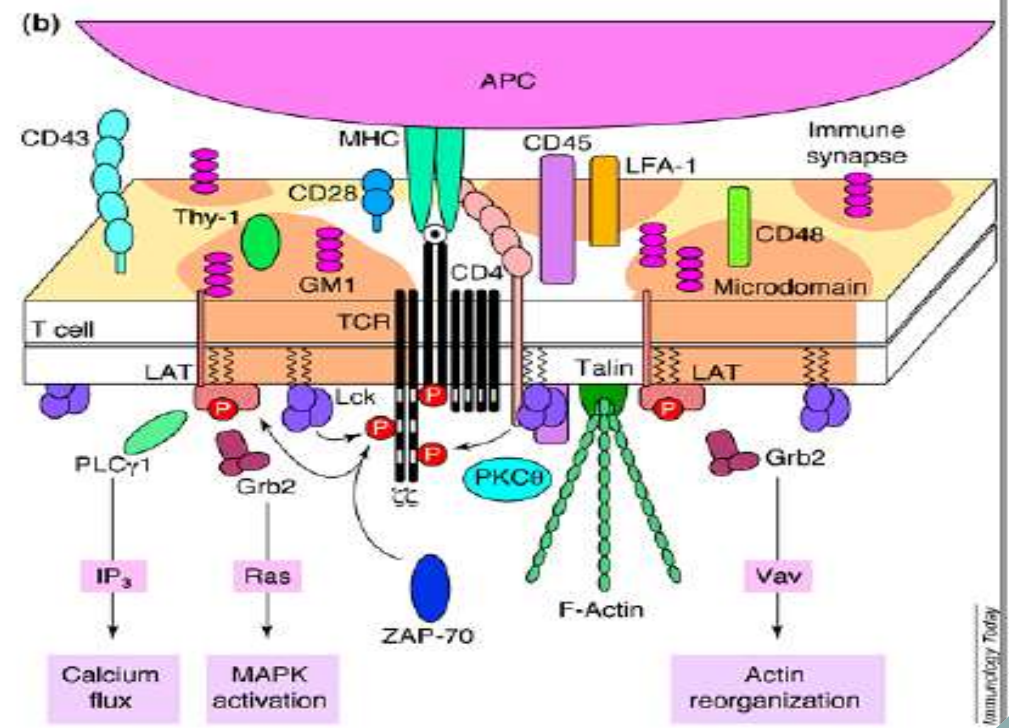
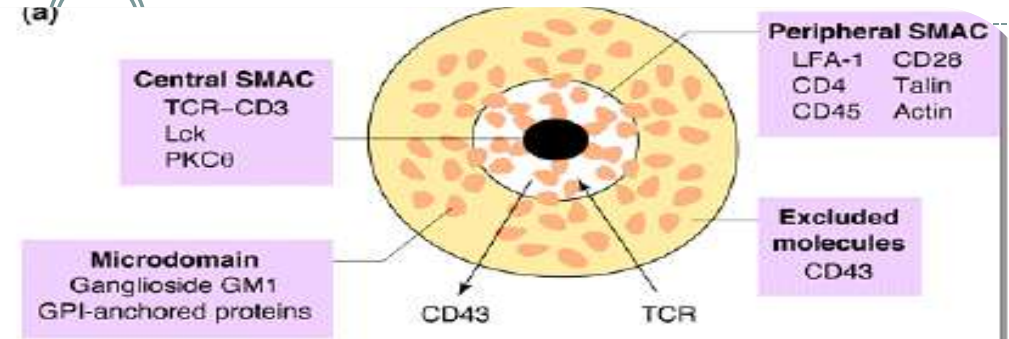
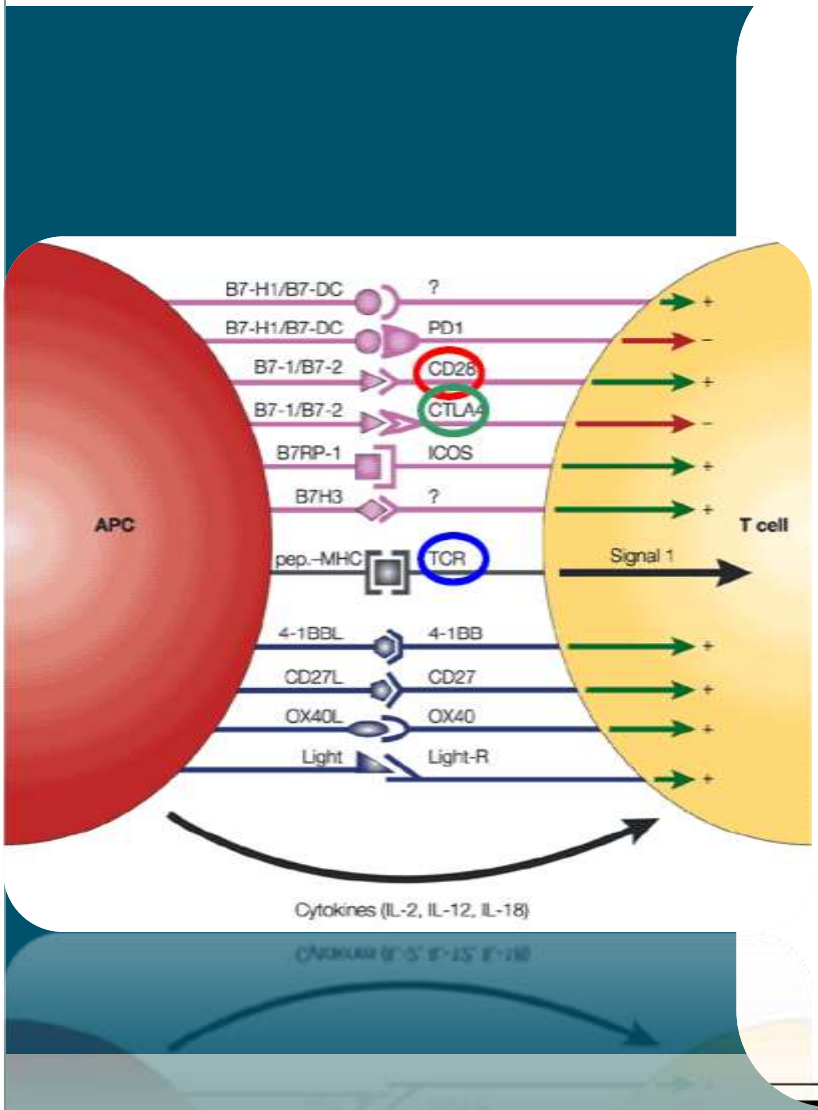




# Clasificación de las inmunodeficiencias: según mecanismo inmunopatogenico

- 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: ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T

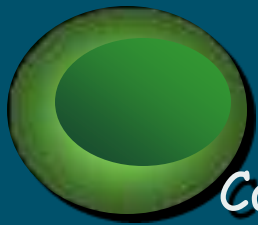


# Respuesta inmune: CD40/CD40L

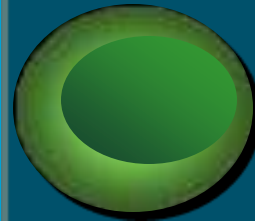


Linfocito B

IgM



Cambio de isotipo



Apoptosis

Rescate

Ag + CD40



*Cambio de isotipo y supervivencia de alta afinidad*

Hipermutaciones somáticas  
Maduración de la afinidad

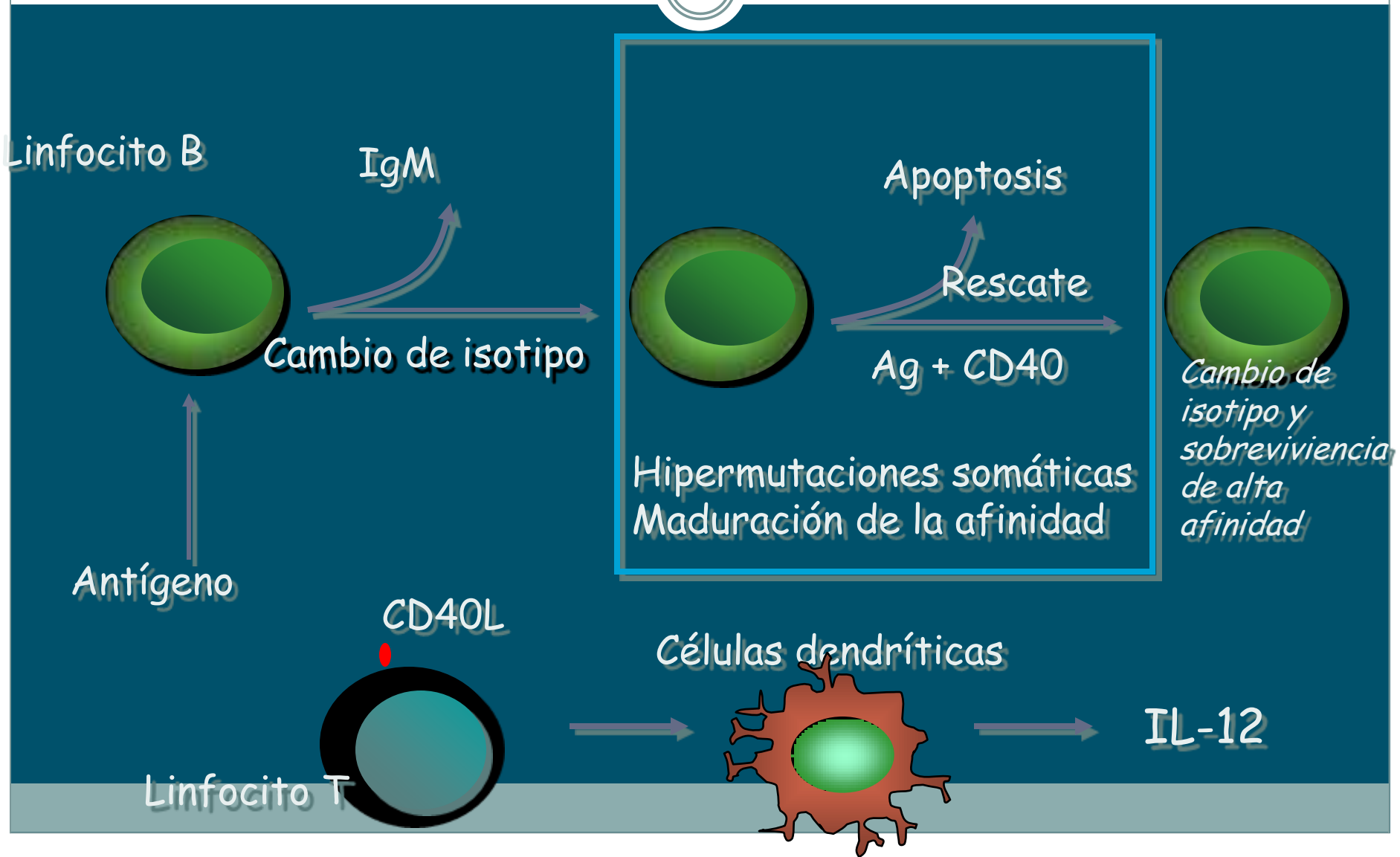
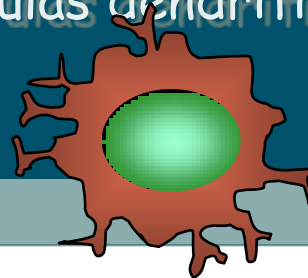
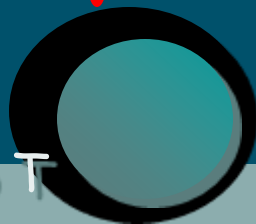
Antígeno

CD40L

Células dendríticas

IL-12

Linfocito T



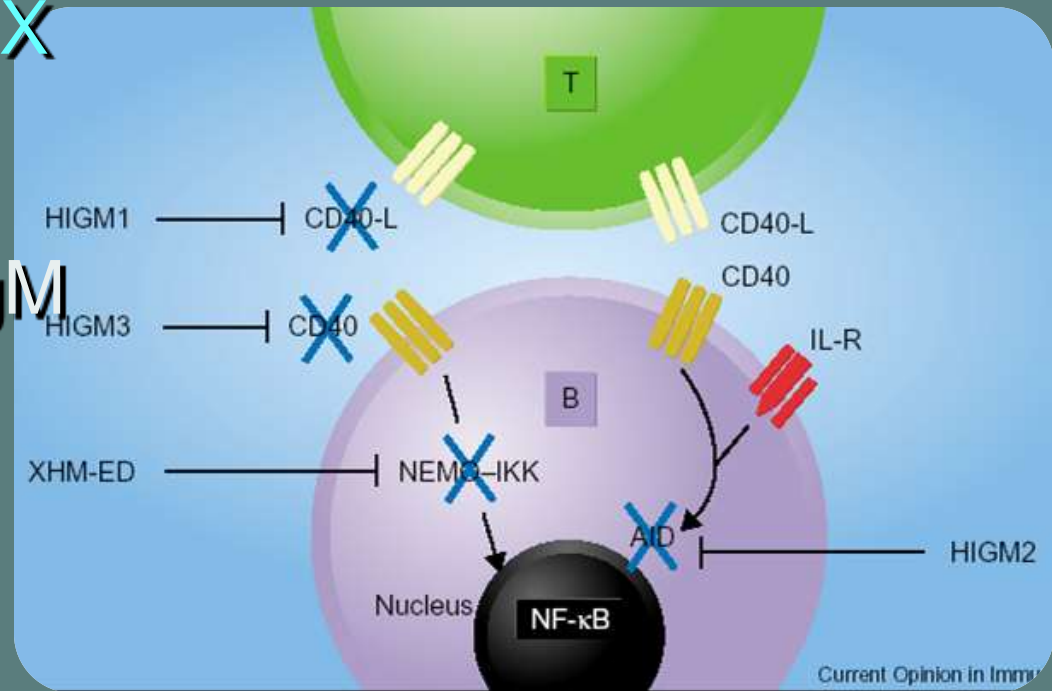
# Inmunodeficiencia combinada: Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM



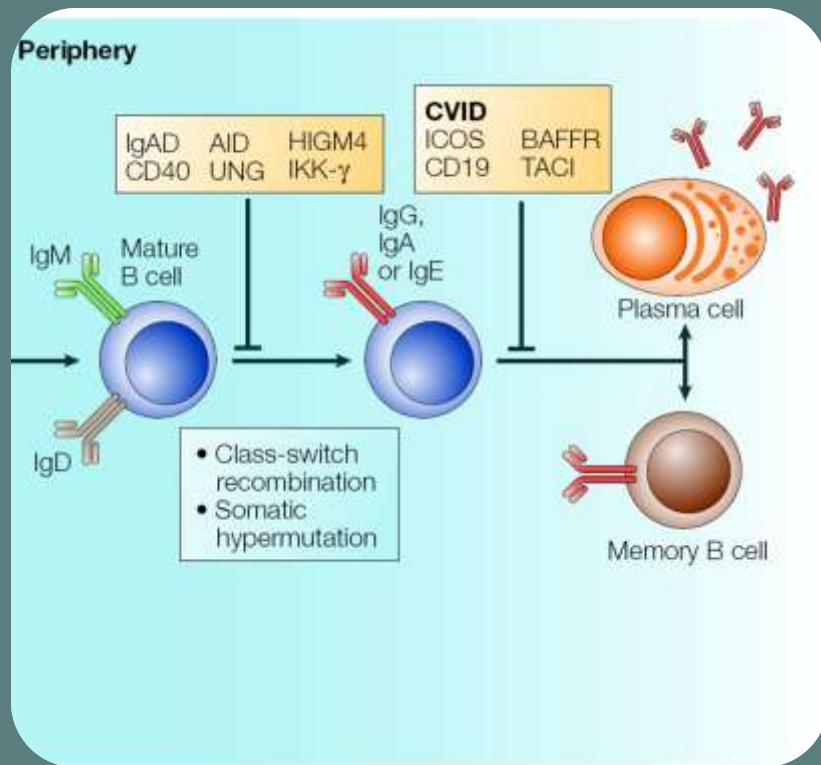


# Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

- 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

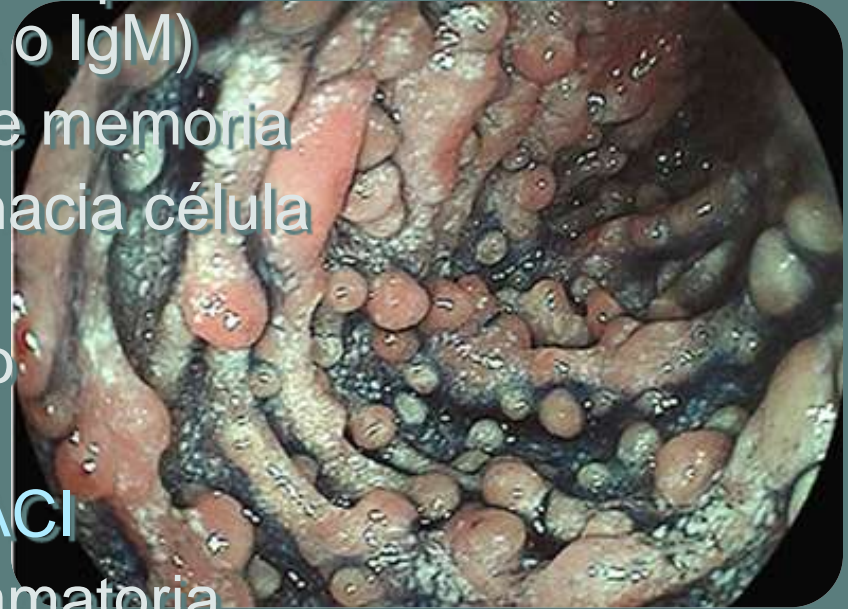
# Inmunodeficiencia humoral: PRESENCIA DE LINFOCITOS B

- 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, TACI
- Se asocia con enfermedad inflamatoria crónica (enfermedad pulmonar crónica, granulomas, enfermedad inflamatoria intestinal)





# Deficiencias de la respuesta inmune humoral

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

# 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

# Enfermedades que involucran sistemas orgánicos múltiples

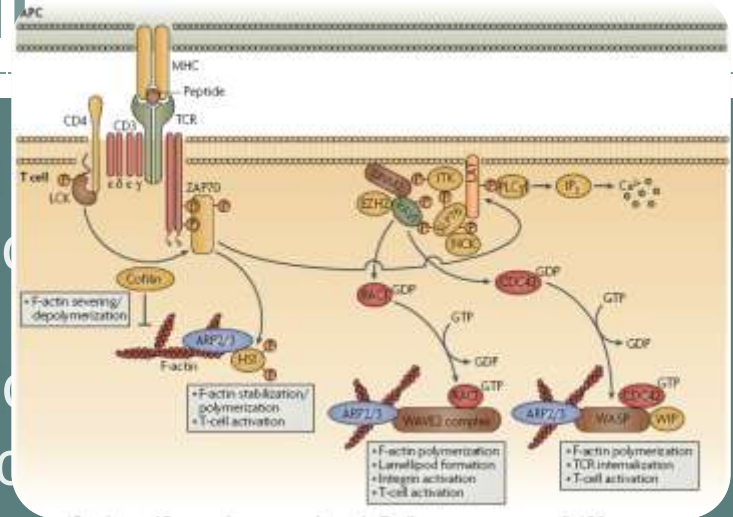
- **Síndrome de Wiskott-Aldrich**

- Eczema, trombocitopenia y suso infecciones bacterianas
- Imposibilidad para producir anticorpo timo dependientes, progresa a c linfocitos e inmunodeficiencia

Defecto genético asociado a proteína que interactua 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





# Enfermedades que involucran sistemas orgánicos múltiples

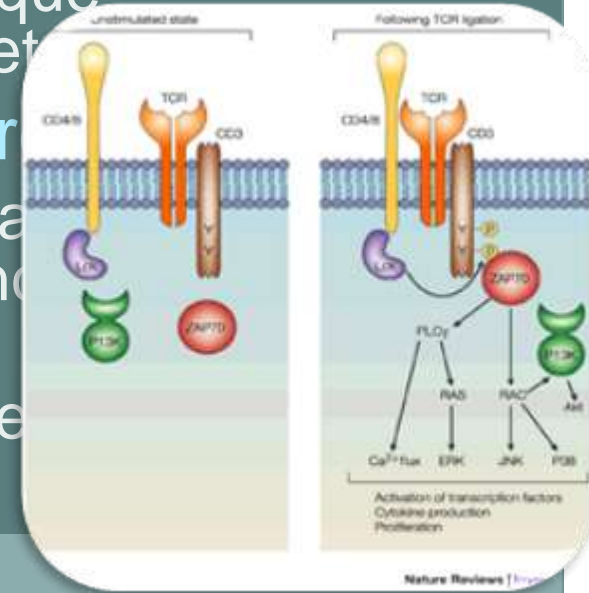
- **Síndrome de Wiskott-Aldrich (Ligada al X)**
  - Eczema, trombocitopenia y susceptibilidad a infecciones bacterianas
  - Imposibilidad para producir anticuerpos timo dependientes, progresa a disminución de linfocitos e inmunodeficiencia

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

# 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
- **Ataxia telangiectasia (autosómico recesivo)**
  - Ataxia, malformaciones vasculares, trastornos neurológicos, tumores, inmunodeficiencia (combinada). Autoinmunidad
  - Defecto genético asociado a proteína que interactúa con PI3-K



# 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
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación



# Defectos en células fagocíticas y de los componentes del complemento

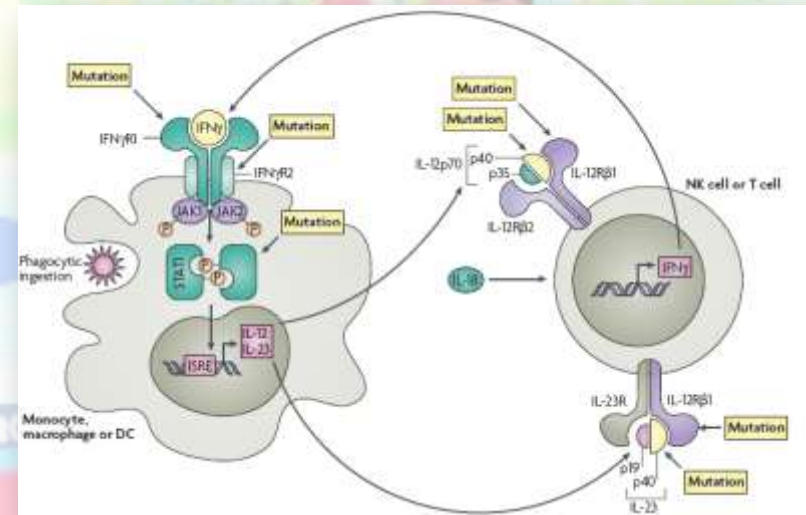
## Neutropenia congénita severa

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



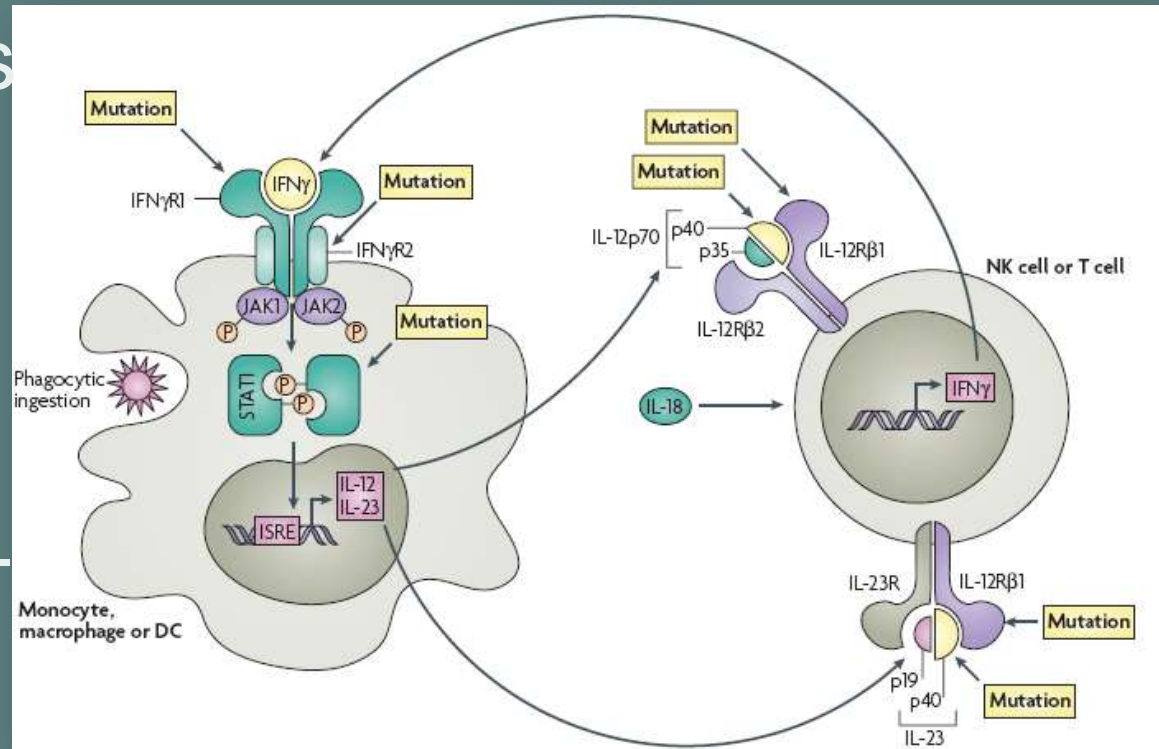
# Defectos en los componentes de la inmunidad innata

- 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, DOCK8
  - Síndrome de Hiper-IgE
- Epidermodysplasia verruciformis: CXCR4, EVER1, EVER2, DOCK8, STAT3
- 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 serina proteasa (ELA), síndrome de Wiskott-Aldrich



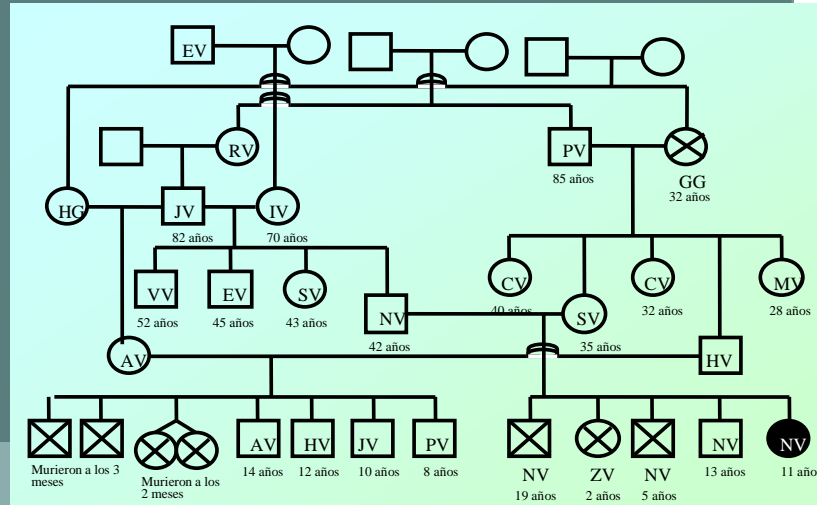
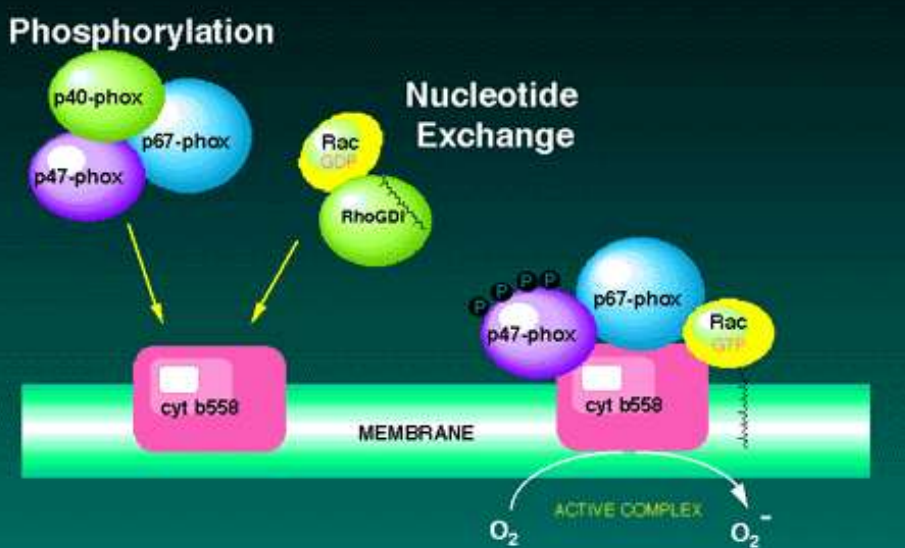
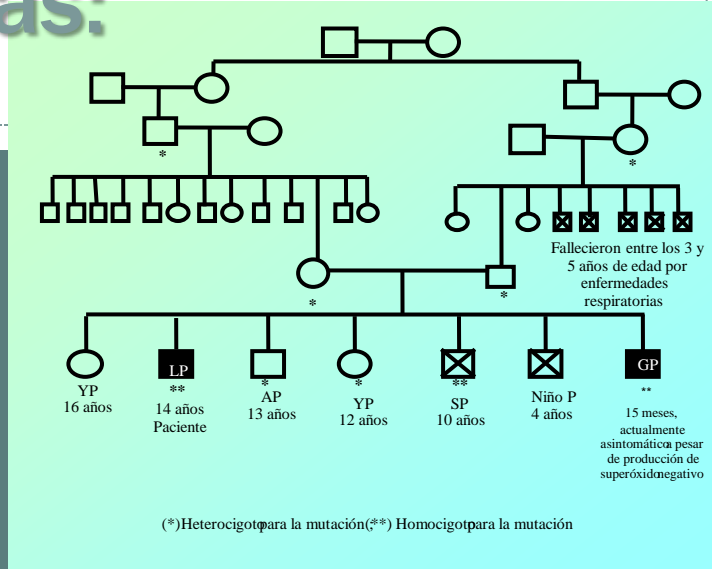
# Defectos en los componentes de la inmunidad innata

- Susceptibilidad a micobacterias ligada al cromosoma X
- Defectos en la producción de IL-12-IL-23-IFN- $\gamma$



# Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

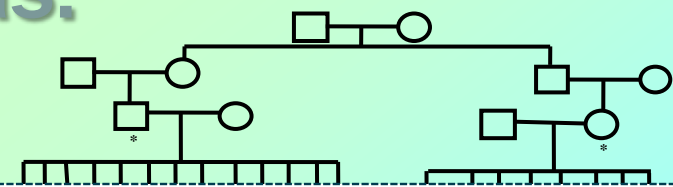
- Enfermedad granulomatosa crónica
  - Ligada al cromosoma X
  - Autosómica recesiva





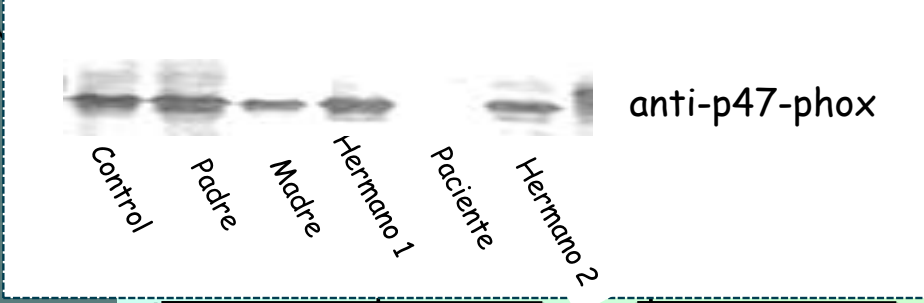
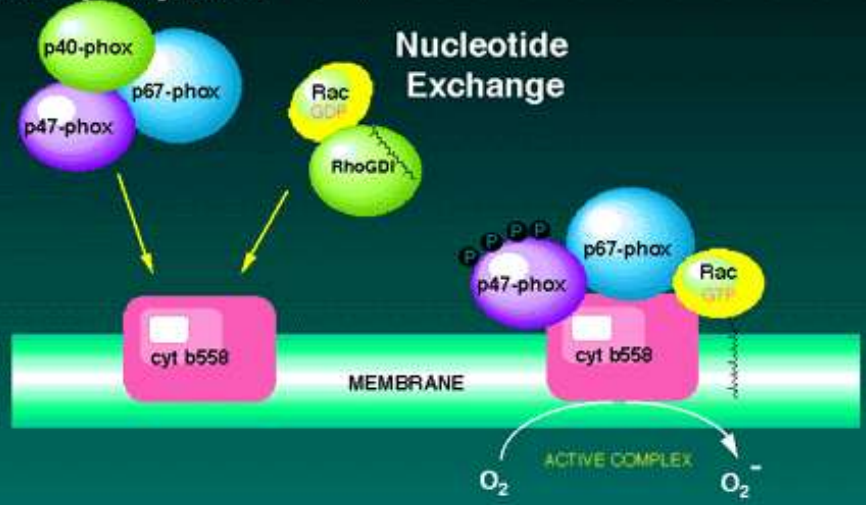
# Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

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



(\*)Heterocigotopara la mutación(\*\*) Homocigotopara la mutación

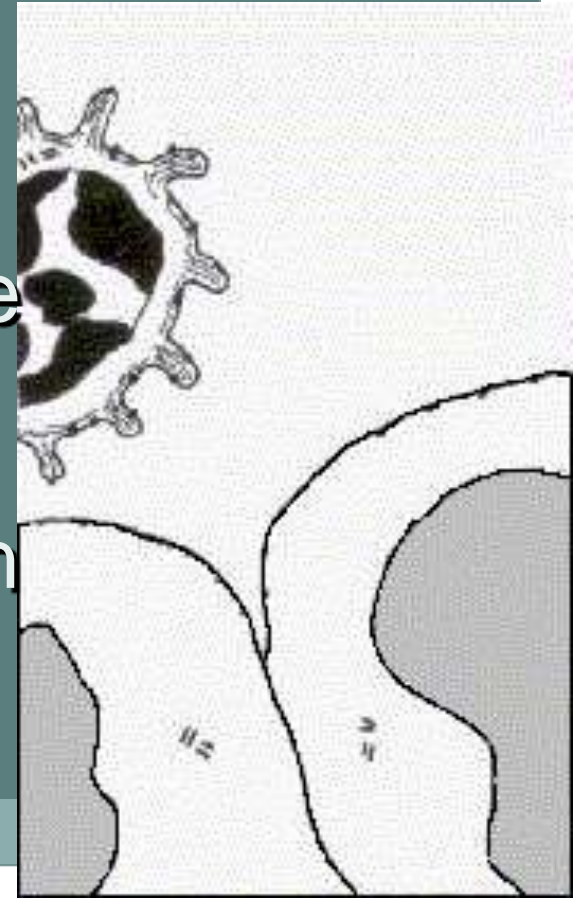
## Phosphorylation



☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
Murieron a los 3 meses		Murieron a los 2 meses	AV	HV	JV	PV	NV	ZV	NV	NV	NV
			14 años	12 años	10 años	8 años	19 años	2 años	5 años	13 años	11 años

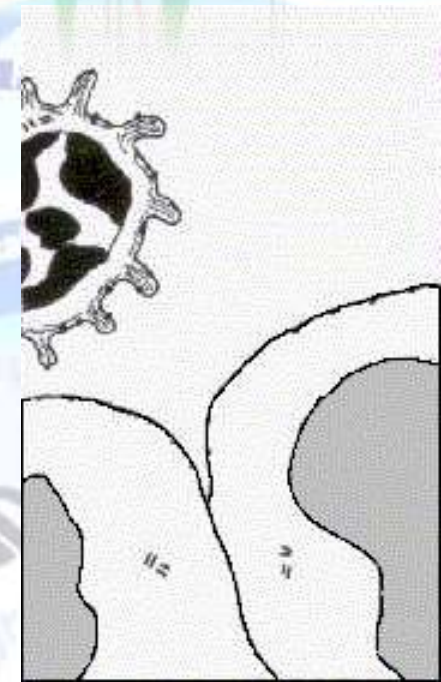
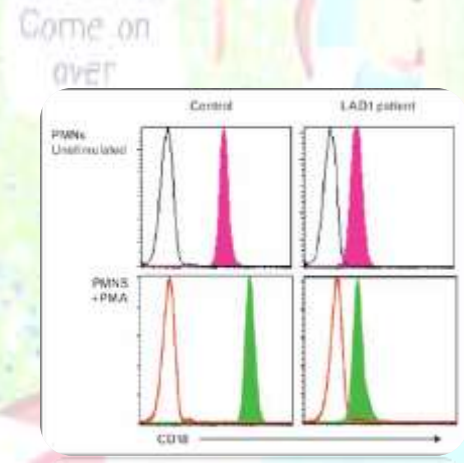
# Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

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



# Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

- Defecto de la adhesión de leucocitos (LAD)
  - Leucocitosis, gingivitis, infecciones cutáneas sin pus, retardo en la separación del cordón y cicatrización de heridas
    - LAD I (defecto en CD18 o  $\beta 2$  integrina), II (defecto en ligandos fucosilados de selectina), III (defecto en proteína relacionada a Rap1, kindlin)

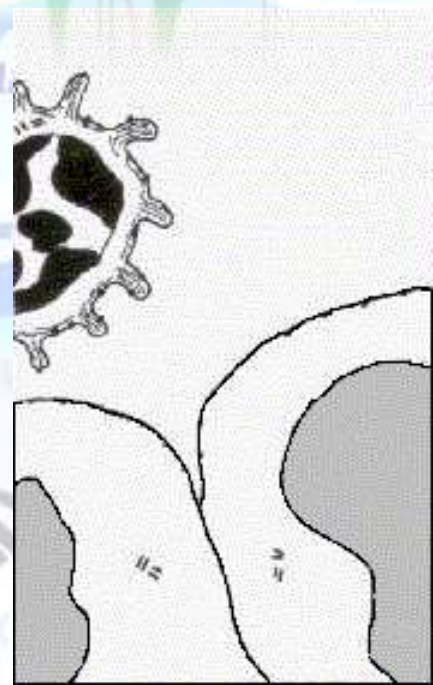
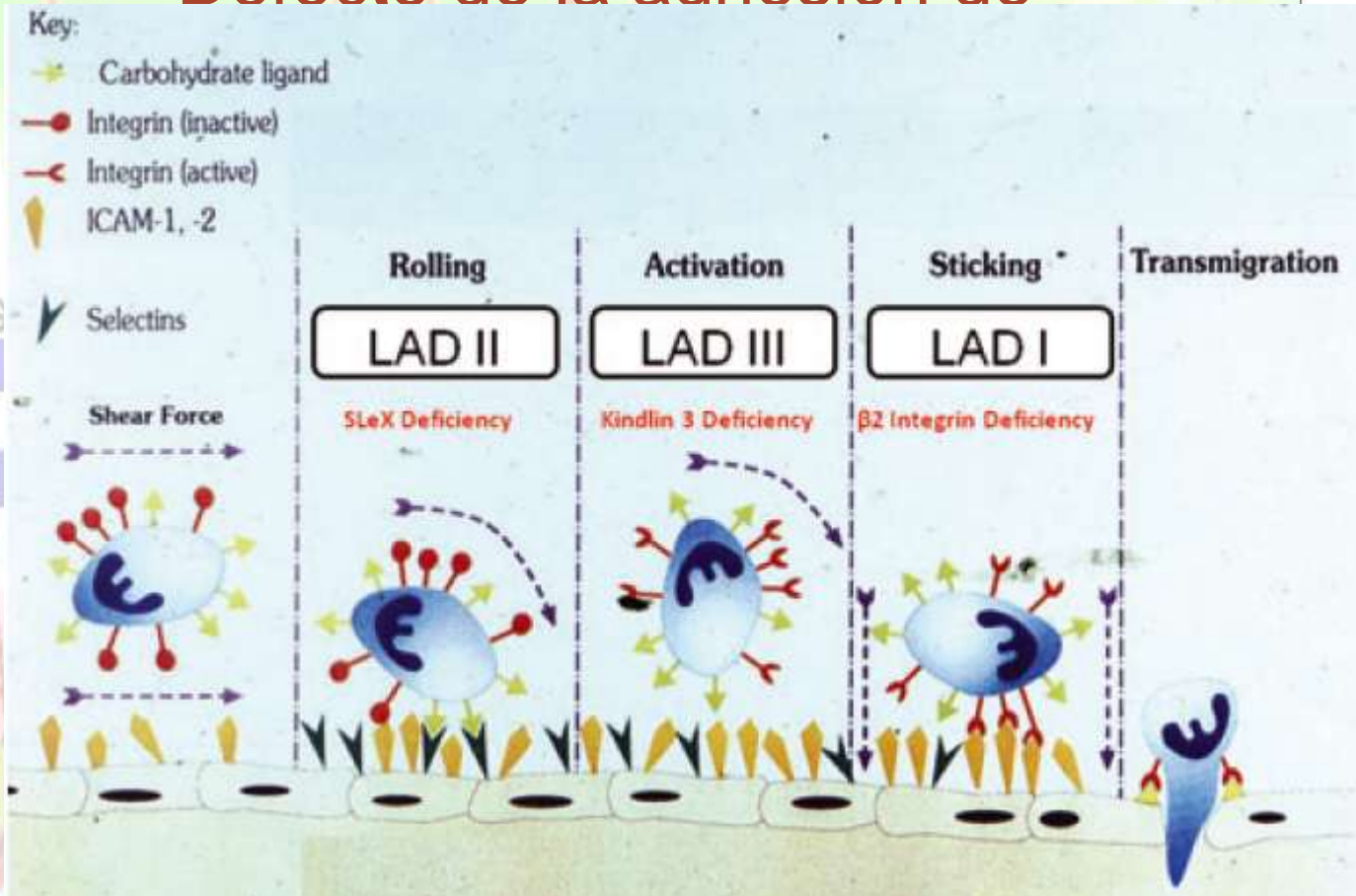
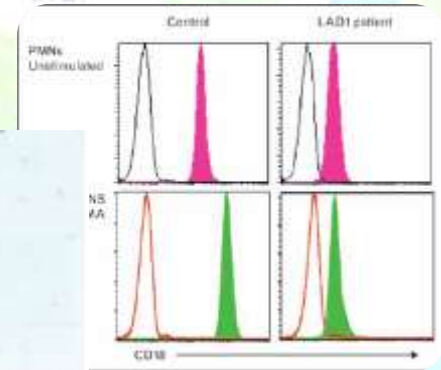




# Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

- Defecto de la adhesión de

Come on  
over





# 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

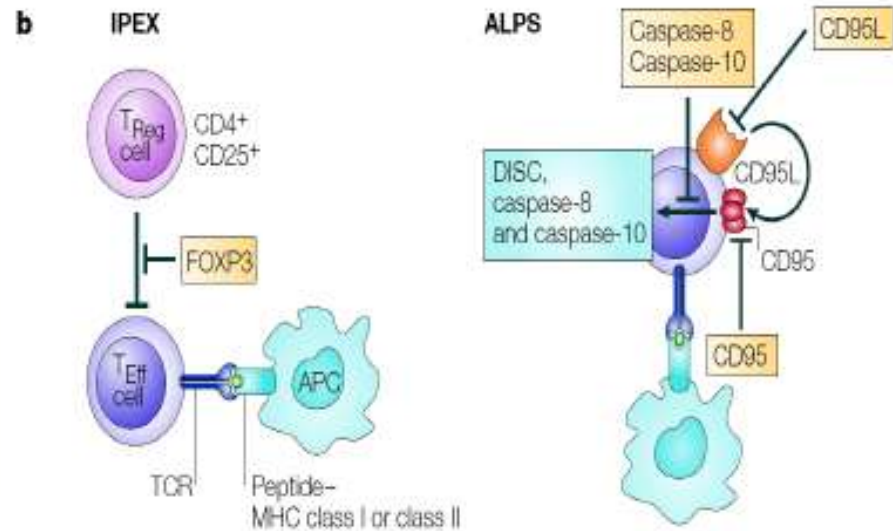
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

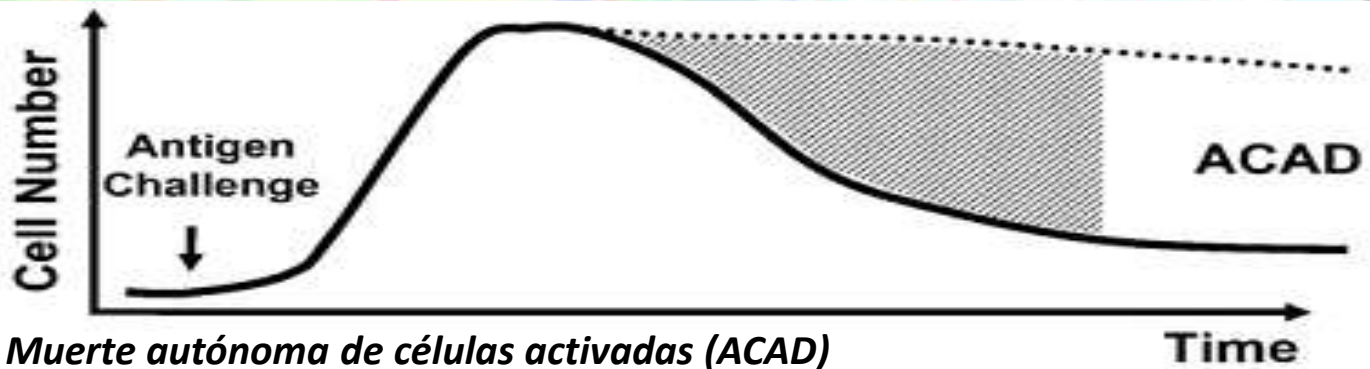
# Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

- 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

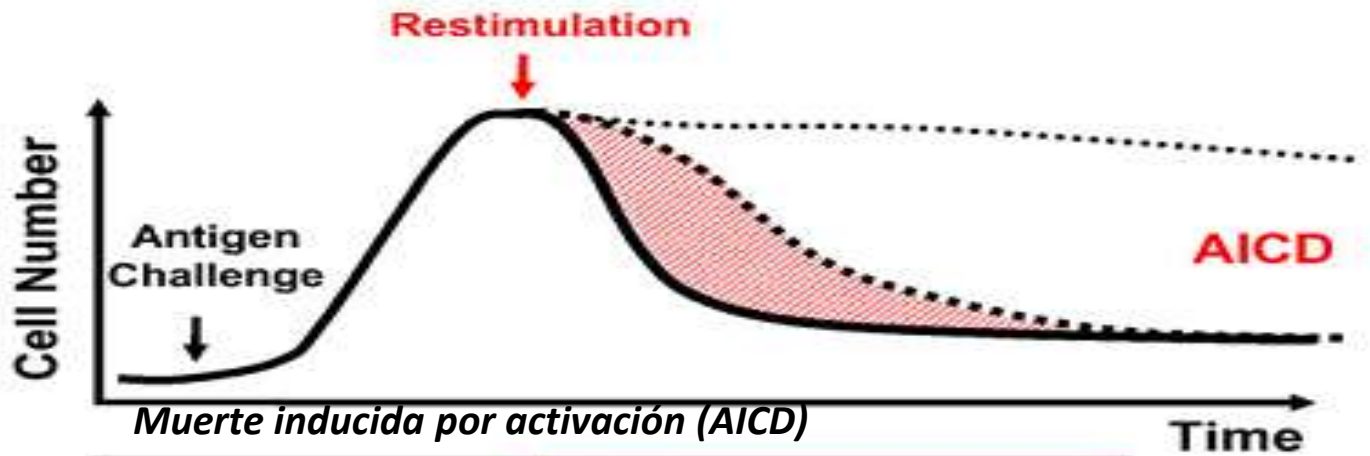
## Síndrome autoinmune linfoproliferativo

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)





*Muerte autónoma de células activadas (ACAD)*

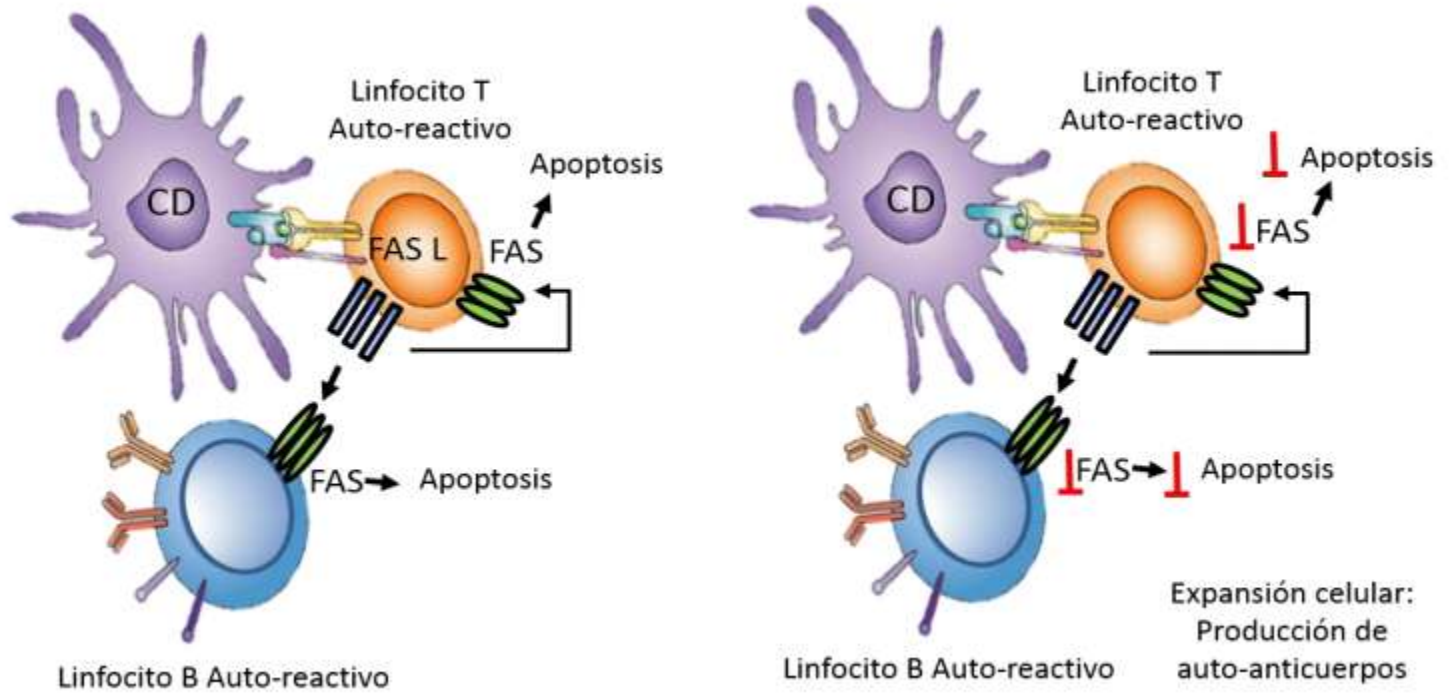


*Muerte inducida por activación (AICD)*

	Expansion Phase	Contraction Phase
Apoptosis Phenotype	Resistant	Sensitive



a)

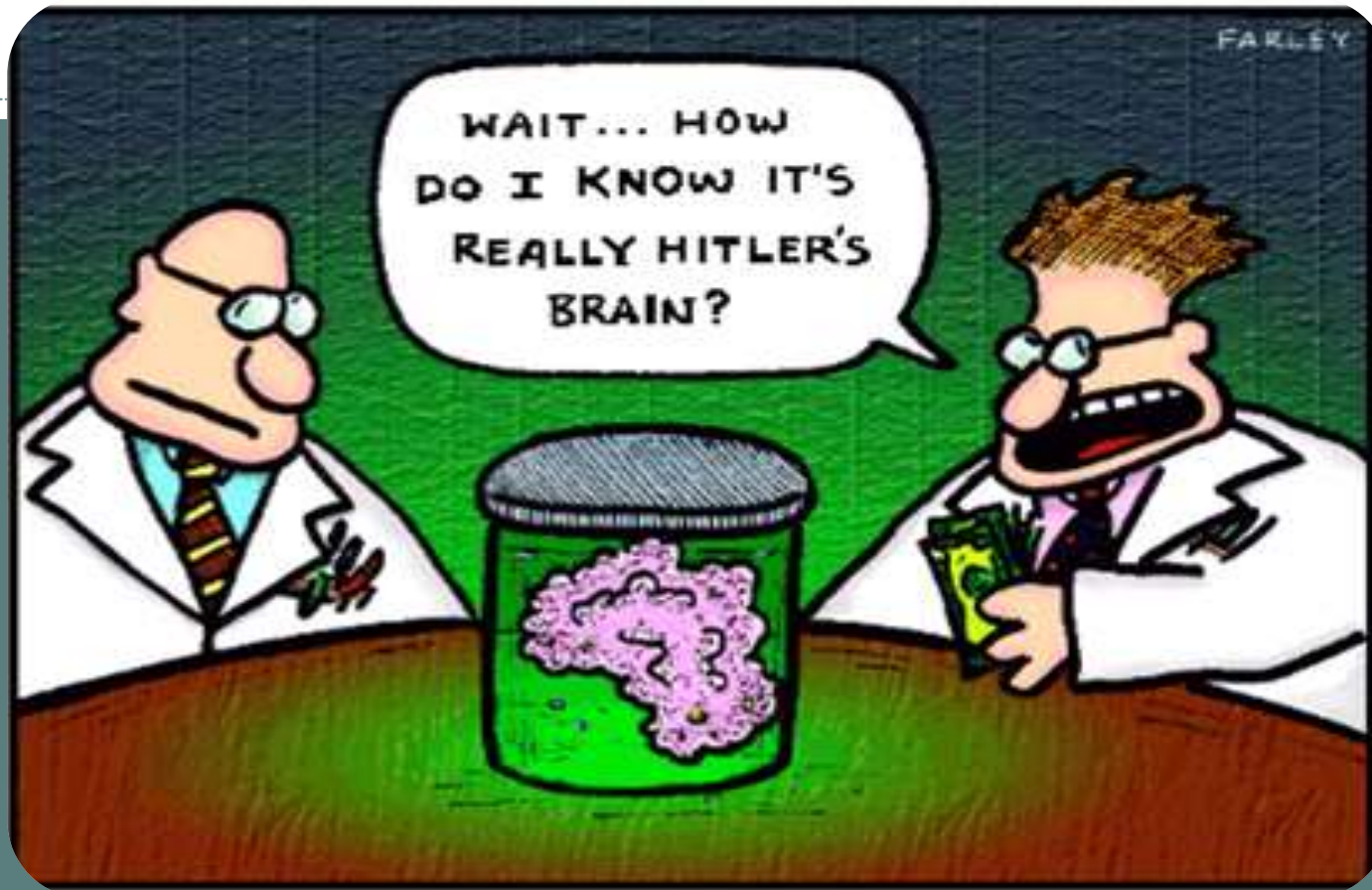


*Muerte inducida por activación (AICD)*

Time

	Expansion Phase	Contraction Phase
Apoptosis Phenotype	Resistant	Sensitive

# 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



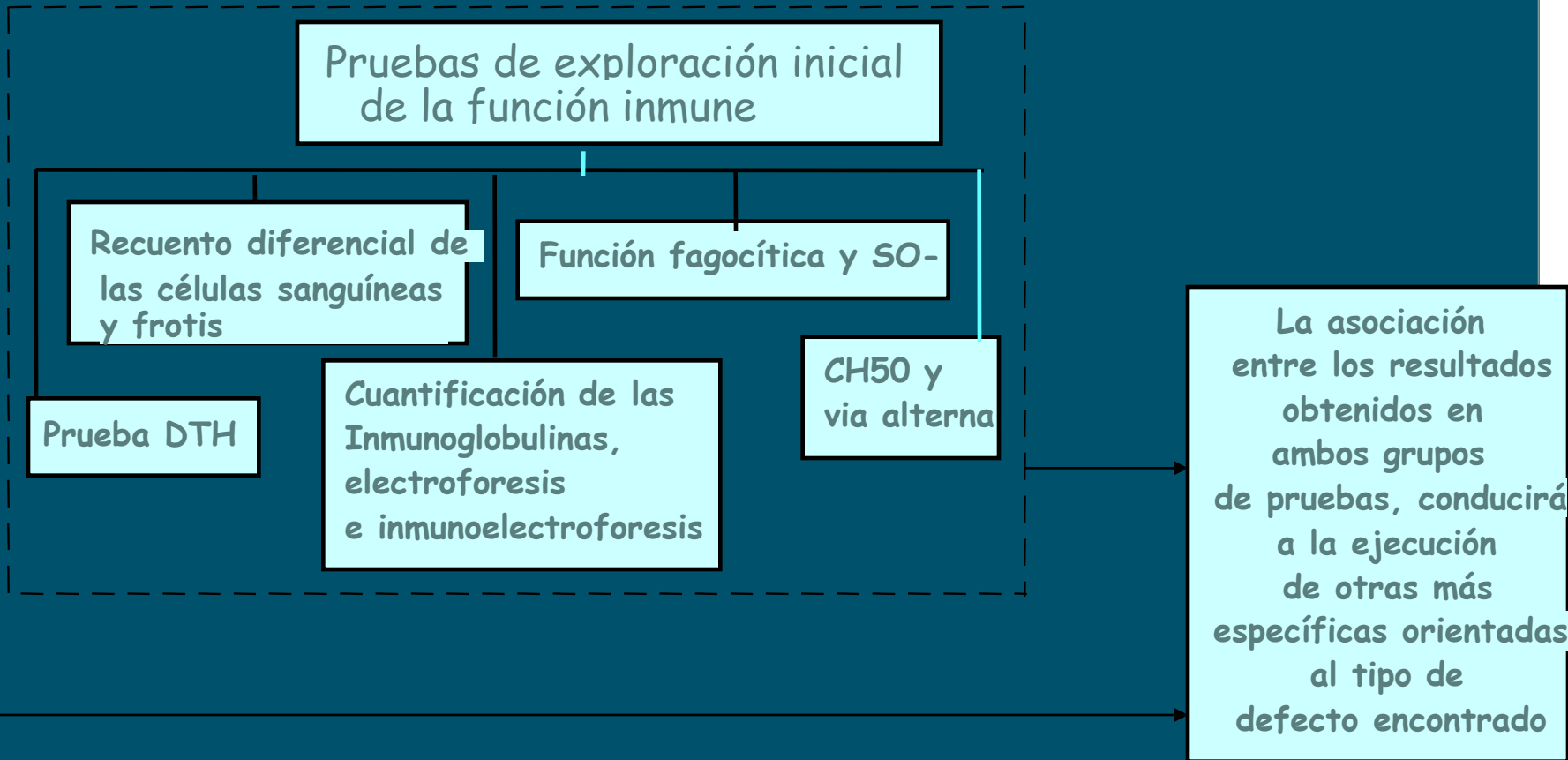




TABLE 1. Clues to the diagnosis of a primary immunodeficiency disease

Disease	History	Lab Work	Gastrointestinal pathology	Confirmatory tests
CVID	Pneumonia, sinusitis, bronchitis, autoimmune disease, cancer	Low globulin fraction	Lack of plasma cells, apoptosis, low-grade GVHD	Hypogammaglobulinemia,* with impaired antibody response <sup>†</sup>
IgA deficiency	Celiac disease, JRA, SLE, sinopulmonary infections			Low serum IgA with normal IgG*
CGD	Pneumonia, abscess, suppurative adenitis, lupus, splenomegaly, hepatomegaly	Culture positive for <i>Aspergillus</i> , <i>B cepacia</i> , <i>Nocardia</i>	Eosinophilic infiltrate, pigmented macrophages	Lack of oxidative burst in phagocytes, genetic testing <sup>†</sup>
WAS	Petechiae, bruising, significant oral/GI tract bleed, eczema, purulent otitis	Small platelets, thrombocytopenia		Genetic testing <sup>†</sup>
IPEX	Secretory diarrhea, diabetes, eczema, thyroid disease, allergy (food and drugs)	Elevated IgE, normal lymphocyte count despite immunosuppressive treatment	Villous atrophy, apoptosis, lack of paneth and goblet cells, acute and chronic inflammation expanding the lamina propria, eosinophilic infiltrate	Decreased/absent FoxP3 <sup>+</sup> cells, genetic testing <sup>†</sup>

# Evaluación de un paciente con Inmunodeficiencia



**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 &gt;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  $\alpha_1$ -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

# 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 $\mu$ (mu) heavy chain CD79 $\alpha$ , CD79 $\beta$ , $\lambda$ 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  $\gamma$  chain (CD132), MHC class I and II, IL-7 receptor  $\alpha$  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.

---

**TABLE VIII. Evaluation of suspected phagocyte defects**


---

Absolute neutrophil count and morphologic analysis: congenital neutropenia syndromes and Chediak-Higashi syndrome
Oxidative burst by means of DHR or NBT assays: chronic granulomatous disease; rarely complete G6PD or MPO deficiency
CD18 (also CD11a, CD11b, and CD11c) expression by means of flow cytometry: LAD1
CD15 expression by means of flow cytometry: LAD2
Bombay phenotype: LAD2
Anti-neutrophil antibodies: autoimmune neutropenia
Bone marrow biopsy: exclude defective myeloid production in neutropenia syndromes
Chemotaxis/phagocytosis assays: limited utility

---

*NBT*, Nitroblue tetrazolium; *G6PD*, glucose-6-phosphate dehydrogenase; *MPO*, myeloperoxidase.

---

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