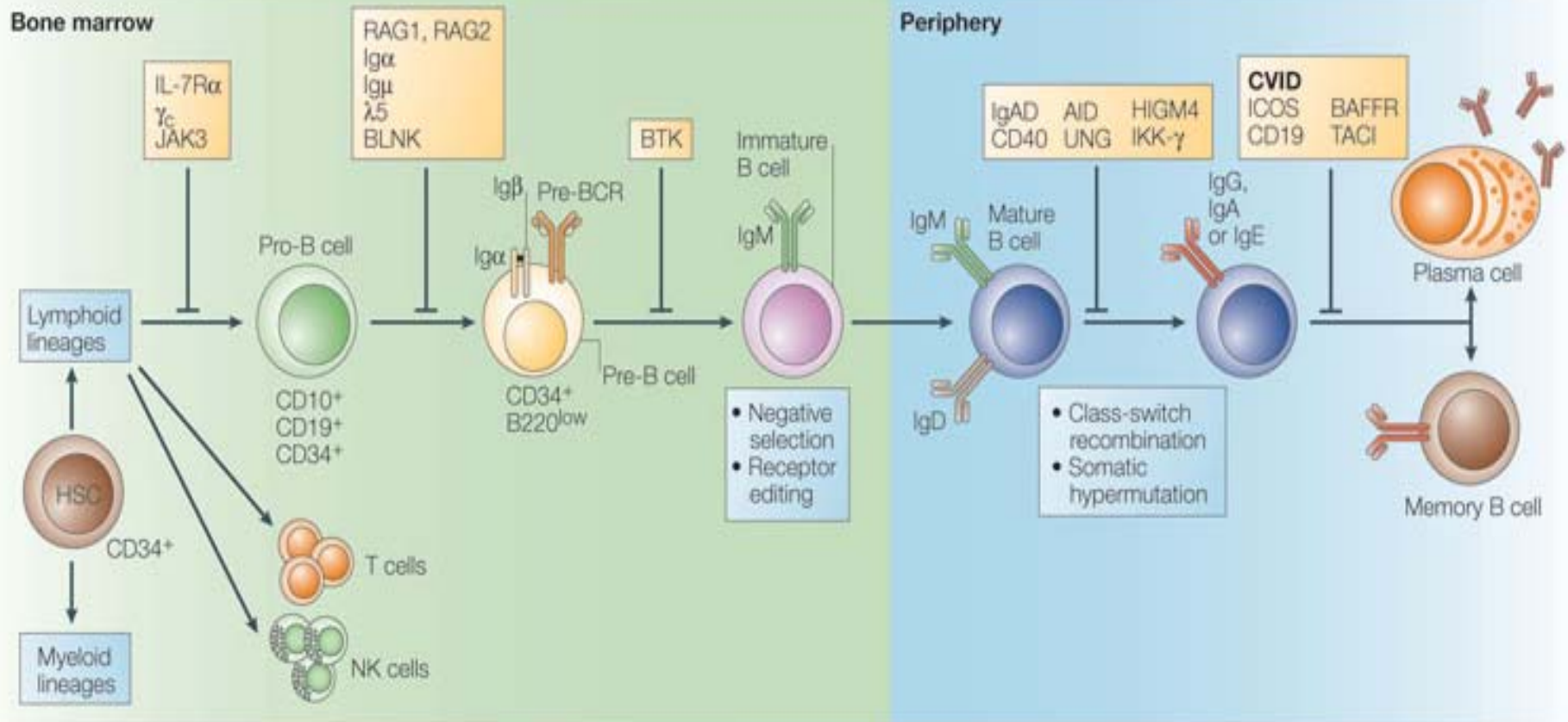


# Inmunodeficiencias



Lisbeth Berrueta Carrillo

IDIC-ULA 2008

Copyright © 2005 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Immunology

# 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

# Inmunodeficiencias 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

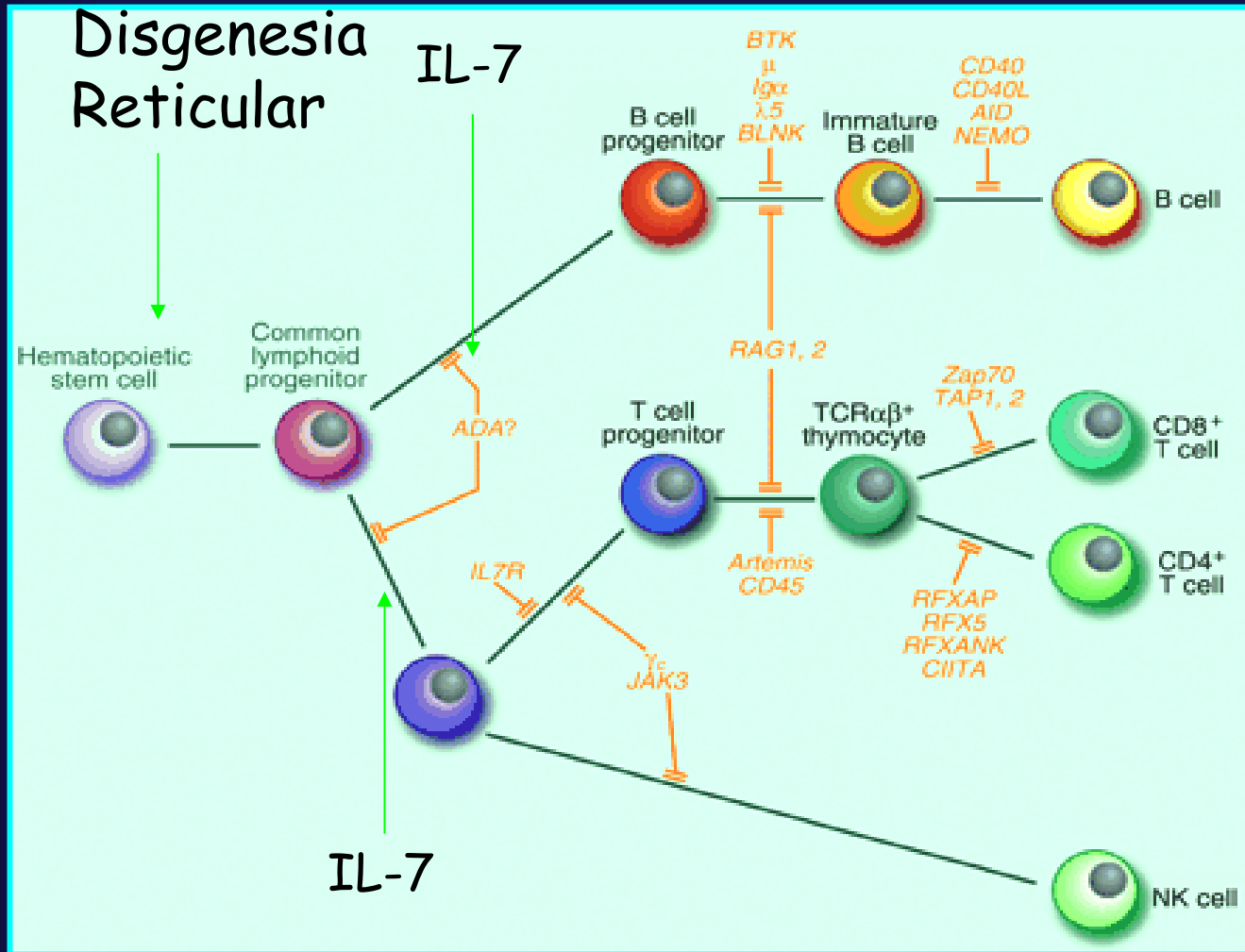


# Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos

- **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

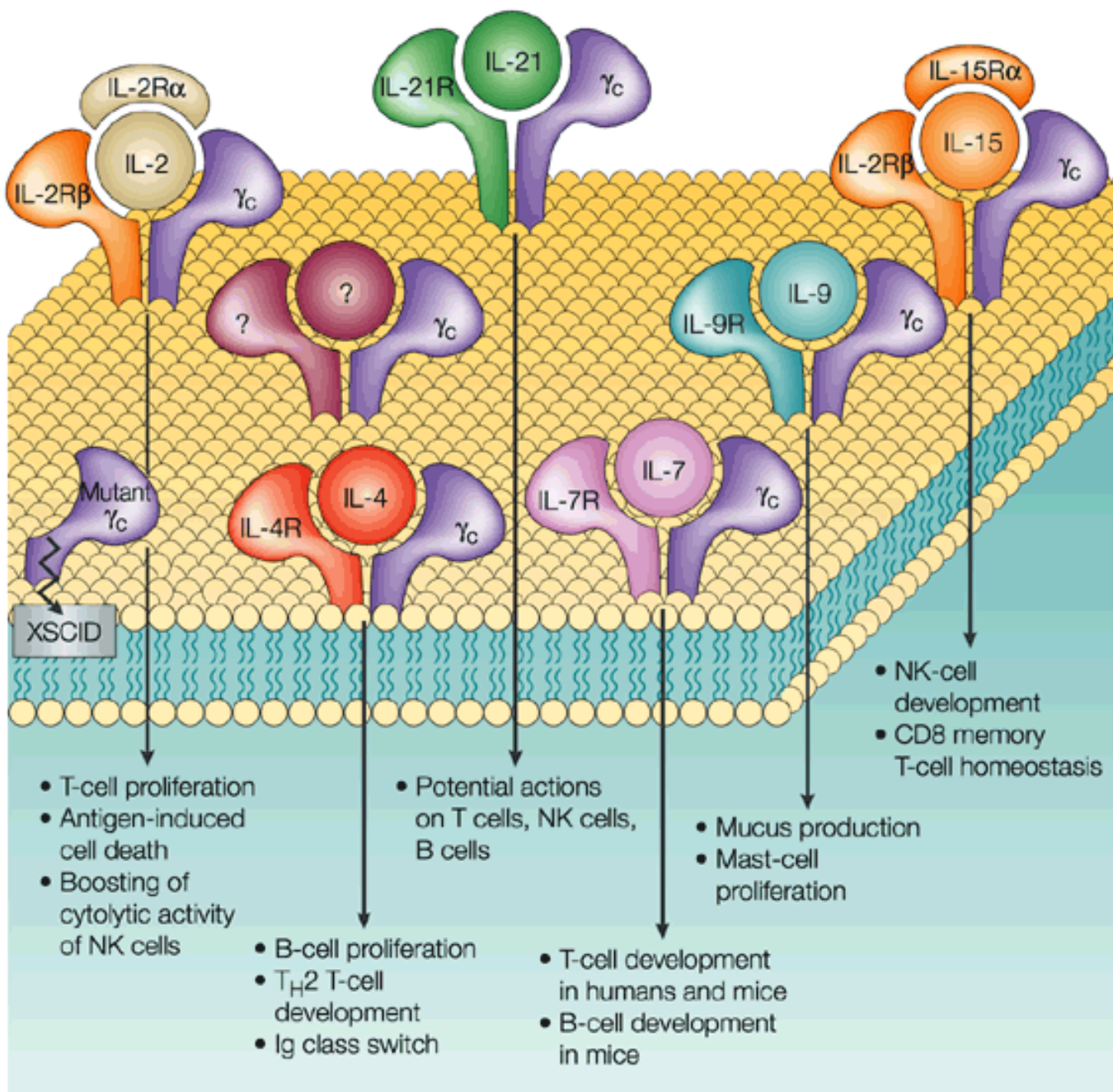
# Inmunodeficiencias primarias:

## Inmunodeficiencia combinada severa (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

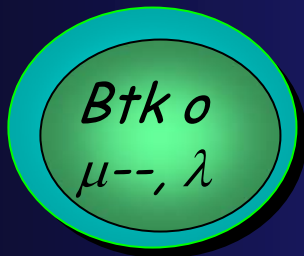
50% de SCID  
Recesivas  
Afecta T y NK

# SCID secundaria a deficiencia de Adenosindeaminasa (ADA)

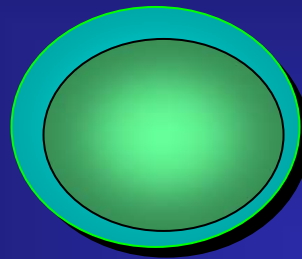
- Autosómica recesiva (25% del resto de SCID)
- Acumulación de deoxiadenosina (inhibición de la síntesis del ADN)
- Afecta el desarrollo de T y B, alrededor de un año de edad
- Linfocitos T no proliferan en respuesta al antígeno
  - Deficiencia de purin nucleosido fosforilasa (PNP)

# Defectos en la Maduración de linfocitos B

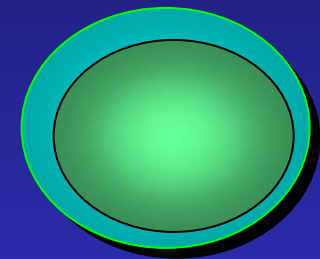
Médula ósea



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
  - Mutación en cromosoma 22q11.2

# Clasificación de las inmunodeficiencias

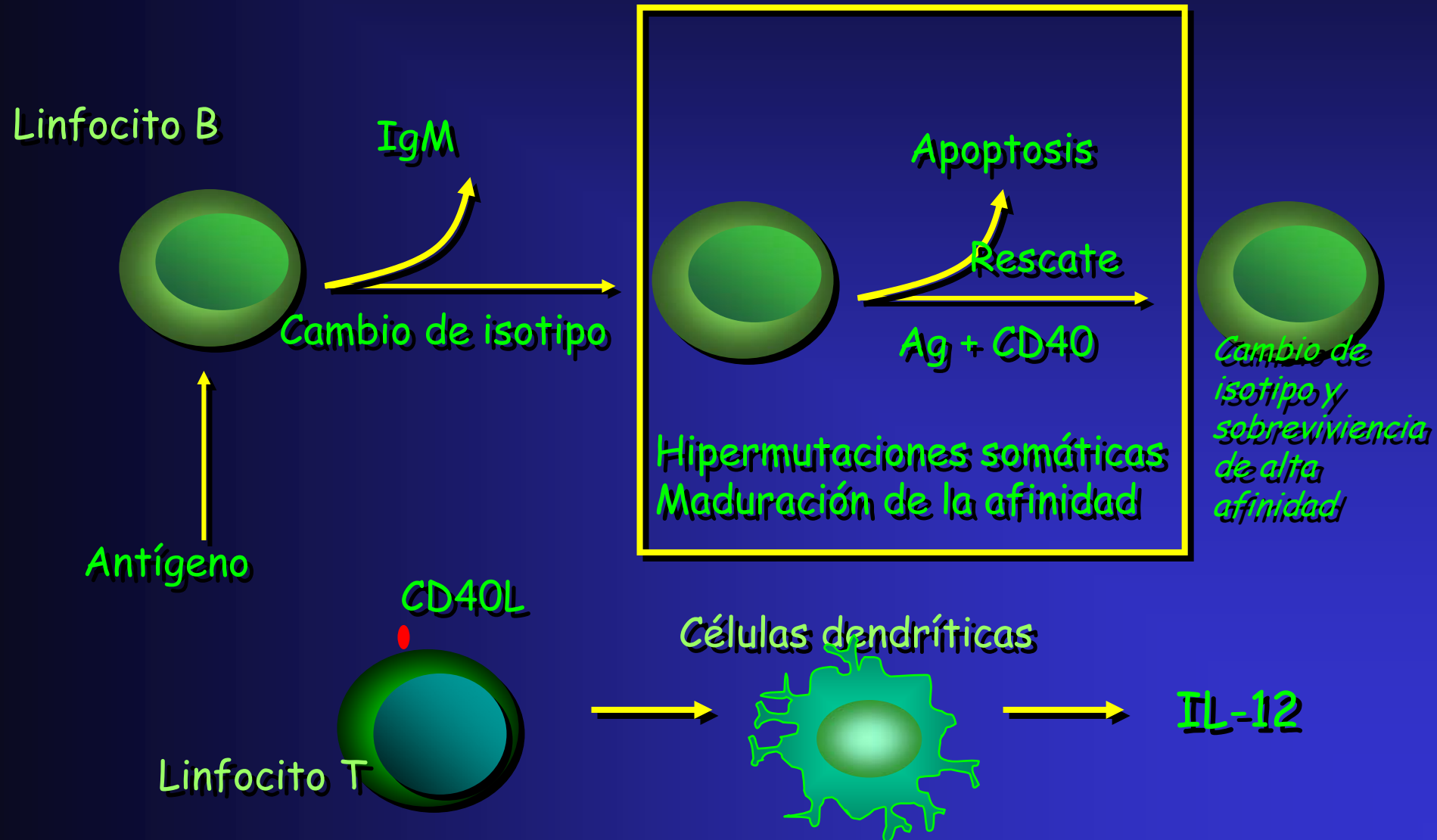
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

# 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)

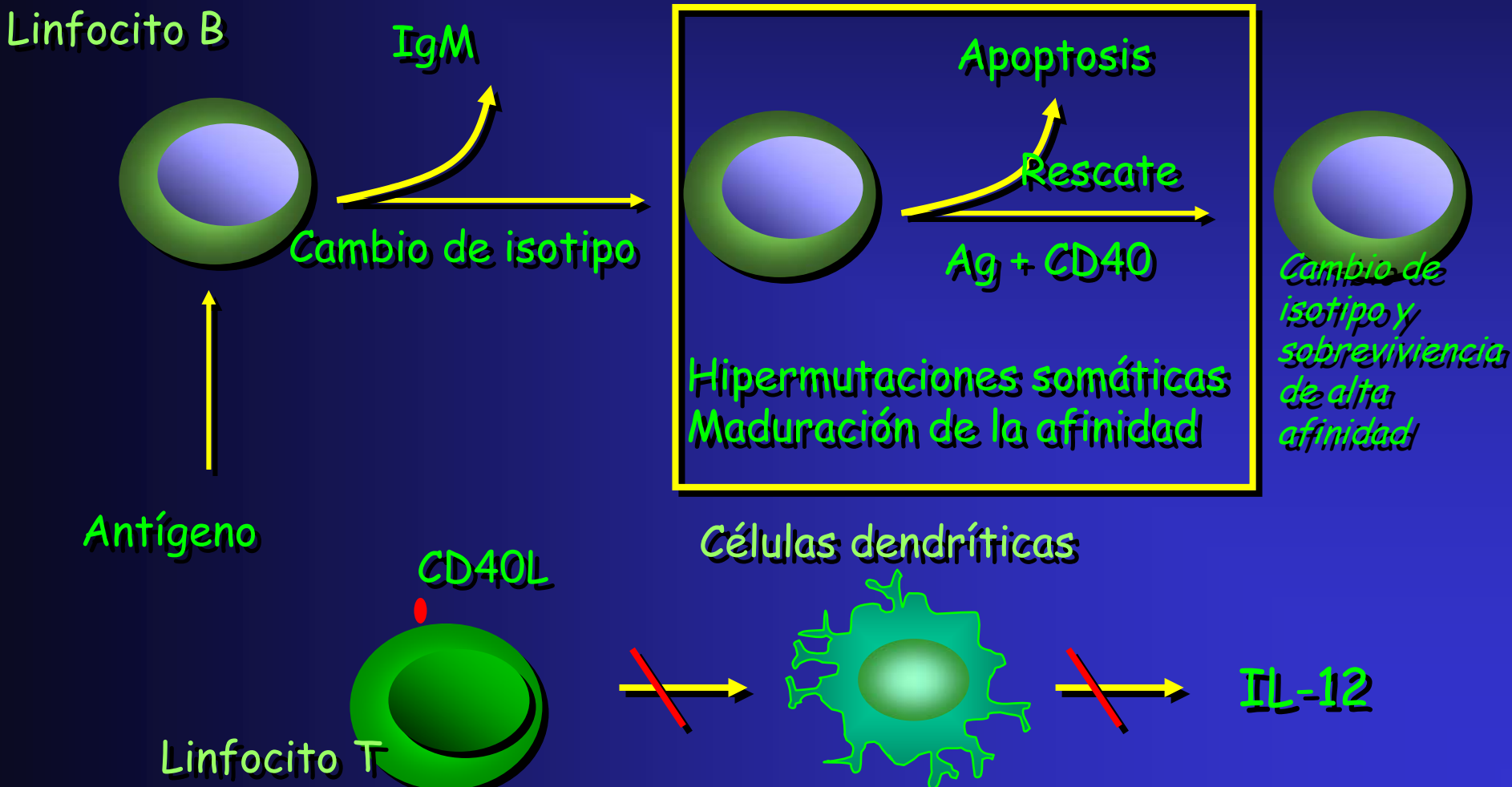


# Respuesta inmune: CD40/CD40L



# 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*)

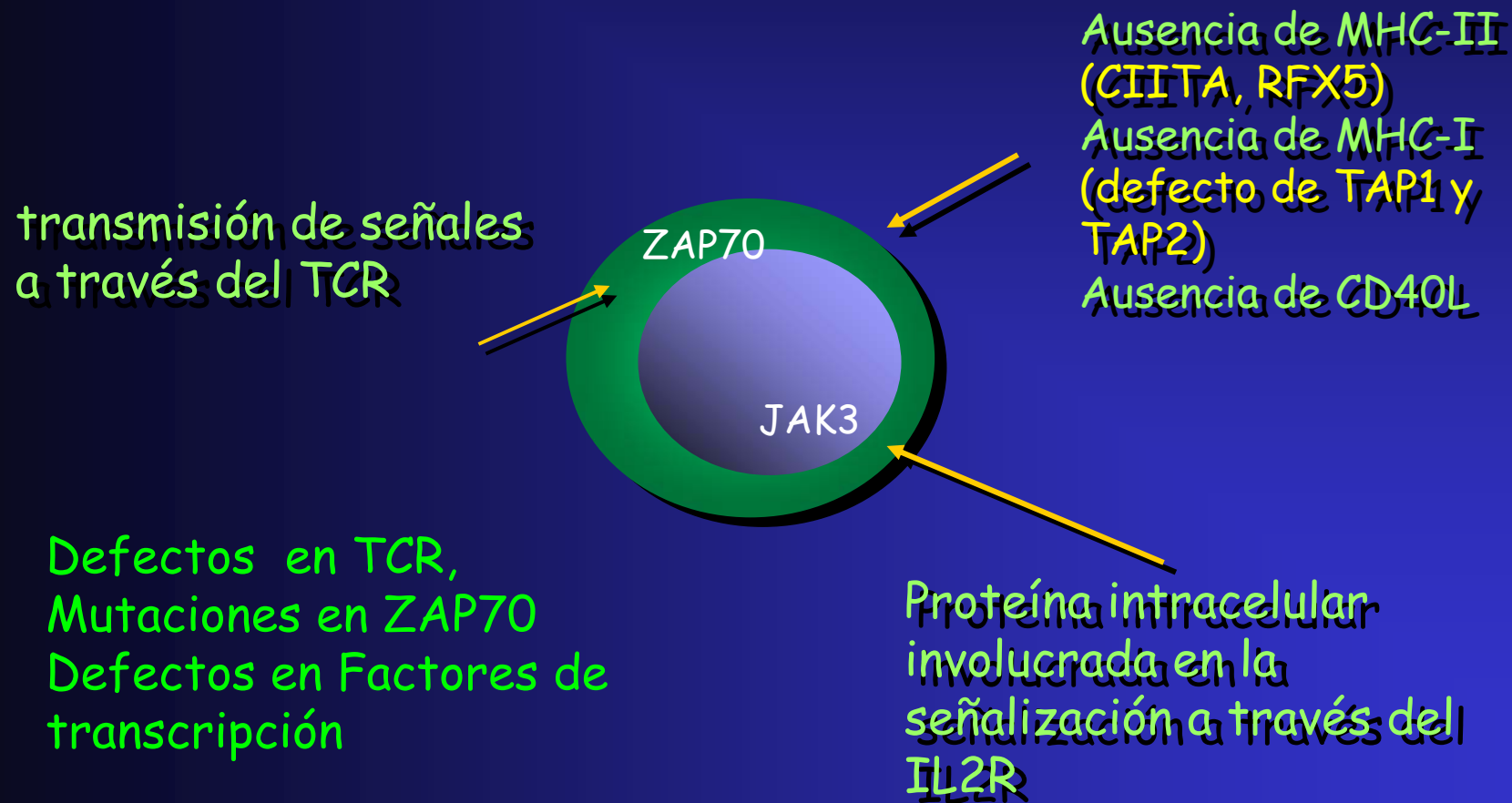


# Defecto en diferenciación de B

- **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

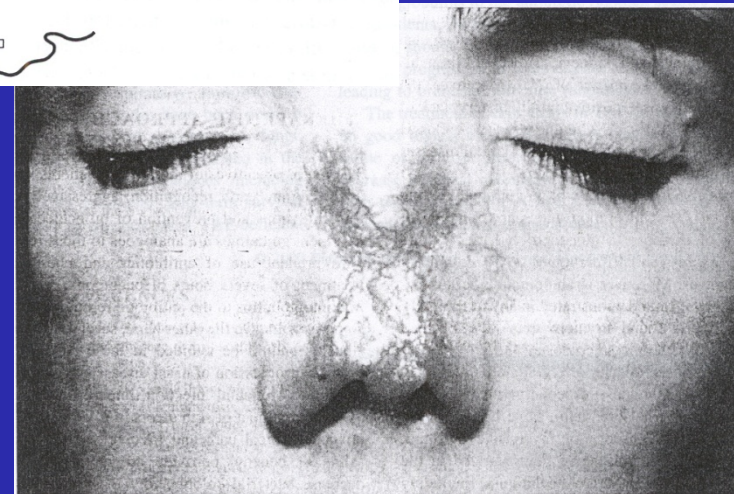
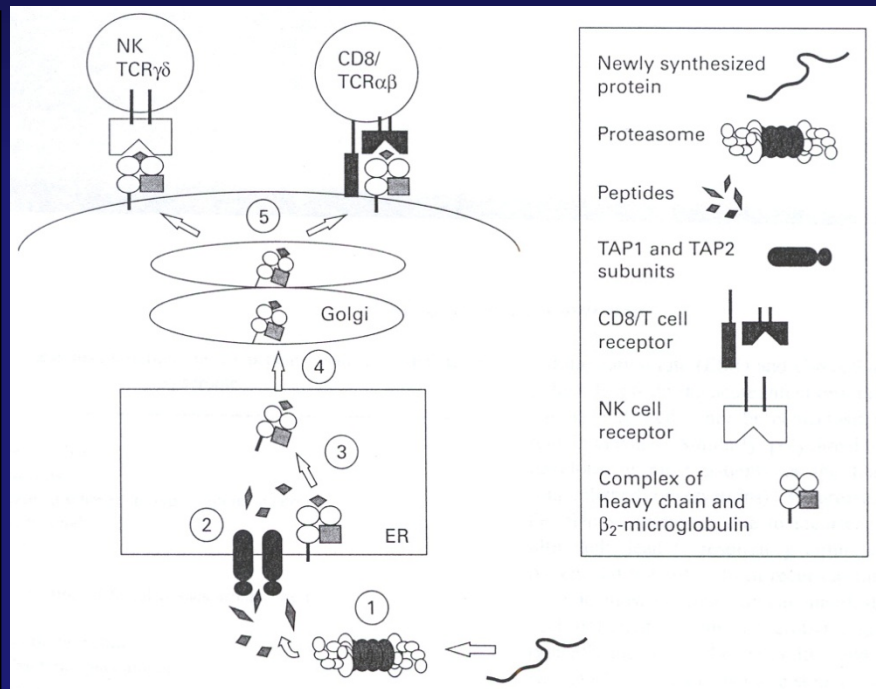


# Defectos en activación y función de T: CELULARES Y/O COMBINADAS



# 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 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



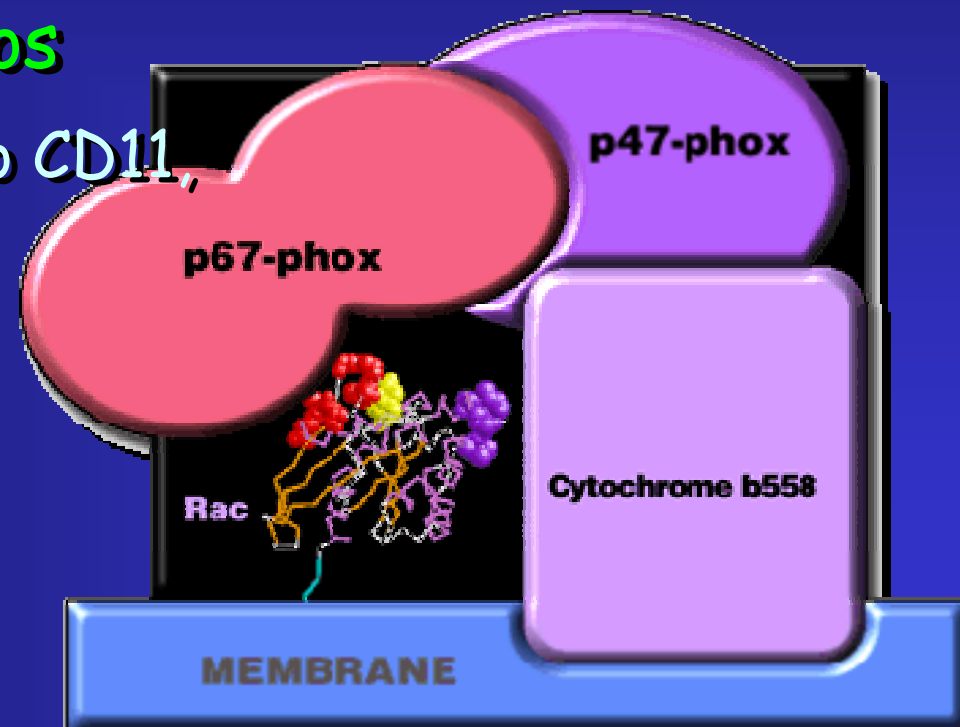
# Defectos en células fagocíticas y de los componentes del complemento

## Neutropenia congénita severa y neutropenia cíclica

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

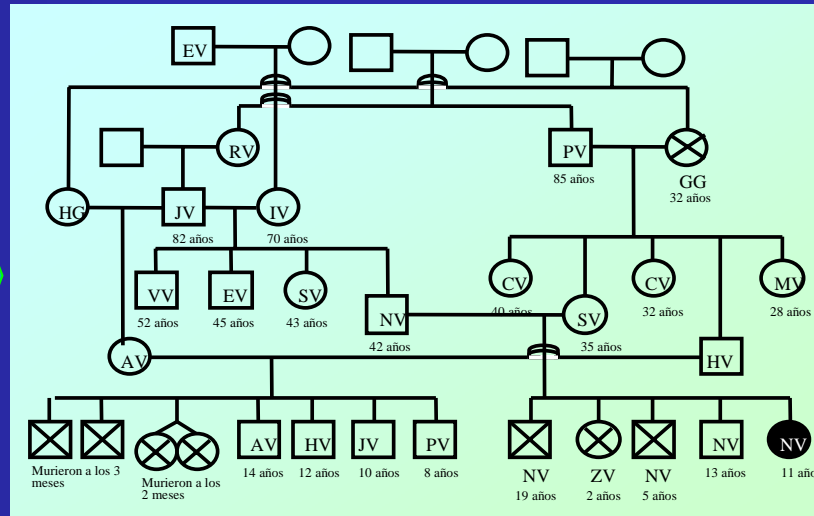
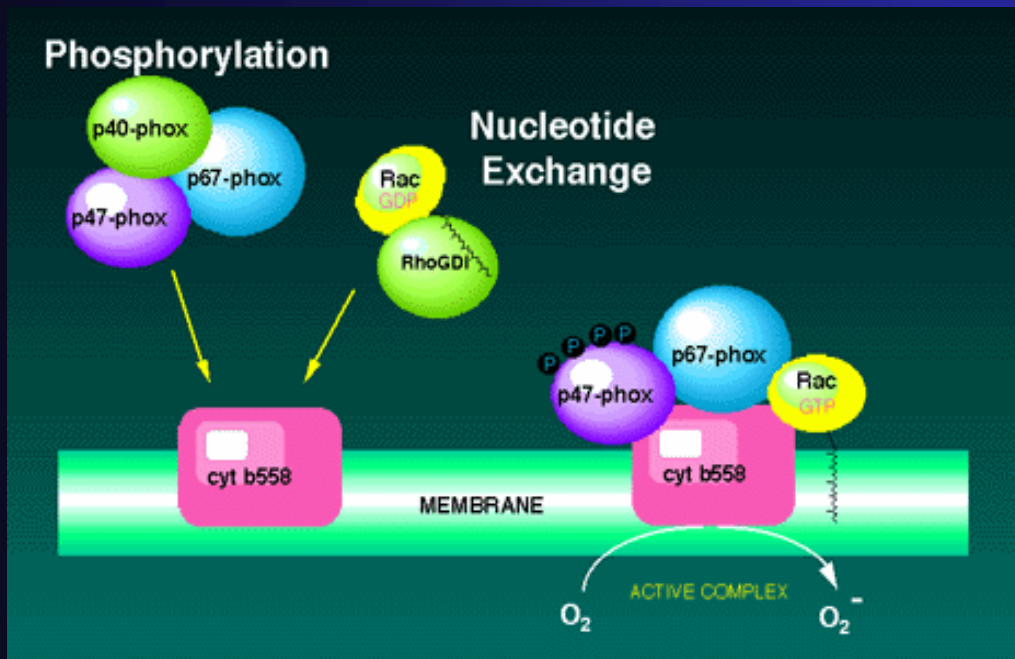
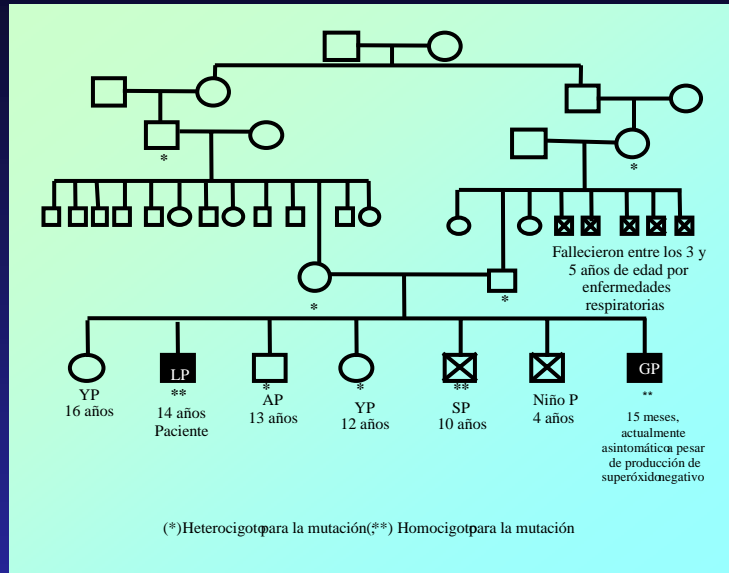


- **Enfermedad granulomatosa crónica**
  - Ligada al cromosoma X
  - Autosómica recesiva o dominante
- **Adhesión de leucocitos**
  - Defecto de CD18b y/o CD11, CD11c



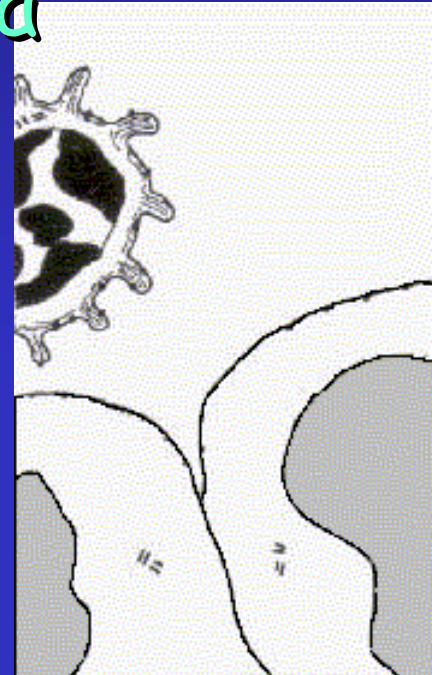
# Enfermedad granulomatosa crónica

- 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 neutrófilos, plaquetas
- Fisión 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

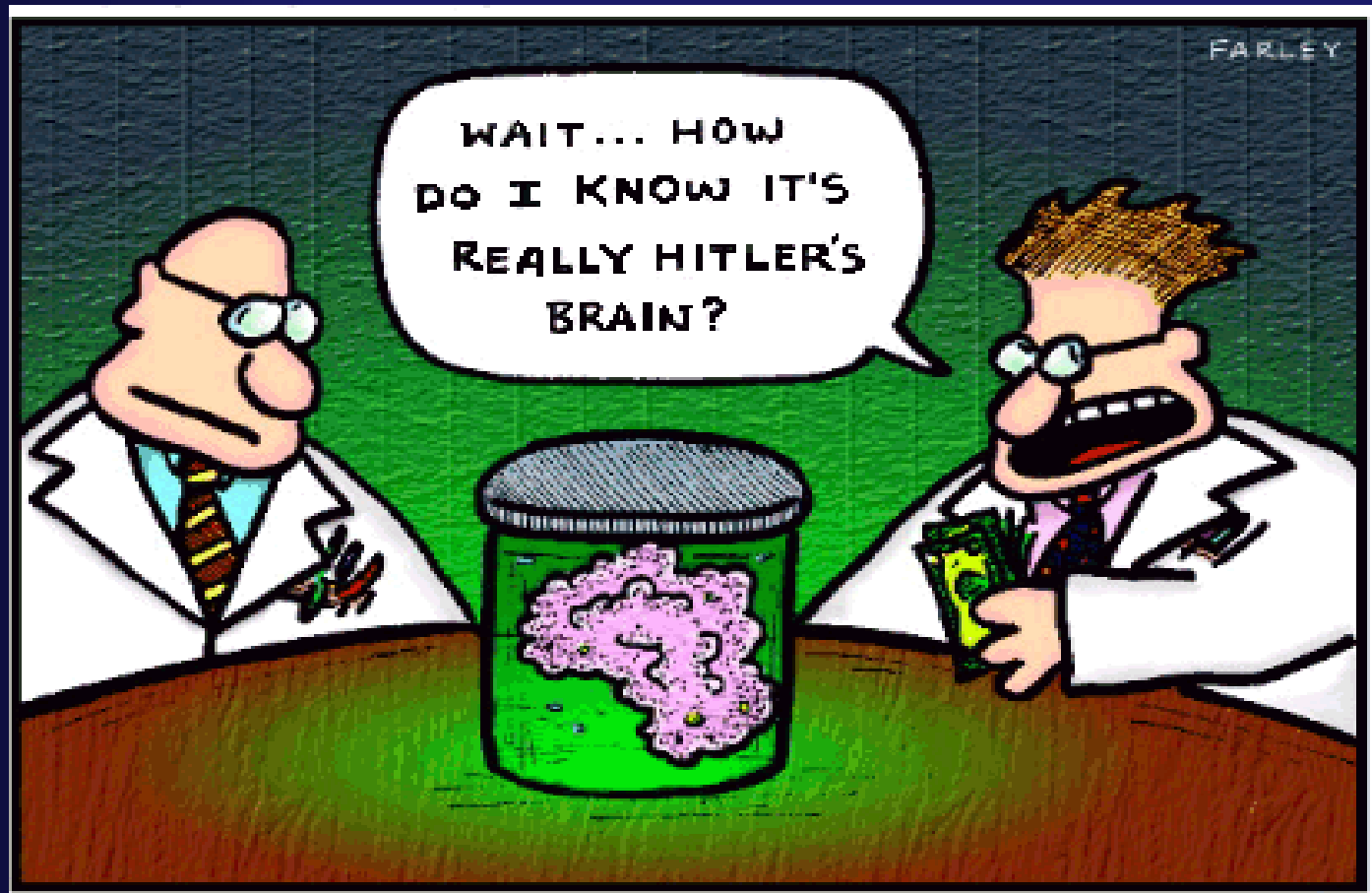
- **Síndromes linfoproliferativos ligados a X**
  - Suscept. a infección por EBV, defectos en citotoxicidad en T y NK, depleción de NKT, alteración en cambio de isotipo de IgG.
  - Deficiencia de XIAP (incremento en apoptosis)
- **Síndrome autoinmune linfoproliferativo**
  - Linfadenopatía y hepatoesplenomegalia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



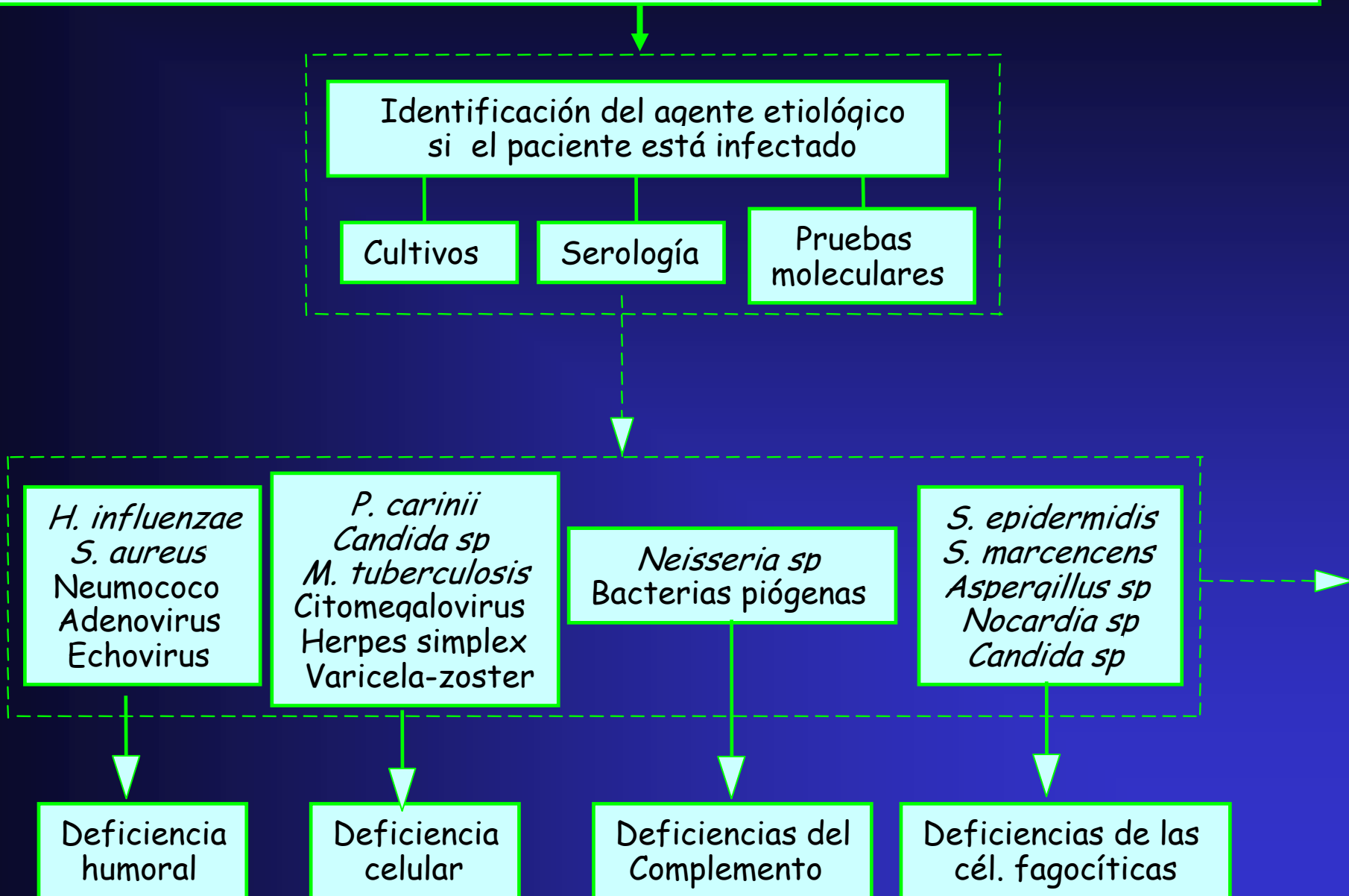
## Defectos primarios en inmunorregulación: afectan inmunidad innata y adaptativa

- **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 IL-10 (CD4)
- **Enfermedad veno-oclusiva hepática con inmunodeficiencia**
  - Causado por oclusión hepática y fibrosis posterior a trasplante hematopoyético con daño tóxico al endotelio y a los sinusoides hepáticos. Asociado con linfopenia e hipogamaglobulinemia y reducido número de T y B

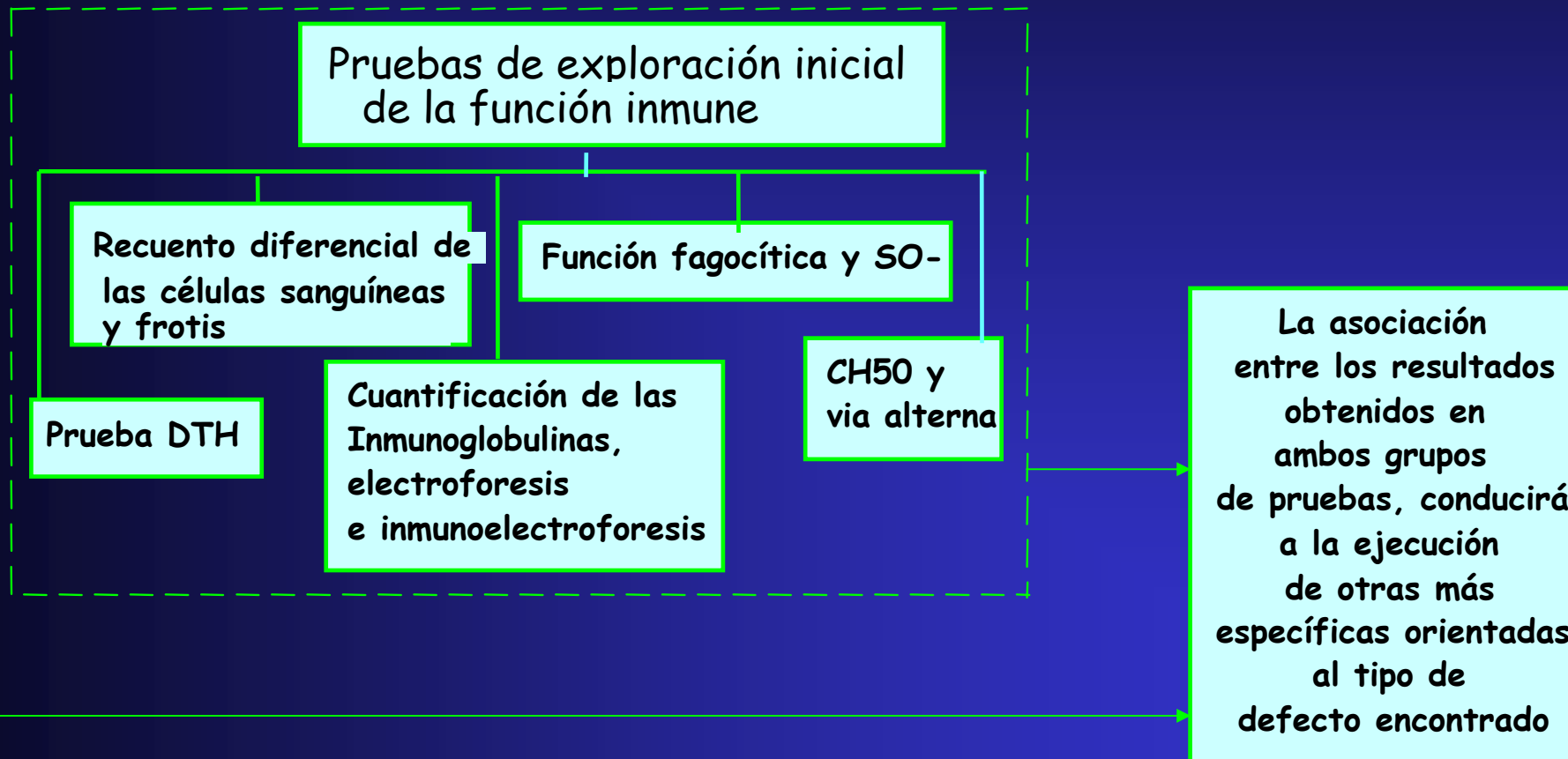
# Evaluación sistemática de las inmunodeficiencias primarias



# Evaluación de la historia clínica sugestiva de inmunodeficiencia



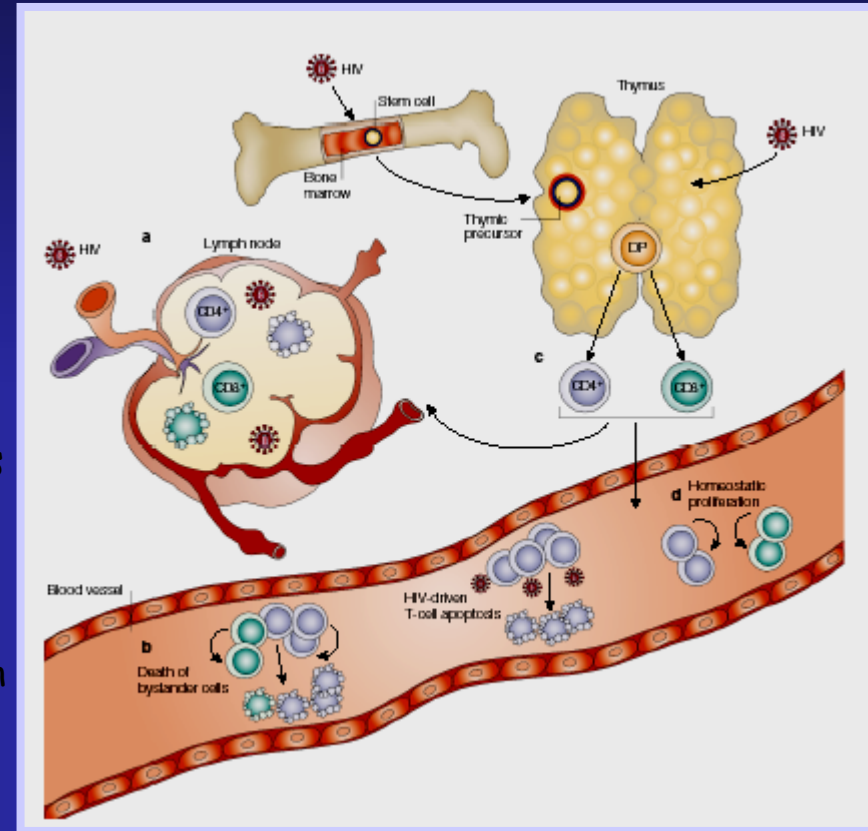
# Evaluación de un paciente con Inmunodeficiencia



*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

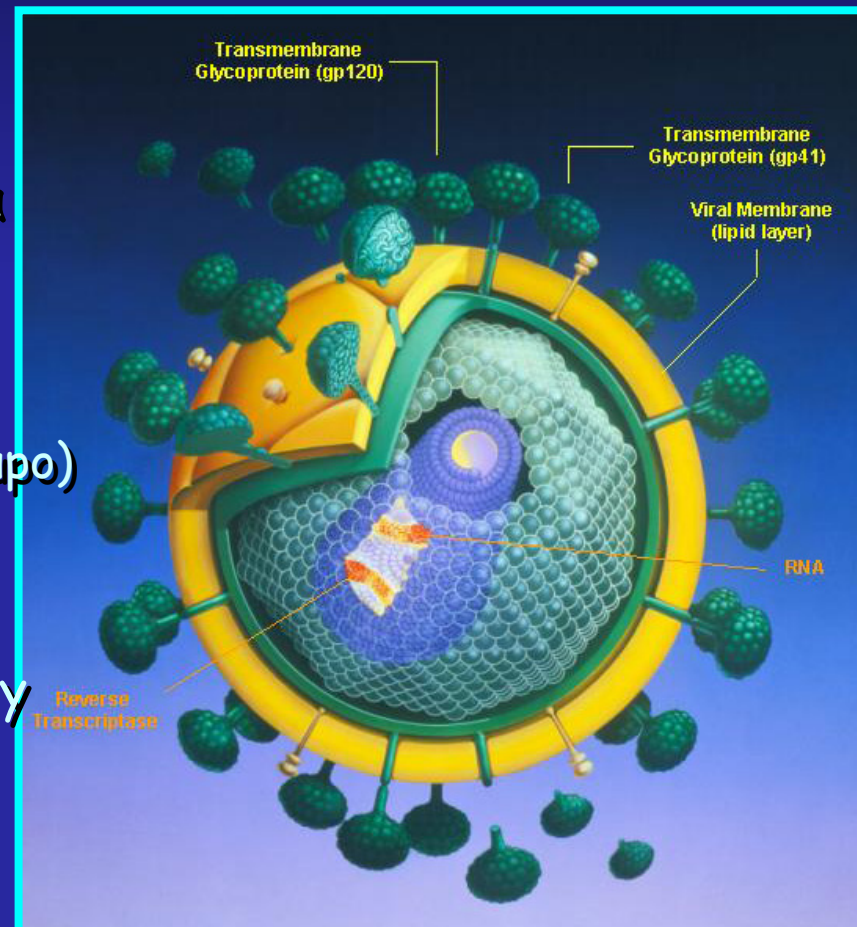


# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

- 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.

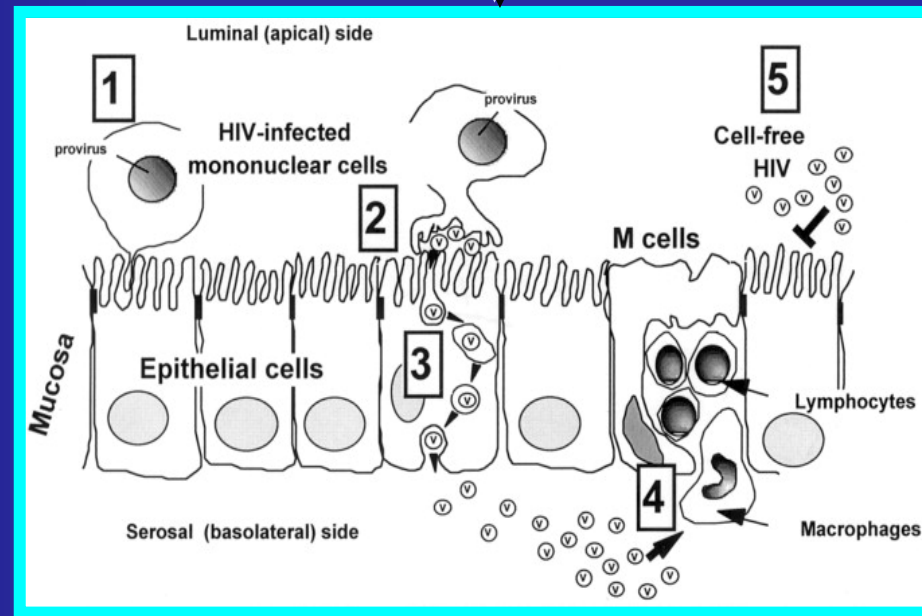
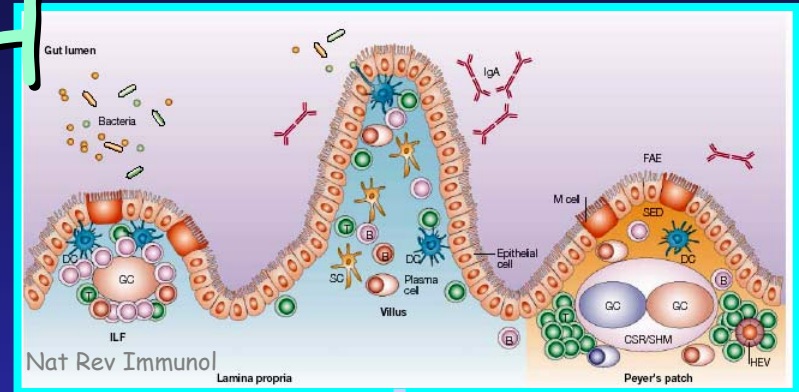




# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

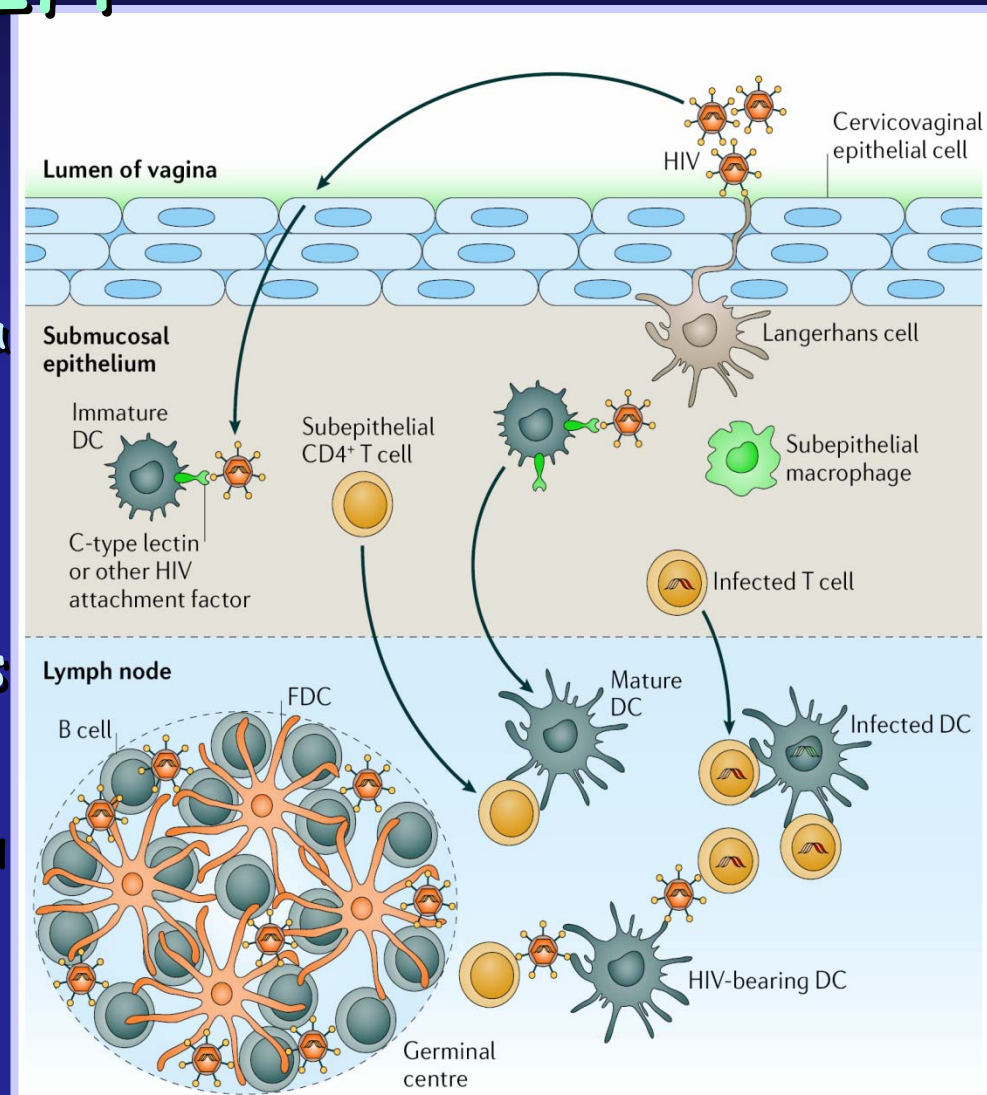
¿Cómo logra establecer contacto con el sistema inmune?

- 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

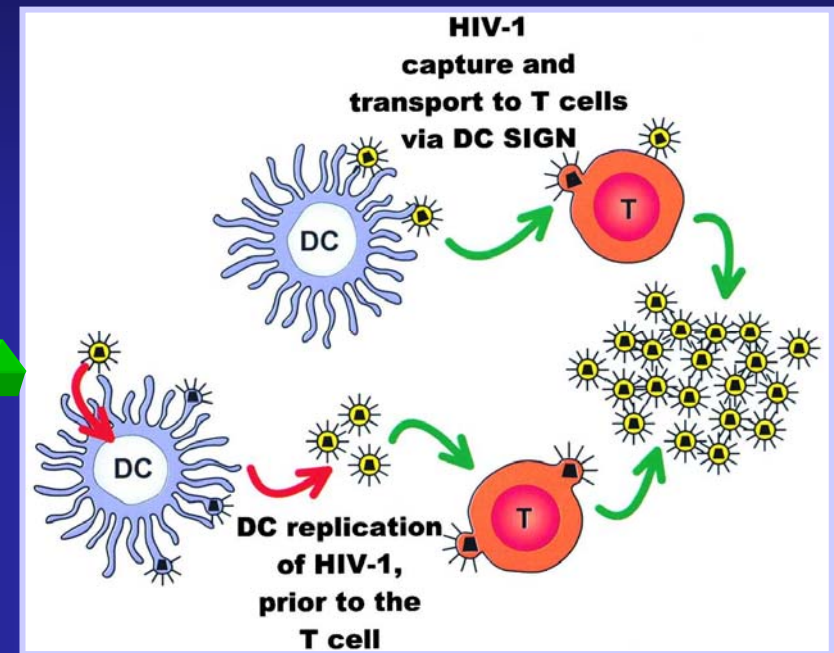
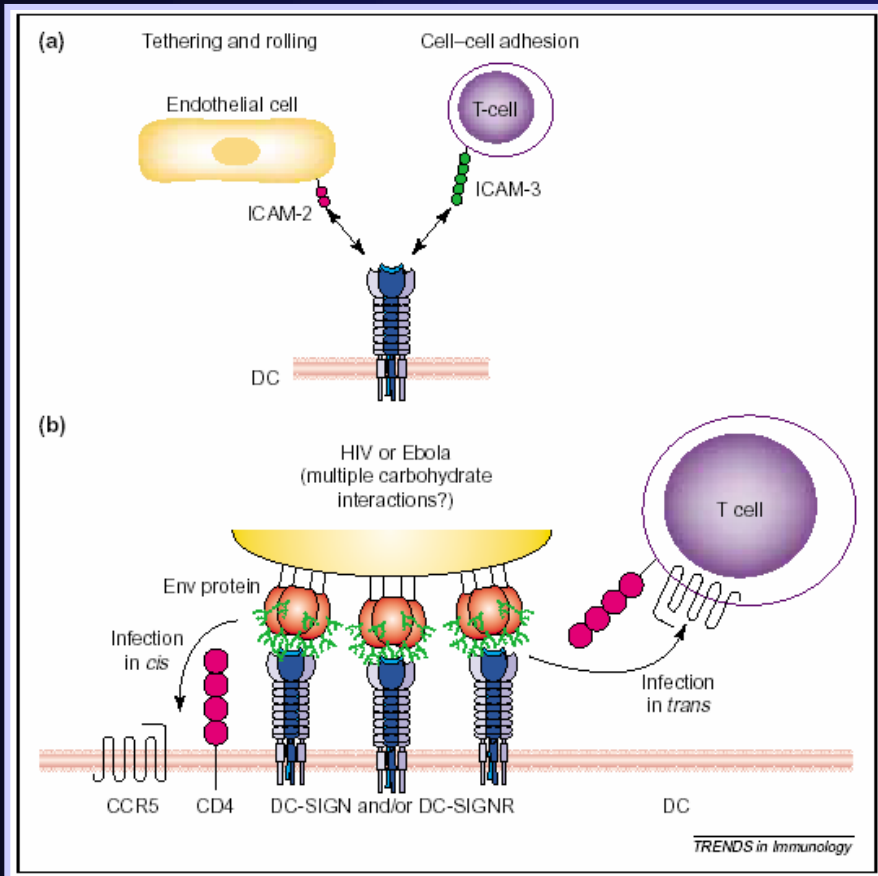


# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- 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



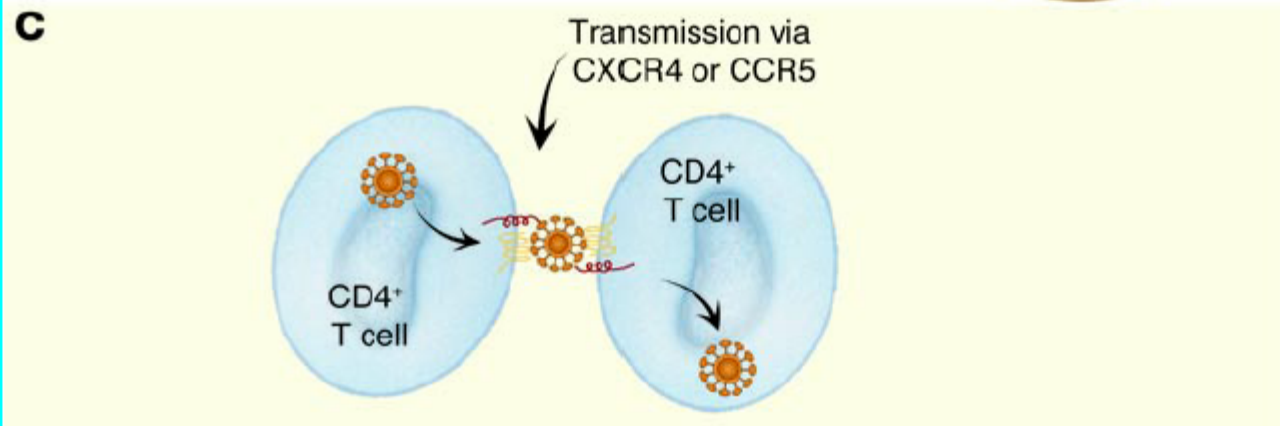
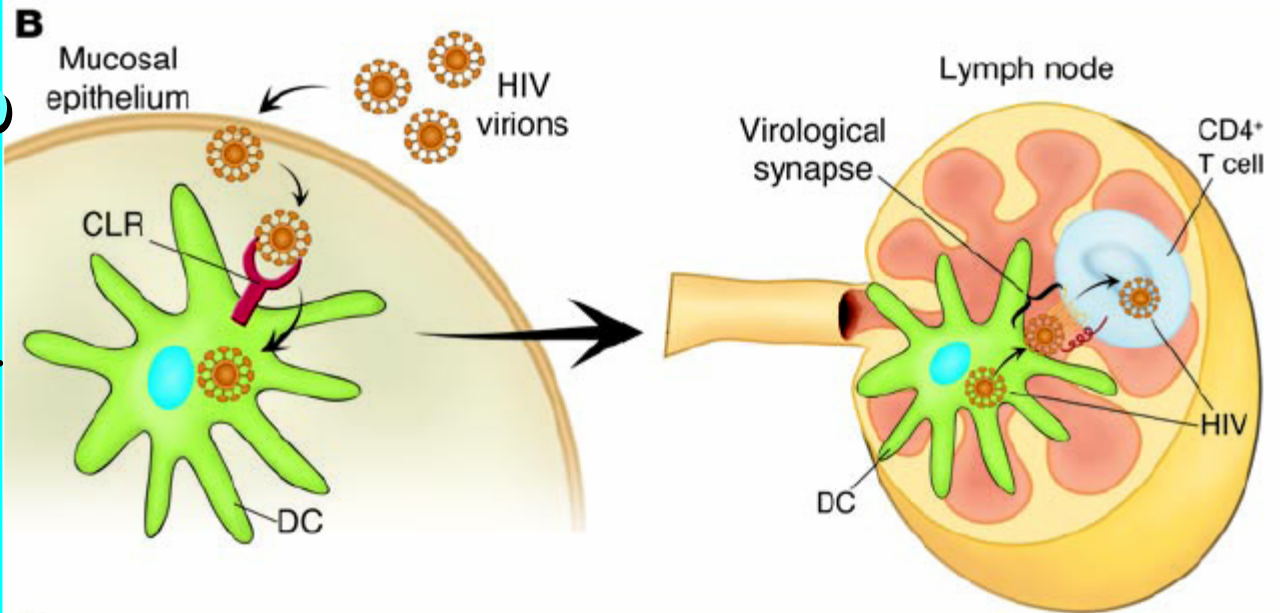
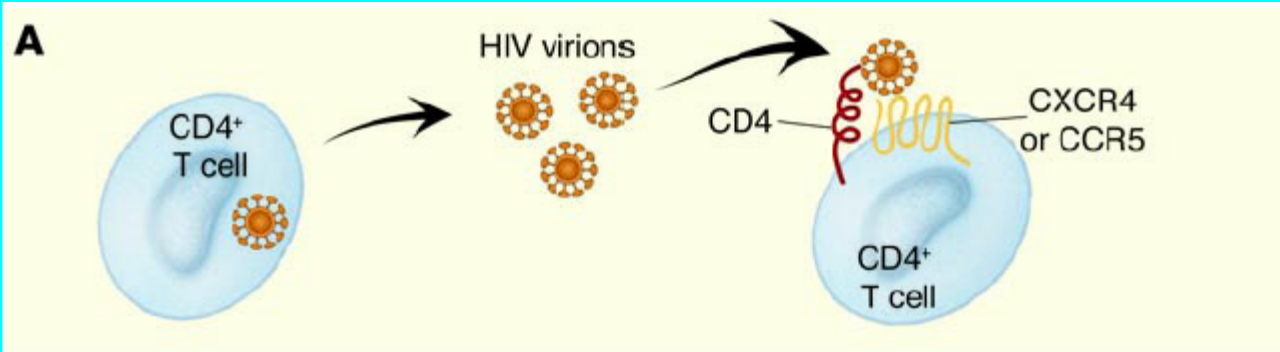
# Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana



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

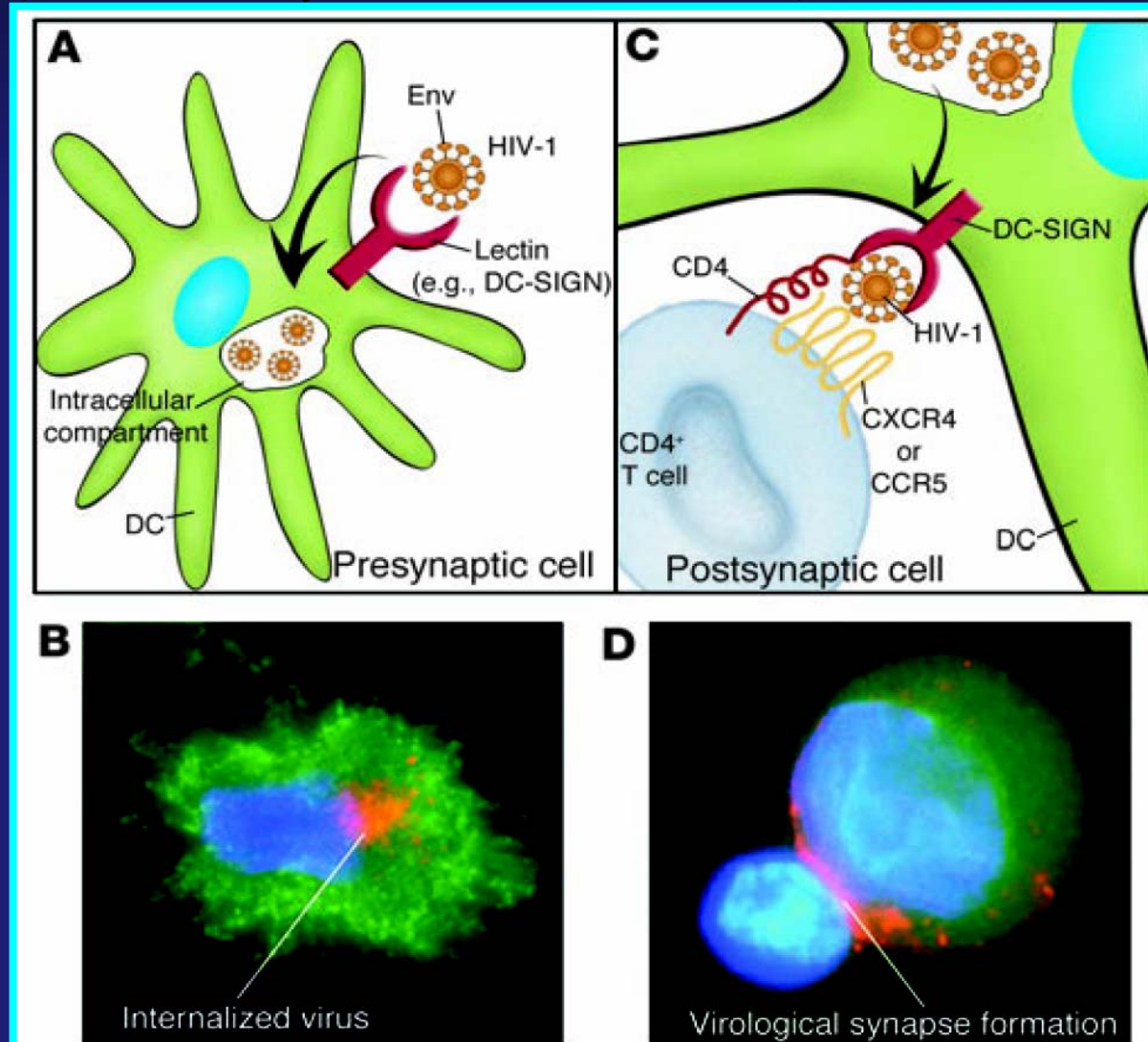
# Establecimiento de sinapsis virológica:

- DC-linfocitos T
- Linfocitos T- Linfocito T

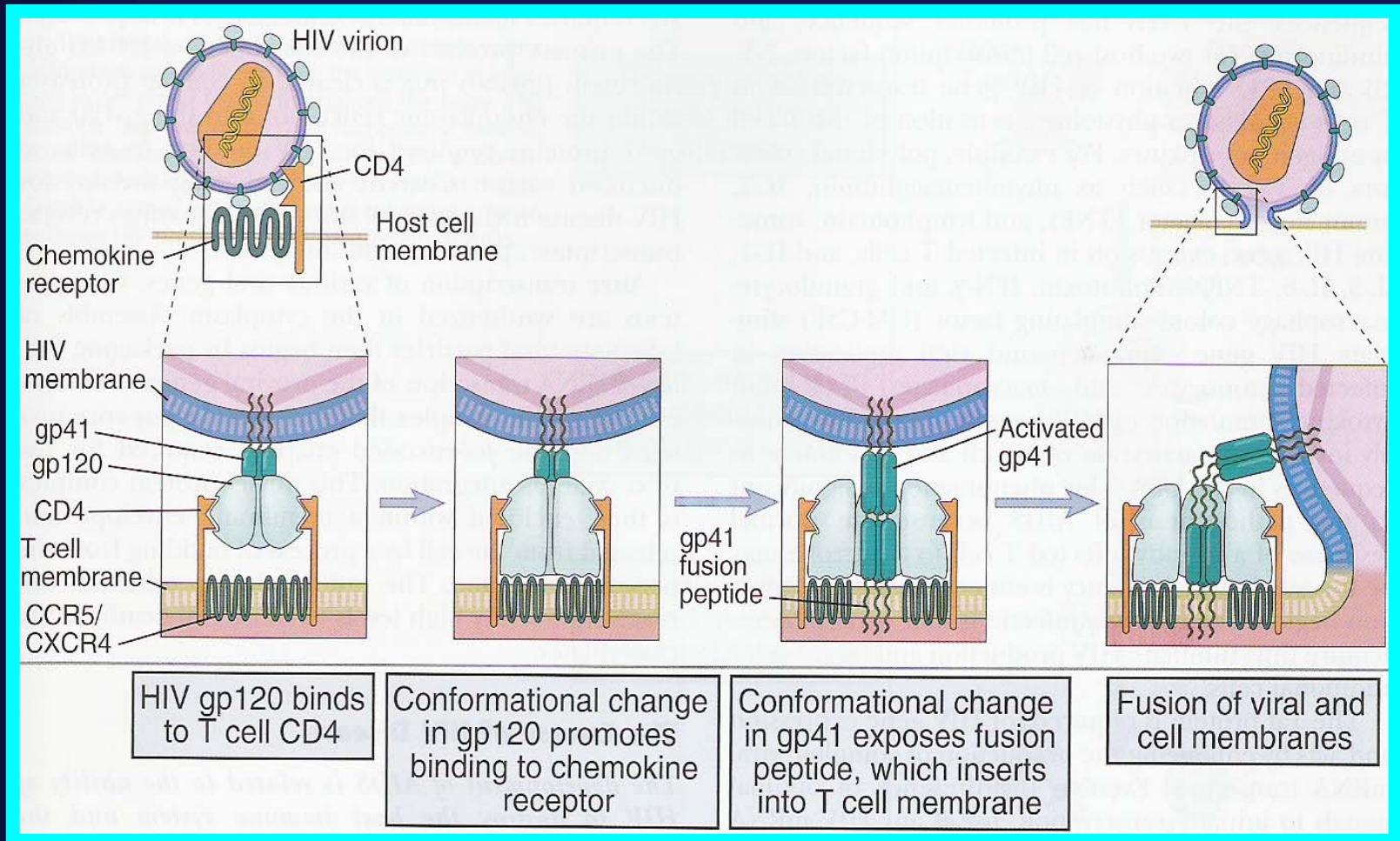


# Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- 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 es transferido por transporte vesicular



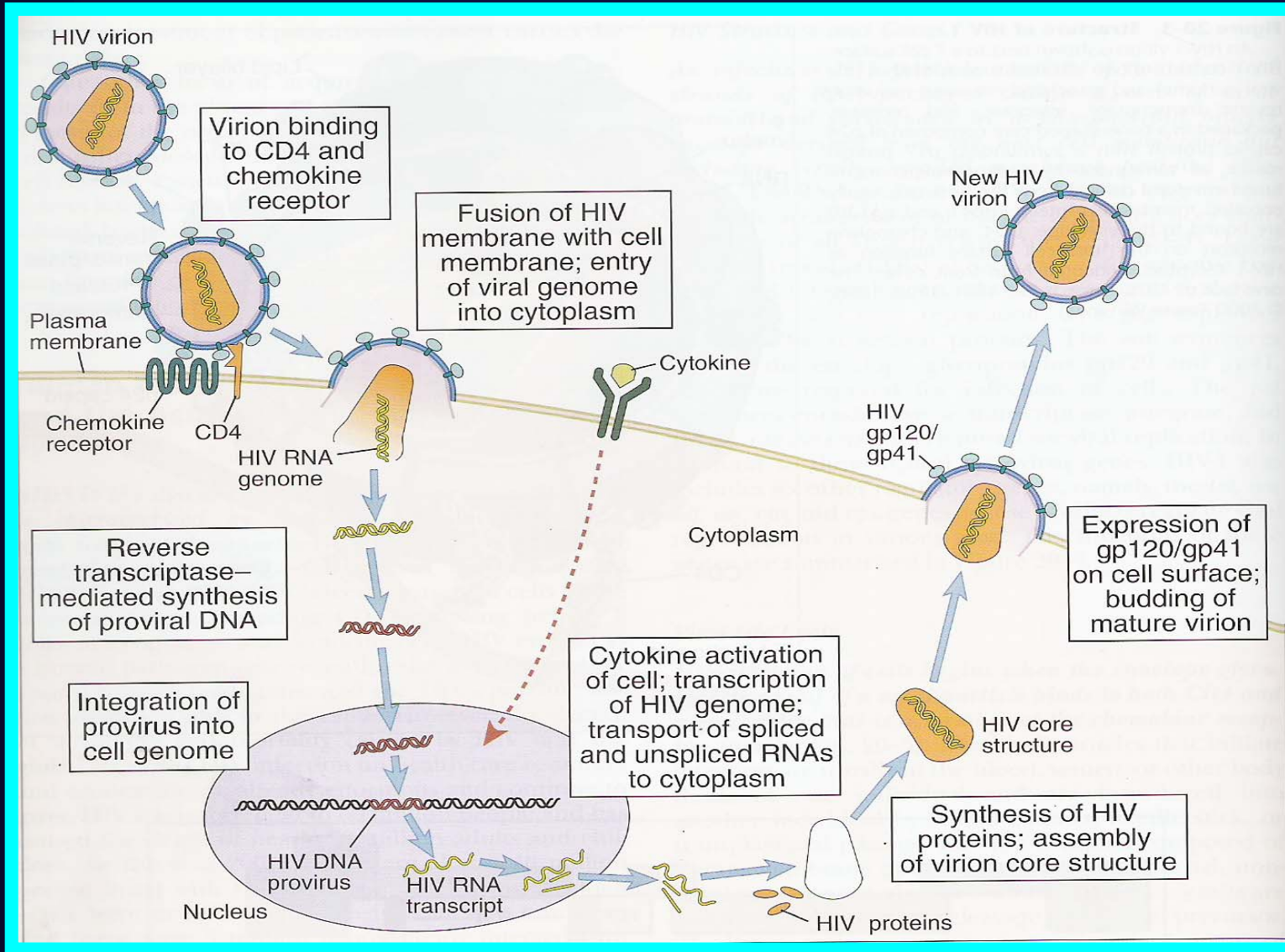
# Mecanismo de entrada del VIH



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- **Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:**
  - **CCR5** principal receptor para la entrada de cepas **monocitotrópicas (R5)**, la transmisión predomina en la fases iniciales
    - Complejo CD4/gp120 soluble se une a CCR5 en células CD4<sup>-</sup>
  - **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*

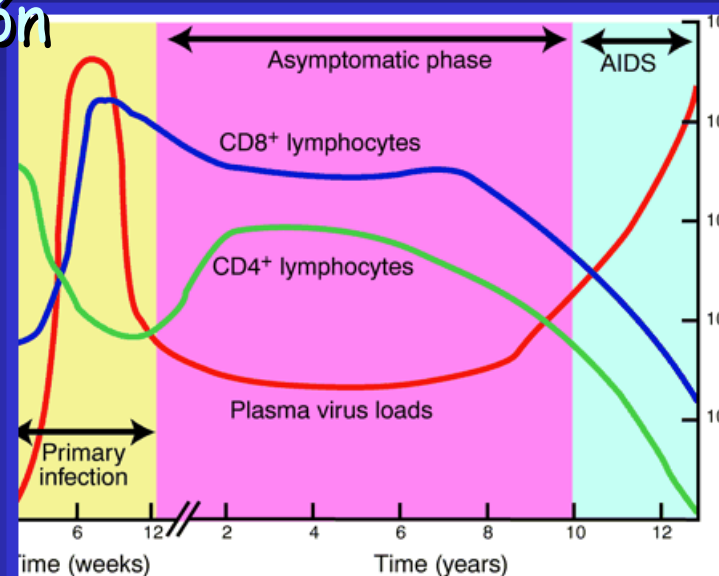
- Principal reservorio:
  - Los macrófagos, monocitos, células T naive, células del sistema nervioso y células T de memoria
  - Las CDF atrapan el virus en los centros germinales
- Principal sitio de replicación: nódulos linfáticos periféricos, bazo y MALT

# 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  $\gamma$**  : incrementa el reconocimiento por aumentar la activación de NK, expresión de MHC y moléculas co-estimuladoras, producción y sobrevivencia de células T CD4+ Th1
    - Pérdida de células productoras de interferón  $\gamma$ , 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- $\alpha$ , 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: producción de IFN $\gamma$  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?

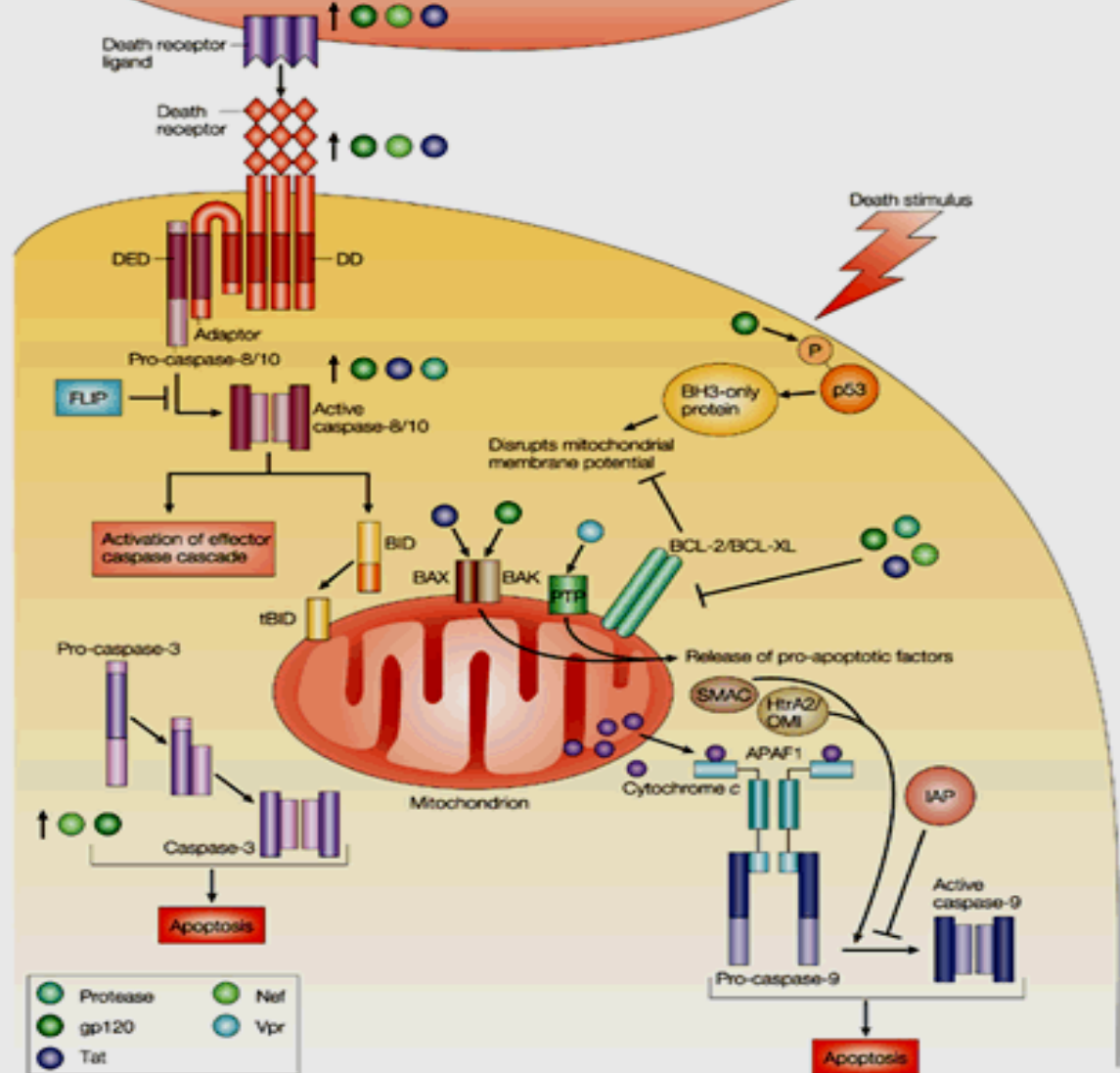
# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

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

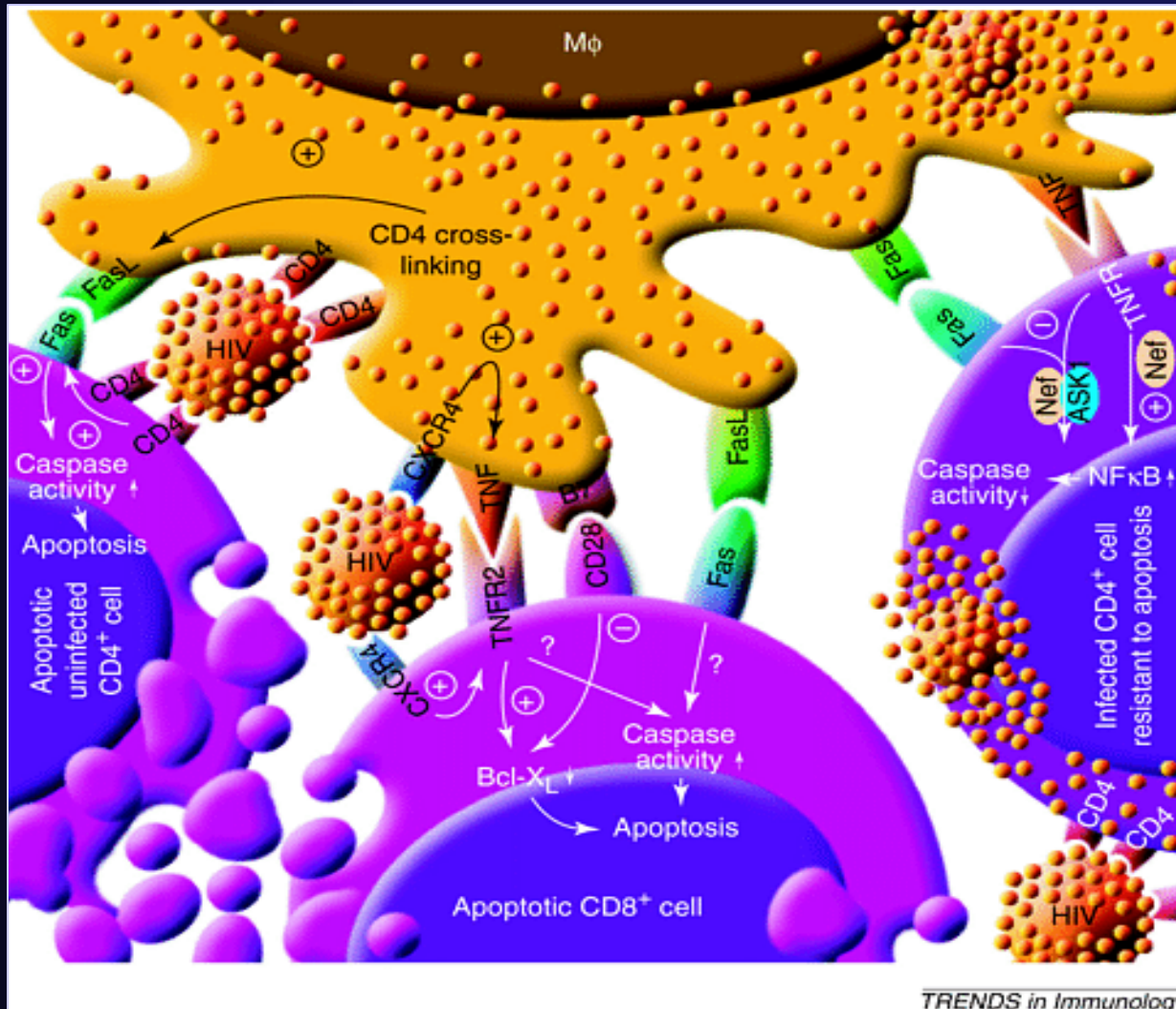
# Inmunopatogenia de la infección por el

## Virus de la Inmunodeficiencia Humana: APOPTOSIS

- Muerte celular por Incremento de Fas/FasL, TRAIL
- Muerte de la células T a través de la mitocondria mediada por Bcl2
  - Tat disminuye Bcl2 y aumenta caspasa8



# 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- $\alpha$  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- $\beta$

# *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 reservorios