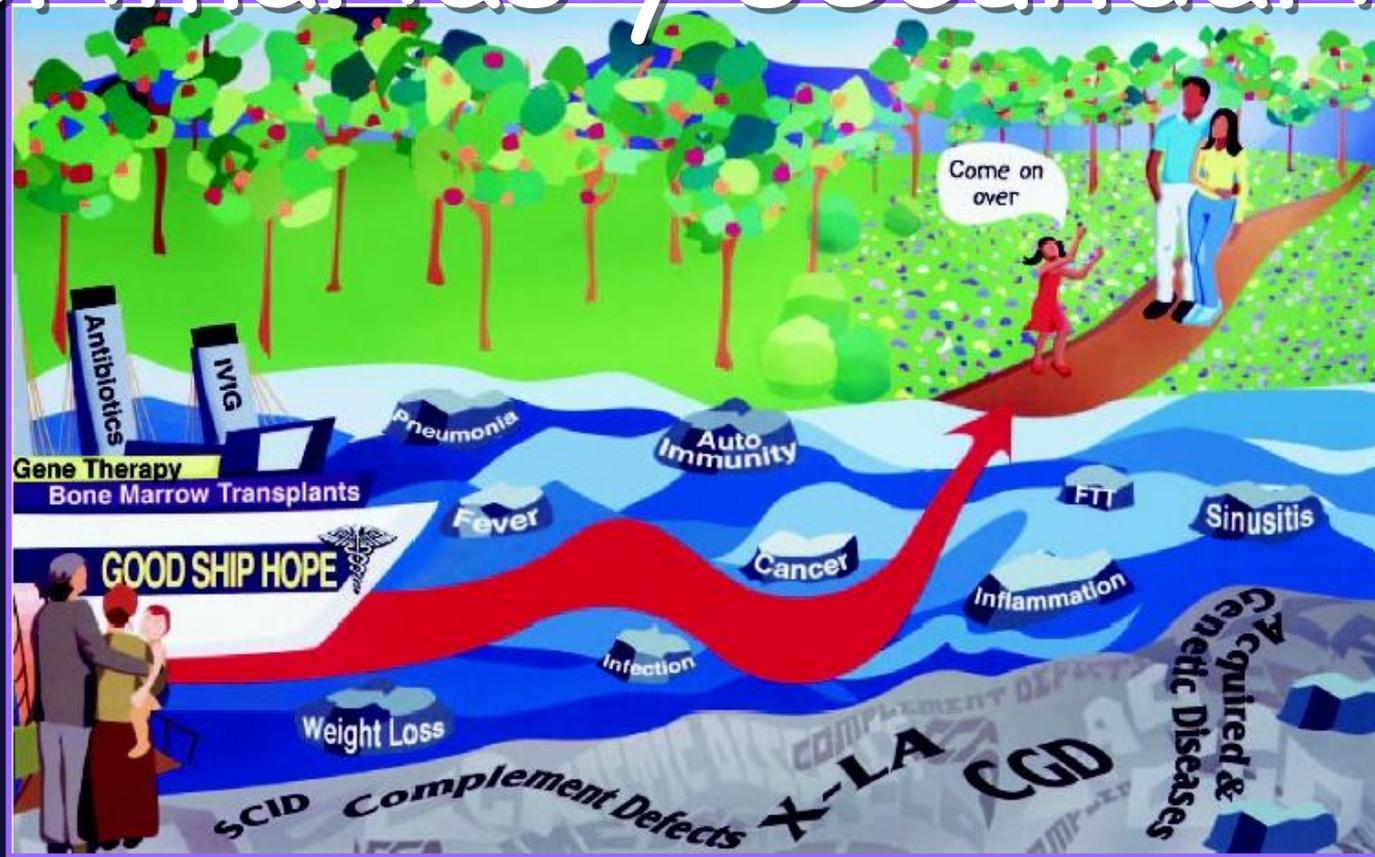


# Inmunodeficiencias primarias y secundarias



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:

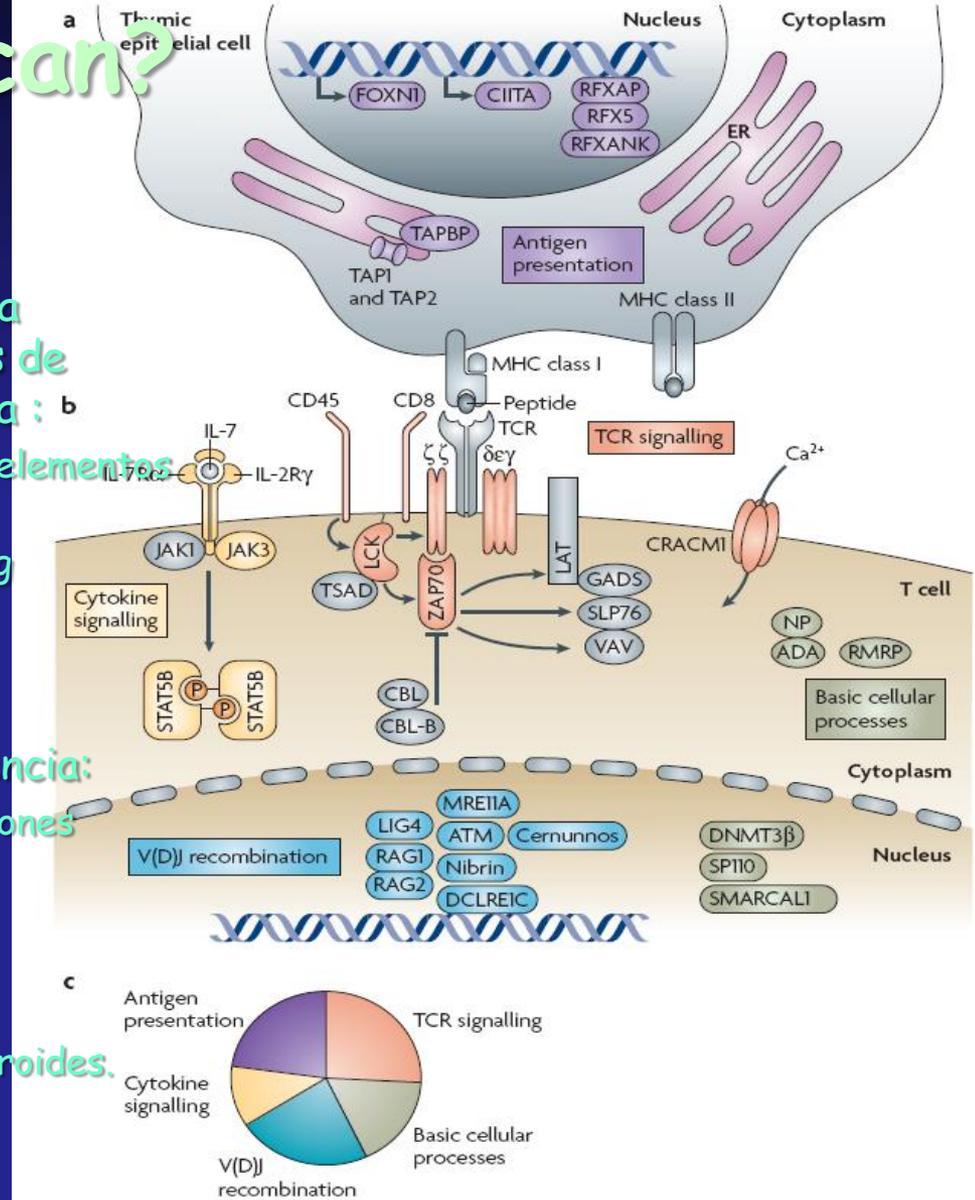
○ Errores en los mecanismos de defensa específicos o inespecíficos, derivados de alteraciones **genéticas** que conducen a:

- ✦ 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

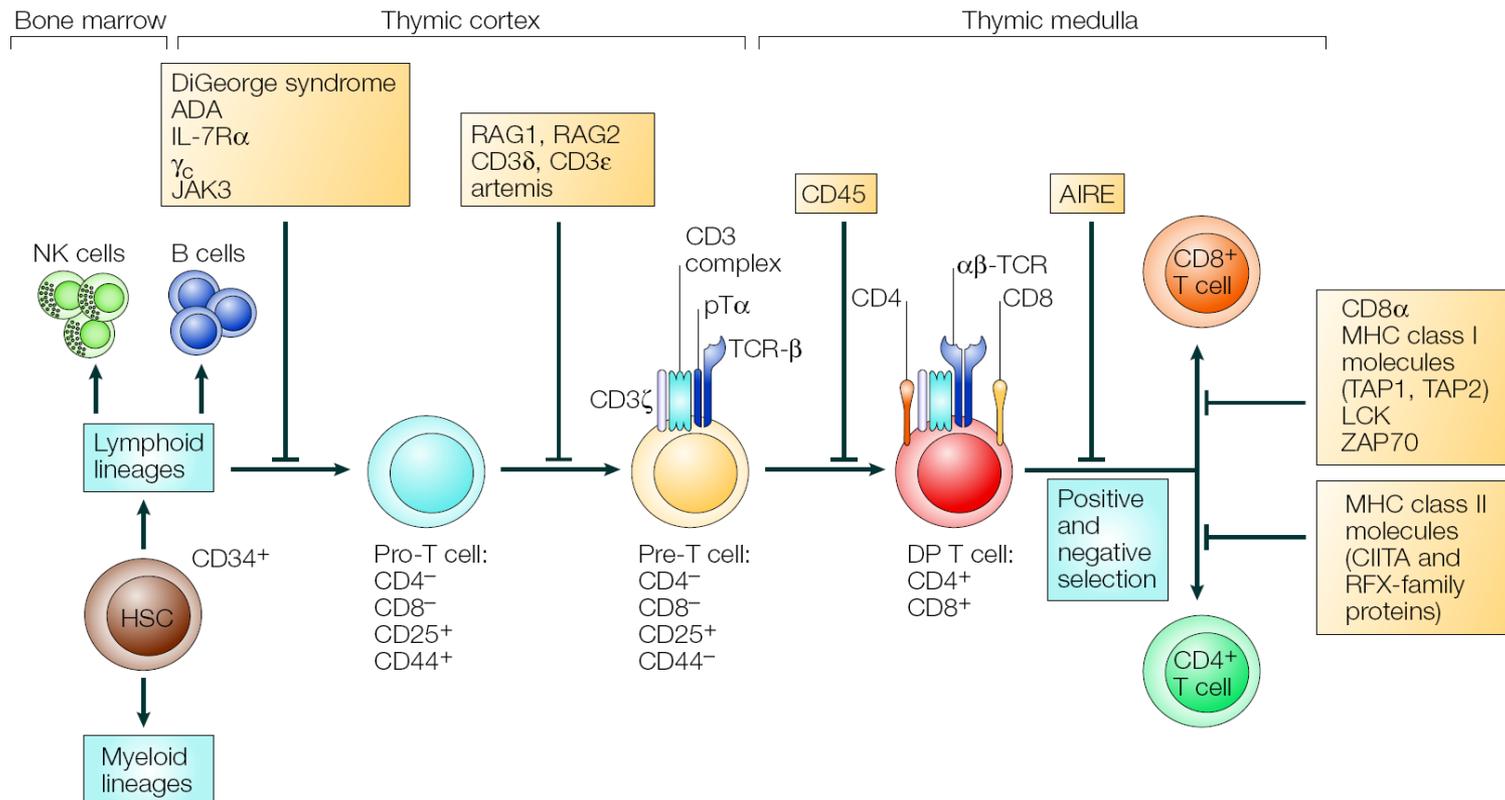
- 1 por cada 10.000 personas (con deficiencia de IgA secretada (SIGA) = 1 por 330 a 1 por 700)
  - Humorales 50%
  - Celulares 10%
  - Combinada severa 18%
  - Células fagocíticas 20%
  - Complemento 2%

# 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

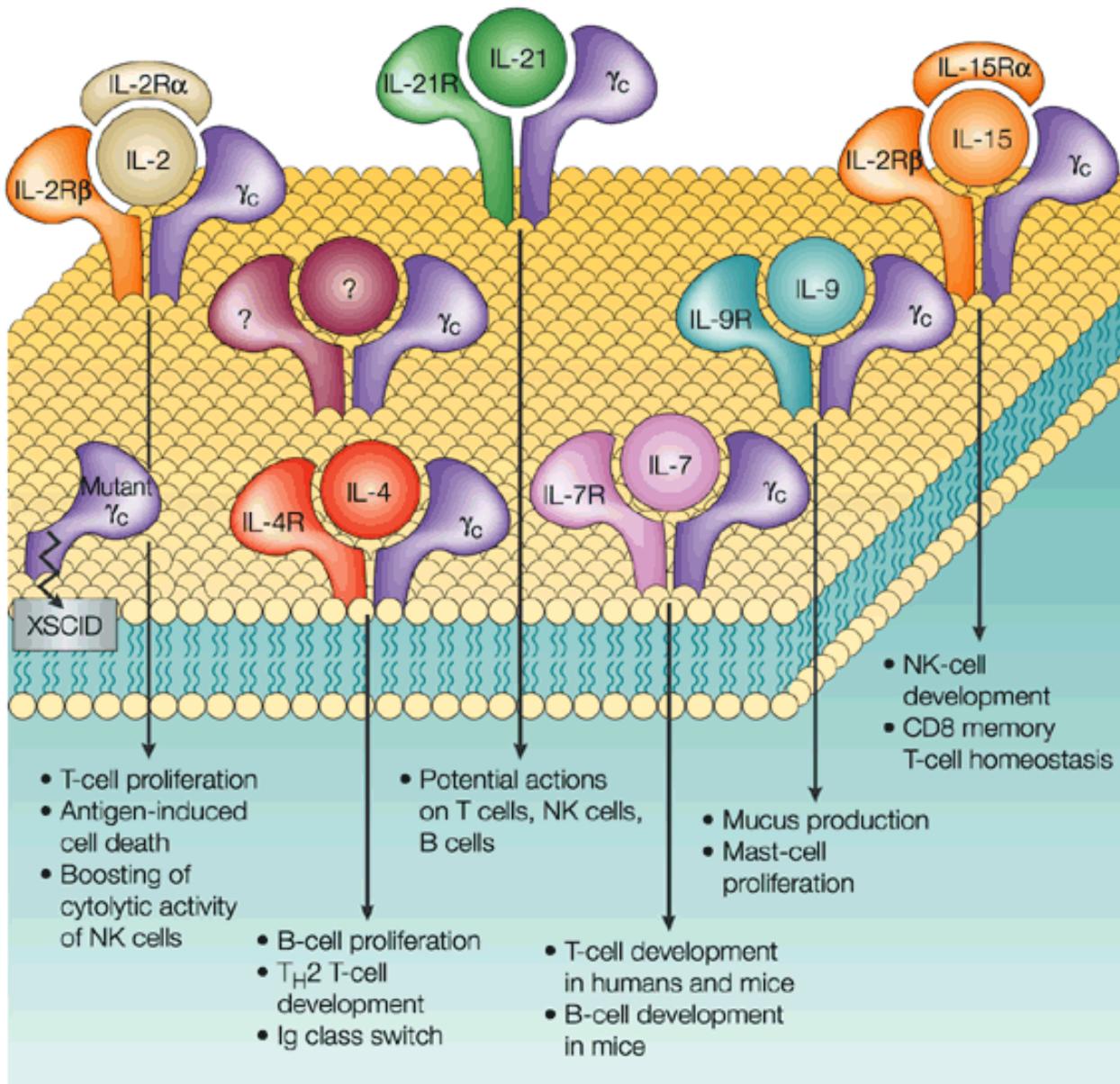
# Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

**a**



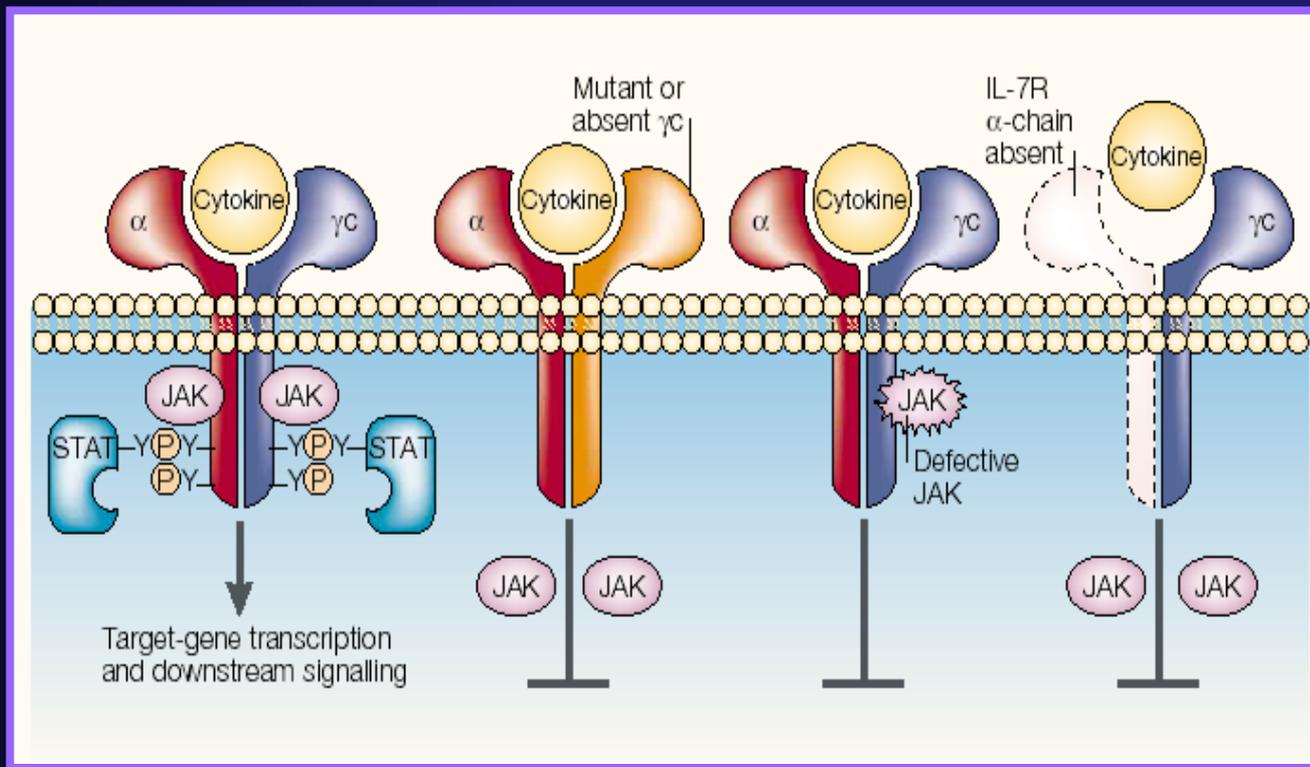
# Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos

- **SCID (inmunodeficiencia combinada severa)**
  - SCID por mutación en cadena  $\gamma c$
  - 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 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<sup>-</sup>B<sup>+</sup>NK<sup>+</sup>*

Interleukin-7 receptor $\alpha$ -chain deficiency	5p13
---	------

CD3 $\delta$ -chain deficiency	11q23
--------------------------------	-------

CD3 $\epsilon$ -chain deficiency	11q23
----------------------------------	-------

### *T<sup>-</sup>B<sup>+</sup>NK<sup>-</sup>*

X-linked recessive SCID ( $\gamma_c$ deficiency)	Xq13.1
--	--------

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

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

### *T<sup>-</sup>B<sup>-</sup>NK<sup>+</sup>*

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

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

### *T<sup>-</sup>B<sup>-</sup>NK<sup>-</sup>*

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

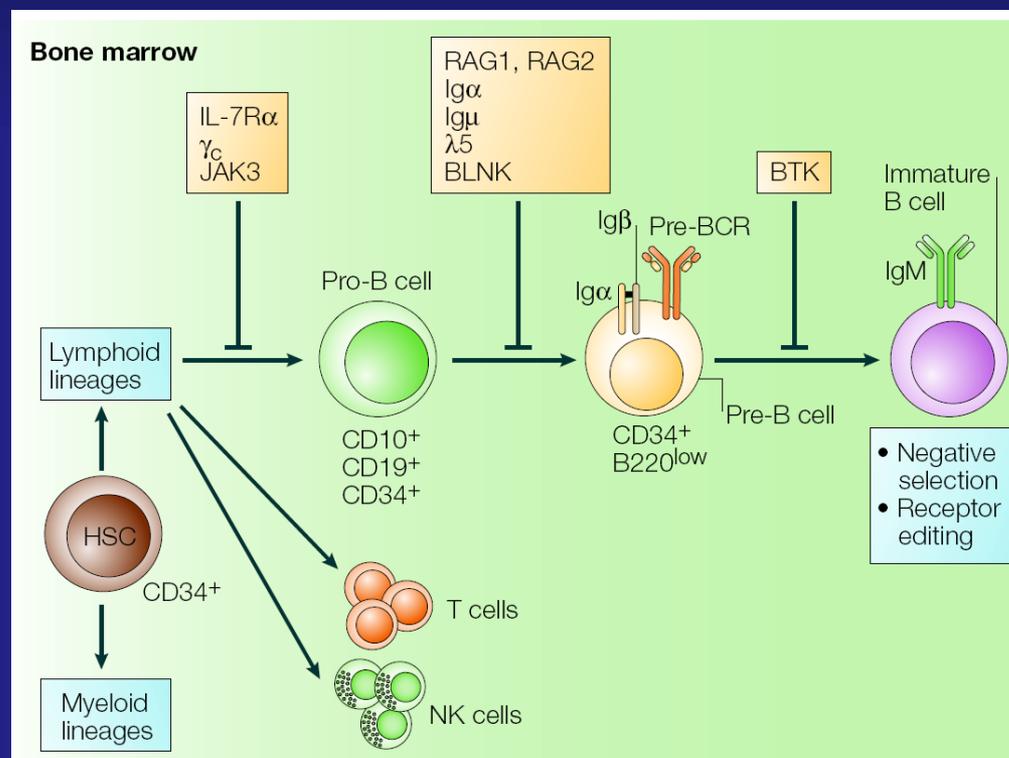
Hipogammaglobulinemia  
infantil ligada al X (Bruton)  
(ausencia de linfocitos B y  
amígdalas)

Defecto molecular mediado  
por ausencia o mutación de  
BTK

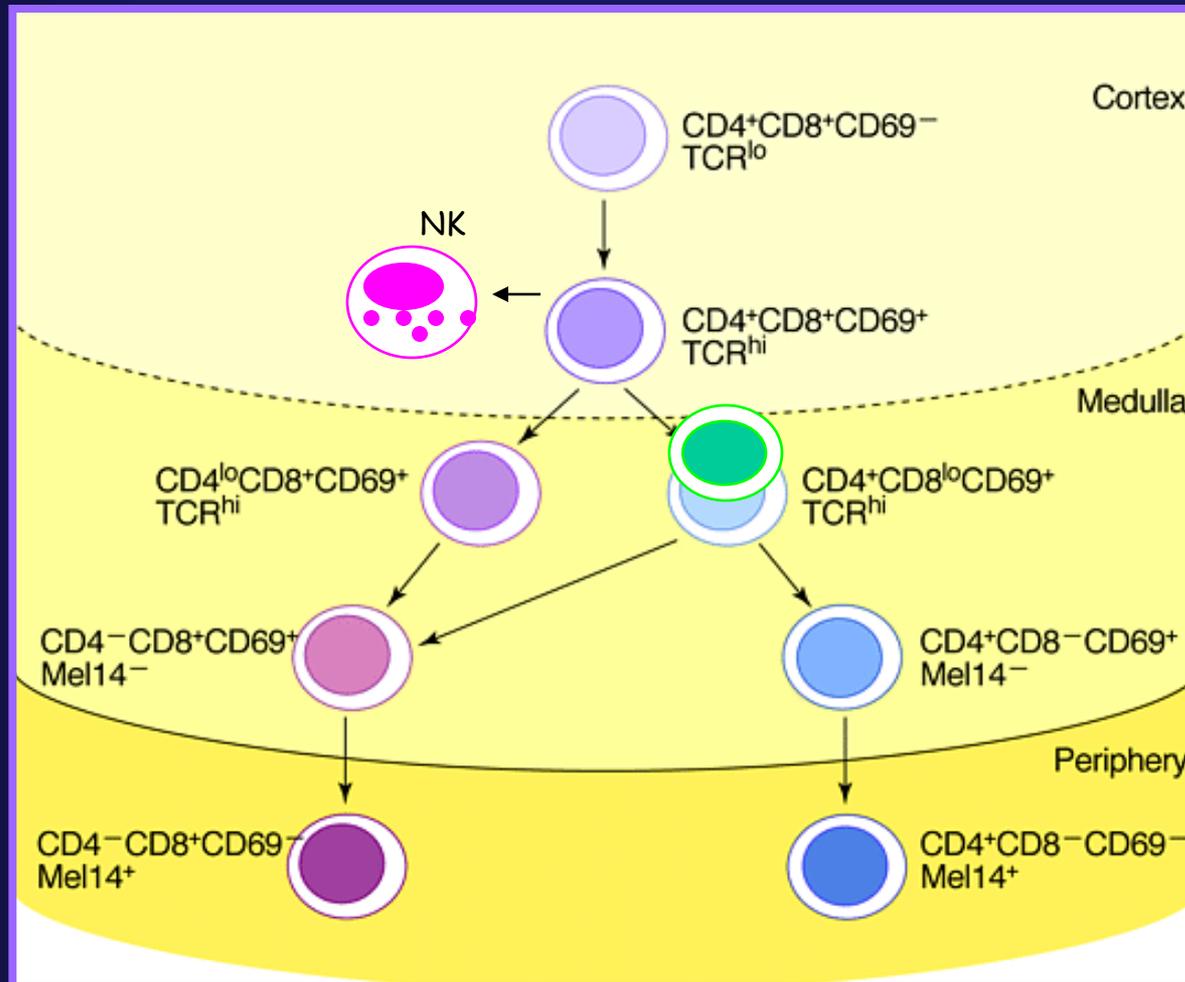
Déficit de células B maduras y  
células plasmáticas

Niveles bajos o ausentes de  
Igs

Déficit de centros germinales



# Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO

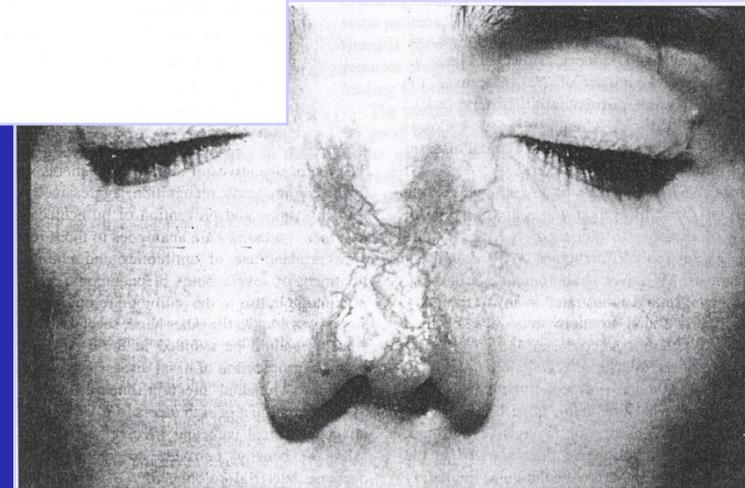
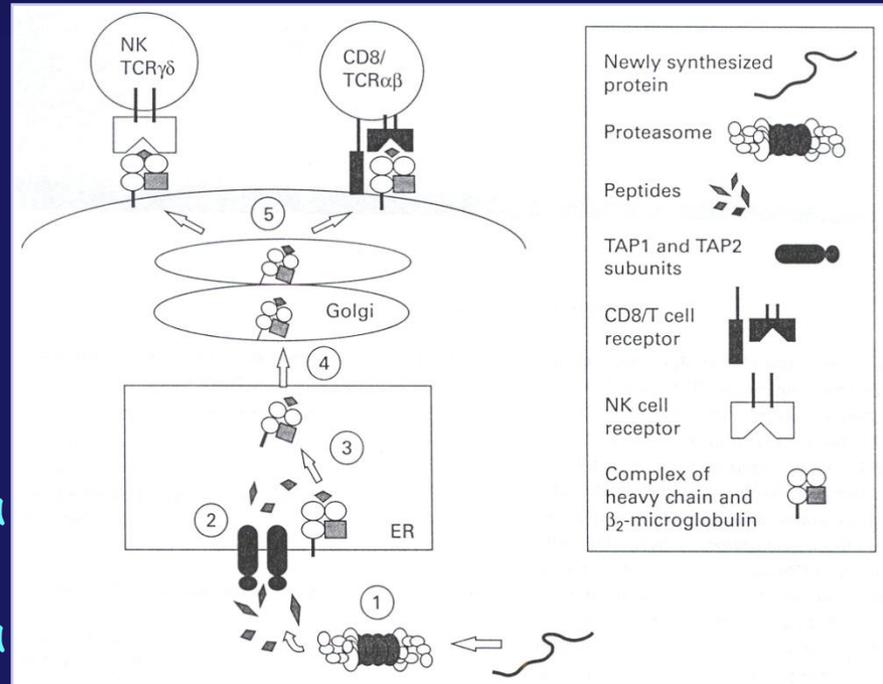


# Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

- Síndrome del linfocito desnudo

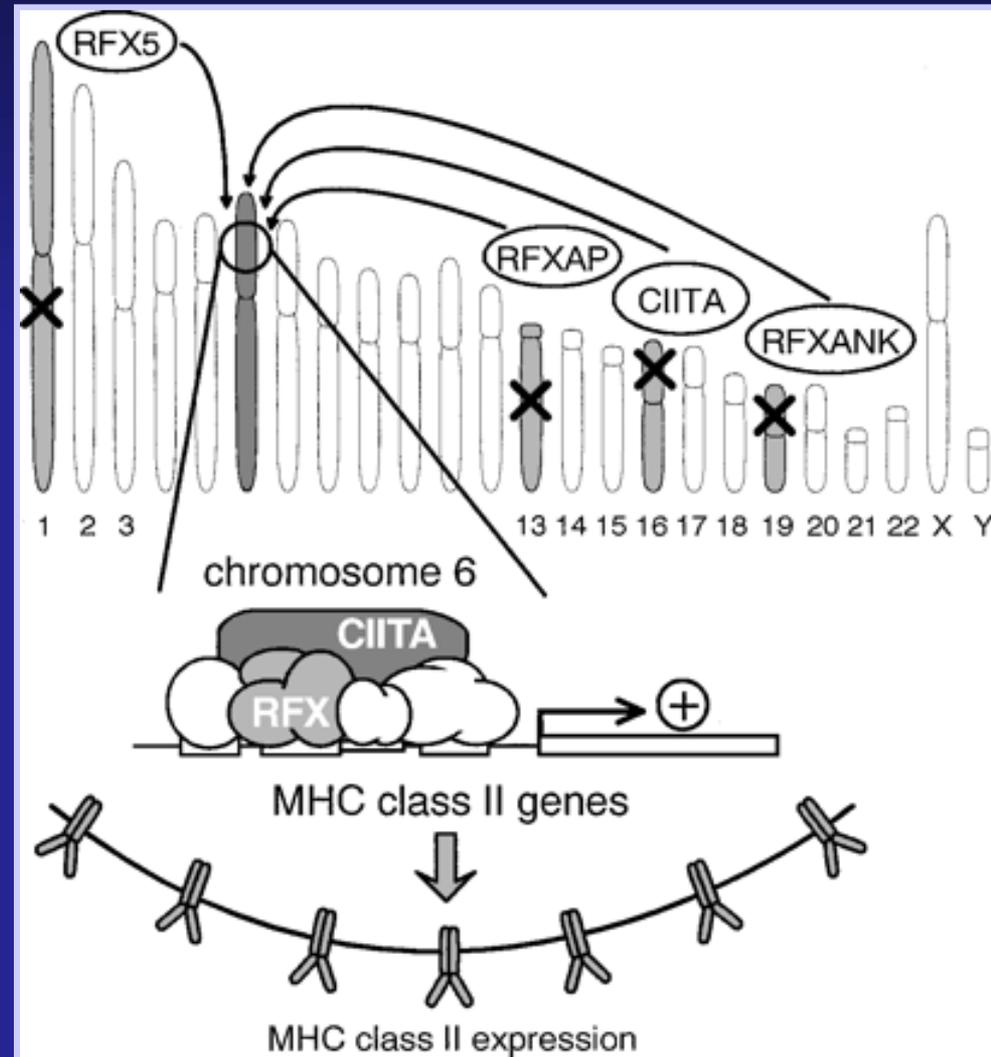
- Tipo I

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



# Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

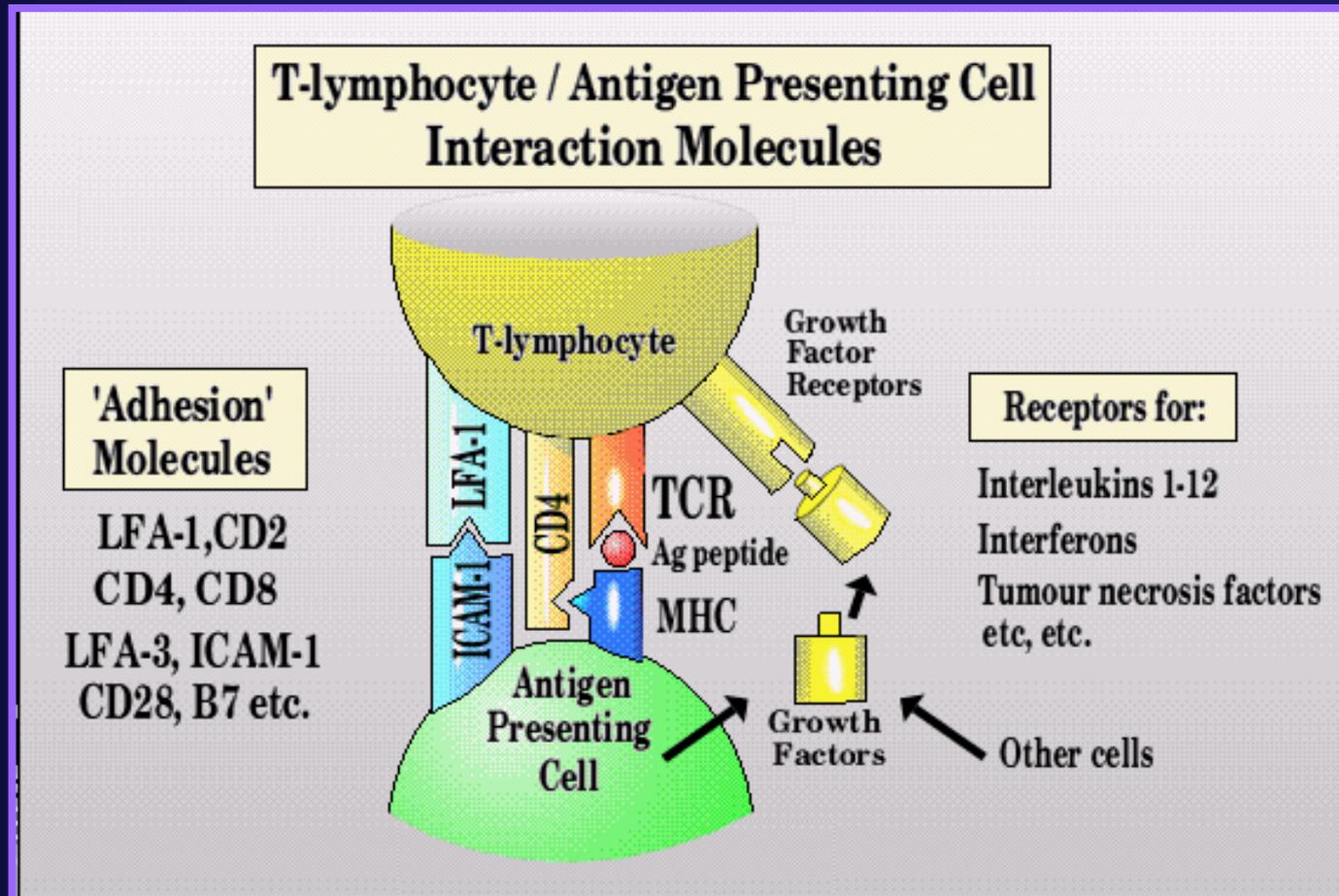
- Síndrome del linfocitos desnudo
  - Tipo II:
    - Deficiencia selectiva de CD4
    - Hepatitis por CMV



# 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

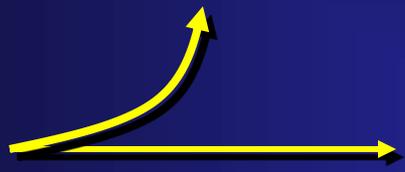
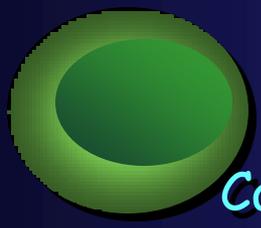
# Respuesta inmune: ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T



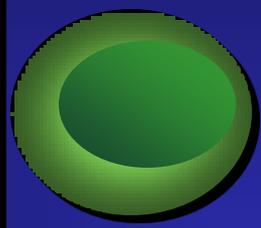
# Respuesta inmune: CD40/CD40L

Linfocito B

IgM



Cambio de isotipo



Apoptosis

Rescate



Ag + CD40



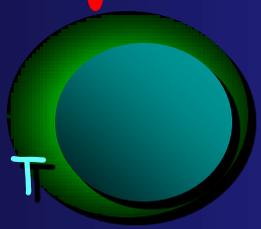
*Cambio de isotipo y sobrevivencia de alta afinidad*

Hipermutaciones somáticas  
Maduración de la afinidad

Antígeno

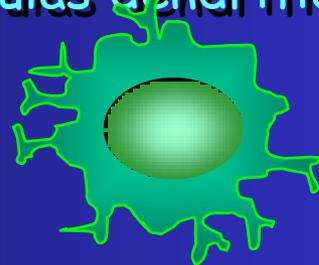


CD40L



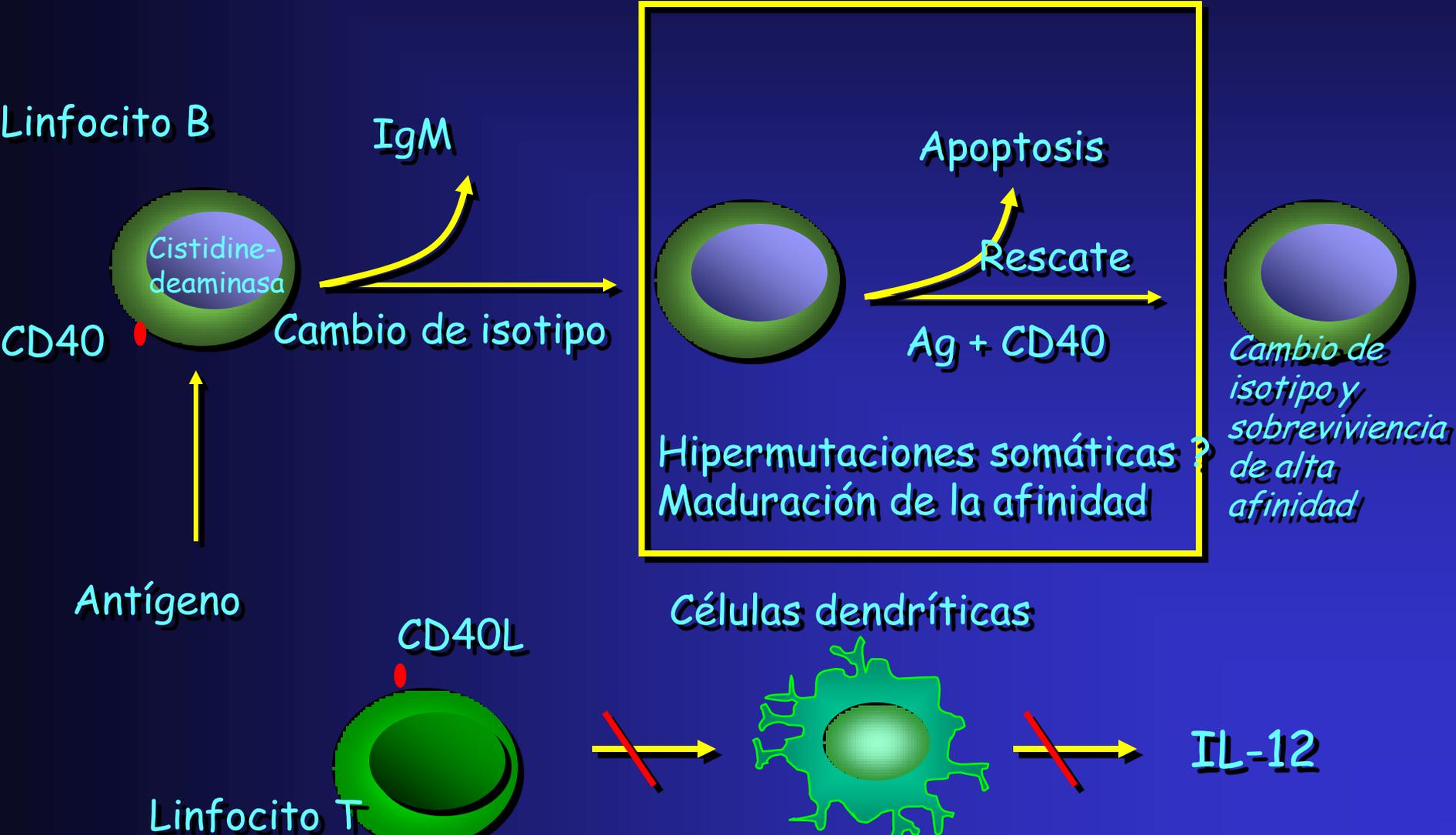
Linfocito T

Células dendríticas



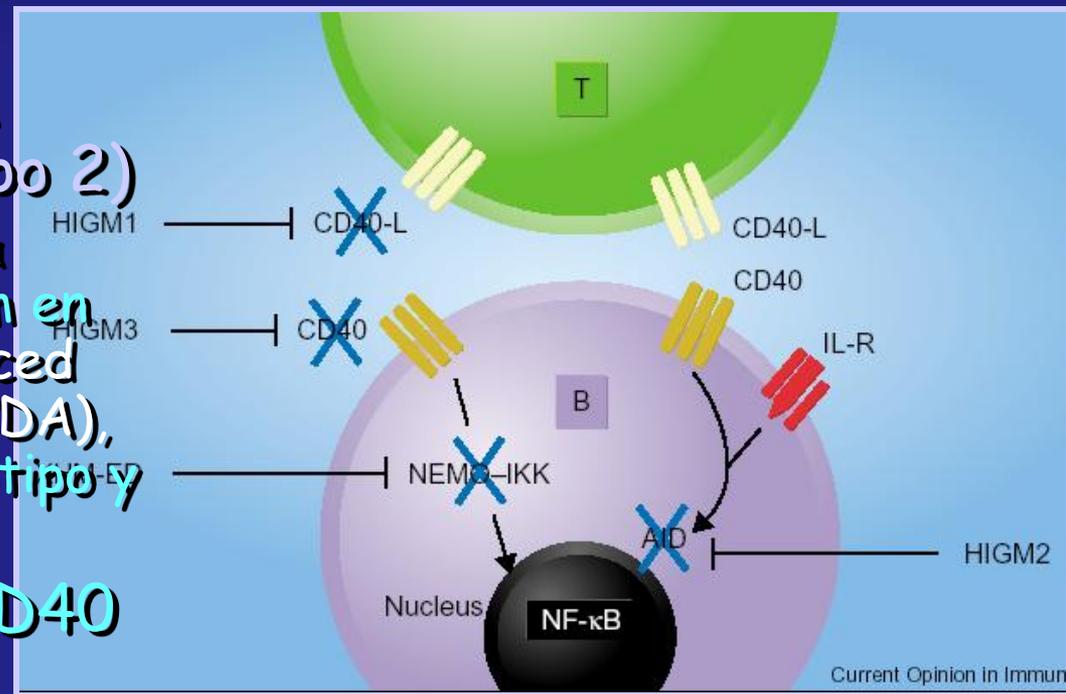
IL-12

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

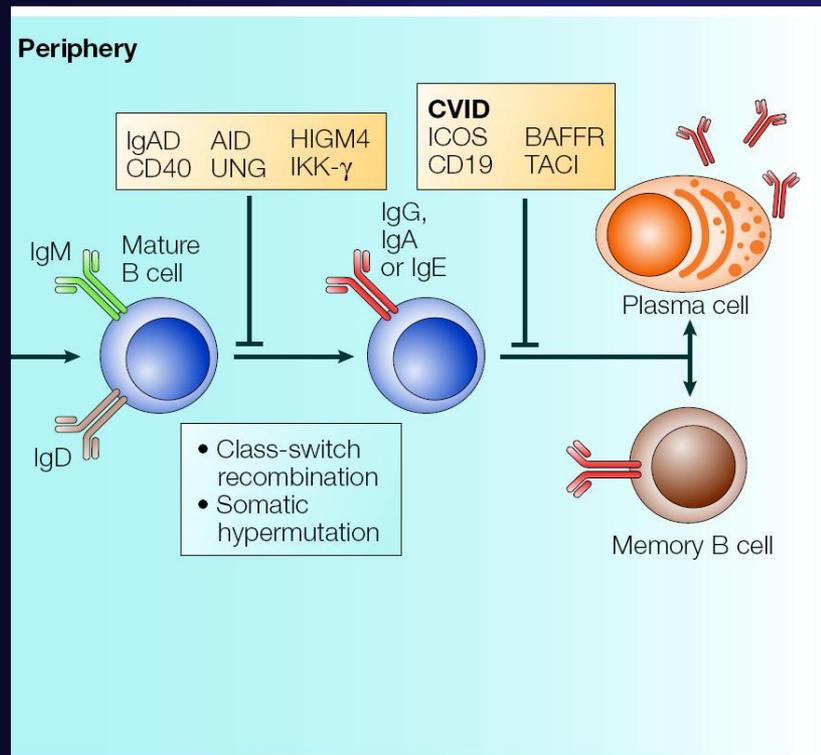


## Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

- 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 TACI (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin-ligand interactor)
  - Bajos niveles de IgA, con IgM e IgG normales
  - Infecciones recurrentes respiratorias y gastrointestinales

# Inmunodeficiencia humoral: PRESENCIA DE LINFOCITOS B

- Inmunodeficiencia común variable:
  - 1:10.000 a 1:50.000
  - Producción defectuosa de anticuerpos (por lo menos dos Ig: IgG e IgA o IgM)
  - Disfunción de células B y/o T de memoria
  - Falla en la diferenciación final hacia célula plasmática
  - Apoptosis basal y post-estímulo incrementada
  - Mutaciones en ICOS, CD19
  - Se asocia con enfermedad inflamatoria crónica (enfermedad pulmonar crónica, granulomas, enfermedad inflamatoria intestinal)



# 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

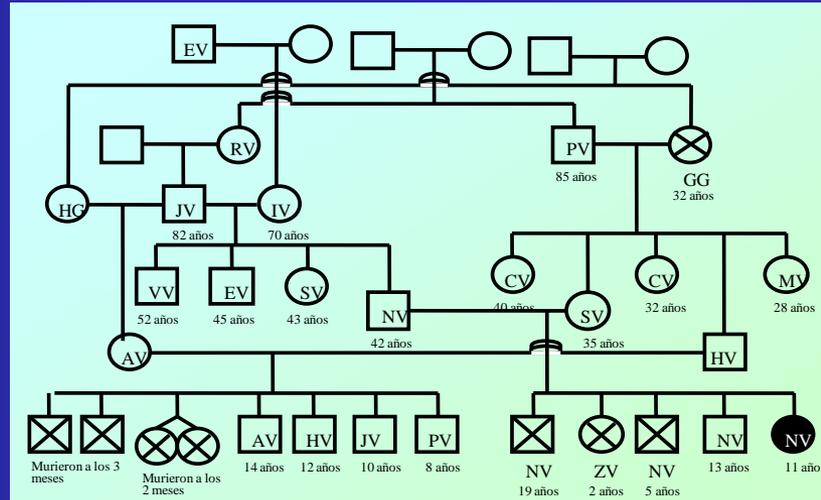
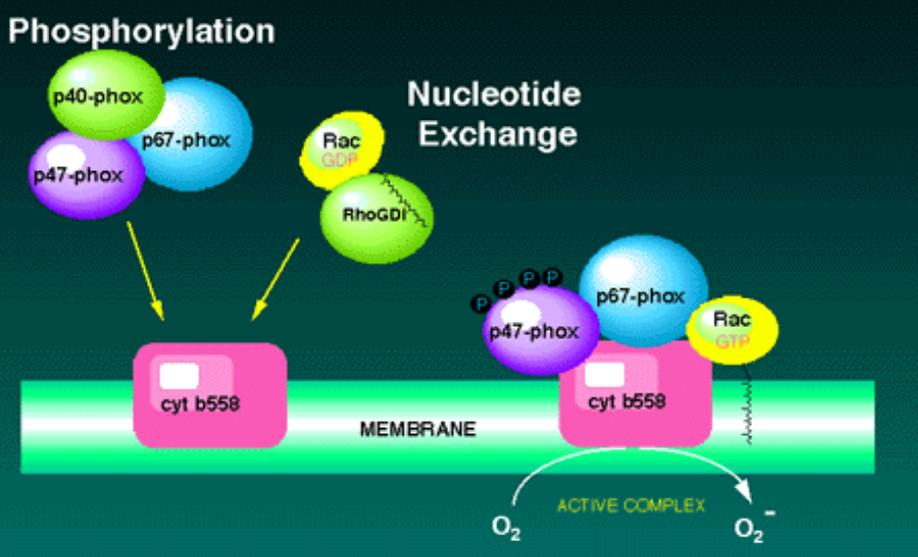
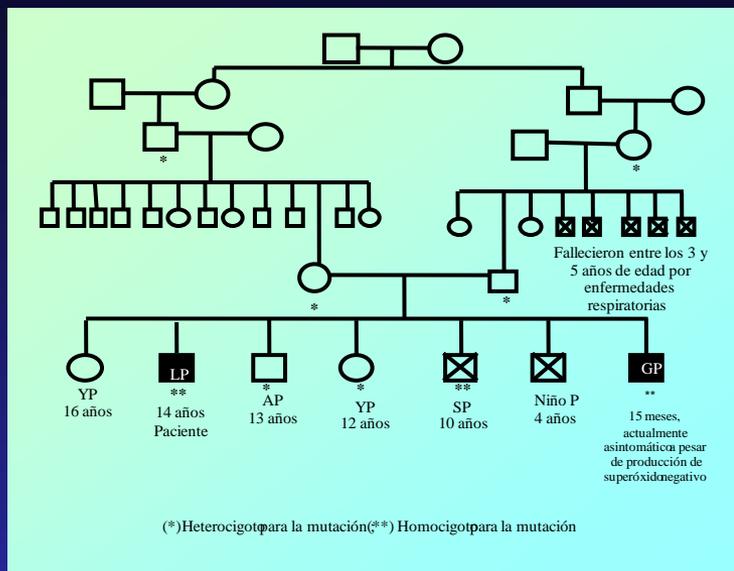
Susceptibilidad a infecciones bacterianas severas y micóticas.  
Detención en maduración mieloide (promielocito-mielocito), apoptosis  
Mutación en ELA2 que codifica para Elastasa 2 (serin-proteasa)



# Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

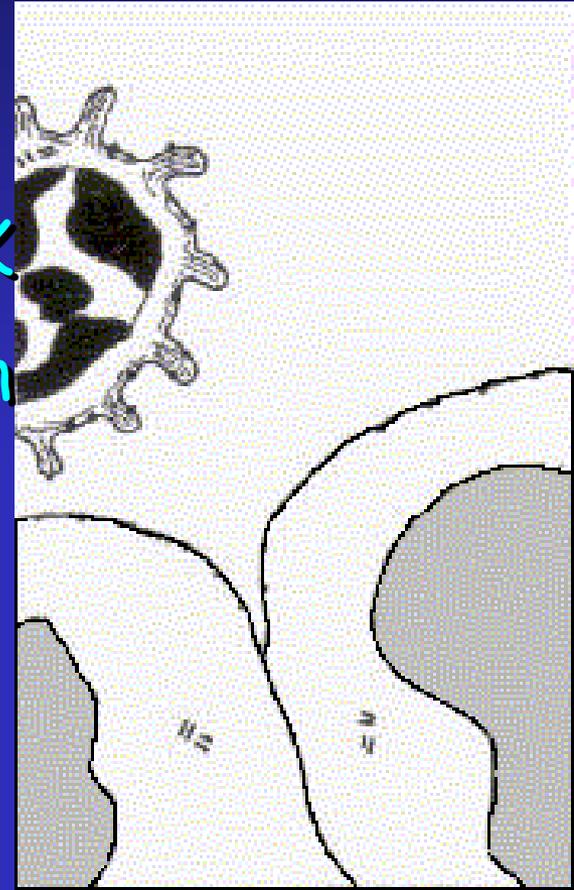
• Enfermedad granulomatosa crónica

- 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

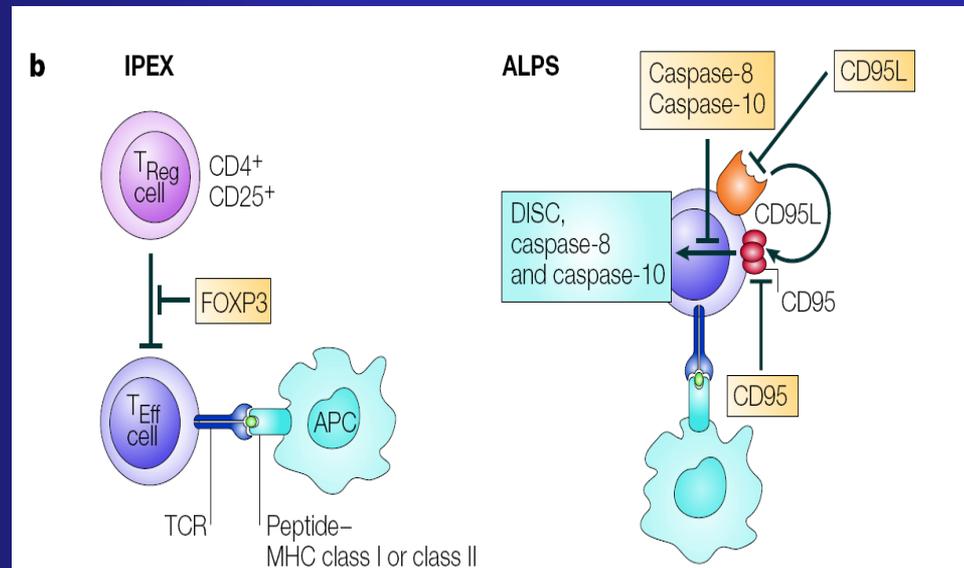
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

# Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

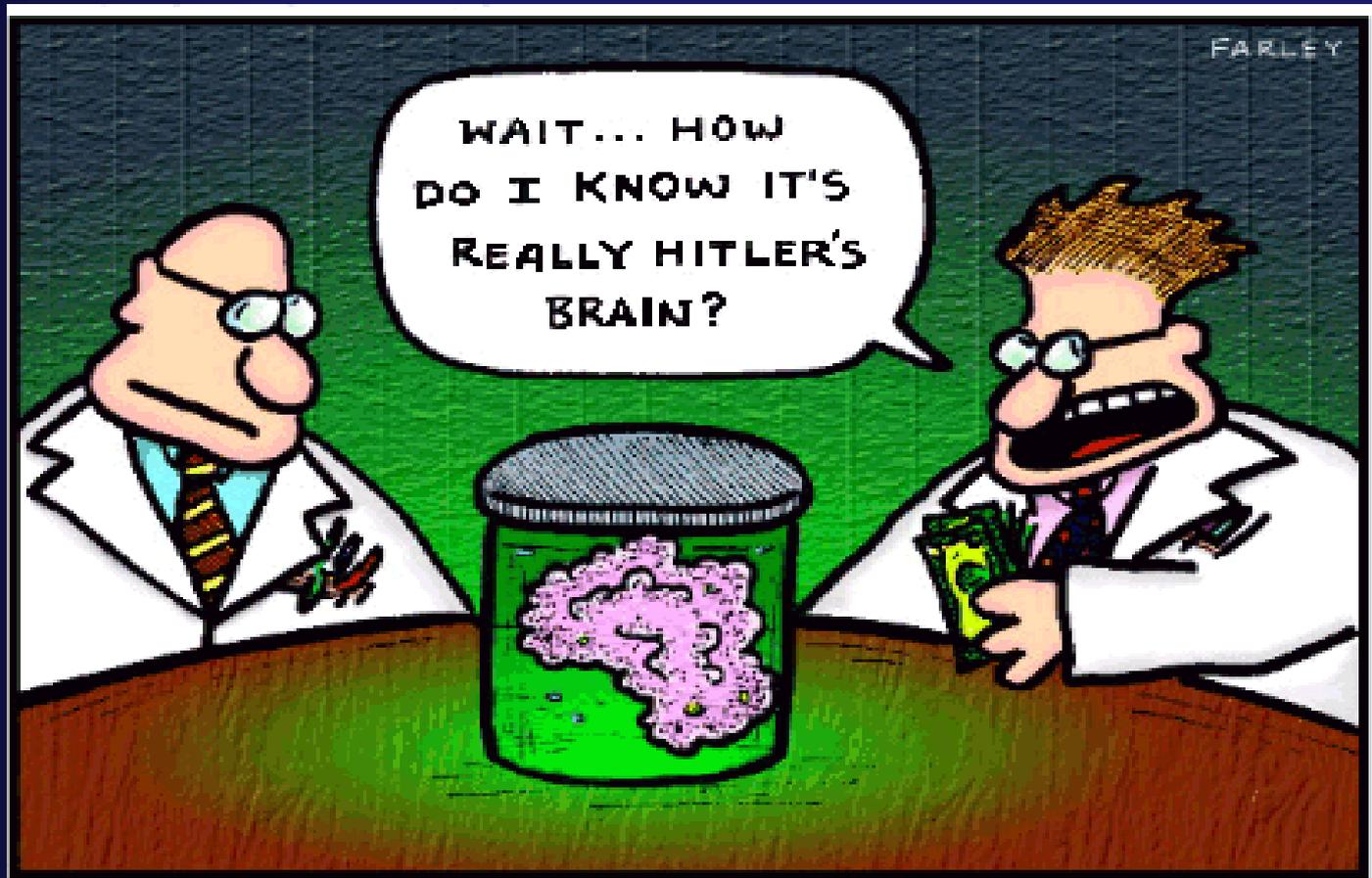
Cunningham-Rundles et al Nat Rev Immunol 2005; 5:880

- 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

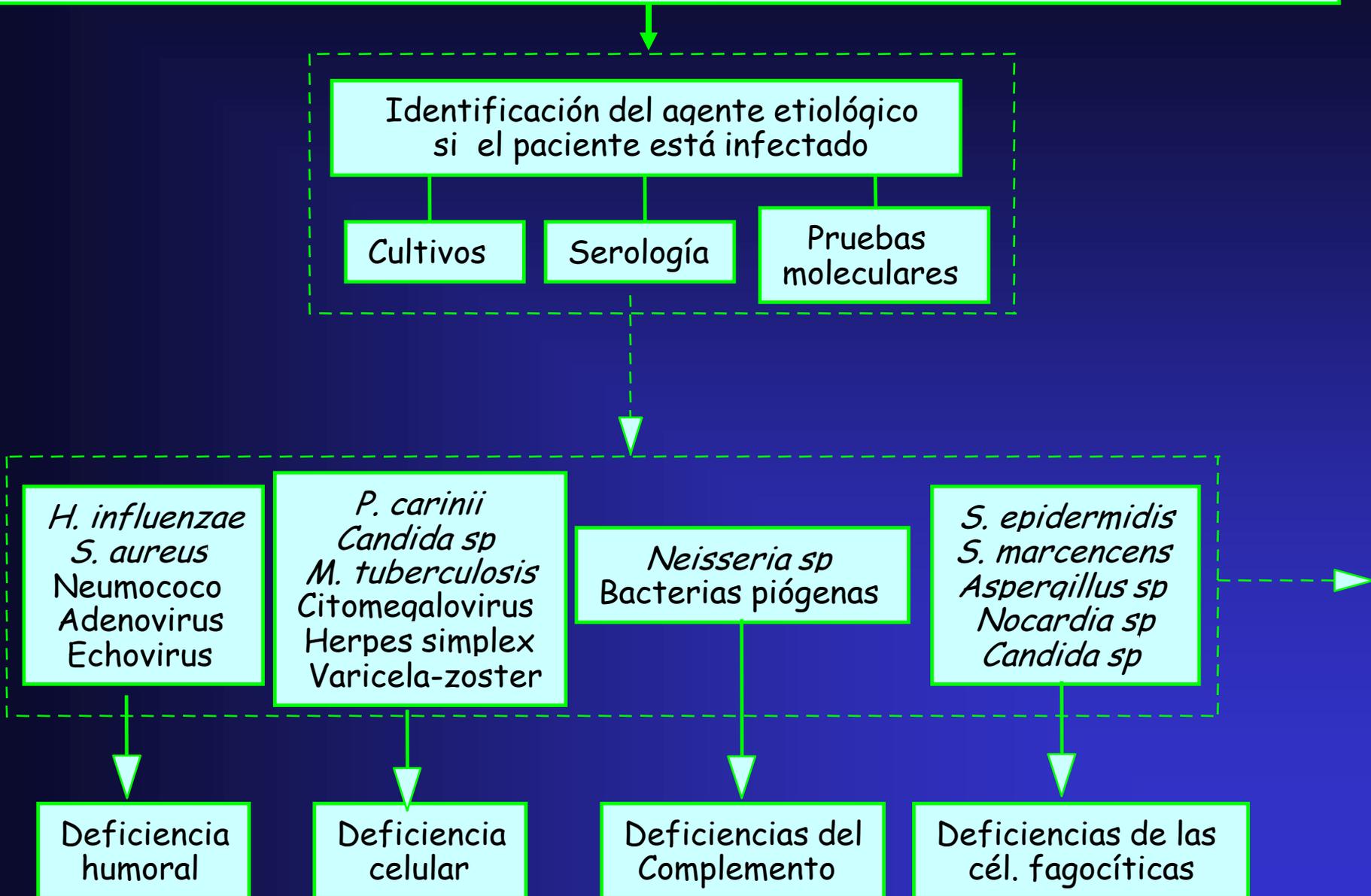
Síndrome autoinmune  
linfoproliferativo  
Linfadenopatía y  
hepatoesplenomegalia (no maligno),  
alteración en apoptosis. Puede  
cursar con: Trombocitopenia,  
vasculitis, anemia hemolítica,  
glomerulonefritis.  
Hiperganmaglobulinemia.  
Mutaciones en CD95 (tipo I),  
CD95L (tipo II), Caspasa 10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



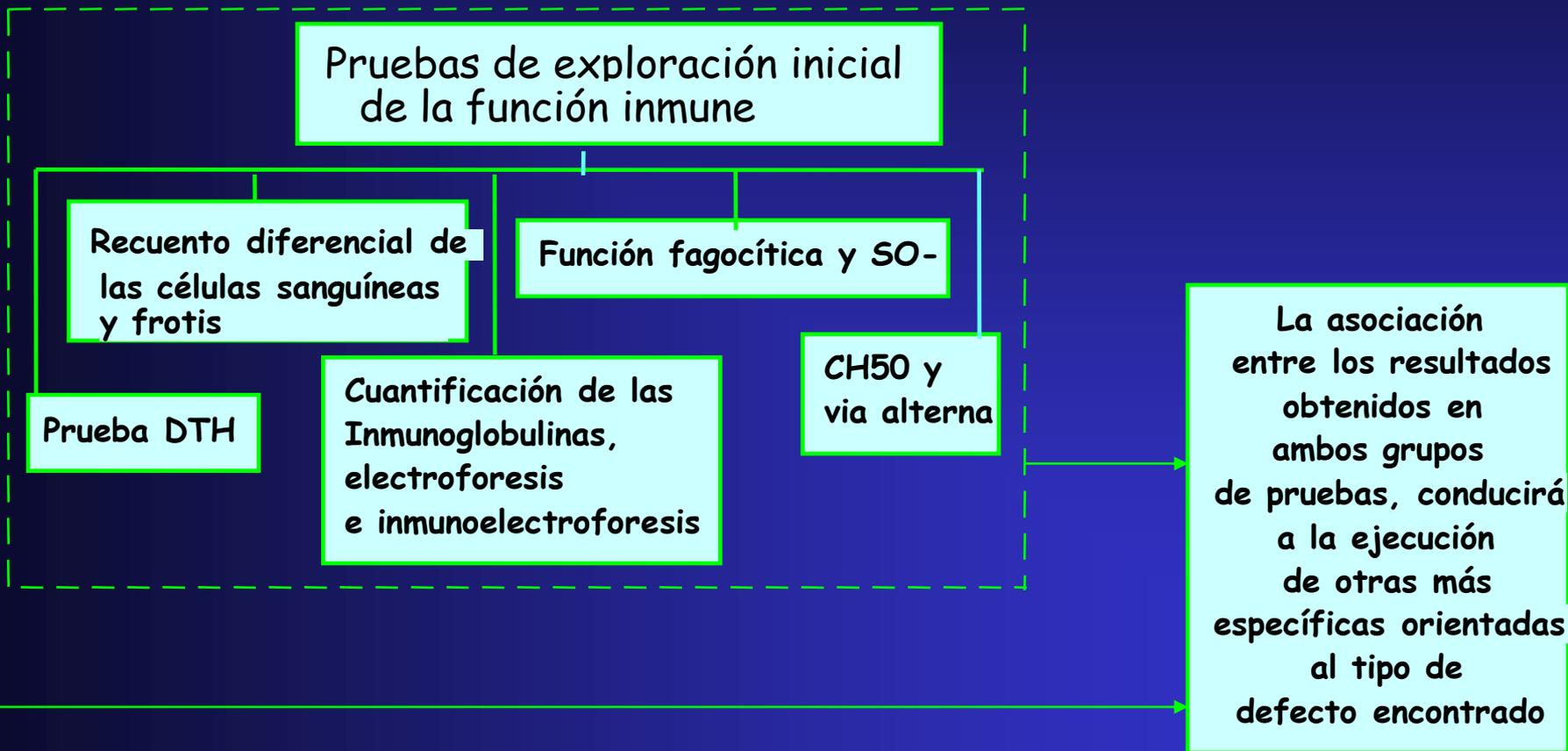
# Evaluación sistemática de las inmunodeficiencias primarias



# Evaluación de la historia clínica sugestiva de inmunodeficiencia



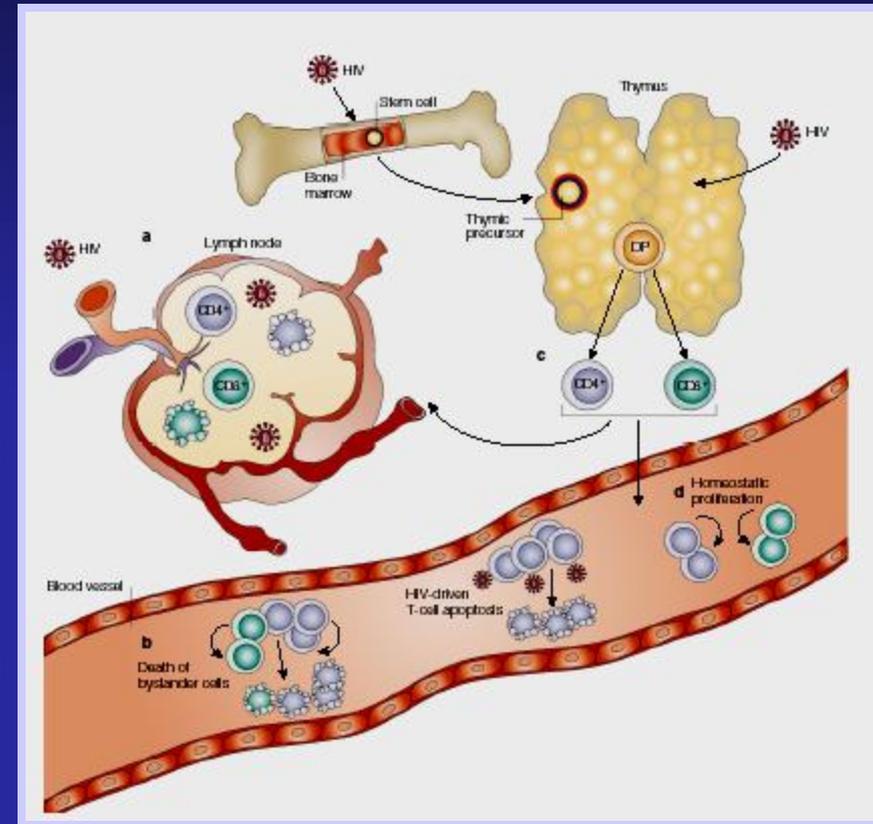
# Evaluación de un paciente con Inmunodeficiencia



*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

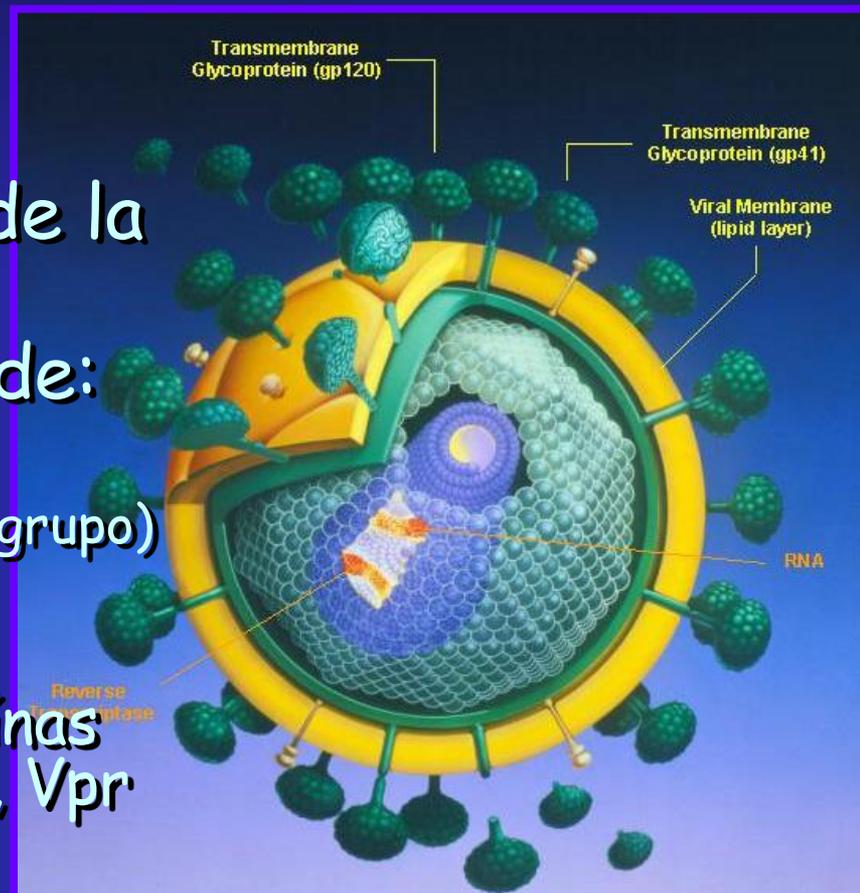


# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

- 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

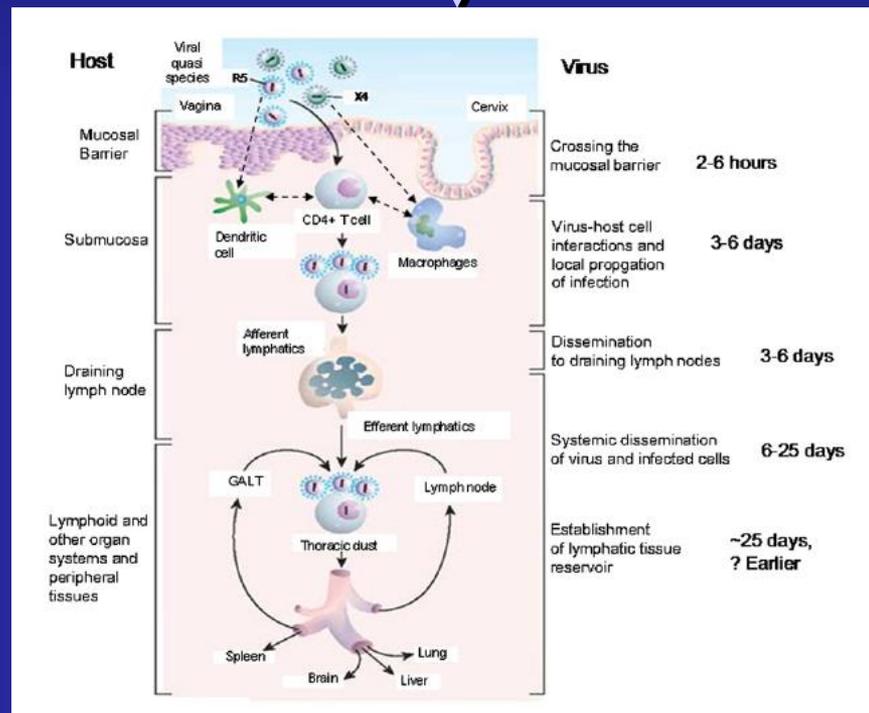
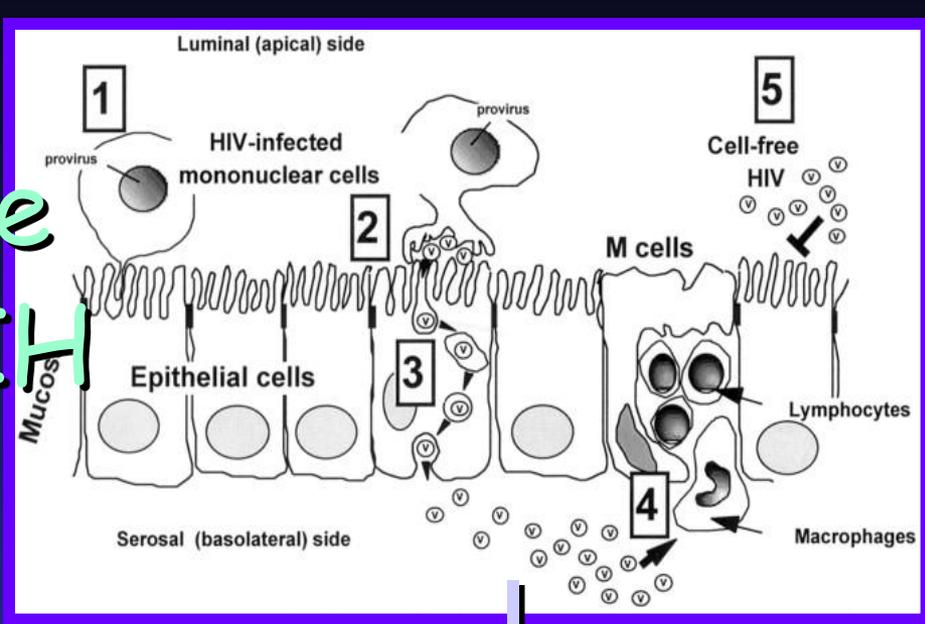
- Retrovirus de la familia *lentiviridae*
  - Se integra en el genoma de la célula
  - Las proteínas se derivan de:
    - Genes estructurales:
      - *gag* (antígeno específico de grupo)
      - *pol* (polimerasa)
      - *env* (envoltura)
    - Genes que codifican proteínas reguladoras: Tat, Nef, Vif,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



# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

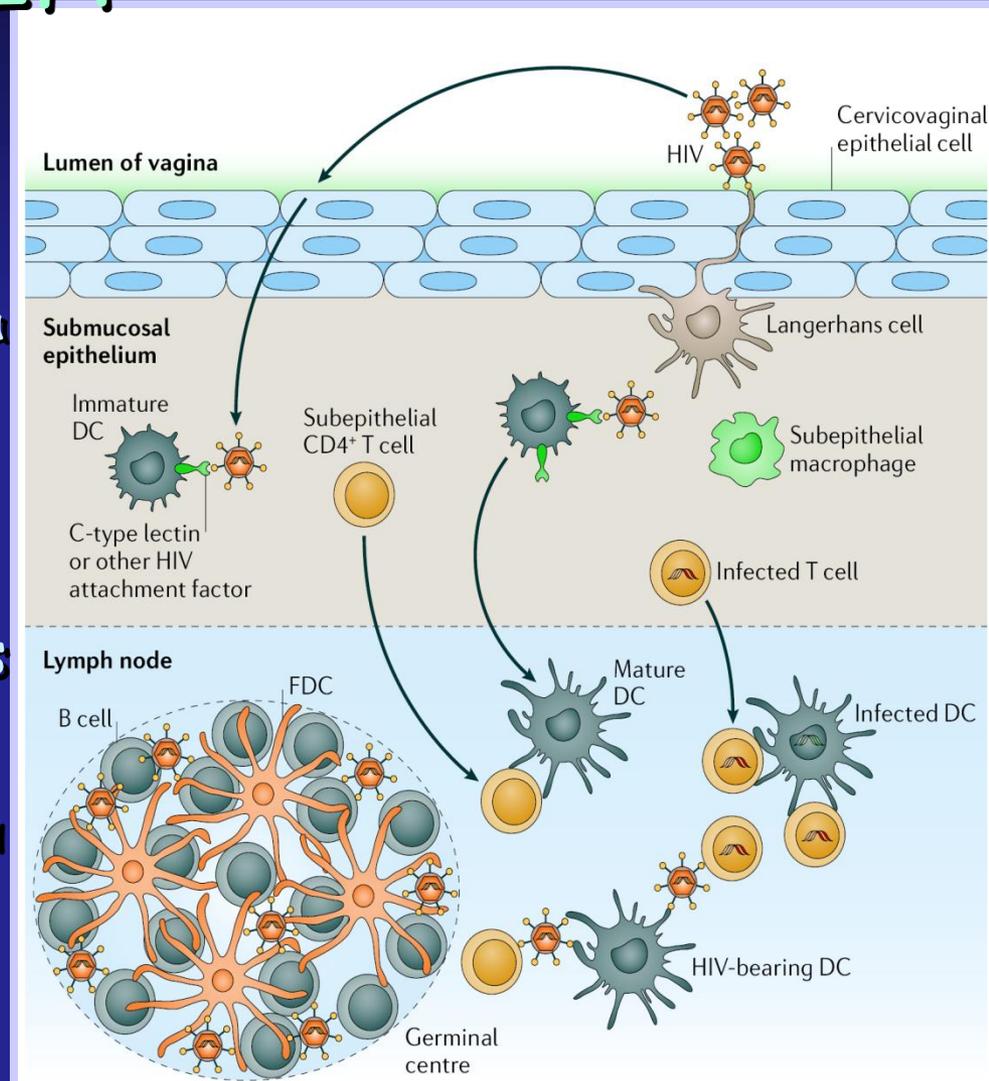
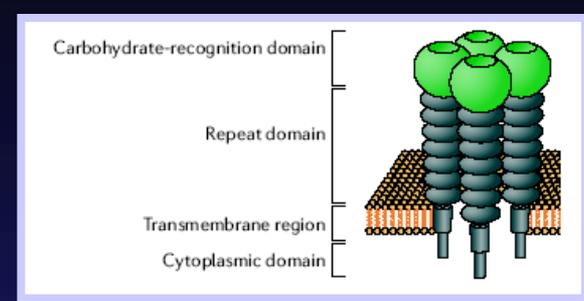
¿Cómo logra establecer contacto con el sistema inmune?

- 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

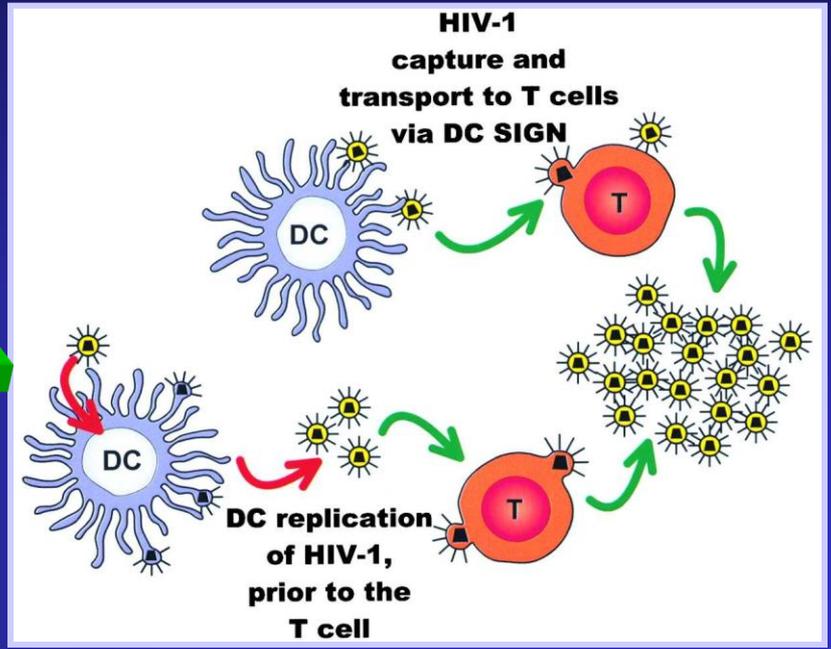
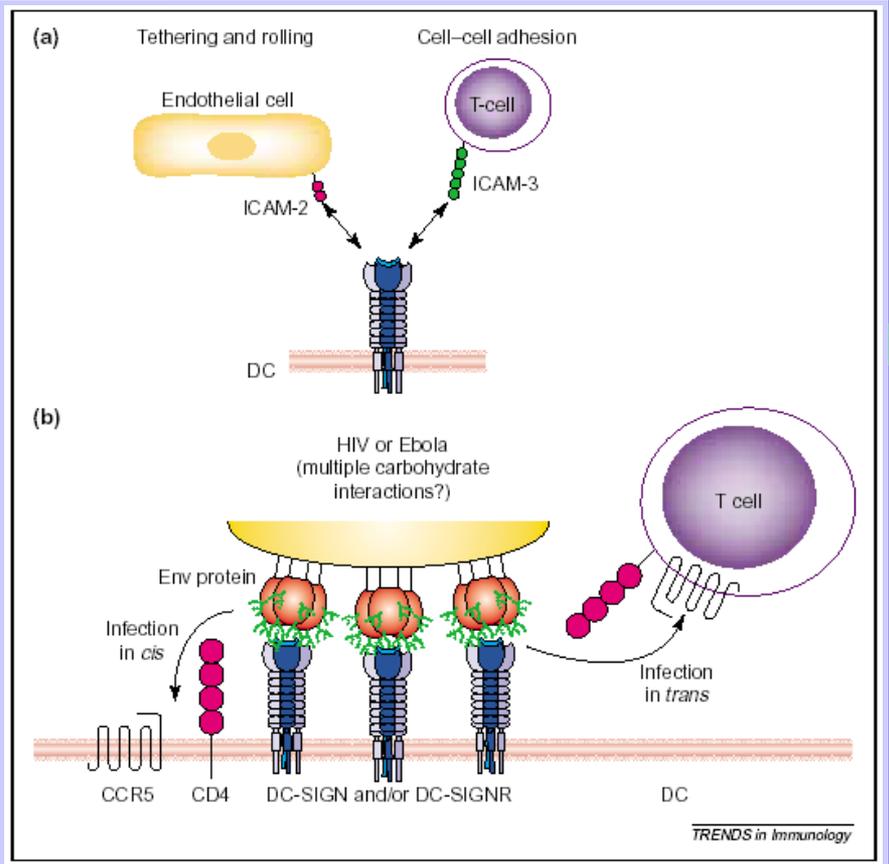


# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- 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

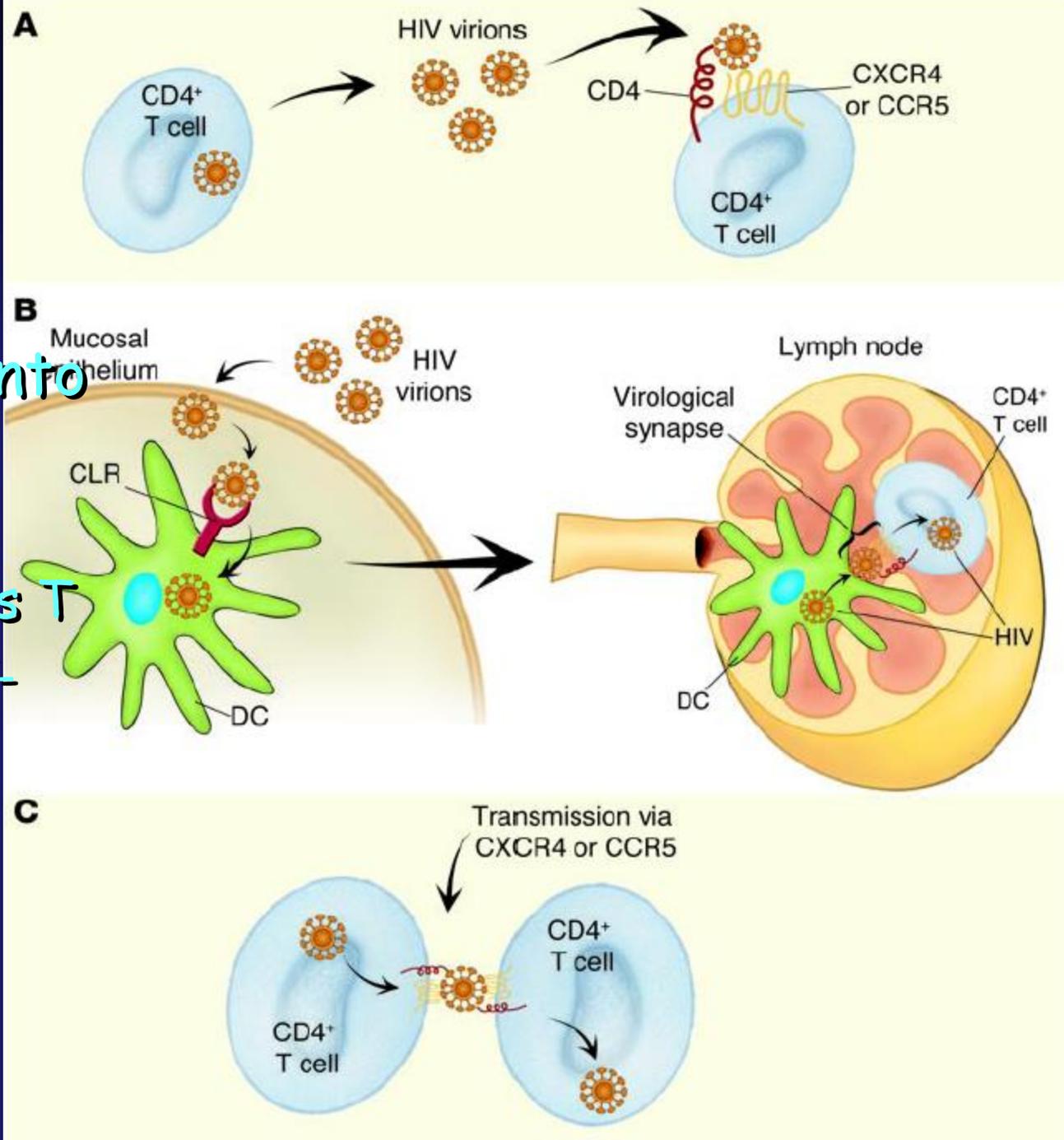


# Immunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana



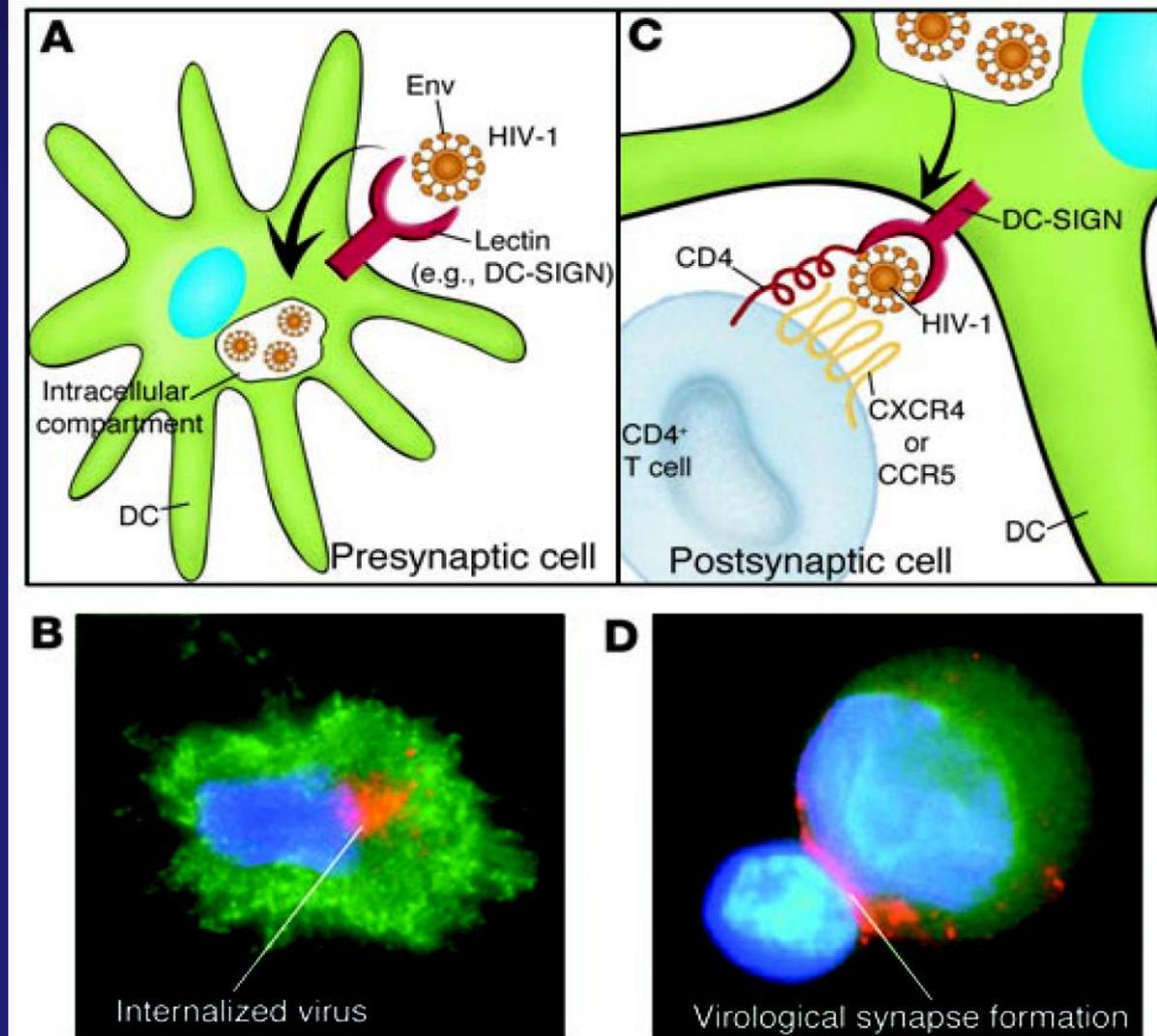
Virus infecta mas eficazmente cuando está unido a una célula (DC-SIGN y moléculas relacionadas: DC-SIGNR (células endoteliales, hígado, placenta, NL)

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



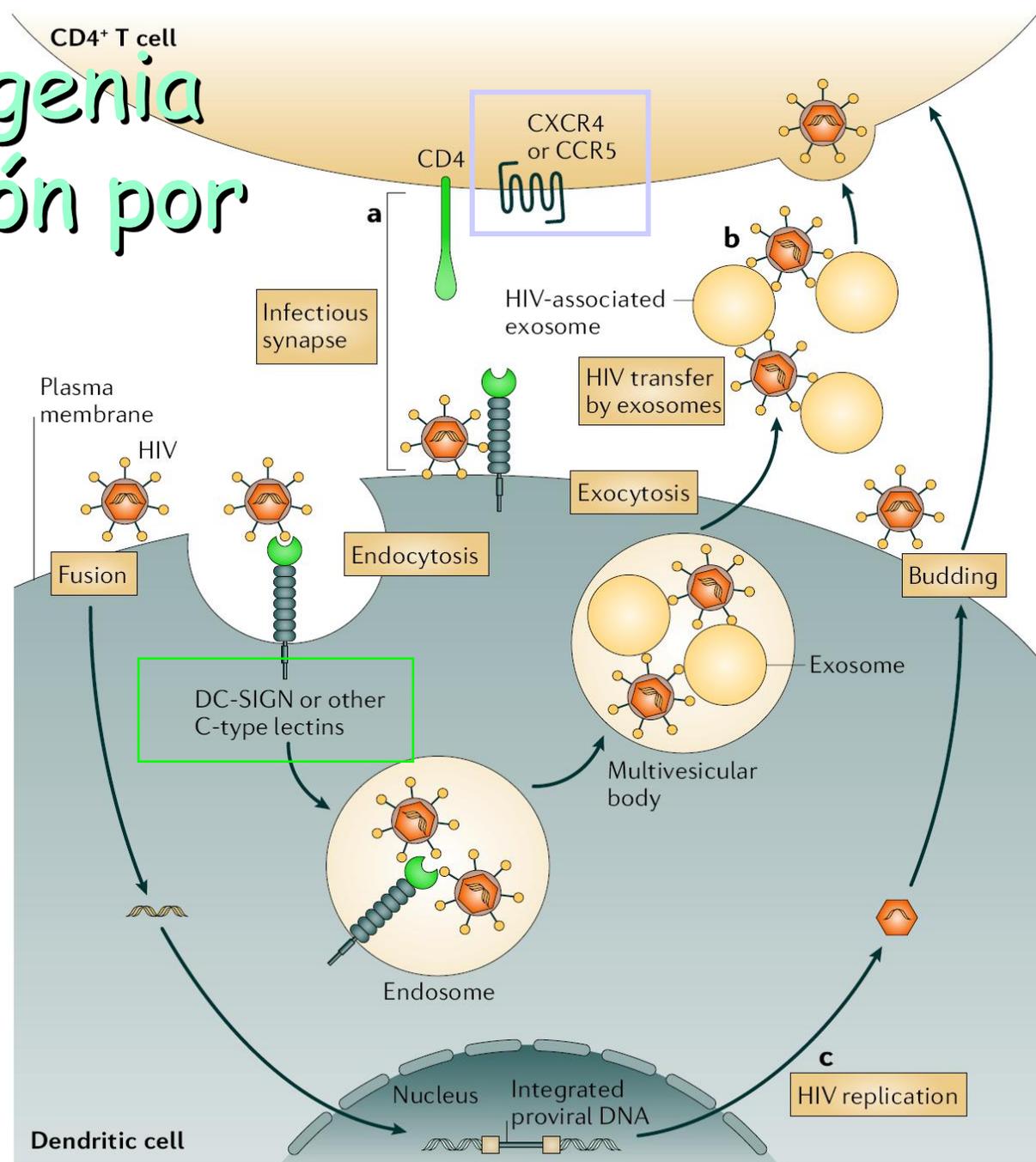
# Immunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- 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

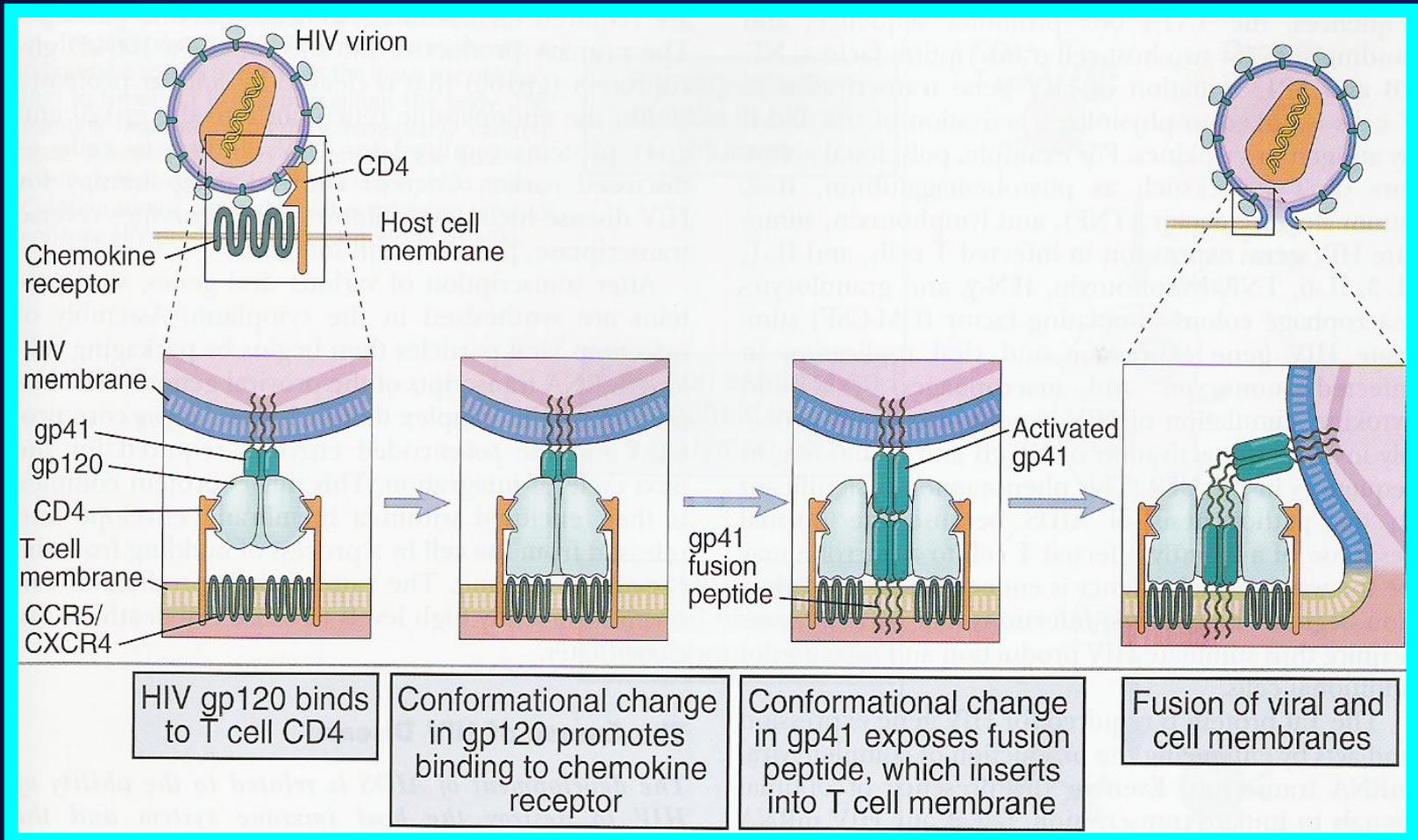


# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

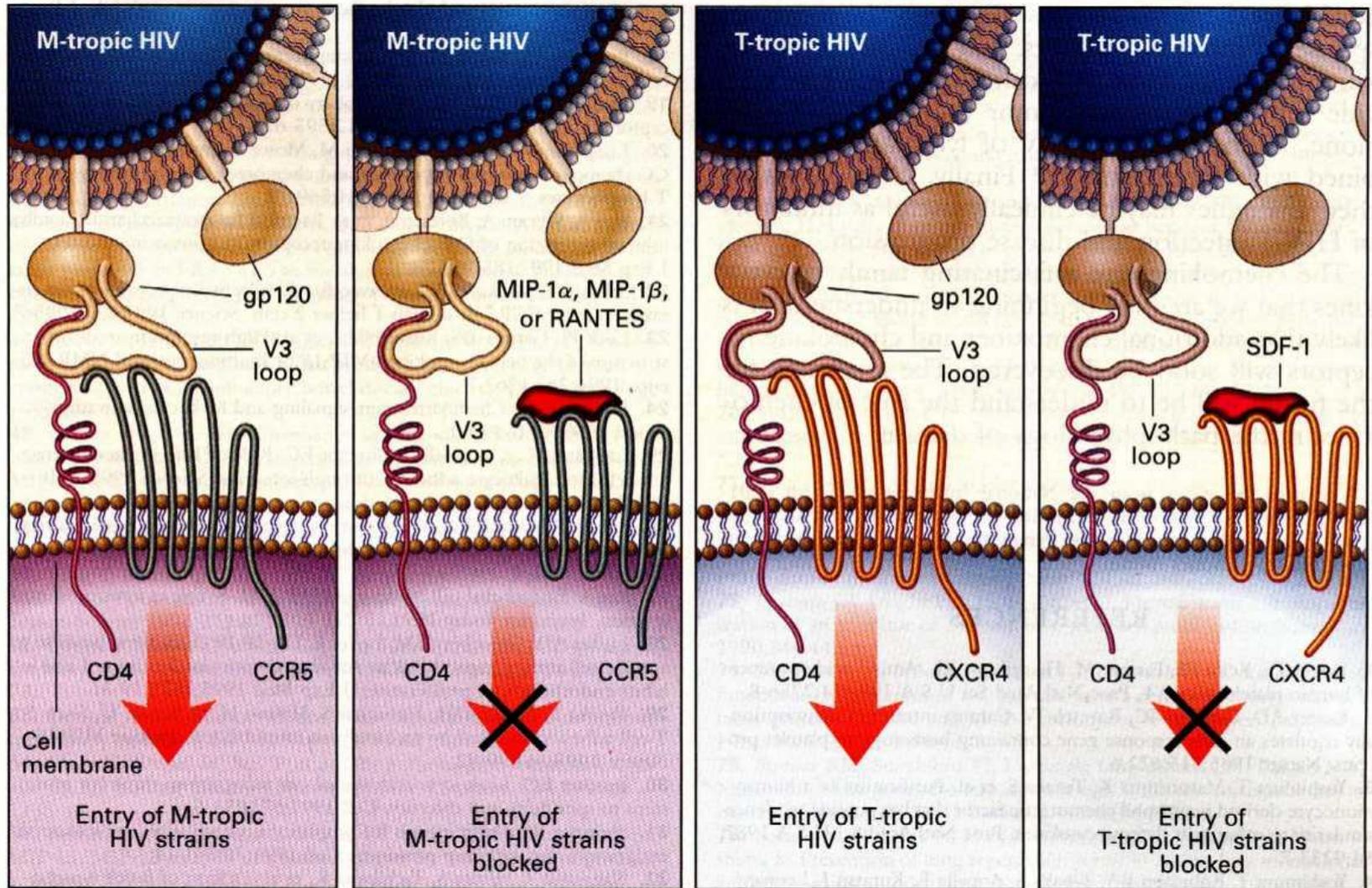
- Contacto estrecho con los linfocitos T CD4
- Formación de exosomas
- Liberación de viriones



# Mecanismo de entrada del VIH



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



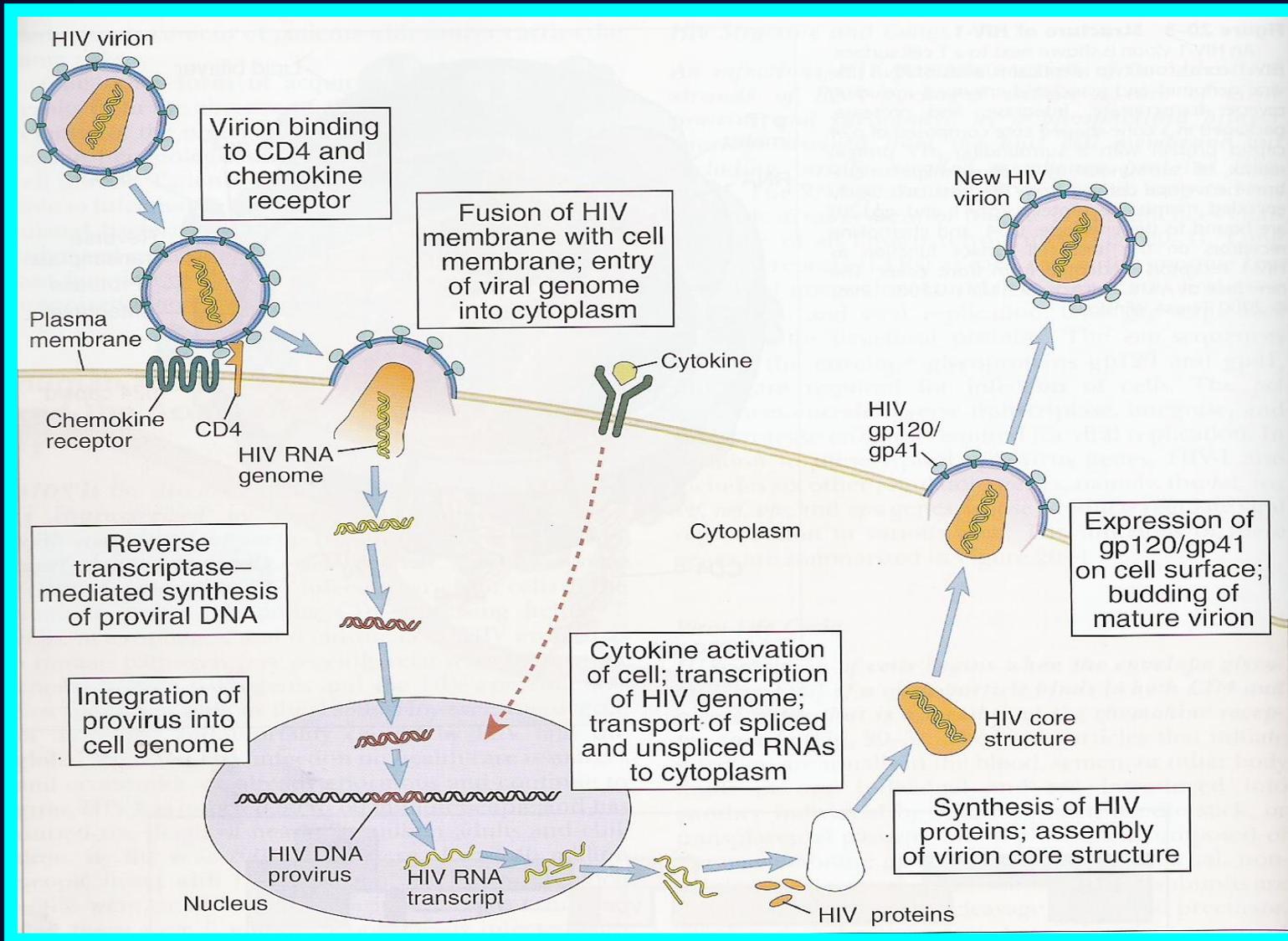
# *Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Ciclo de replicación viral*

- 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<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*

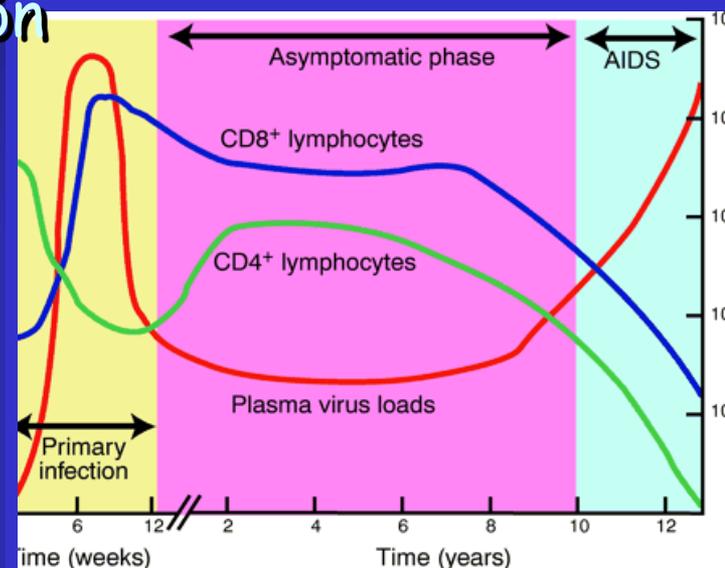
- Principal reservorio:
  - Los macrófagos, monocitos, células T naïve, células del sistema nervioso y células T de memoria
  - Las CDF atrapan el virus en los centros germinales
- Principal sitio de replicación: nódulos linfáticos periféricos, bazo y MALT

# 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  $\gamma$  : 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  $\gamma$ , 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



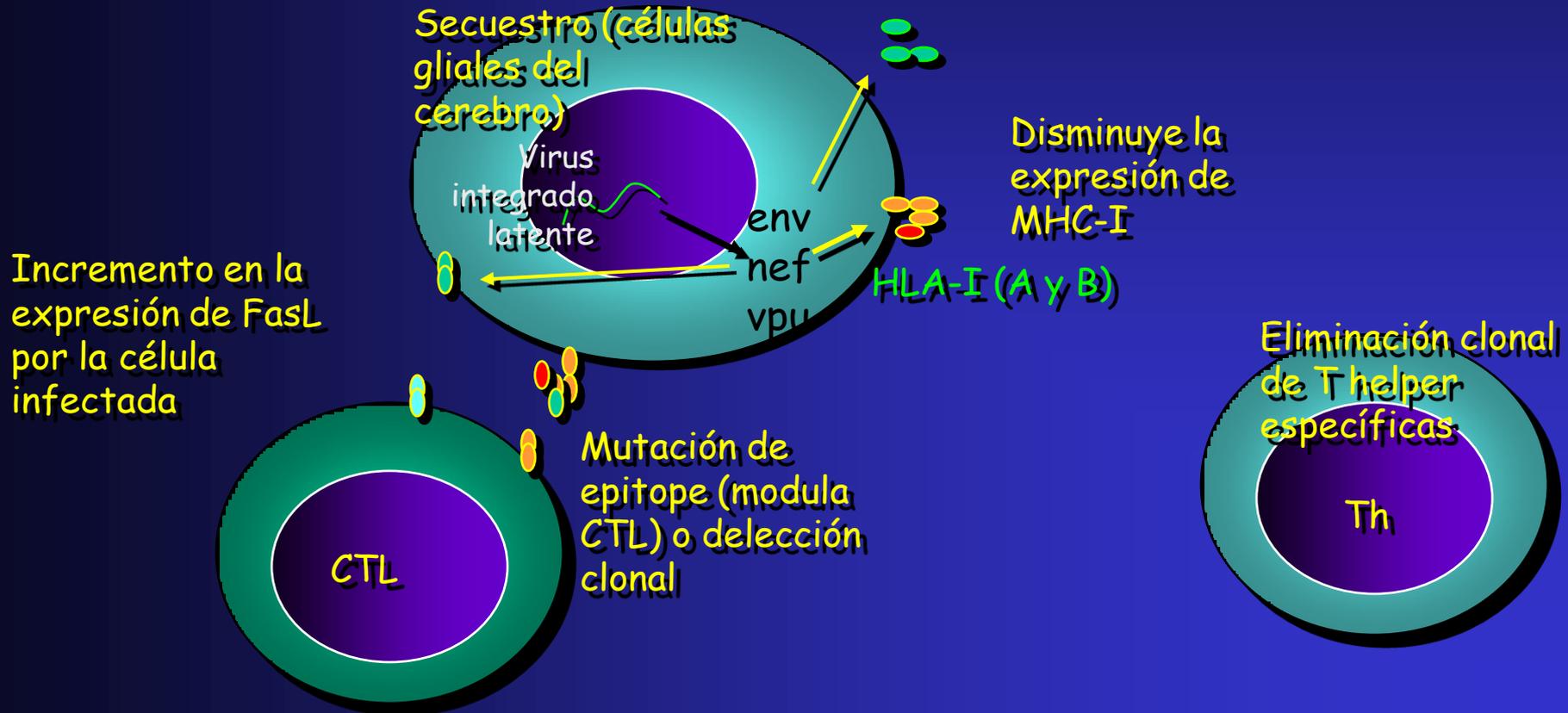
# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

- Inmunidad adaptativa:
  - En los progresores lentos se mantiene una respuesta anti-HIV-1 CD4 específica
    - Persistencia de Gag-específica 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

Resiste a las  $\beta$ -quemokinas usando el receptor CXCR4



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

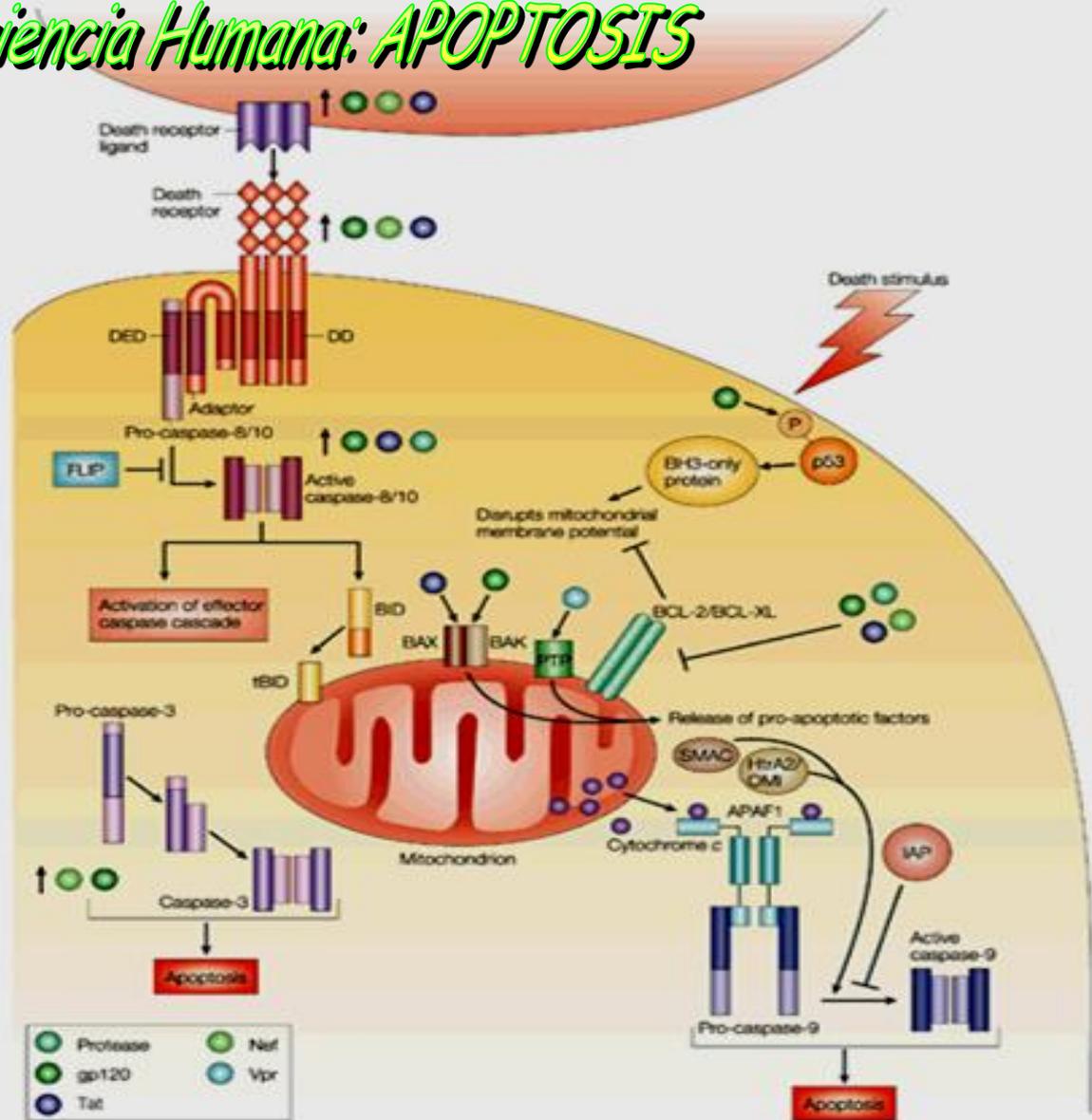
- Nef (función efectora numerosa):
  - Disminuye la expresión de CD4 en la superficie celular:
    - Se une al tallo intracelular de CD4?, favorece su internalización y degradación
  - Disminuye la expresión de MHC-I en la superficie celular:
    - Inhibe la citotoxicidad

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

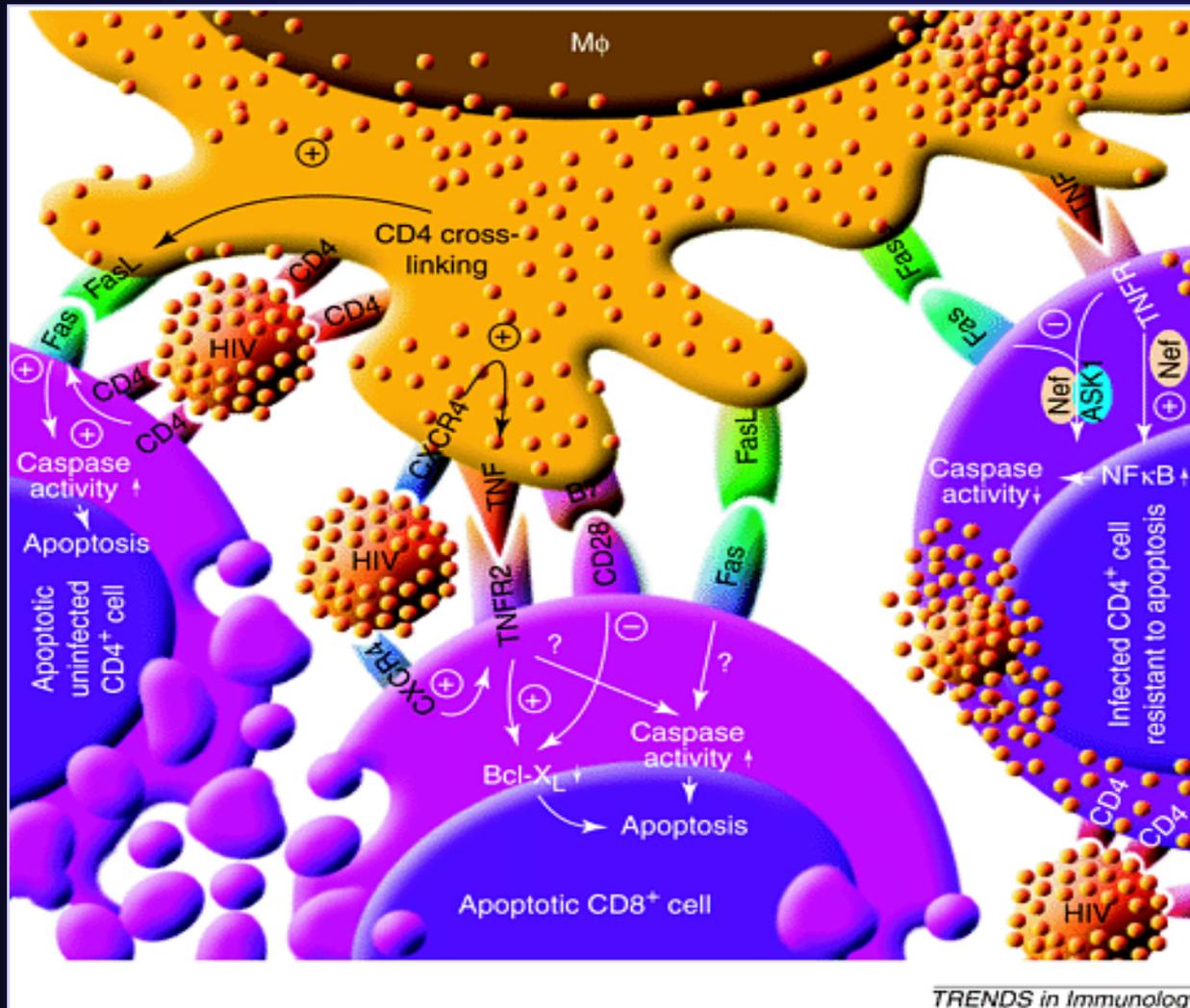
- Nef (función efectora numerosa):
  - Incrementa FasL (proteína que induce muerte celular programada)
  - Induce destrucción de CTL específicas contra el virus

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

- 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

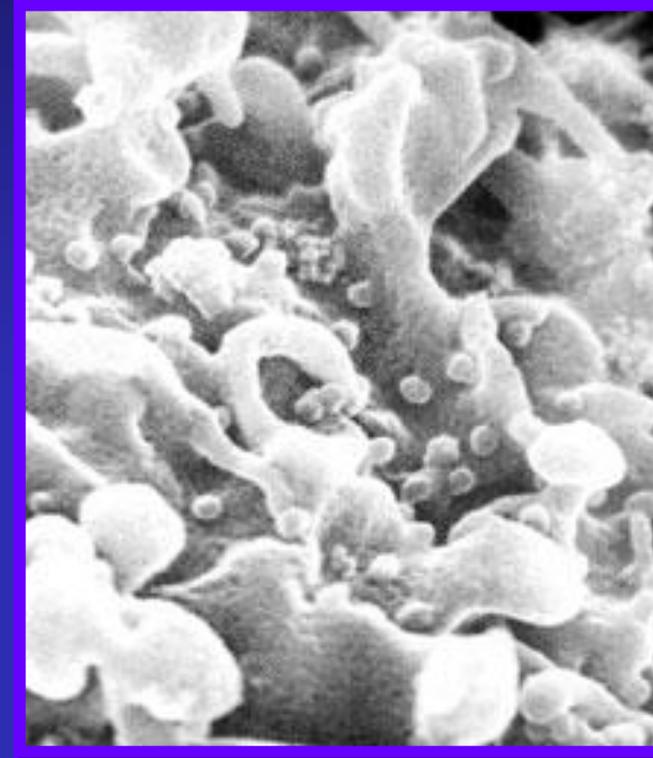


Mecanismo de protección de los Reservorios y Eliminación de Efectores:  
Aumento en los niveles de Fas/FasL y susceptibilidad a morir por esta vía

# Inmunopatogenia de la Infección por VIH

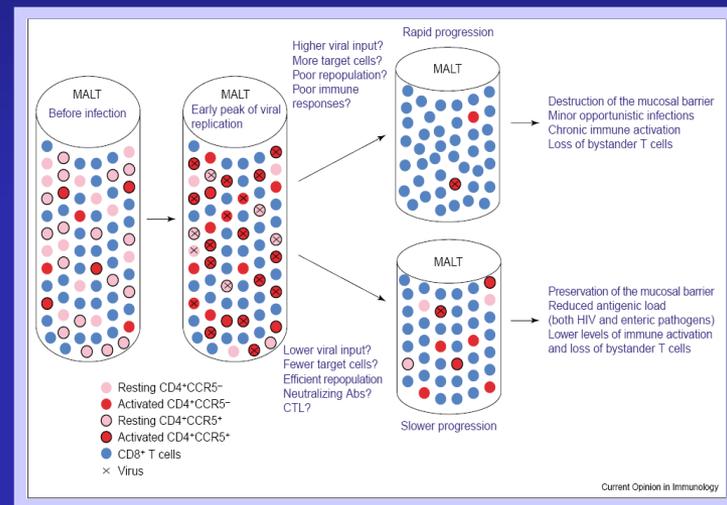
## Muerte de células infectadas y no infectadas

- 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 reservorio