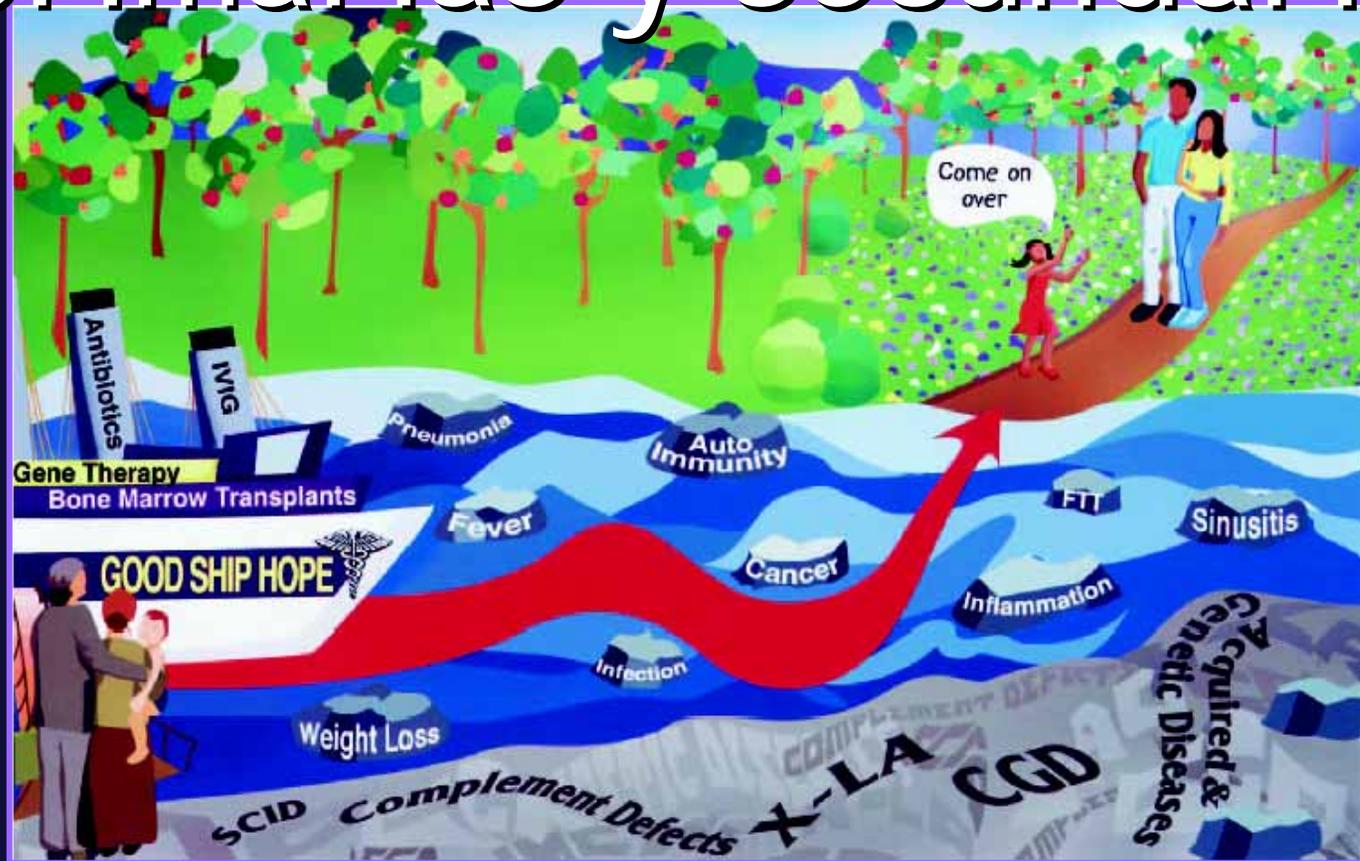


Immunodeficiencias primarias y secundarias



Siham Salmen Halabi

IDI C-ULA 2007

Inmunodeficiencias primarias: CONTENIDO

- Definición
- Evaluación general de IP
- Clasificación
- Inmunodeficiencias Primarias
 - Humorales
 - Celulares y combinadas
 - Células fagocíticas y complemento
- 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,
 - Iatrogénica: tto cáncer, esteroides. esplenectomía

Inmunodeficiencias: ¿cuáles son las consecuencias?

- Predisposición a las infecciones
- Predisposición a desarrollar cáncer
- Predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes

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

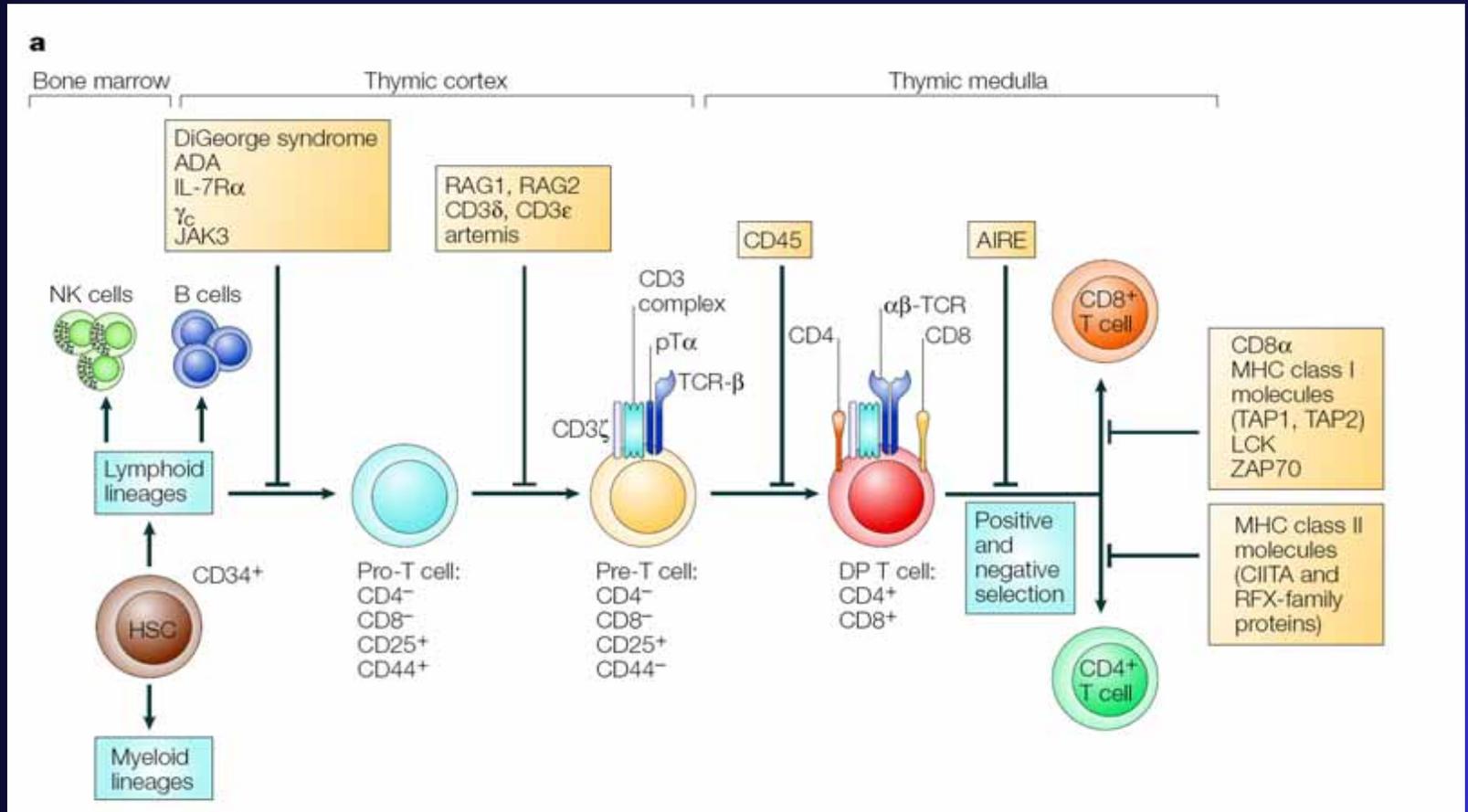
- Historia clínica
 - Antecedentes personales:
 - Crecimiento y desarrollo
 - Respuesta a las inmunizaciones
 - Historia de infecciones
 - Fenómenos autoinmunes
 - Antecedentes familiares
 - Historia de infecciones
 - Fallecimiento a temprana edad

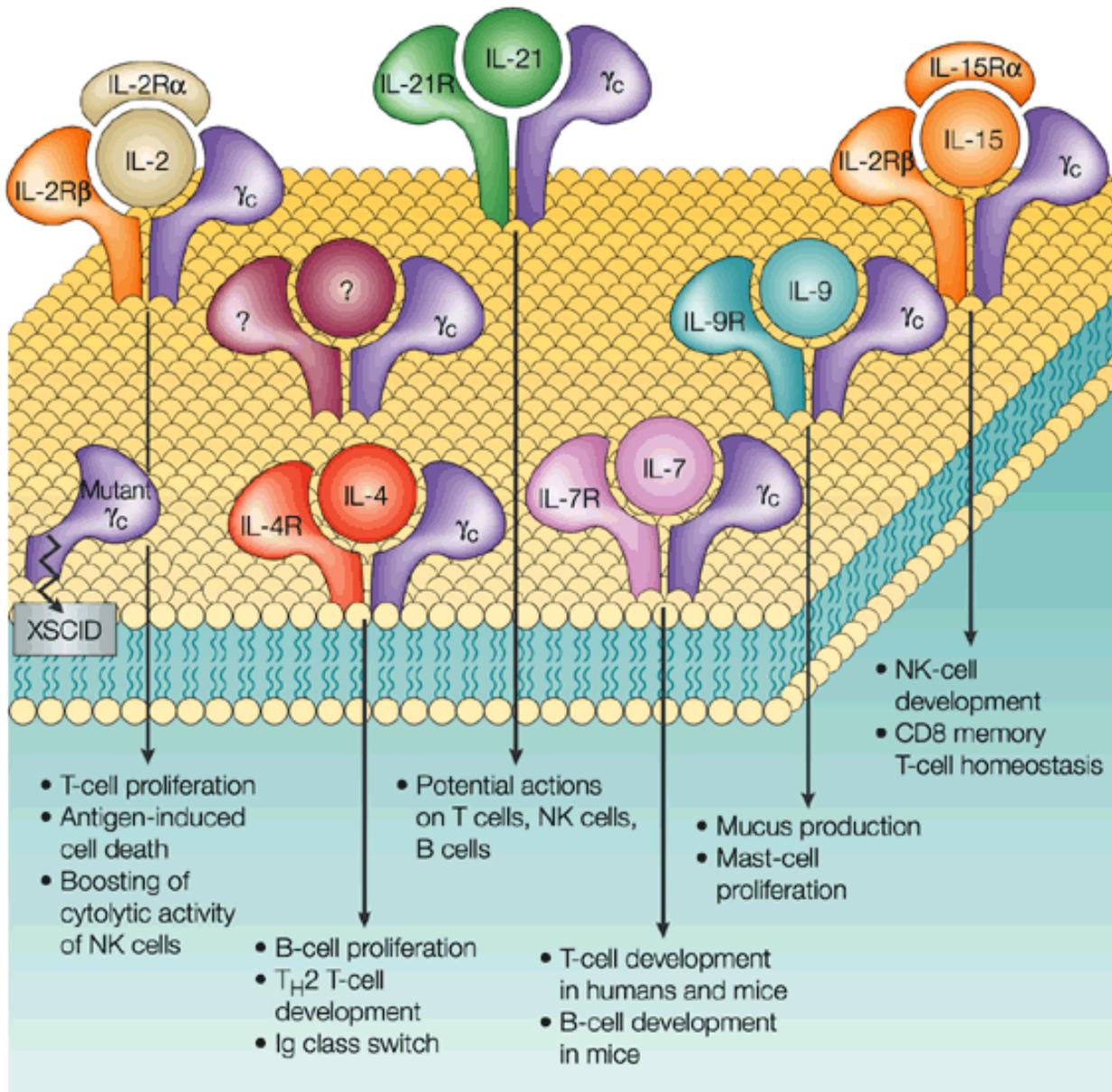
Inmunodeficiencias primarias:

CLASIFICACIÓN

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

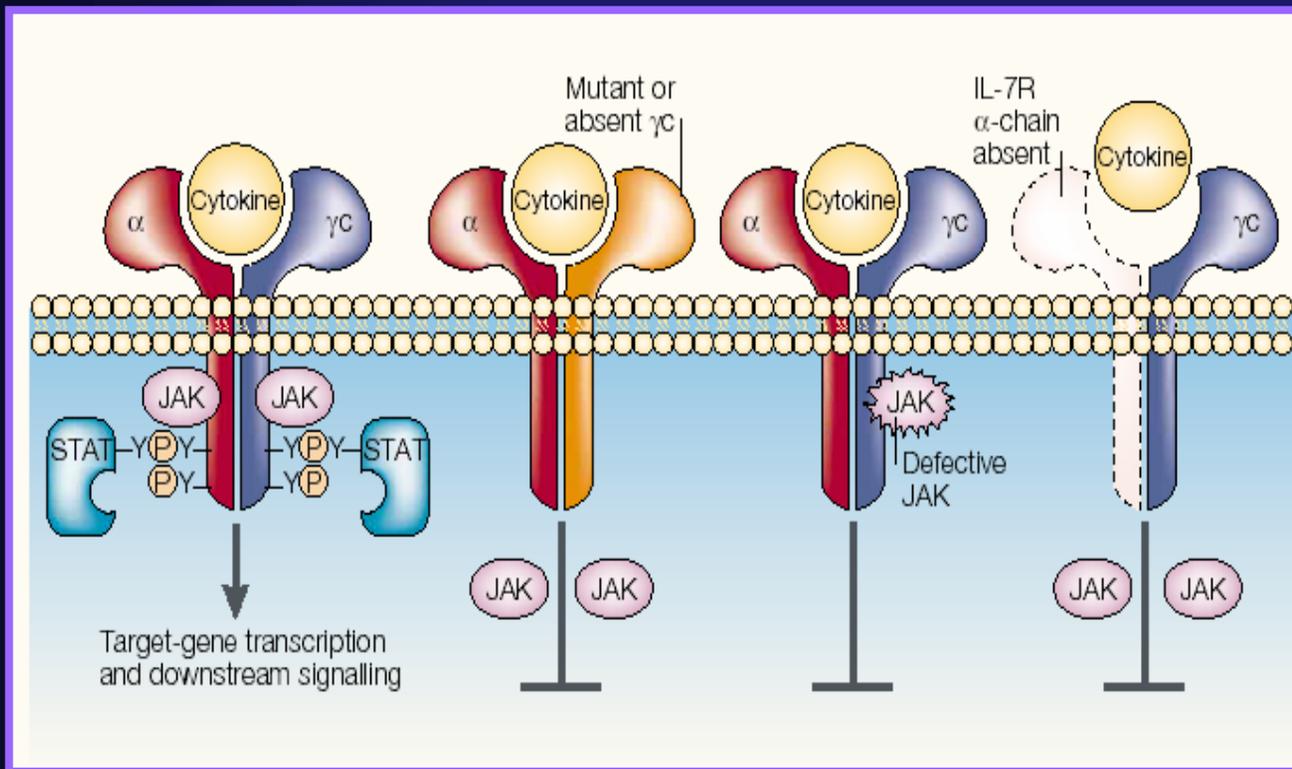
Imunodeficiencia combinada severa (SCID)





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

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)



La forma autosómica recesiva SCID: Deficiencia de ADA es la mas común, además de la ausencia de JAK3.

Immunodeficiencia combinada severa (SCID)

Aetiologies of severe combined immunodeficiency

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

T⁻B⁺NK⁺

| | |
|---|-------|
| Interleukin-7 receptor α -chain deficiency | 5p13 |
| CD3 δ -chain deficiency | 11q23 |
| CD3 ϵ -chain deficiency | 11q23 |

T⁻B⁺NK⁻

| | |
|--|-----------|
| X-linked recessive SCID (γ_c deficiency) | Xq13.1 |
| CD45 deficiency | 1q31–1q32 |
| JAK3 deficiency | 19p13.1 |

T⁻B⁻NK⁺

| | |
|---------------------------------|-------|
| Artemis gene-product deficiency | 10p13 |
| RAG1 and RAG2 deficiency | 11p13 |

T⁻B⁻NK⁻

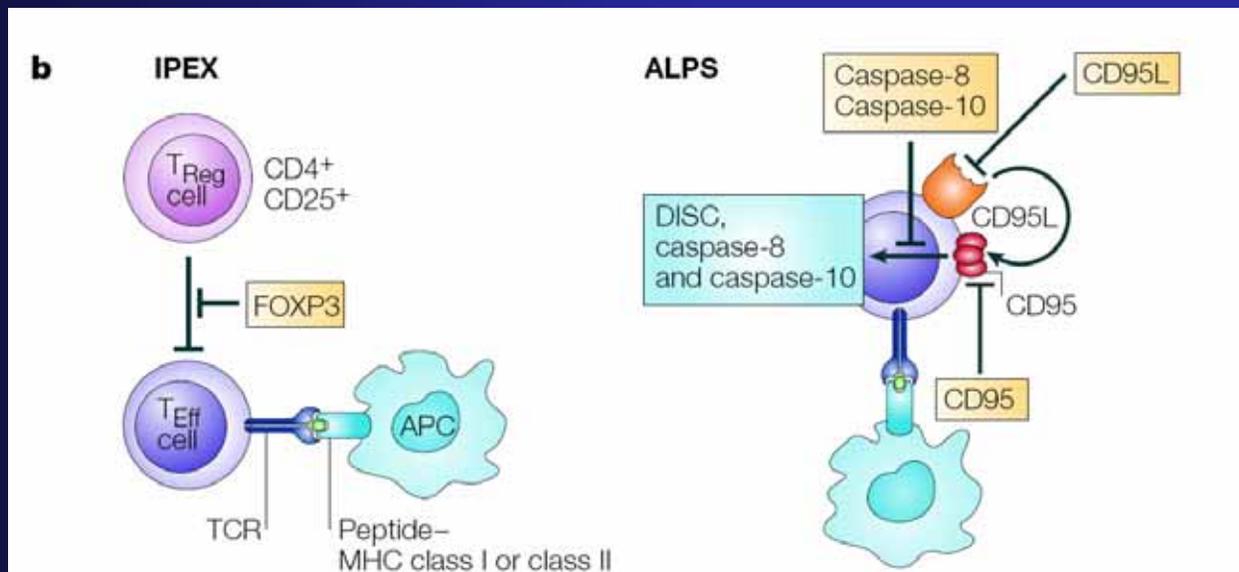
| | |
|--------------------------------|----------|
| Adenosine-deaminase deficiency | 20q13.11 |
|--------------------------------|----------|

- Expresión fenotípica dependiendo del defecto genético

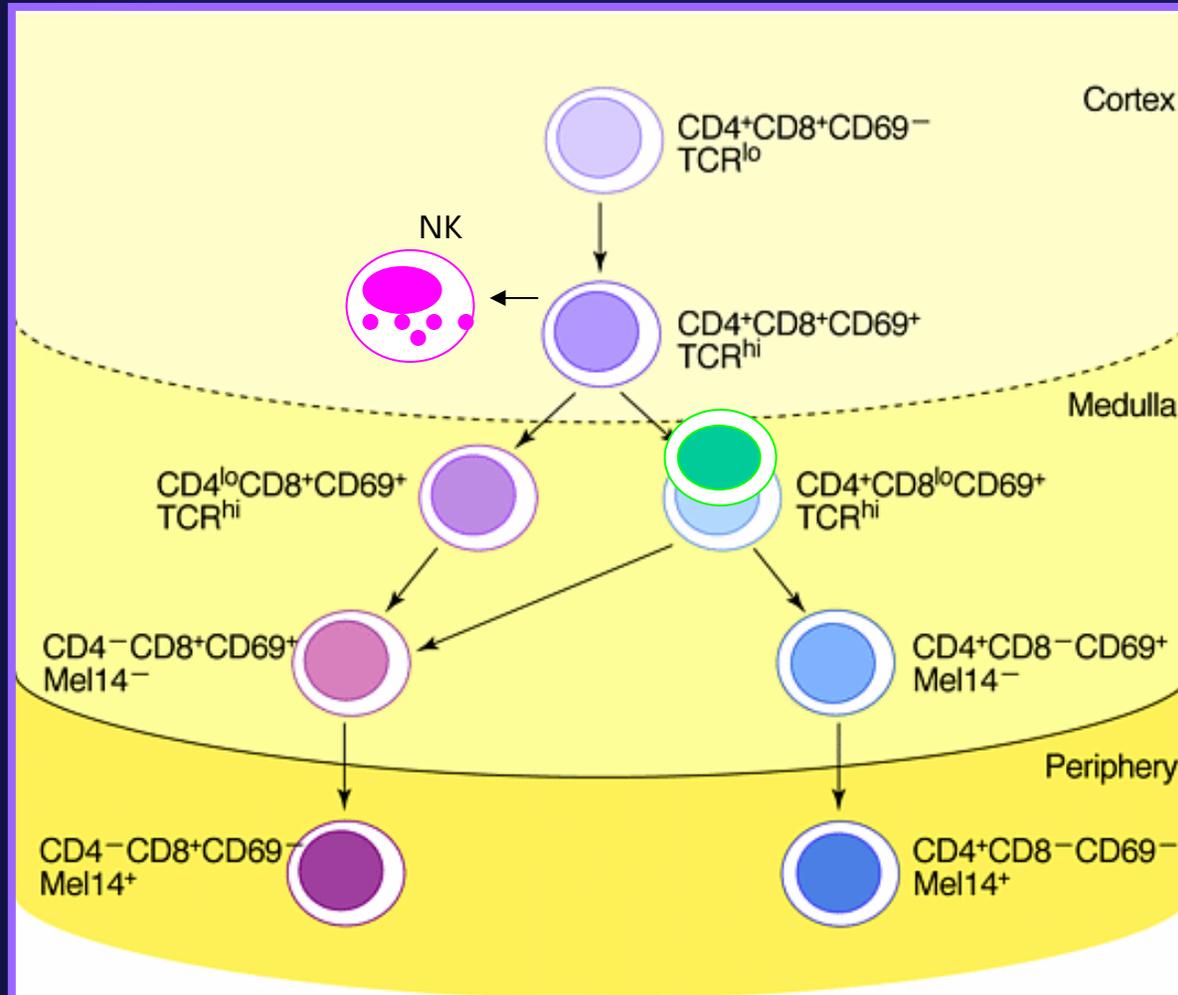
Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

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



Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO

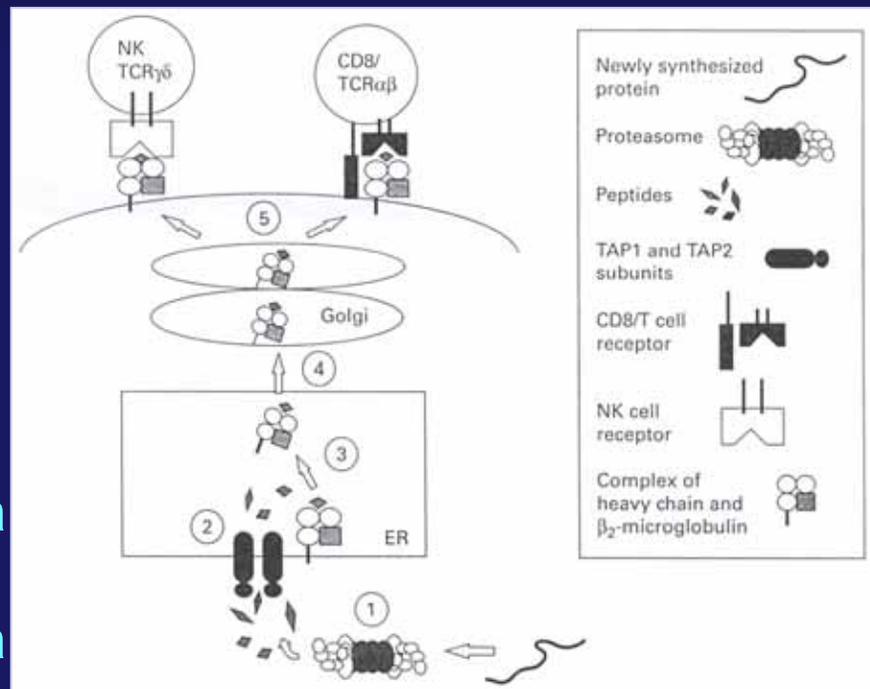


Immunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

- Síndrome del linfocito desnudo

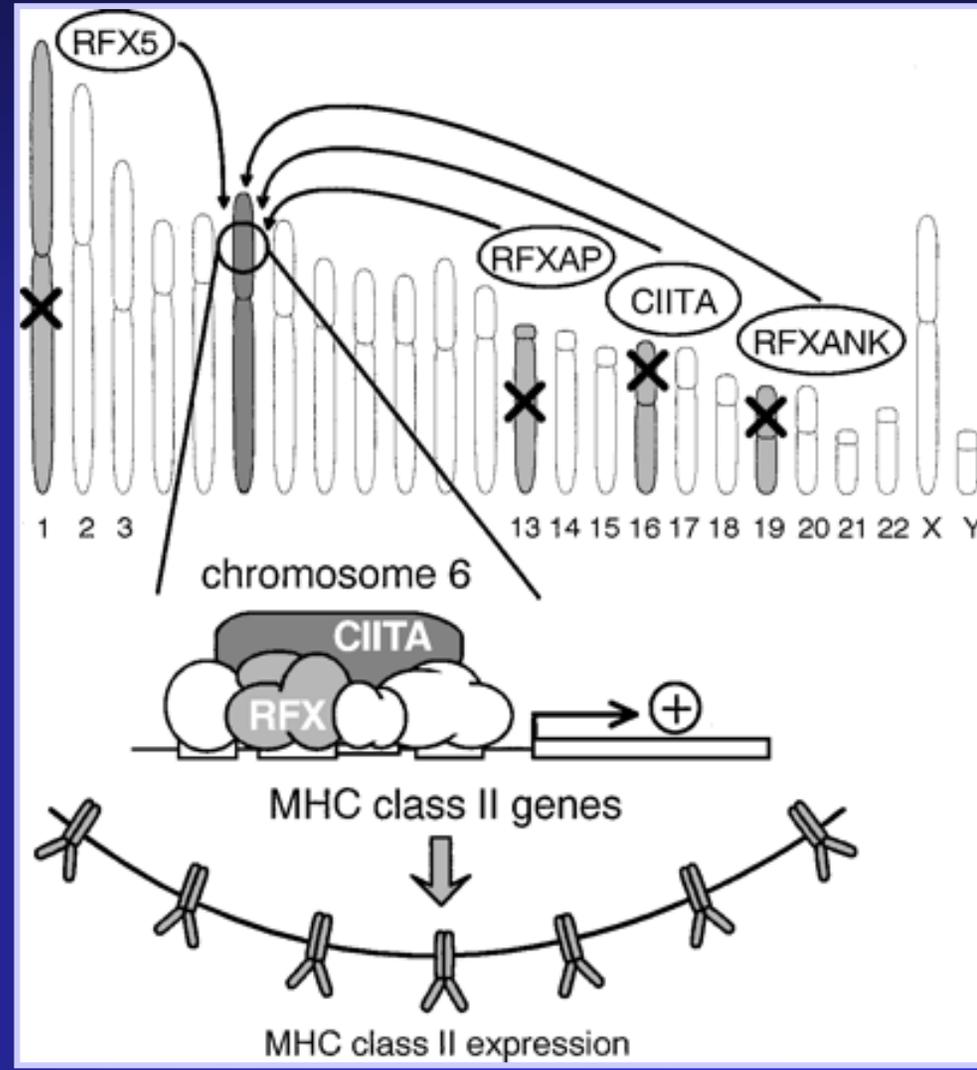
- Tipo I

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

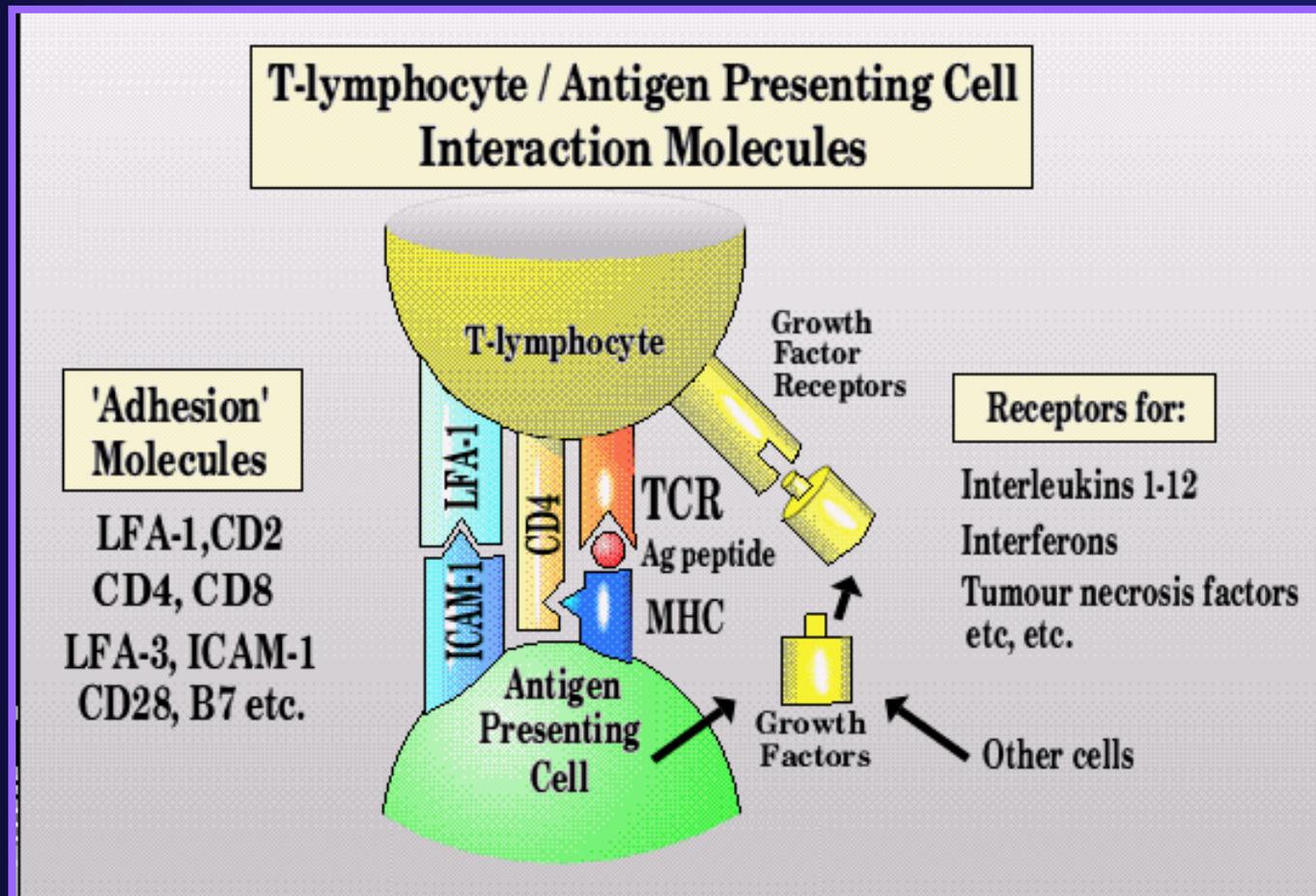


Immunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

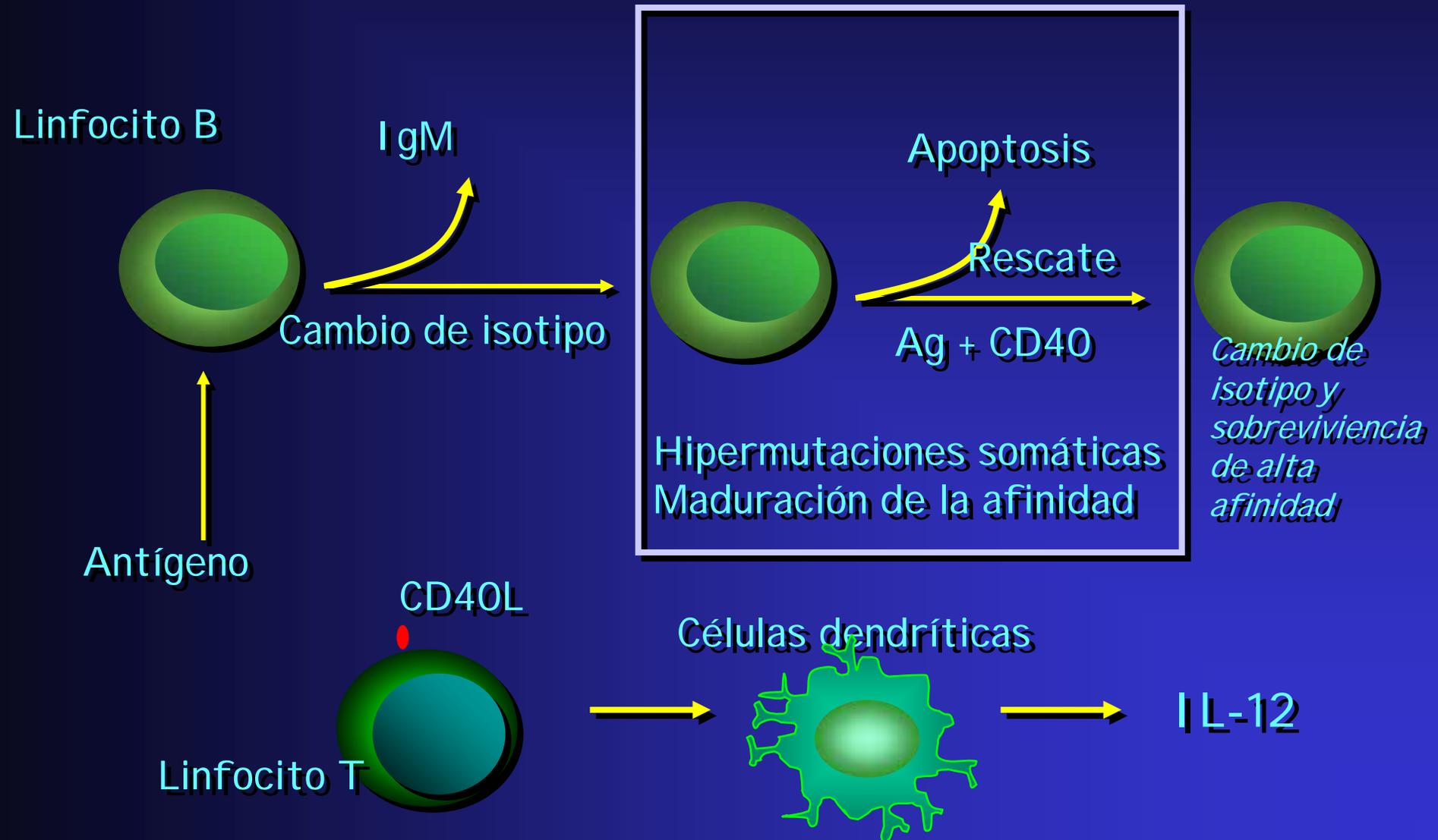
- Síndrome del linfocito desnudo
 - Tipo II:
 - Deficiencia selectiva de CD4
 - Hepatitis por CMV



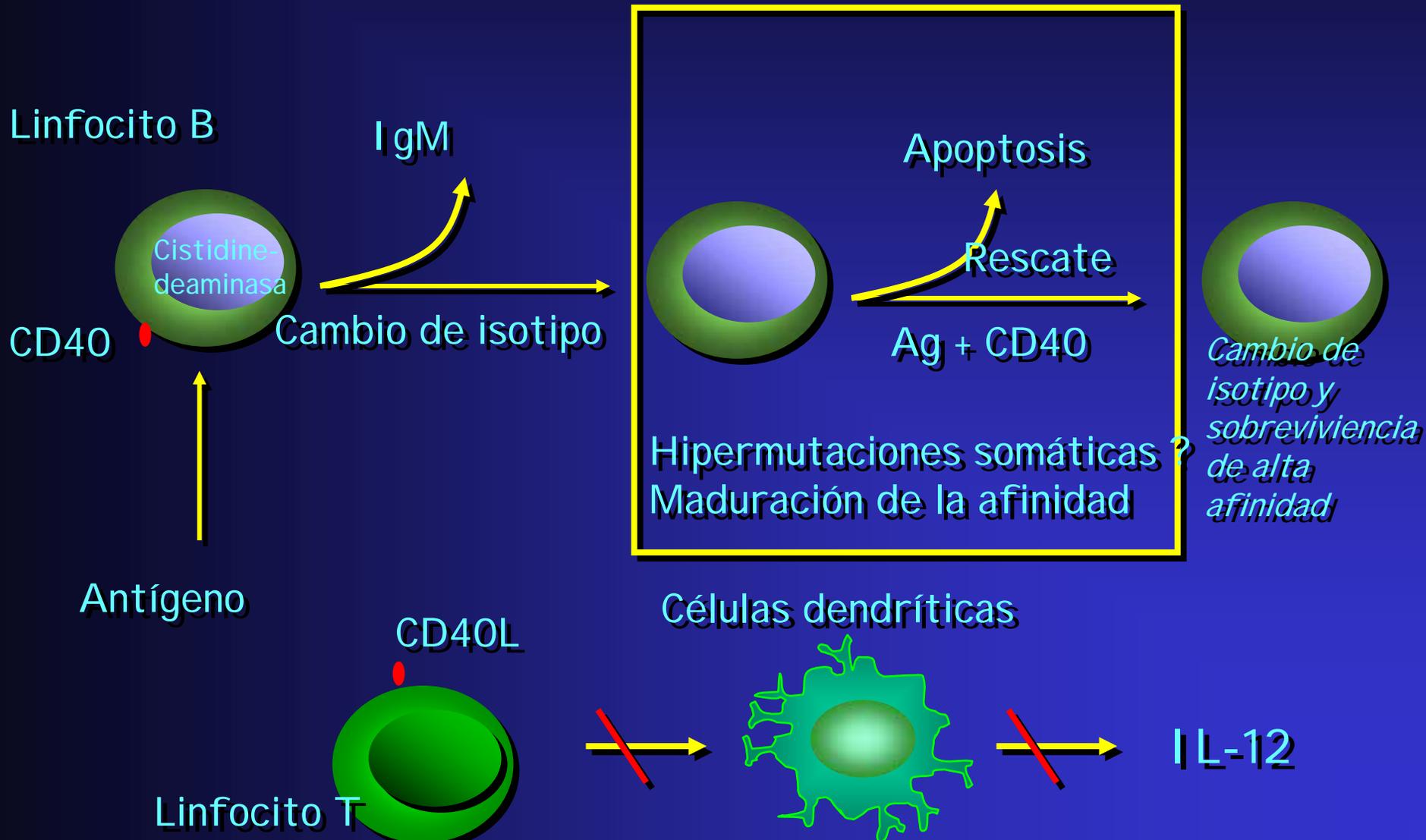
Respuesta inmune: ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T



Respuesta inmune: CD40/CD40L

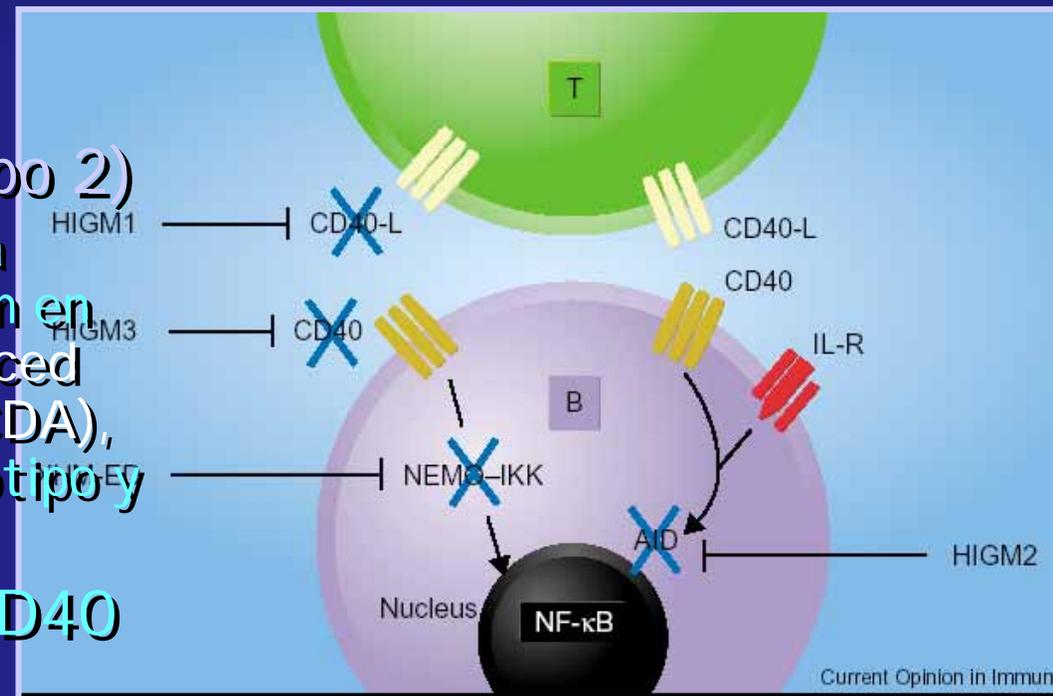


Inmunodeficiencia combinada: Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM



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

- Síndrome de Hiper-IgM ligada al cromosoma X (tipo 1, defecto de CD40L)
- Síndrome de Hiper-IgM autosómica recesiva (Tipo 2)
 - Desorden intrínseco de la enzima que edita el ARNm en células B (activation-induced cytidine deaminase o AICDA), se inhibe el cambio de isotipo y las HMS
- Tipo 3 por defecto en CD40 en células B

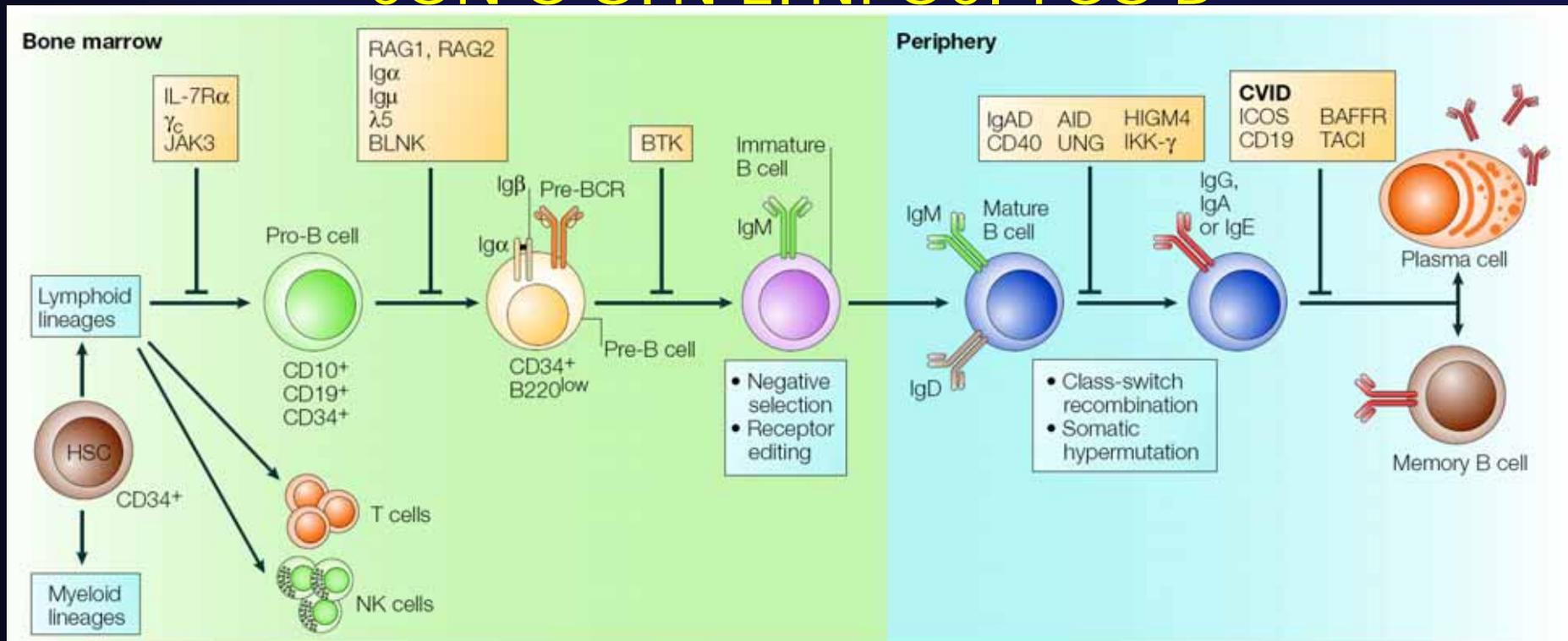


Inmunodeficiencia celular y/o combinadas

- Son susceptibles a:
 - Hongos, virus y protozoarios
- Asociado a enfermedades autoinmunes, endocrinopatías
- Retardo del crecimiento
- Atrofia de la región corticomedular en los ganglios

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: Humorales

Immunodeficiencia humoral: CON O SIN LINFOCITOS B



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

Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
Deficiencia selectiva de Igs (IgA)
Immunodeficiencia común variable (asociado HLA-B8, A1 y DR3)
Deficiencia selectiva de anticuerpos

Immunodeficiencia humoral:

AUSENCIA DE LINFOCITOS B

- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
 - Déficit de células B maduras y células plasmáticas
 - Niveles bajos o ausentes de Igs
 - Defecto molecular mediado por ausencia o mutación de BTK
 - Déficit de centros germinales

Immunodeficiencia humoral: PRESENCIA DE LINFOCITOS B

- Deficiencia de IgA
 - Mas frecuente: 1:400 a 1:3000
 - Defecto en el gen TAC1 (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin-ligand interactor)
 - Bajos niveles de IgA, con IgM e IgG normales
 - Infecciones recurrentes respiratorias y gastrointestinales

Inmunodeficiencia humoral: PRESENCIA DE LINFOCITOS B

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



Inmunodeficiencia primarias: HUMORALES

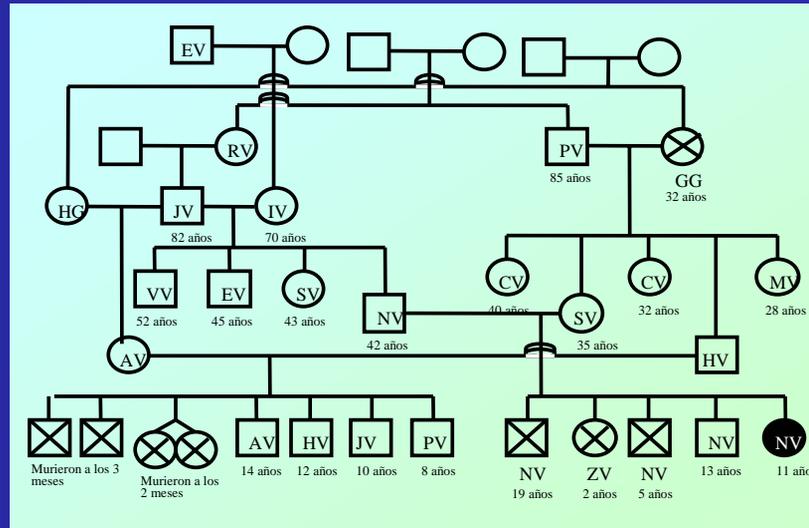
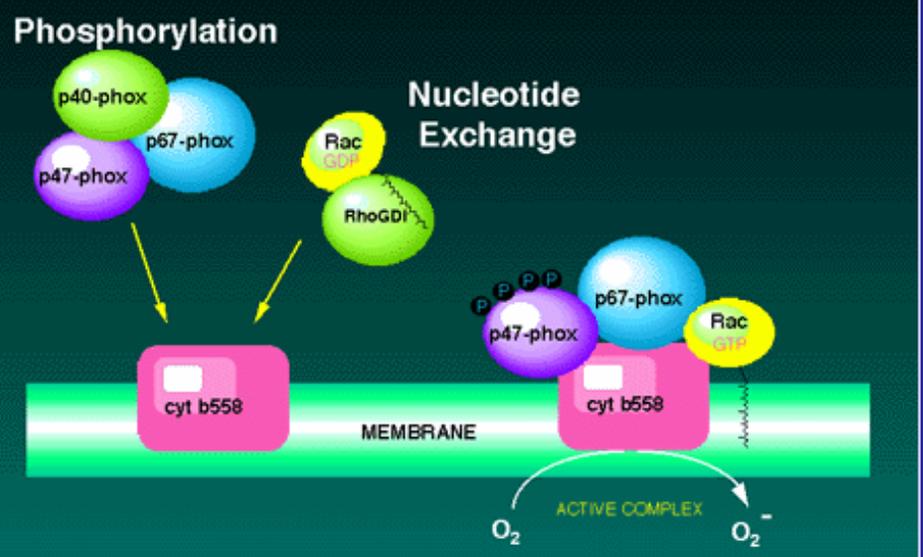
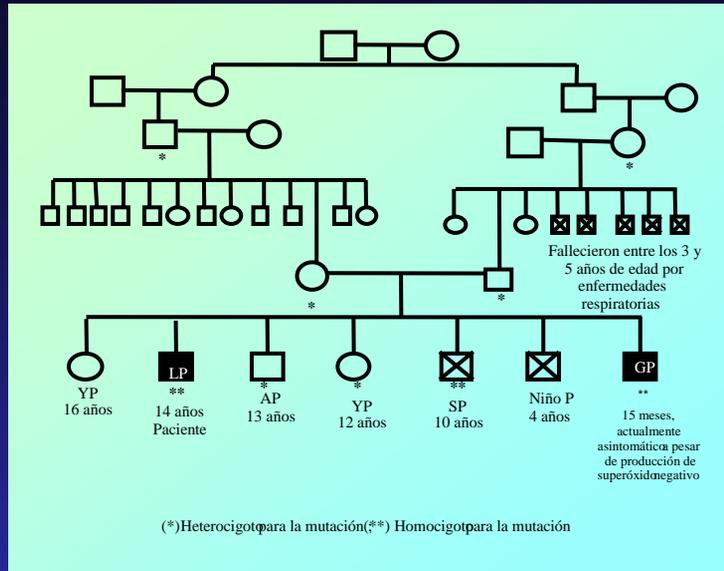
- Gérmenes más frecuentes:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Giardia lamblia*
 - *Enterovirus*
- Síndrome de malabsorción, enfermedad periodontal, infección senos paranasales y pulmonares, +/- hiperplasia linfoide, -/+ centros germinales
- Asociado a enfermedades autoinmunes

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: Células fagocíticas y de los componentes del complemento

Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

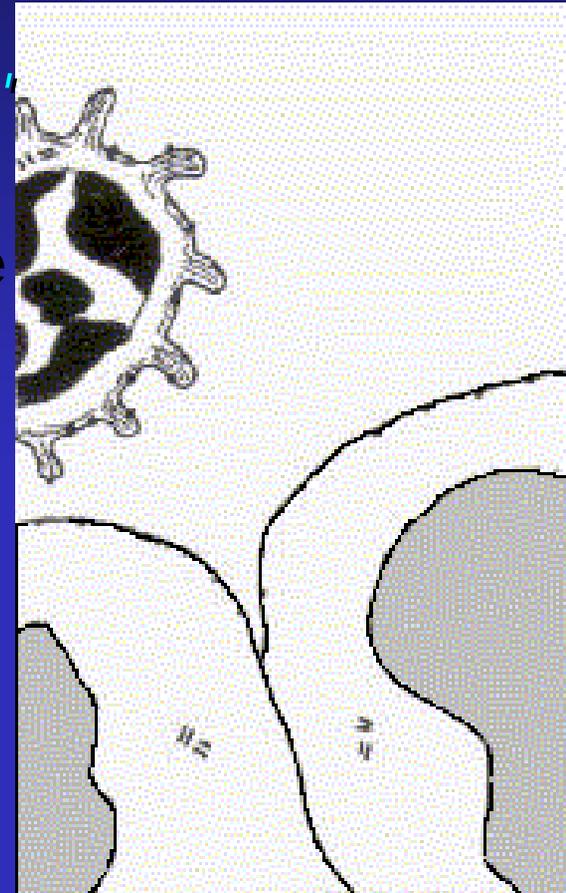
• Enfermedad granulomatosa crónica

- 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
- Sx Chediak-Higashi:
 - Gránulos gigantes, locus genético 1q42-44q gen CHS

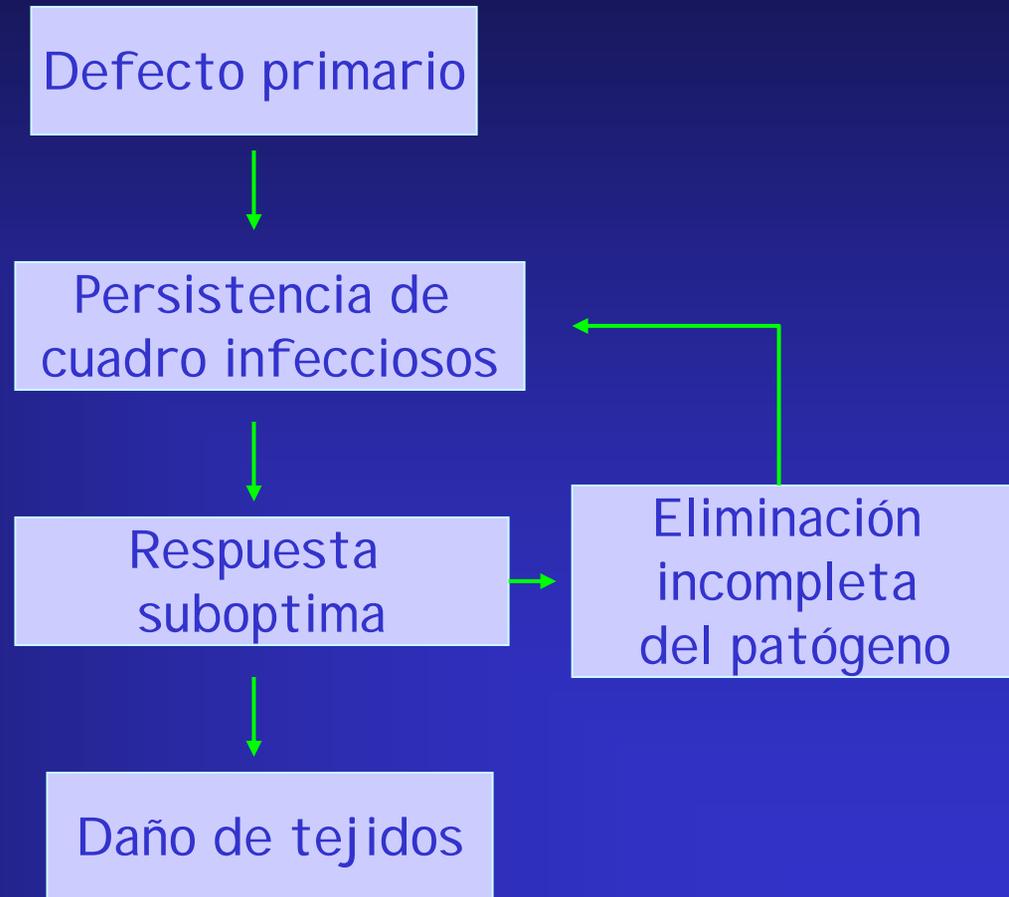


Defectos del complemento

- 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*

Inmunodeficiencias y autoinmunidad

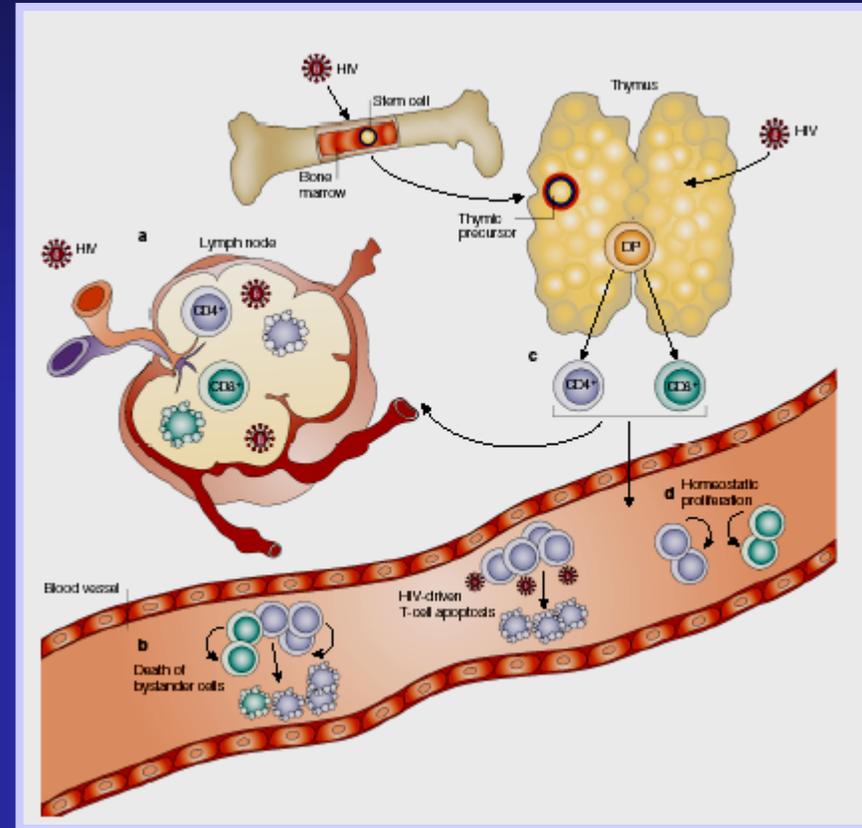
- Autoinmunidad asociada a cuadros de inmunodeficiencias
 - Incapacidad para eliminar agentes infecciosos
 - Inflamación crónica
 - En muchos casos la autoinmunidad es no es producto de la ruptura de la tolerancia sino a daño inflamatorio



*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

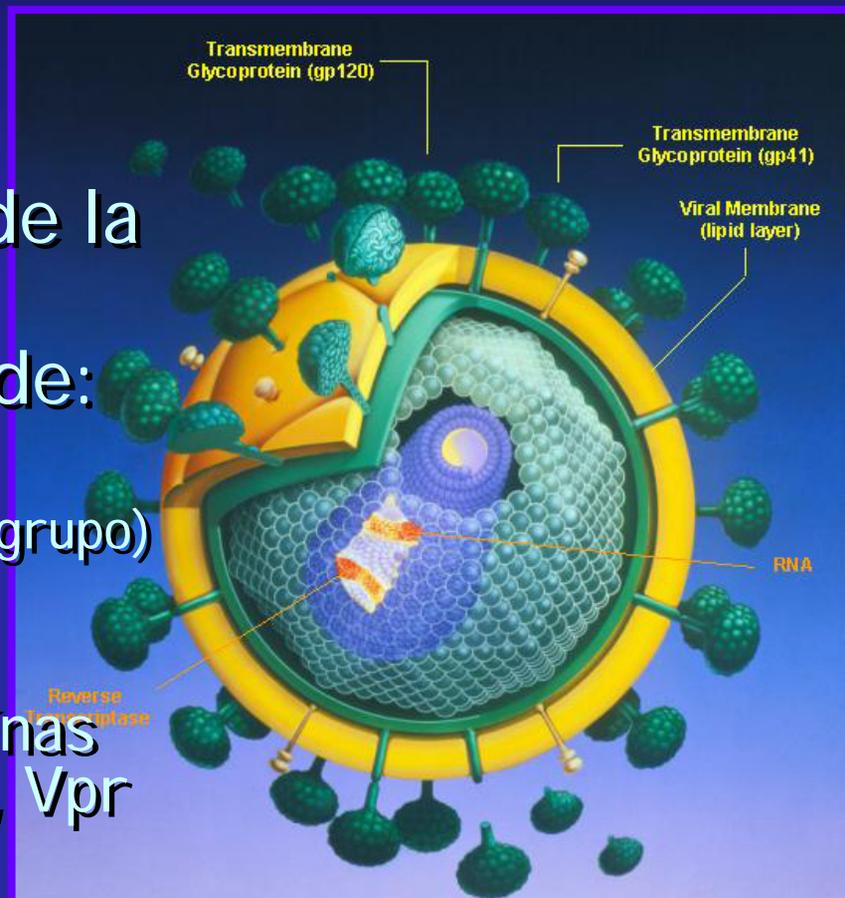


Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- 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

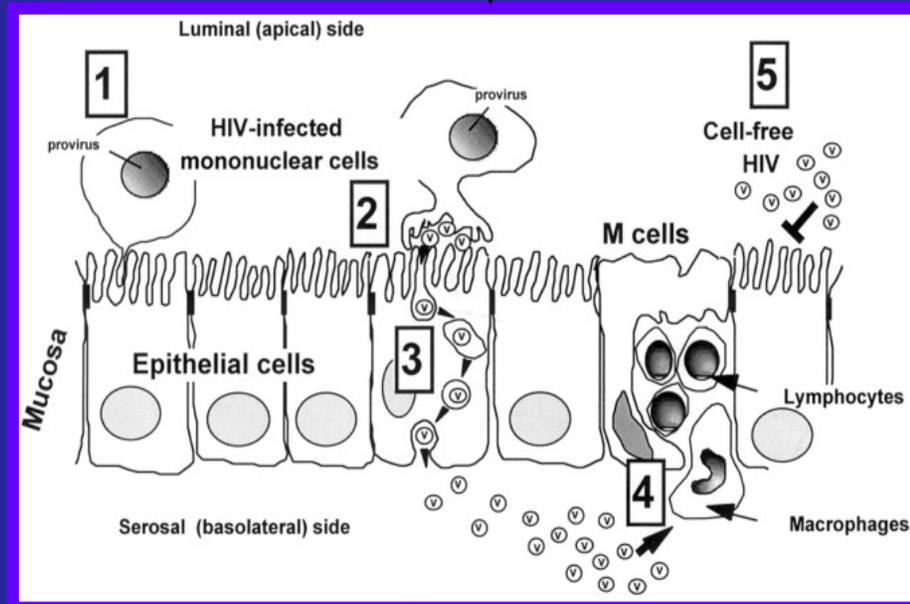
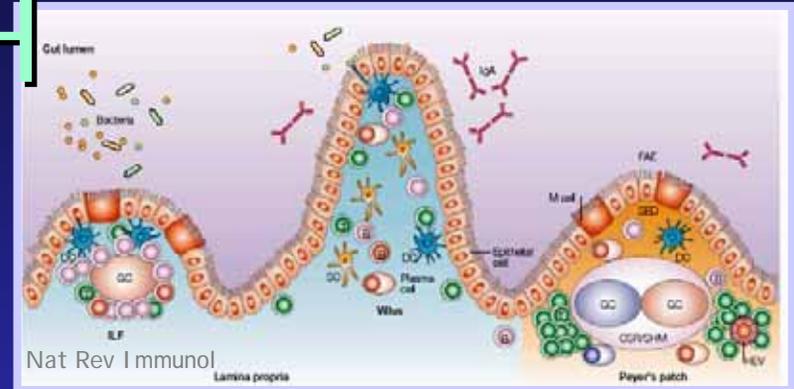
- Retrovirus de la familia *lentiviridae*
 - Se integra en el genoma de la célula
 - Las proteínas se derivan de:
 - Genes estructurales:
 - *gag* (antígeno específico de grupo)
 - *pol* (polimerasa)
 - *env* (envoltura)
 - Genes que codifican proteínas reguladoras: Tat, Nef, Vif, Vpr y Vpu.



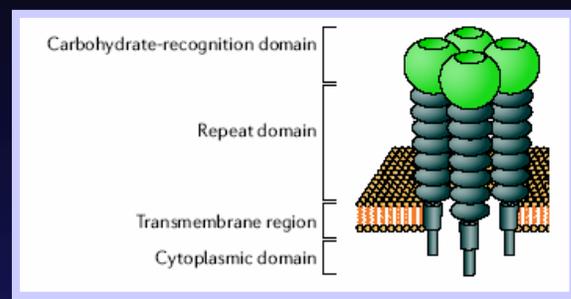
Inmunopatogenia de la Infección por VIH

¿Cómo logra establecer contacto con el sistema inmune?

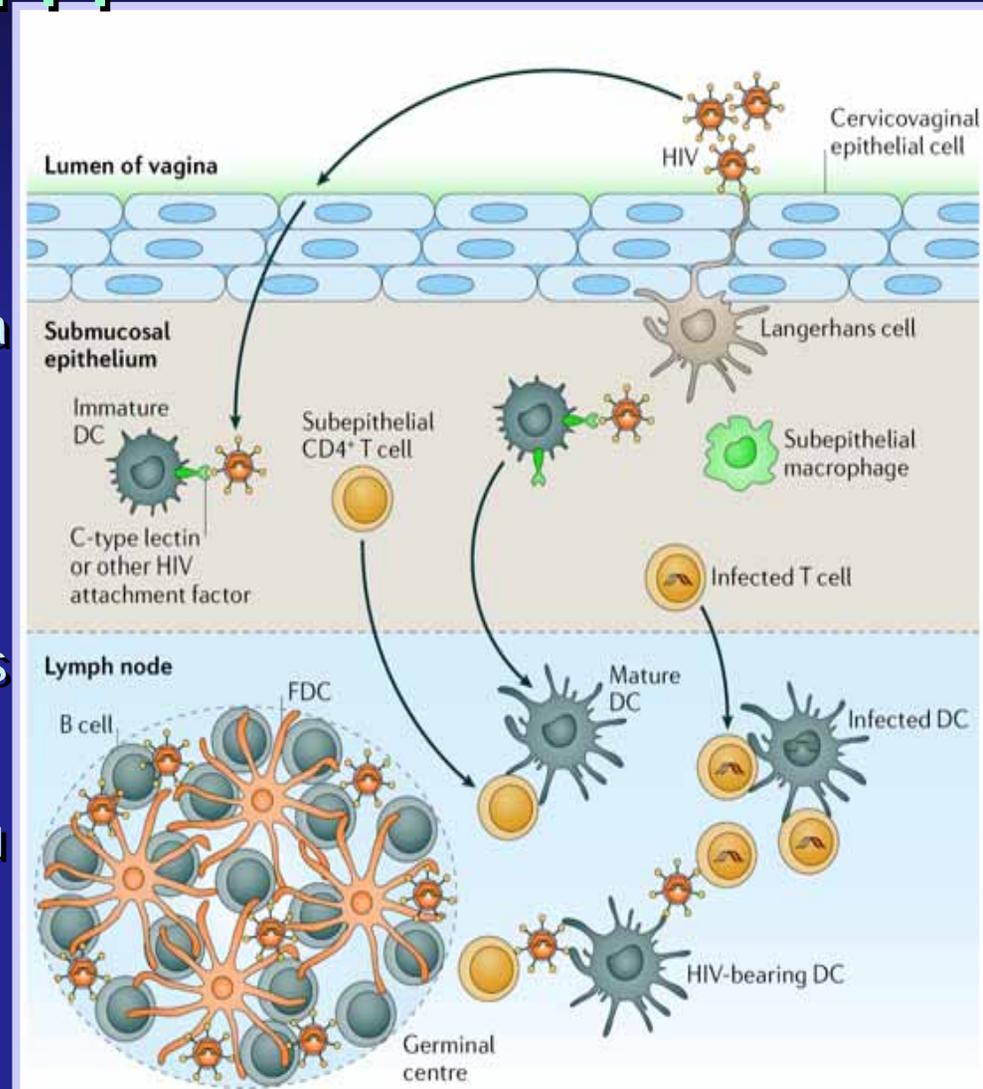
- Las mucosas juegan un papel fundamental en la transmisión del virus
- Participación de células epiteliales
 - VIH es transportado en vesículas (transitosis) y liberado a células dendríticas (DC), macrófagos y T-CD4



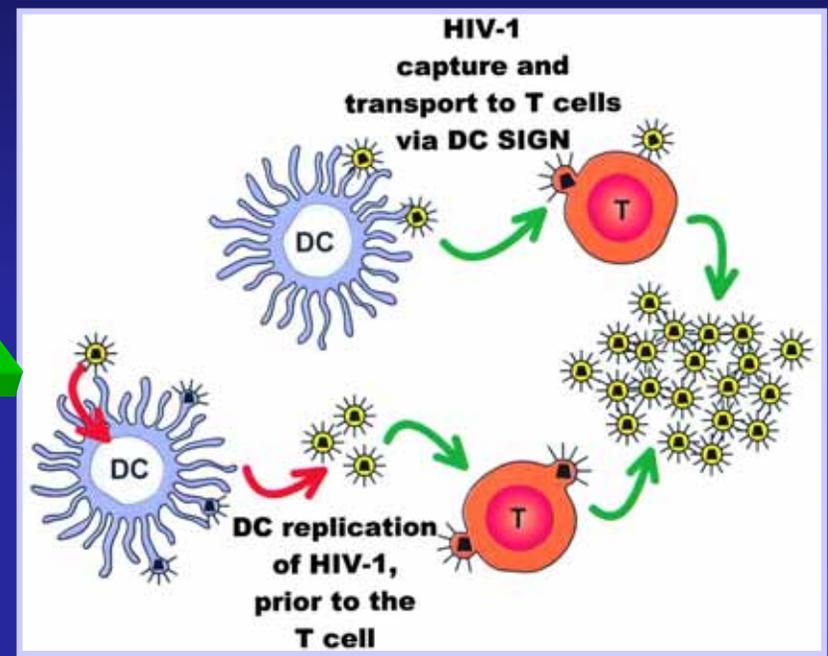
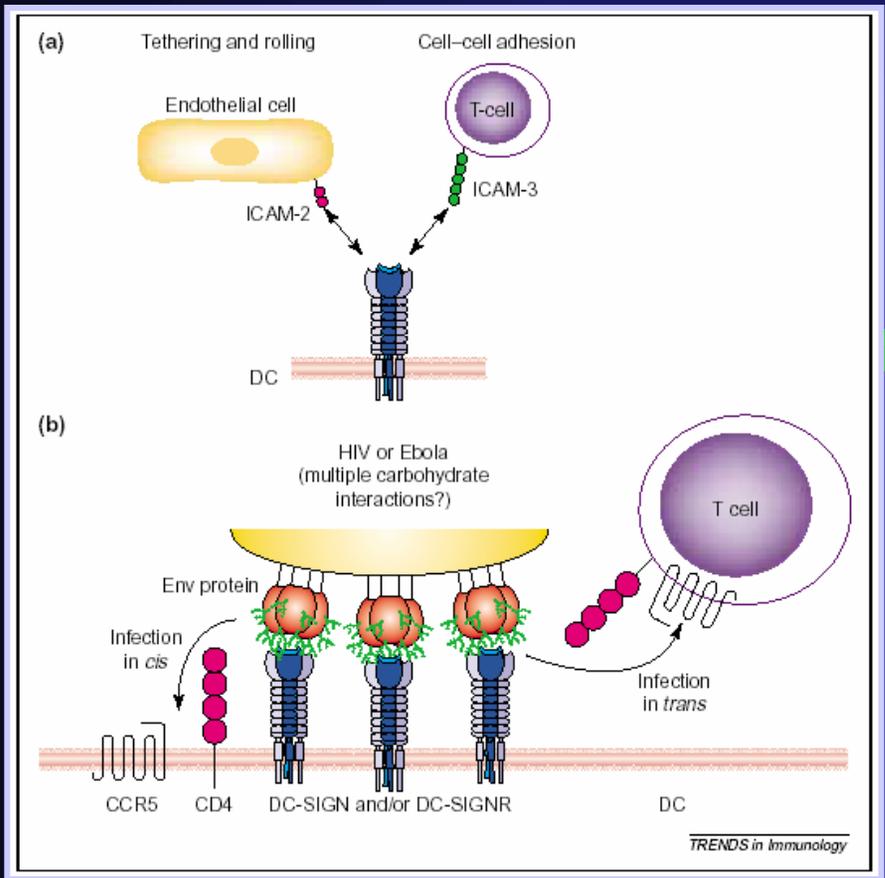
Inmunopatogenia de la Infección por VIH



- 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

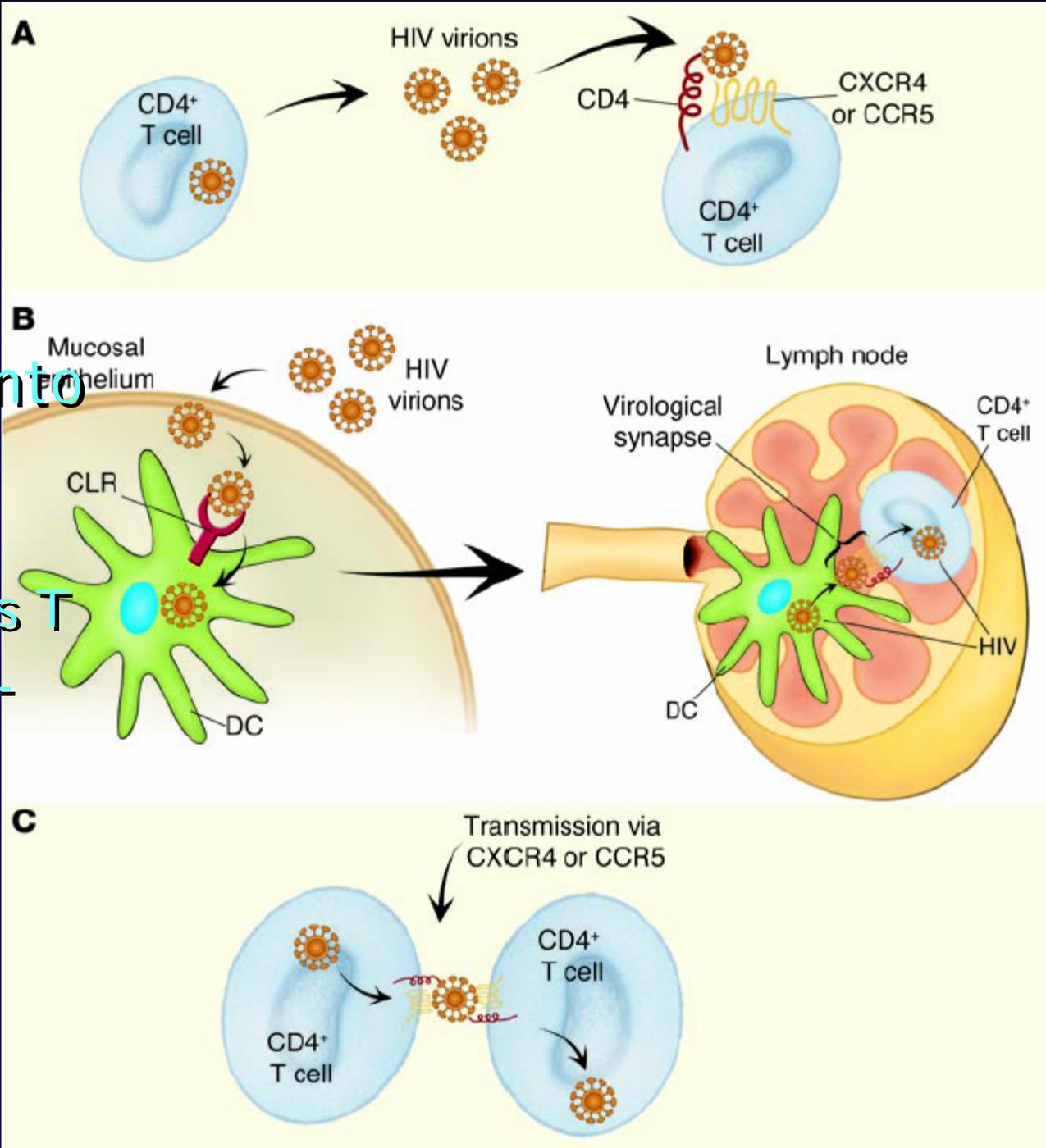


Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana



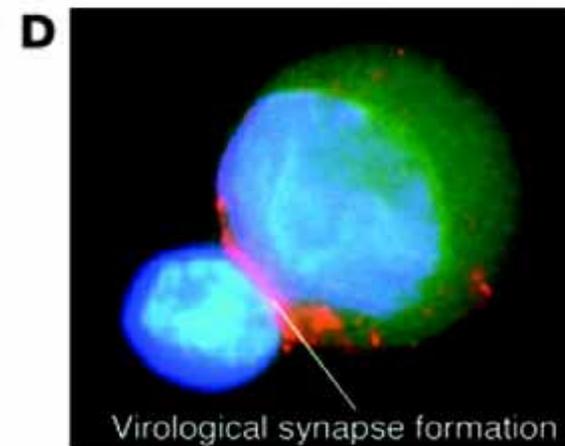
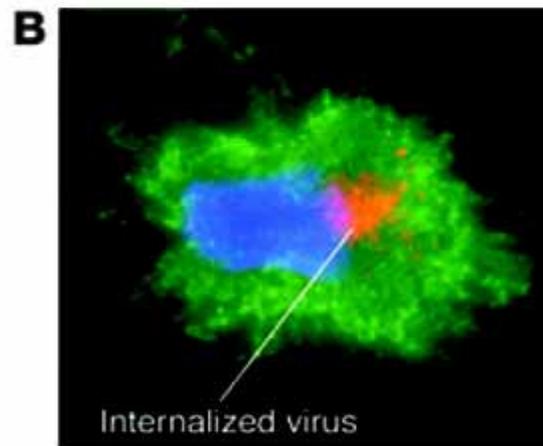
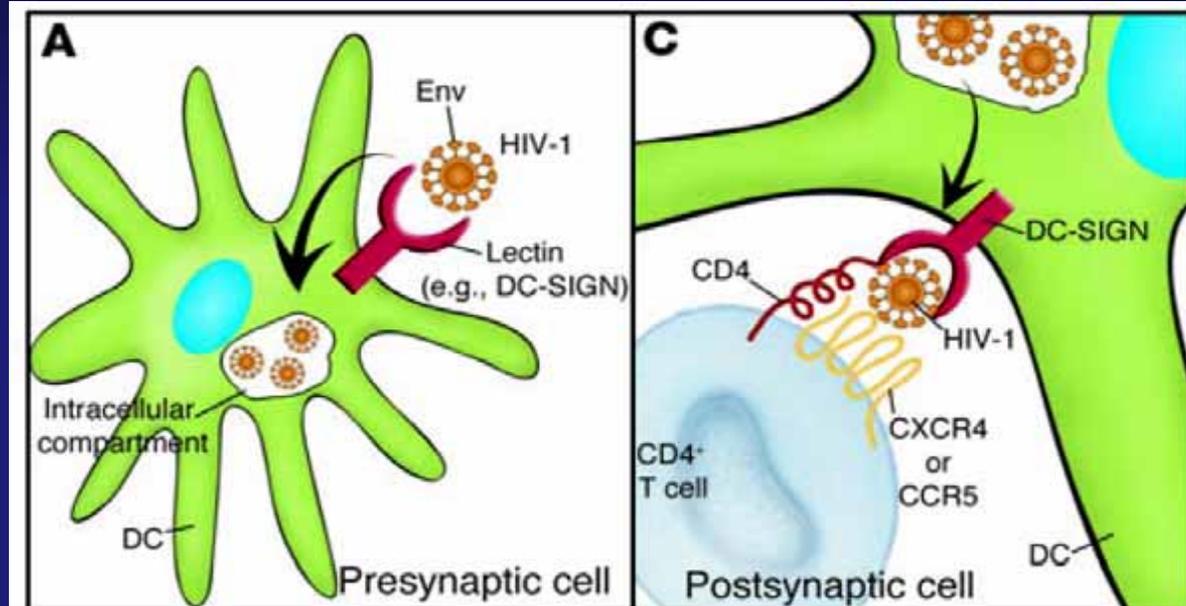
Virus infecta mas eficazmente cuando está unido a una célula (DC-SIGN y moléculas relacionadas: DC-SIGNR (células endoteliales, hígado, placenta, NL)

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



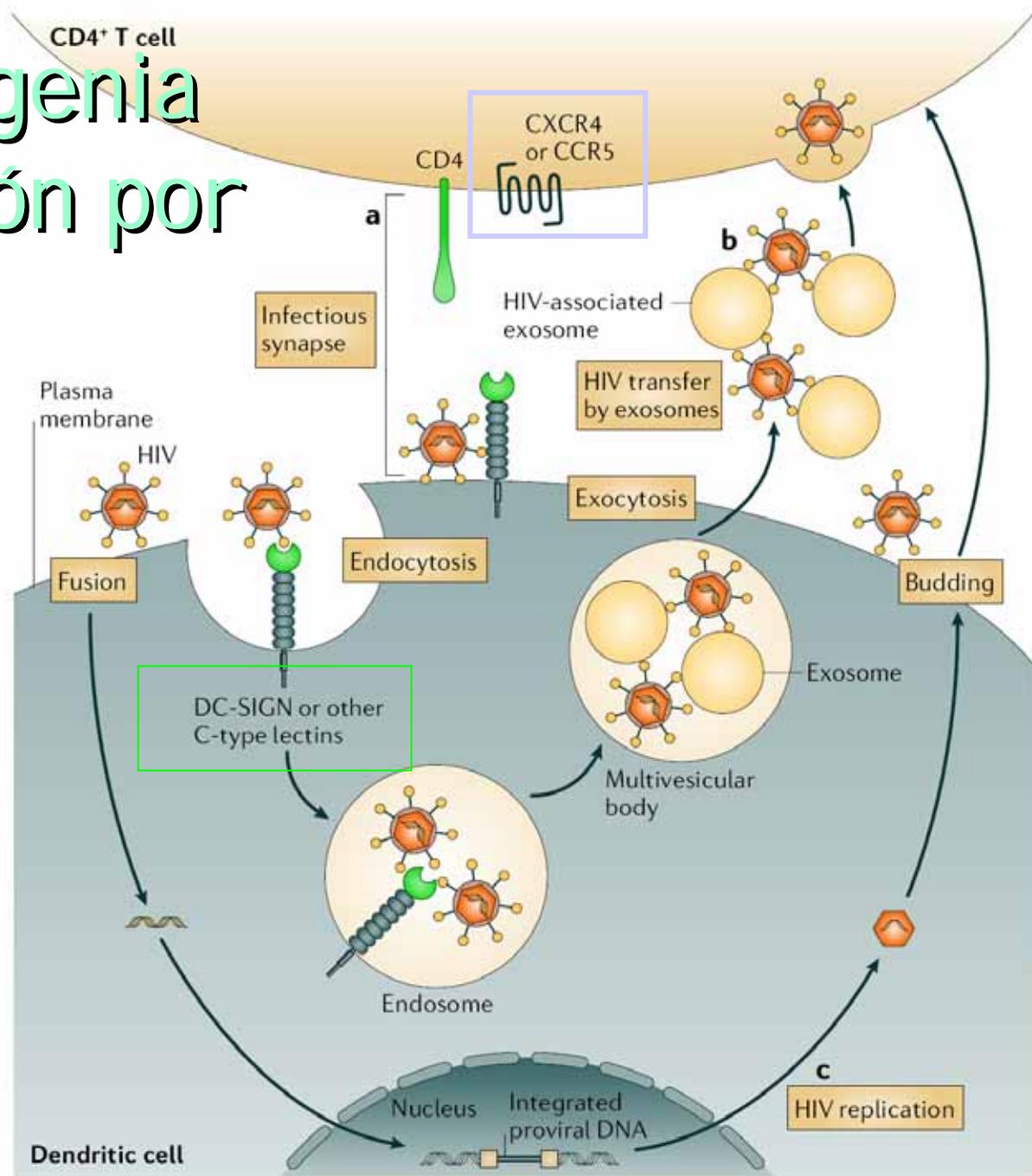
Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- 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 transferido por transporte vesicular

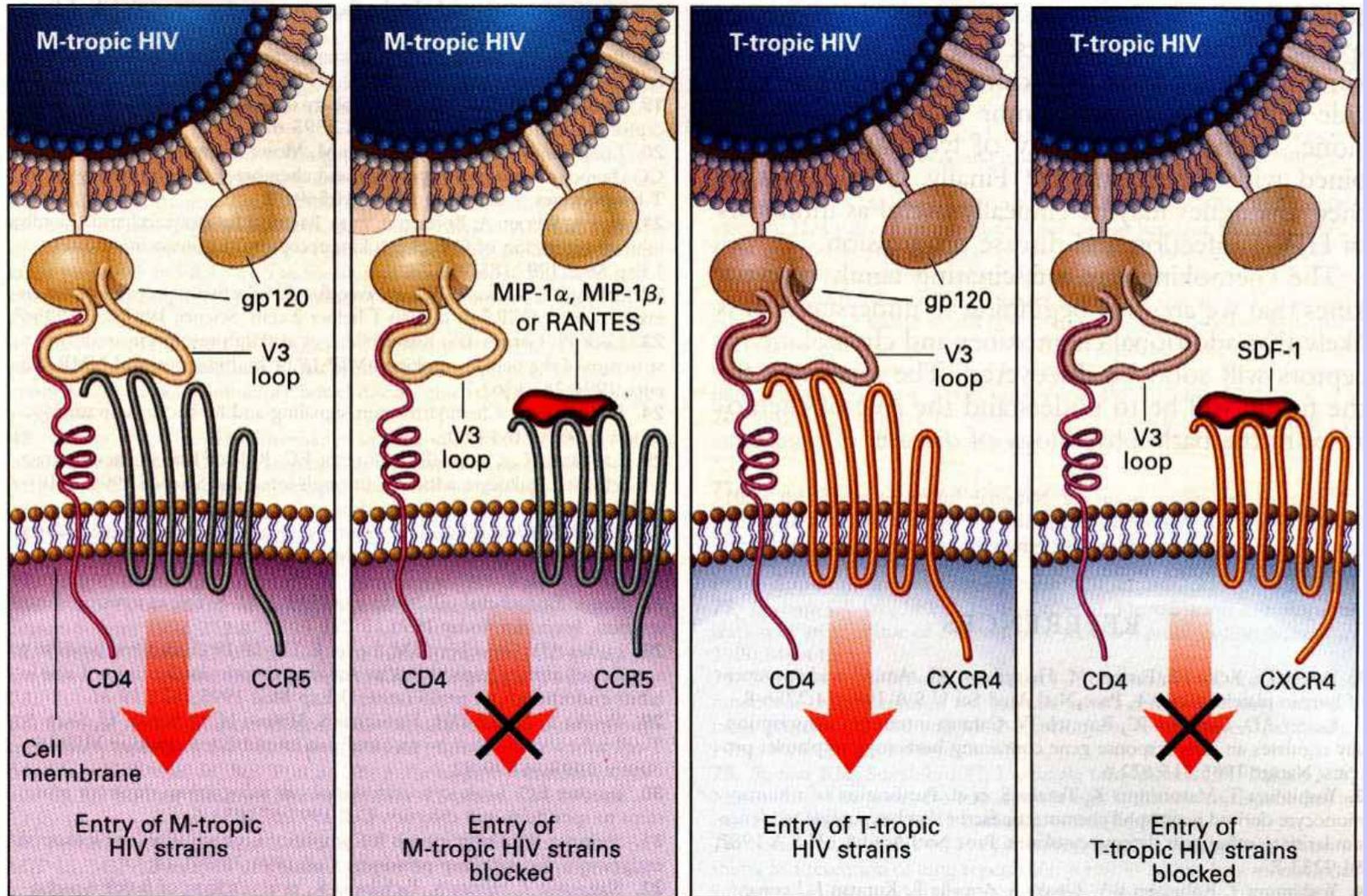


Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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



Inmunopatogenia 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 monócitotrópicas (R5) (Principalmente Linfocitos Th1)

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

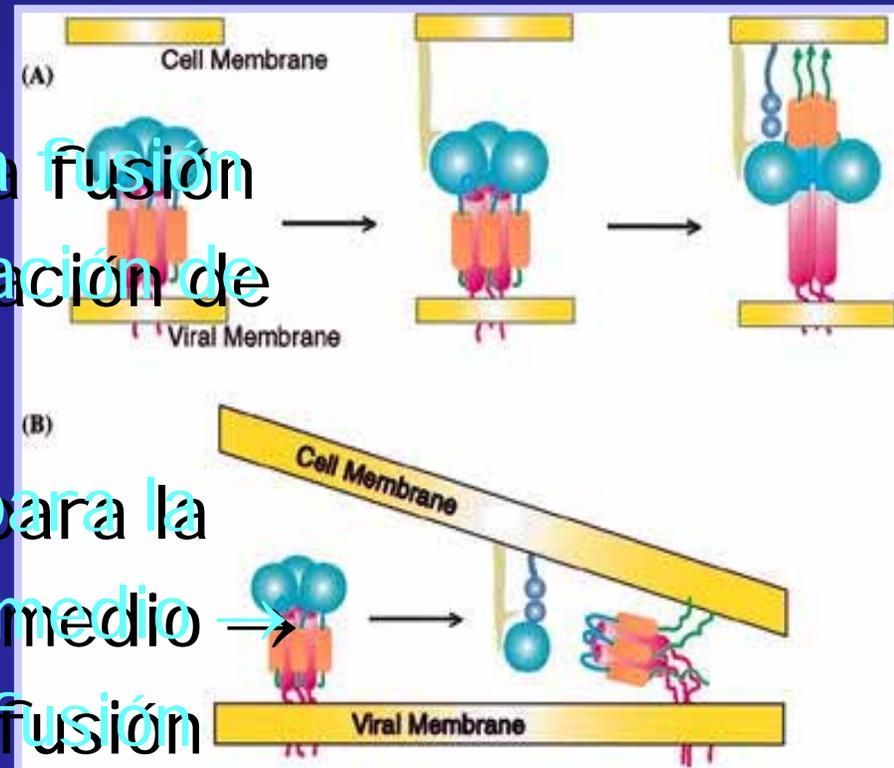
- **Receptores de quemokinas determinan el tropismo viral:**
 - **CCR5** principal receptor para la entrada de cepas monocitotrópicas (R5) y transmisión, predomina en la fases iniciales
 - Complejo CD4/gp120 soluble se une a CCR5 en células CD4⁺
 - **CXCR4** principal receptor para la entrada de cepas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

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

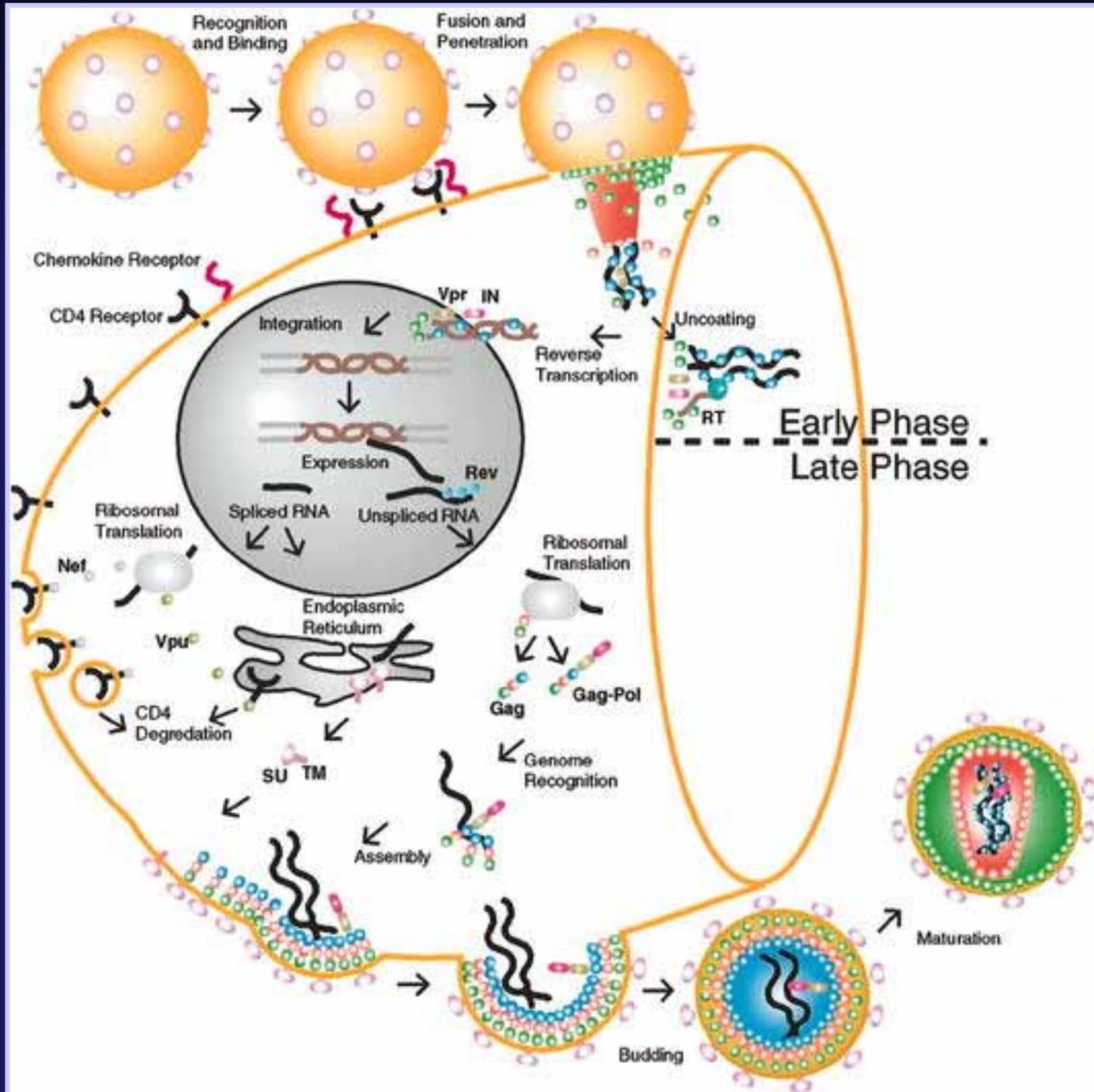
- Entrada del virus a los linfocitos T CD4:

- gp41 responsable de la fusión a la membrana y formación de sincitio

- gp41 estado-inactiva para la fusión → estado intermedio → estado-activa para la fusión



HC4000+3H
A50355 9-050-0504+02335... 9-09



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

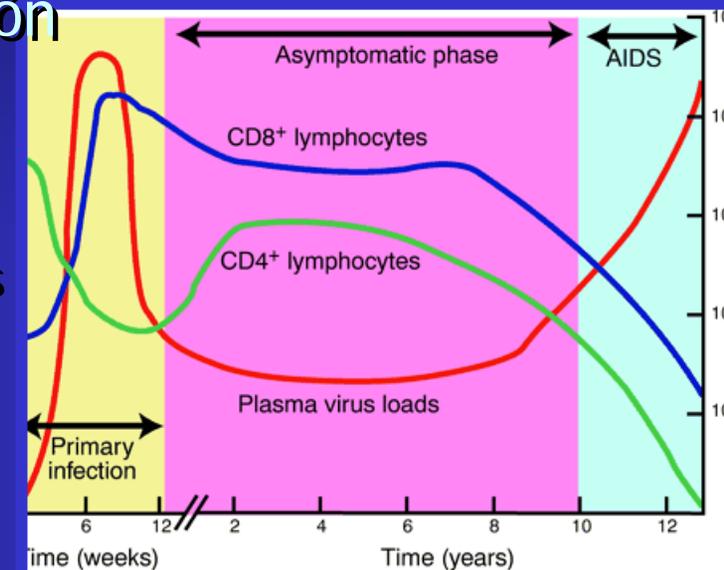
- Principal reservorio:
 - Los macrófagos, monocitos, células T naïve, células del sistema nervioso y células T de memoria
 - Las CDF atrapan el virus en los centros germinales
- Principal sitio de replicación: nódulos linfáticos periféricos, bazo y MALT

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

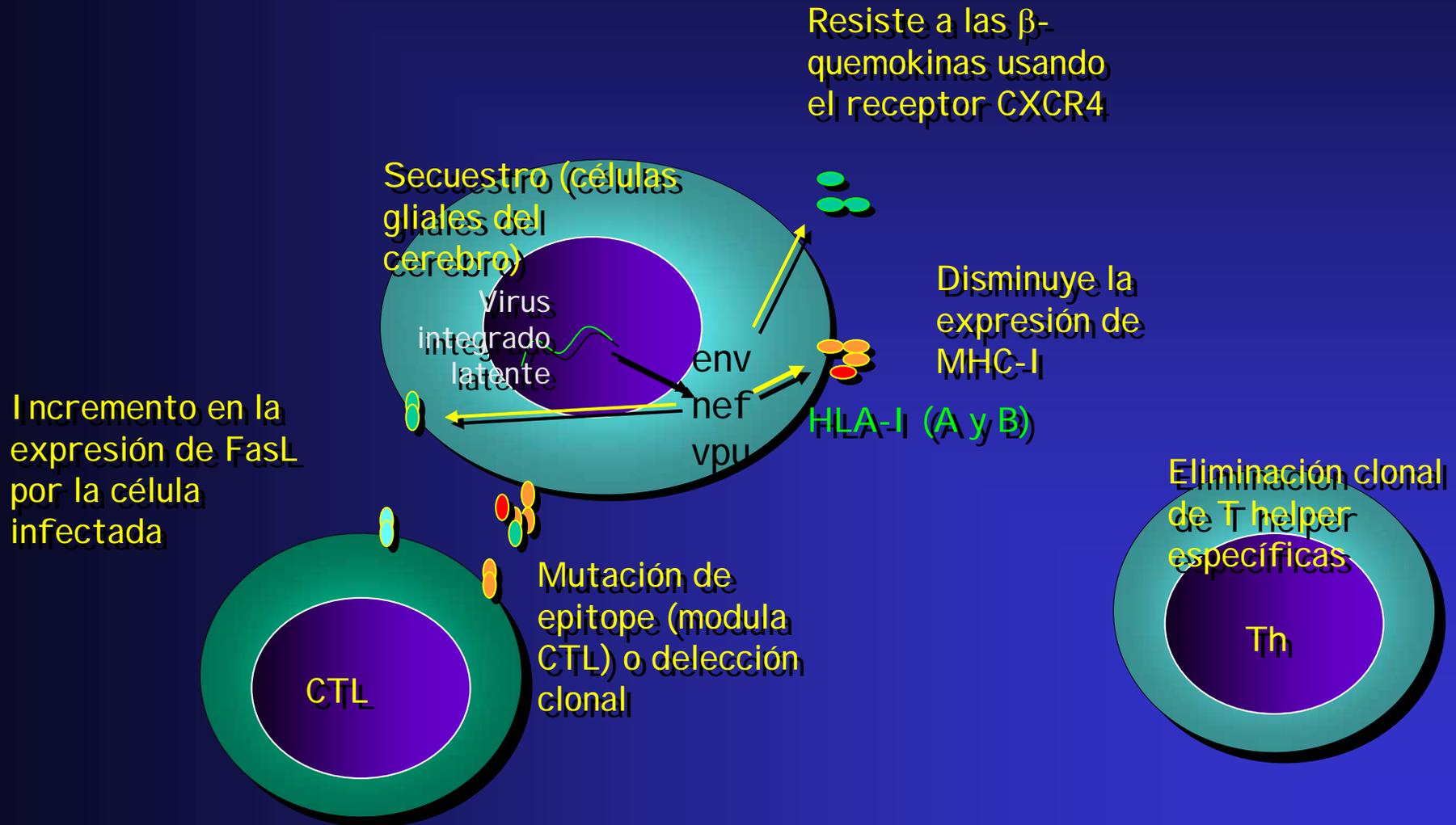
- Inmunidad adaptativa:
 - En los progresores lentos se mantiene una respuesta anti-HIV-1 CD4 específica
 - Persistencia de Gag-específica IFN γ e IL-2
 - **Dependiente de respuesta citotóxica (CTL)**
 - Caída de la viremia coincide con la aparición de la respuesta citotóxica y en la etapa de SIDA con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

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

Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- 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



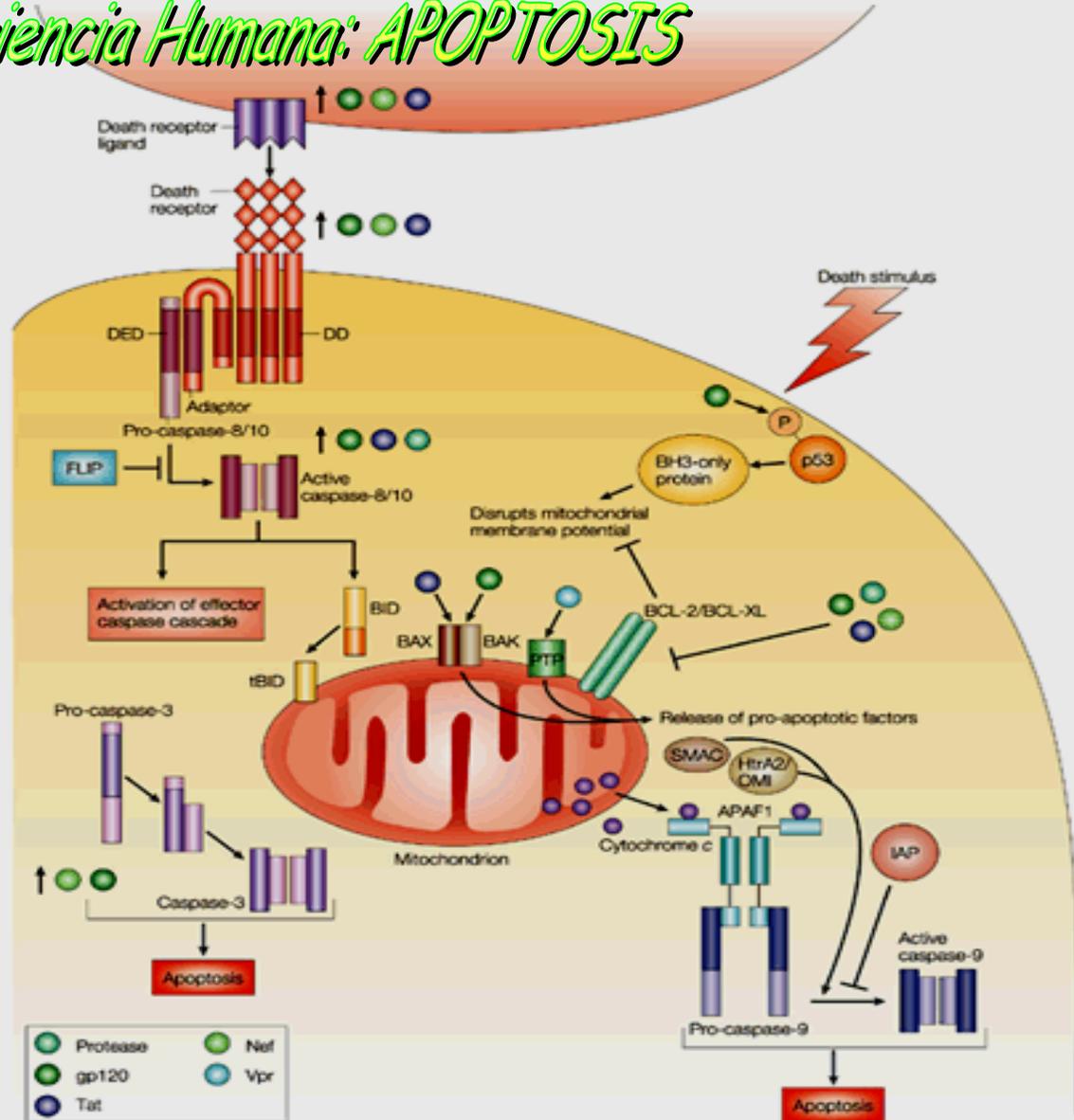
Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

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

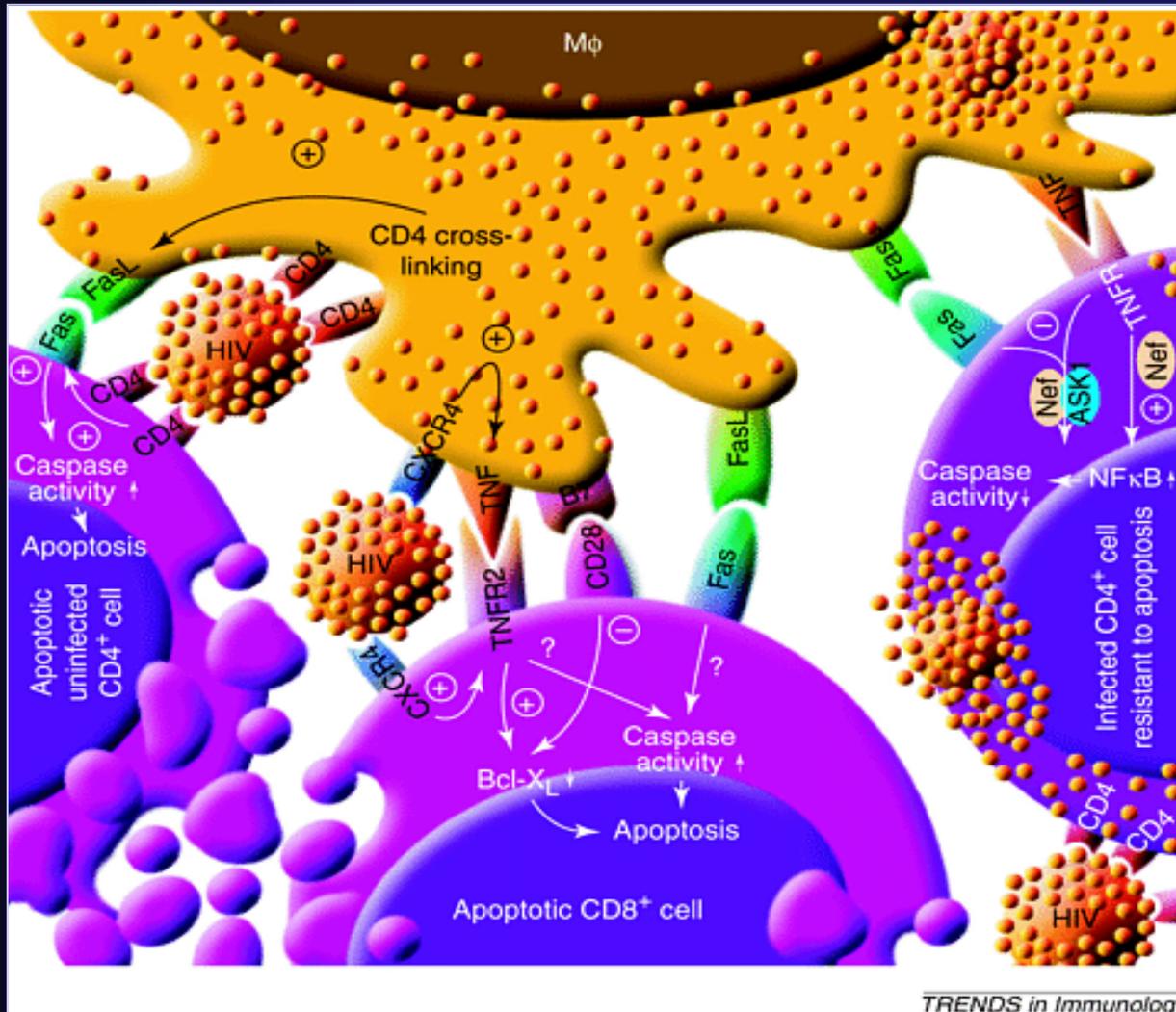
Inmunopatogenia de la infección por el

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

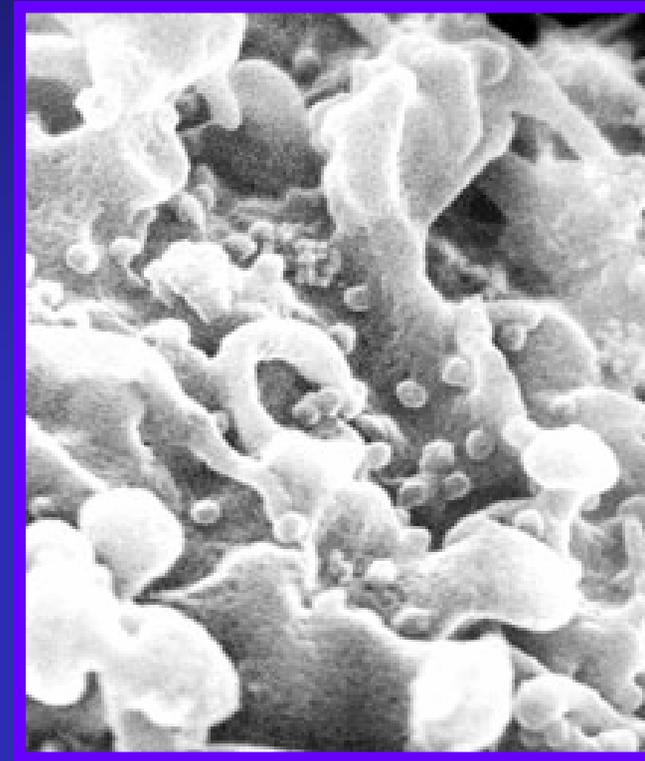


Mecanismo de protección de los Reservorios y Eliminación de Efectores:
Aumento en los niveles de Fas/FasL y susceptibilidad a morir por esta vía

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

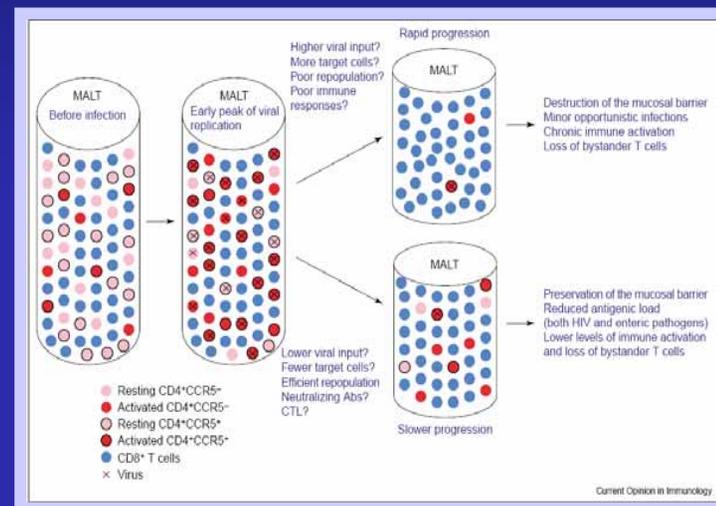
Muerte de células infectadas y no infectadas

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



Inmunopatogenia de la Infección por VIH

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



Inmunopatogenia de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

- Resultado de la interacción entre el virus y el sistema inmune
 - Caída progresiva de los linfocitos T CD4+
 - Pérdida progresiva de la respuesta T_H1
 - Asociado a incremento de la replicación viral
 - Aumento del número de reservorio