

Inmunodeficiencias primarias y secundarias



Prof. Siham Salmen Halabi
Instituto De Inmunología Clínica
Facultad De Medicina
Universidad De Los Andes, Idic-ula
Curso 2015

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

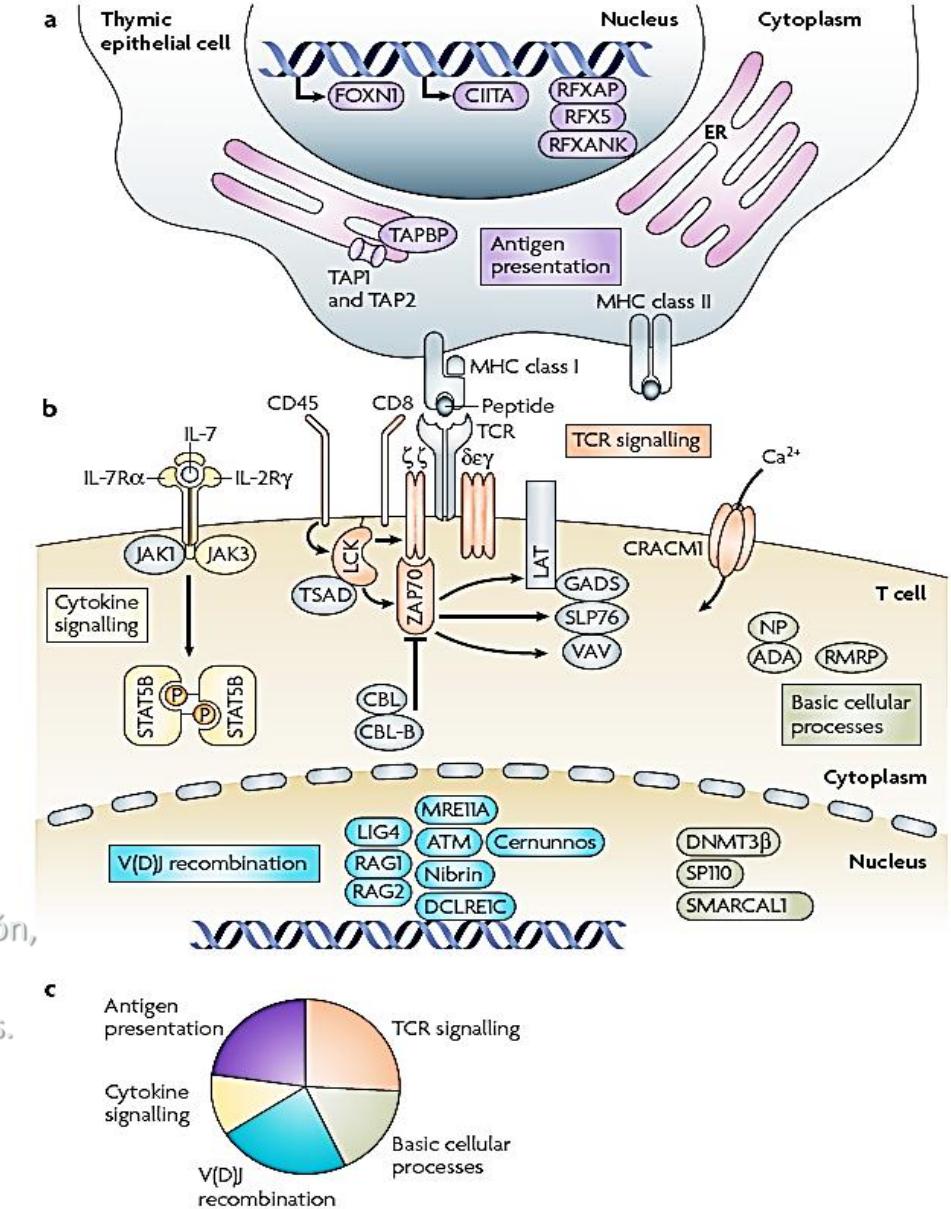
¿Como se clasifican?

• 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

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

Historia Personal

- Infecciones; severas, recurrentes, en múltiples sitios, de duración prolongada, con respuesta pobre al tratamiento, con complicaciones mayores, abscesos.
- Agentes Infectivos; 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; vasculitis. Citopenias,
- Dimorfismo, microcefalia
- Retardo en el desarrollo
- Diarrea crónica
- Retardo en la separación del cordón umbilical (>2 semanas)

Historia Familiar

- 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, 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

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

Mayo
rmente
monogénicas
En general, siguen
patrón de herencia
mendeliana
Diferentes
niveles de
penetrancia

Inmunodeficiencias primarias:

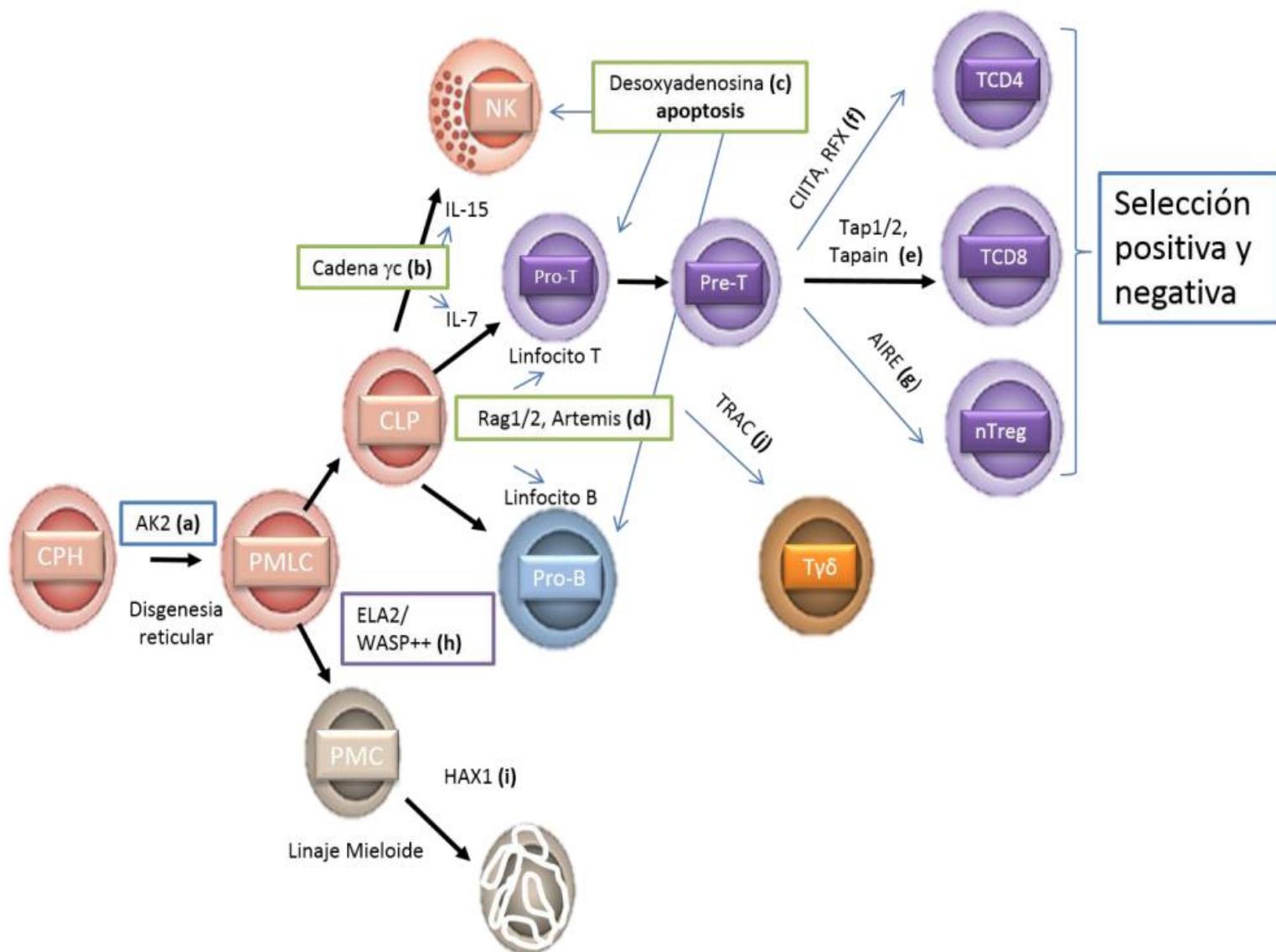


CLASIFICACIÓN

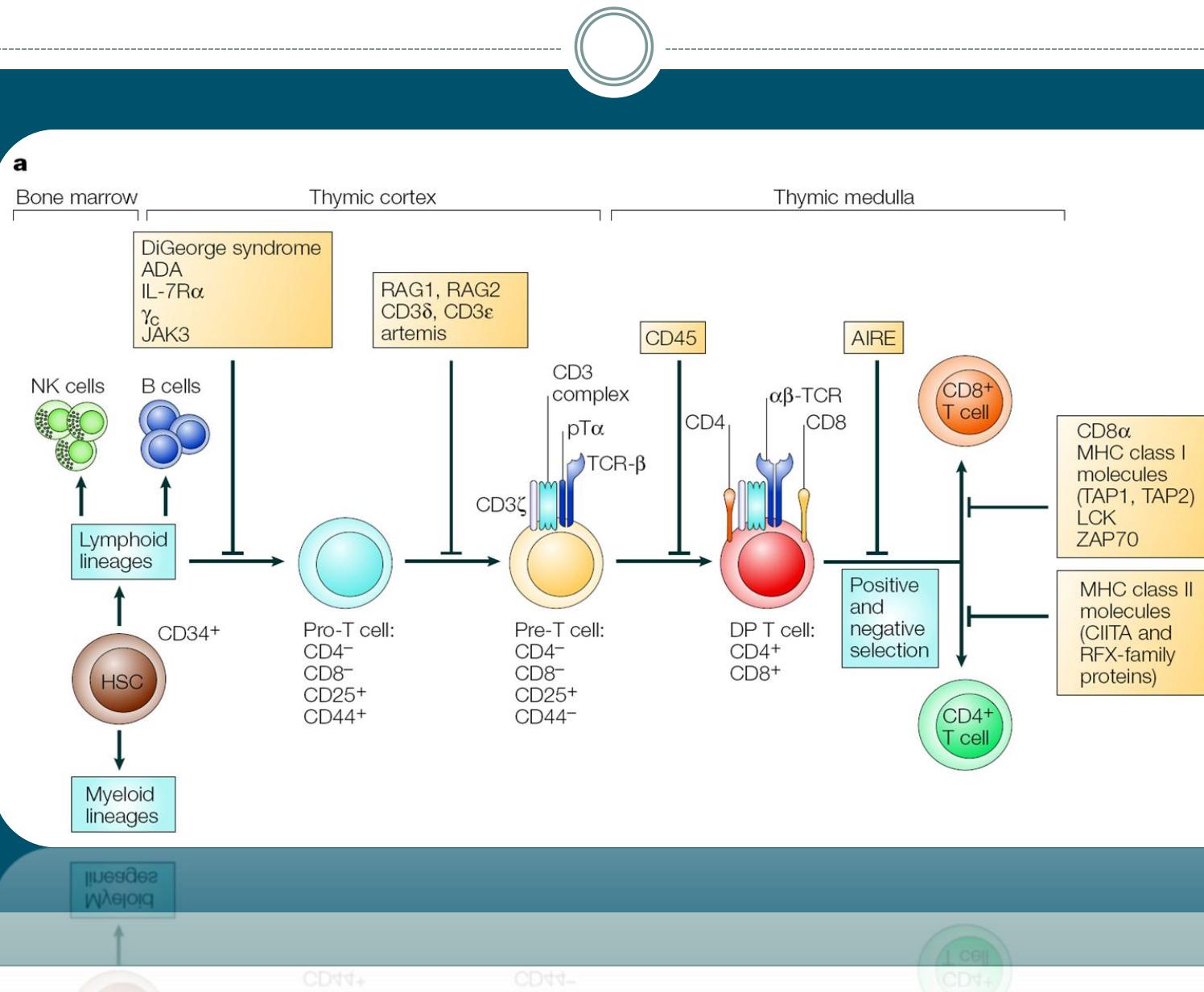
- 1 por cada 10.000 personas (con deficiencia de IgA secretada (SIGA) = 1 por 330 a 1 por 700)
 - Humorales 50%
 - Celulares 10%
 - Combinada severa 18%
 - Células fagocíticas 20%
 - Complemento 2%
 - Receptores toll ?

Clasificación de las inmunodeficiencias: según mecanismo **immunopatogenico**

- 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

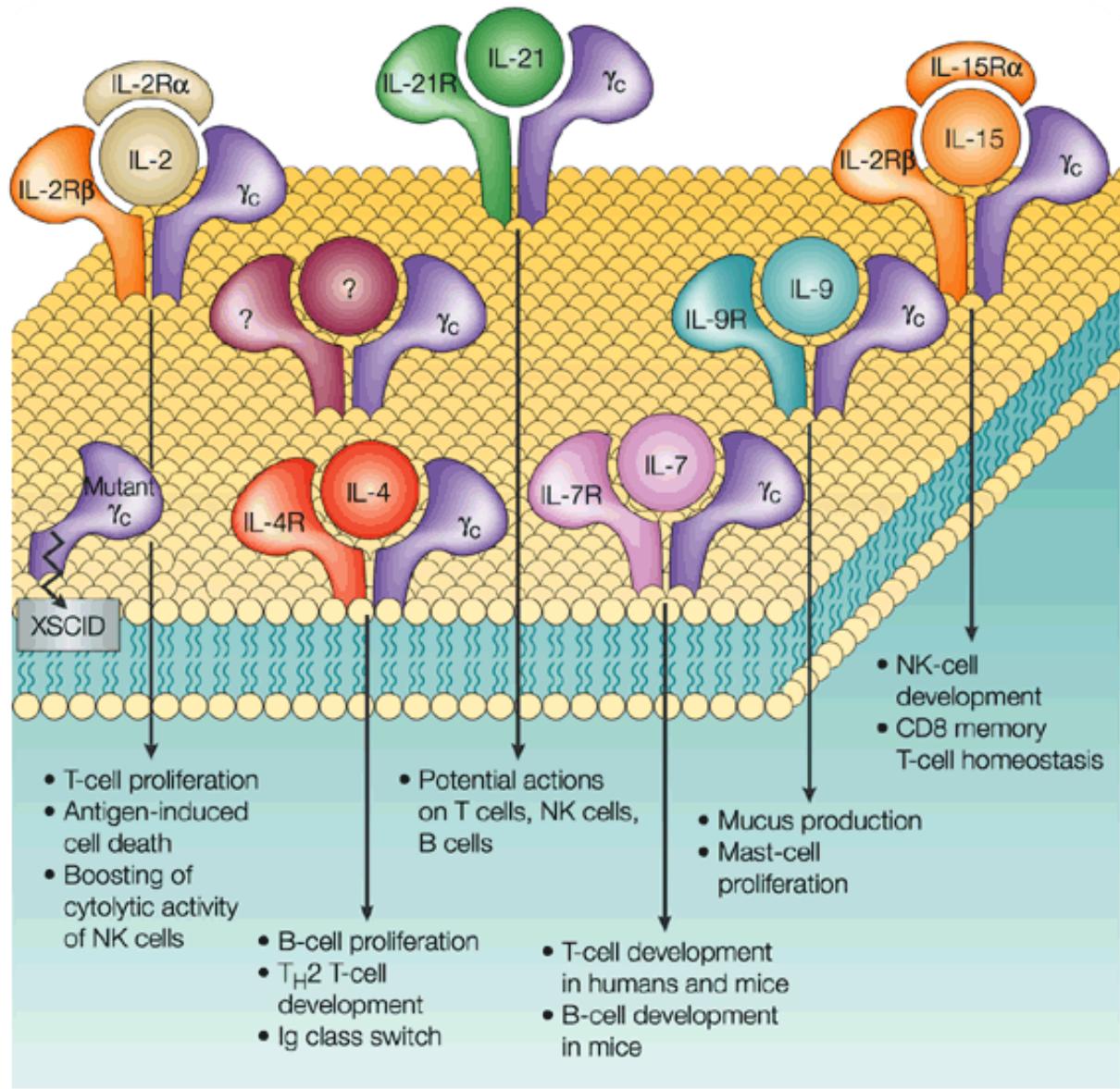


Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)



Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos

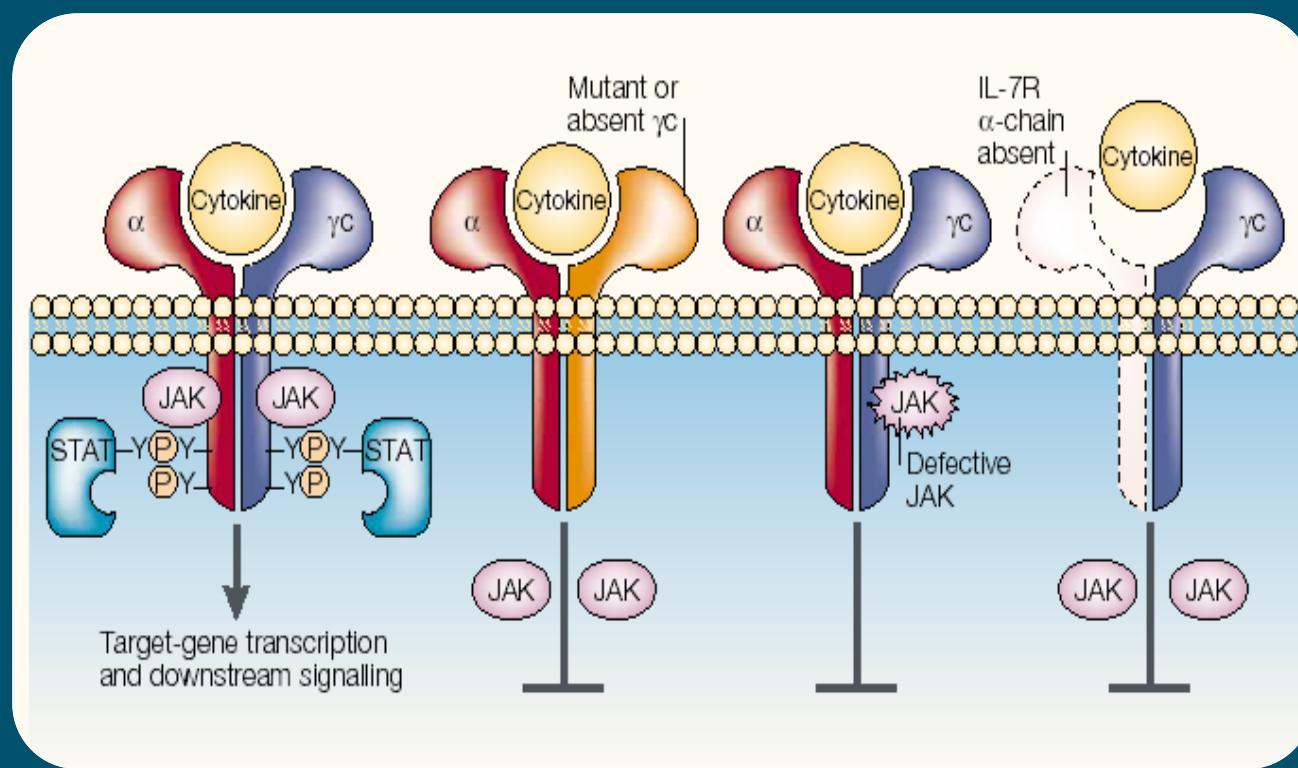
- SCID (inmunodeficiencia combinada severa)
 - SCID por mutación en cadena γ C
 - Por deficiencia de ADA
 - Mutaciones en RAG1 y 2 Artemis, CD45
 - Disgenesia Reticular (defecto a nivel de Stem cell)
- Defectos en la maduración de B
 - Aganmaglobulinemia ligada al X
- Defectos en la maduración de T
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



Nature Reviews | Immunology

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 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

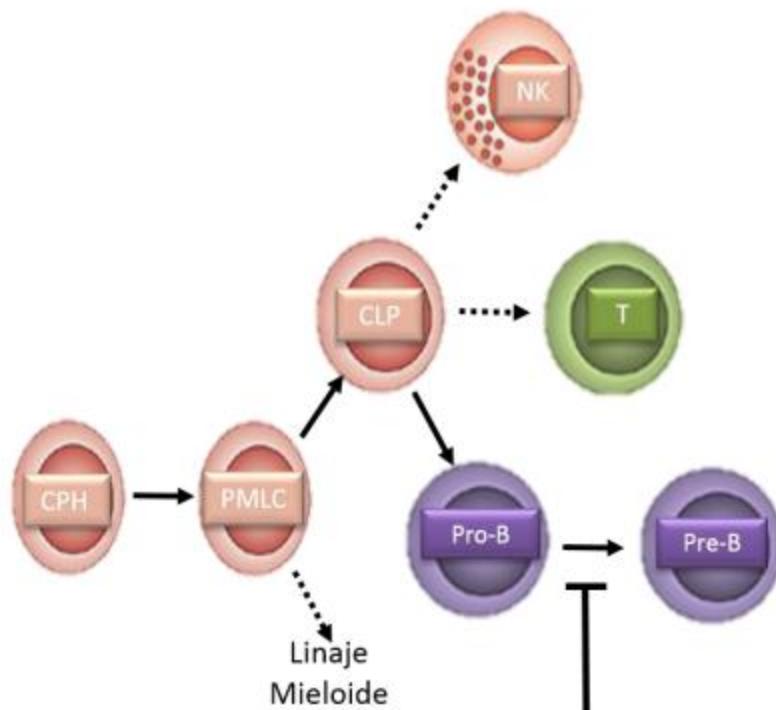
Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

Aetiologies of severe combined immunodeficiency

Type of SCID	Chromosomal location	Re
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	
Uracilidase deficiency	11q13.1	
T⁻B⁻NK⁻		

- Expresión fenotípica dependiendo del defecto genético

Órganos linfoides primarios



Agammaglobulinemia
AR
 μ , Ig α , $\lambda 5$, BLNK (a)

XLA
BTK (b)

Órganos linfoides secundarios

TACI, TWEAK, POLE
y BAFFR (c)

Linfopenia de linfocitos B,
por defecto en la
supervivencia en los centros
germinales

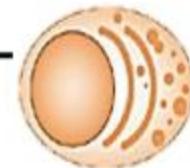
HIGM (d)

(e)

CD40L
CD40
U
N
G

AICDA
HIGM4
AICDA
ΔC

ICV
ICOS



Célula
Plasmática

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**

MP

1993

Puck JAMA

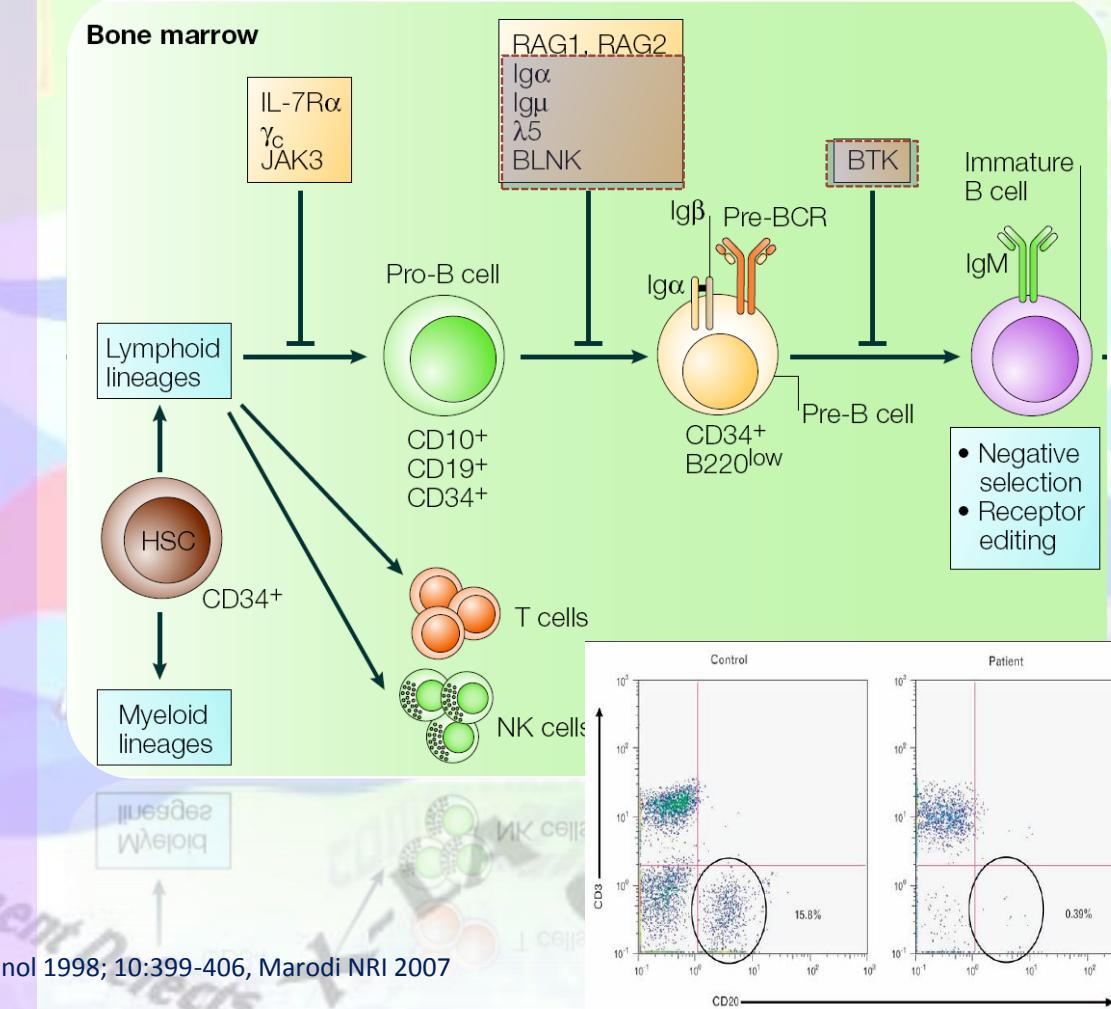
1997

Curr Opin Immunol

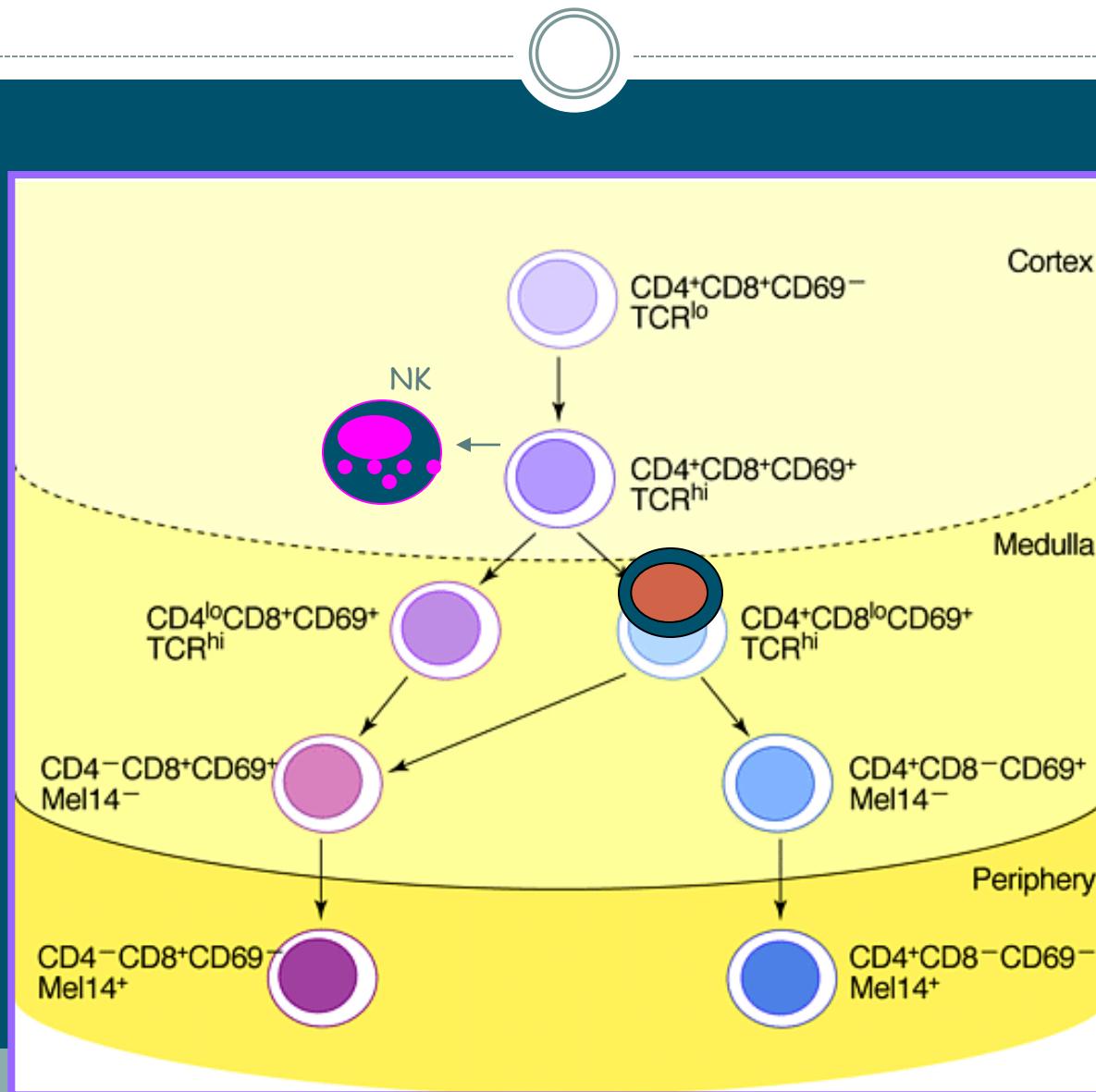
1998; 10:399-406

Marodi NRI

2007

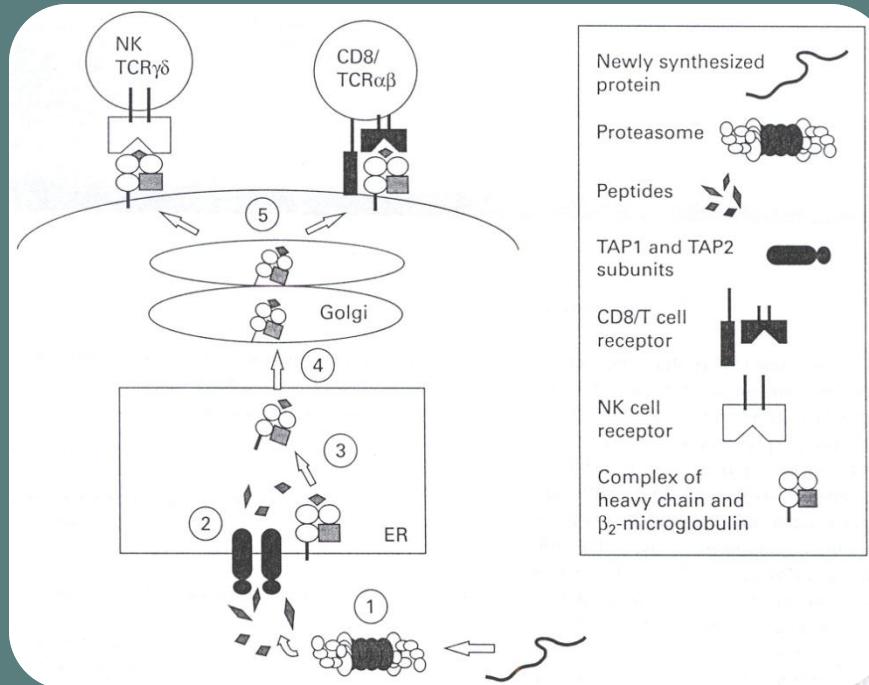


Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO

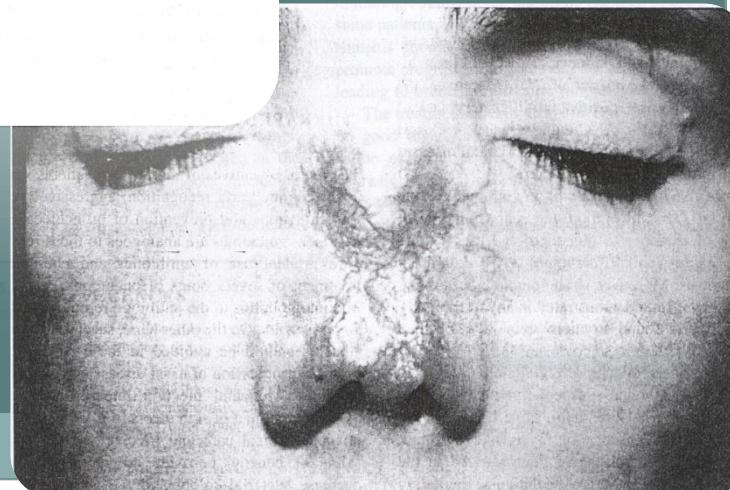


Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

- Síndrome del linfocitos desnudo
 - Tipo I
 - Deficiencia de TAP,
 - Deficiencia selectiva de CD8
 - Ulceras neuróticas

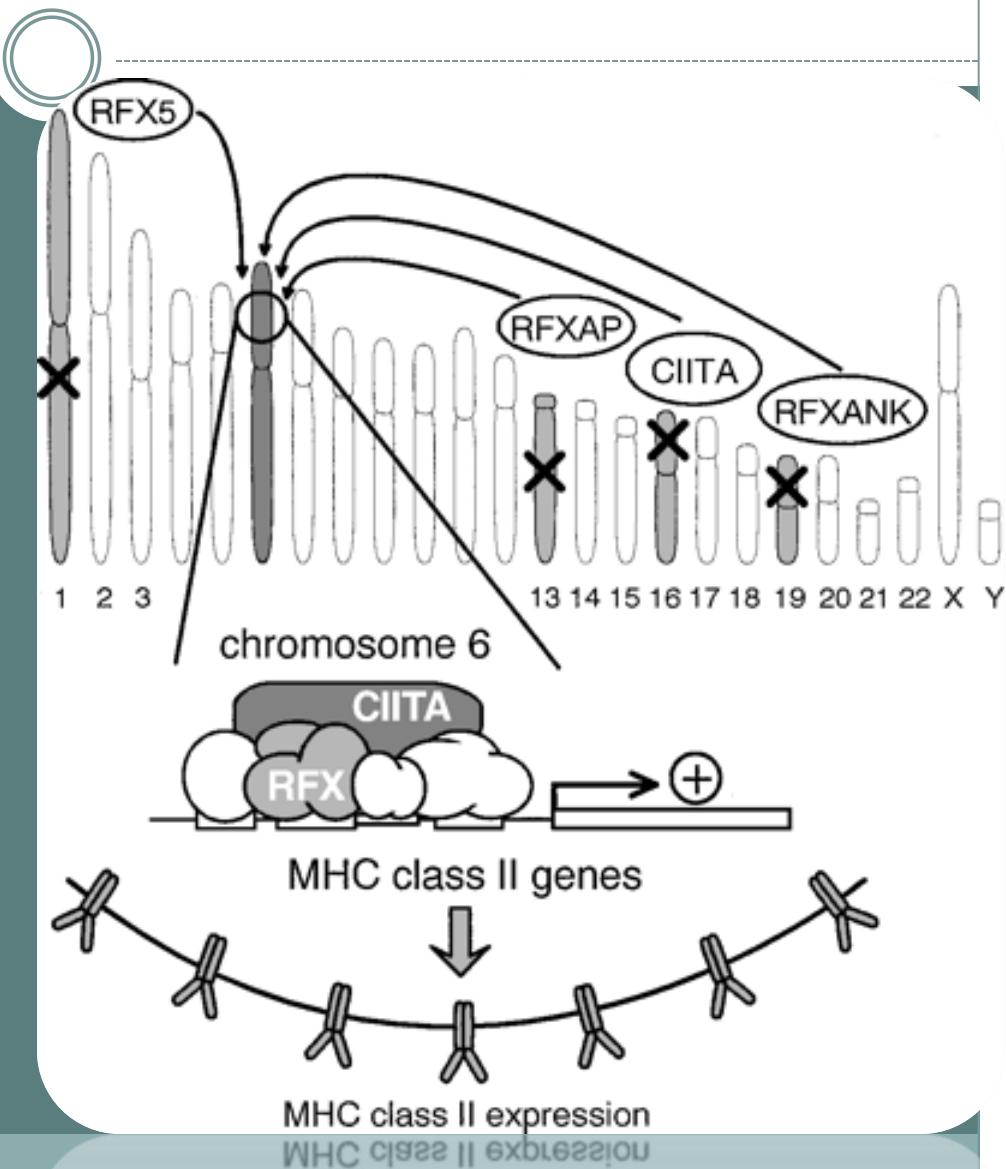


Hiperactivacion
de las células NK



Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

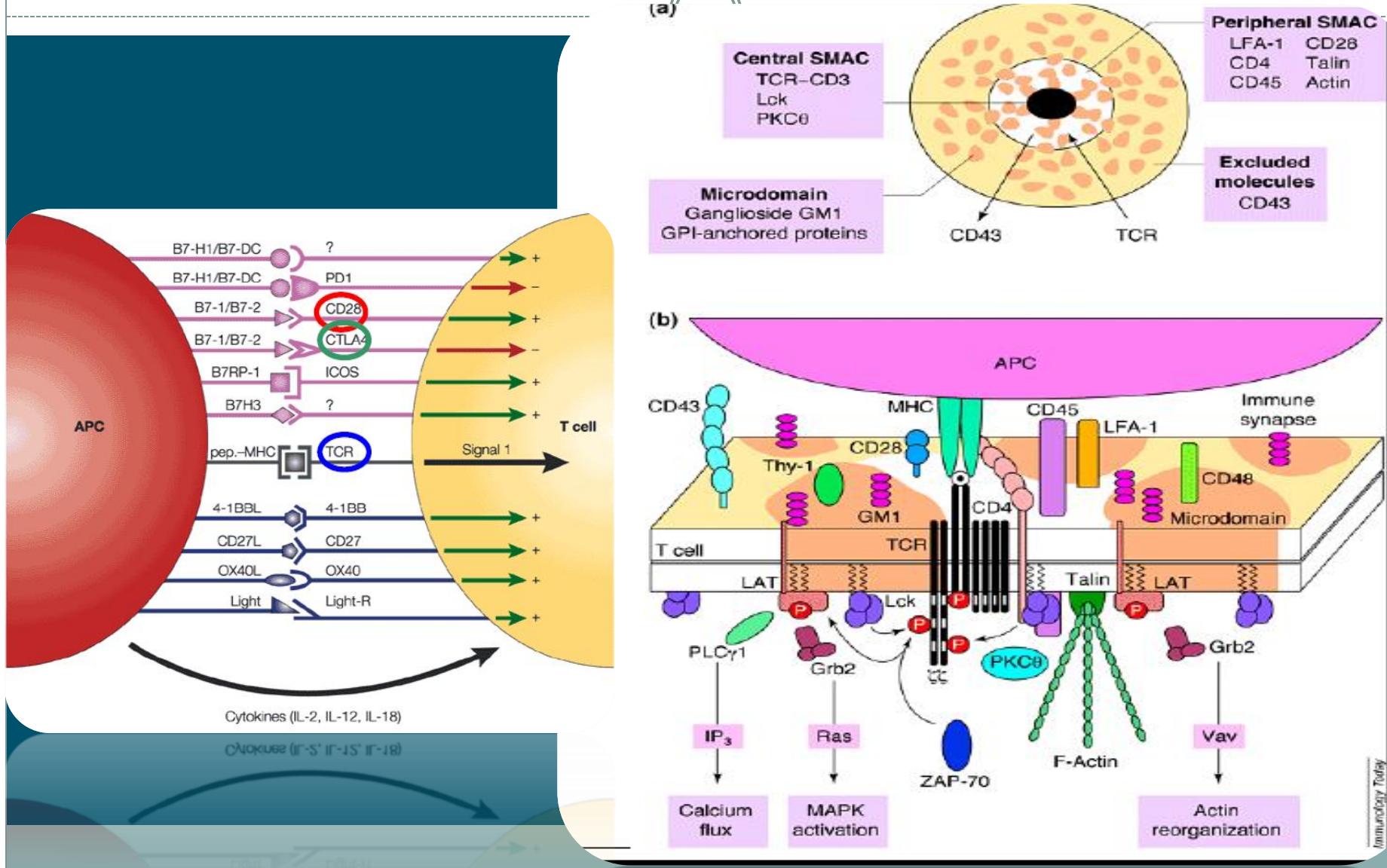
- Síndrome del linfocitos desnudo
 - Tipo II:
 - ✖ Deficiencia selectiva de CD4



Clasificación de las inmunodeficiencias: según mecanismo **immunopatogenico**

- 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

Antígeno

CD40L

Linfocito T



Apoptosis

Rescate

Ag + CD40

Hipermutaciones somáticas
Maduración de la afinidad



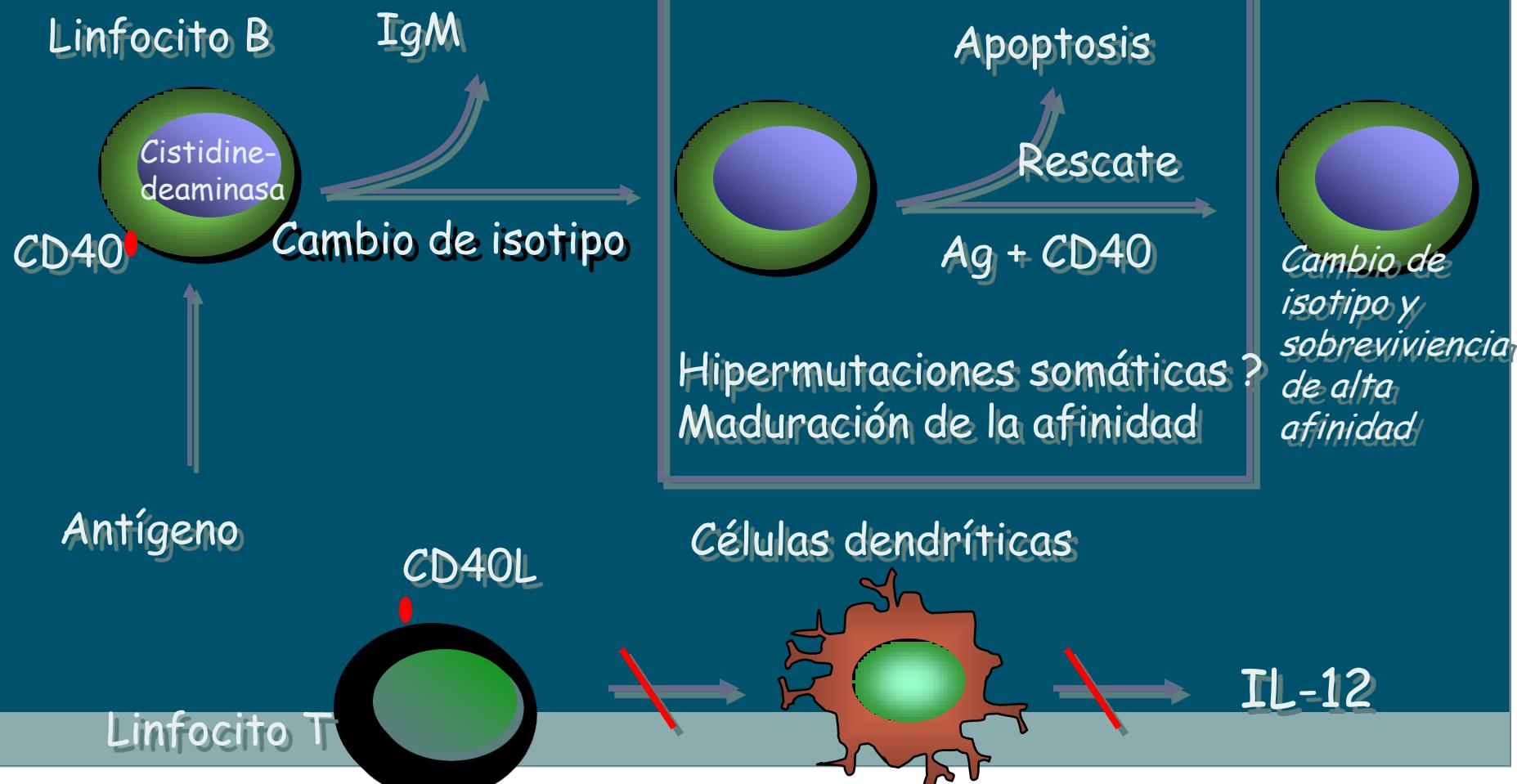
Cambio de isotipo y
sobrevivencia
de alta
afinidad

Células dendríticas



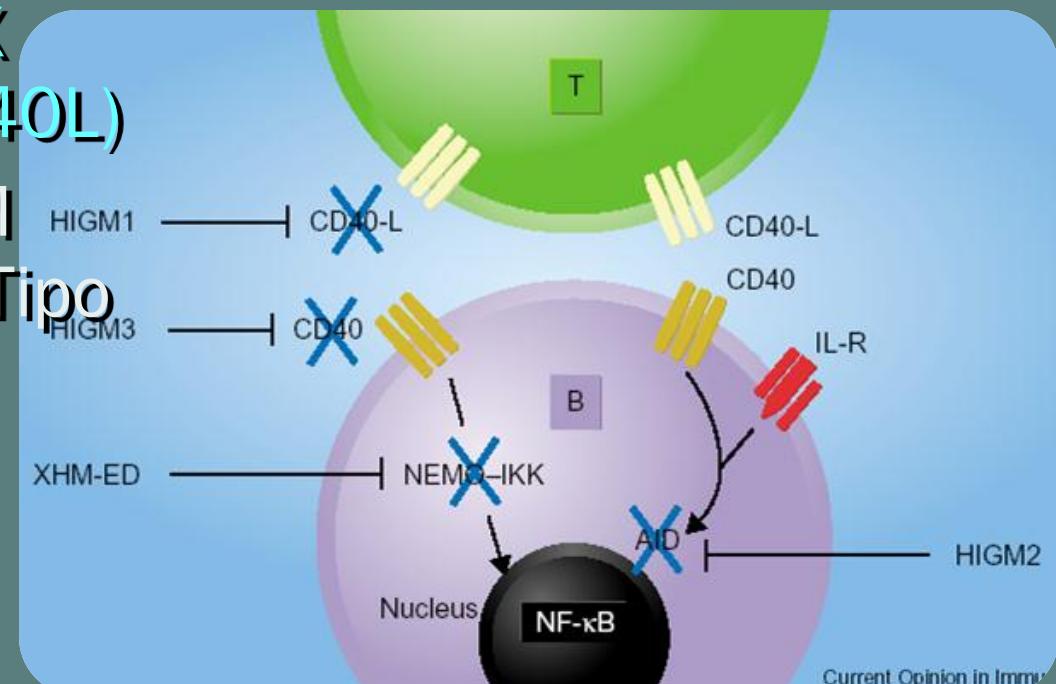
IL-12

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

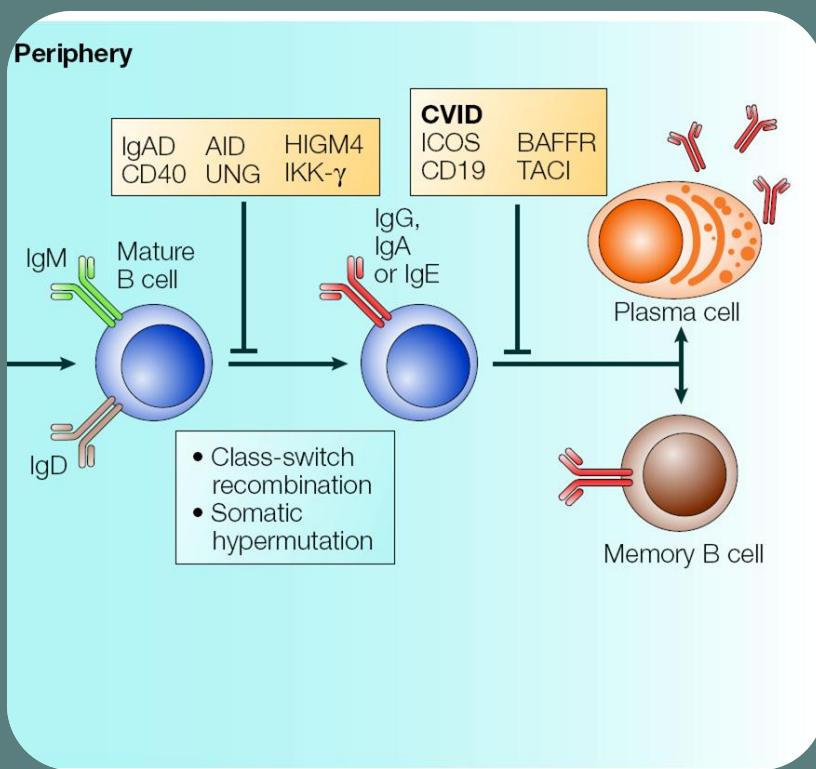


Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

- Síndrome de Hiper-IgM ligada al cromosoma X (tipo 1, defecto de CD40L)
- Síndrome de Hiper-IgM autosómica recesiva (Tipo 2)
- Tipo 3 por defecto en CD40 en células B



Immunodeficiencia 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

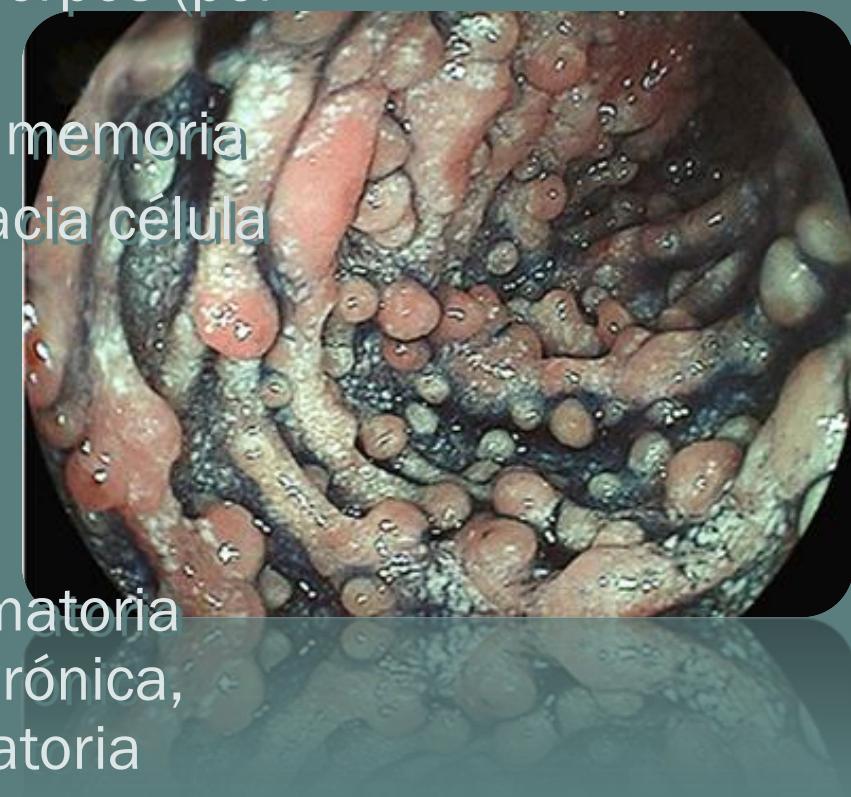
- Deficiencia de IgA
 - Mas frecuente: 1:400 a 1:3000
 - Defecto en el gen TACI (*transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin-ligand interactor*)
 - Bajos niveles de IgA, con IgM e IgG normales
 - Infecciones recurrentes respiratorias y gastrointestinales

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 **immunopatogenico**

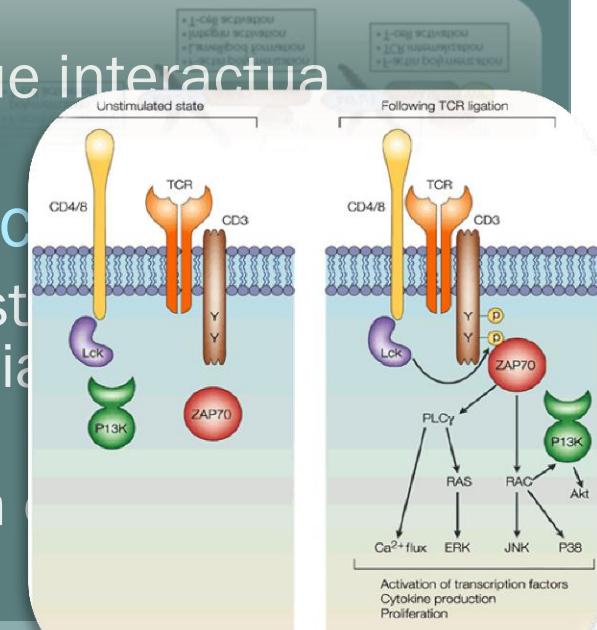
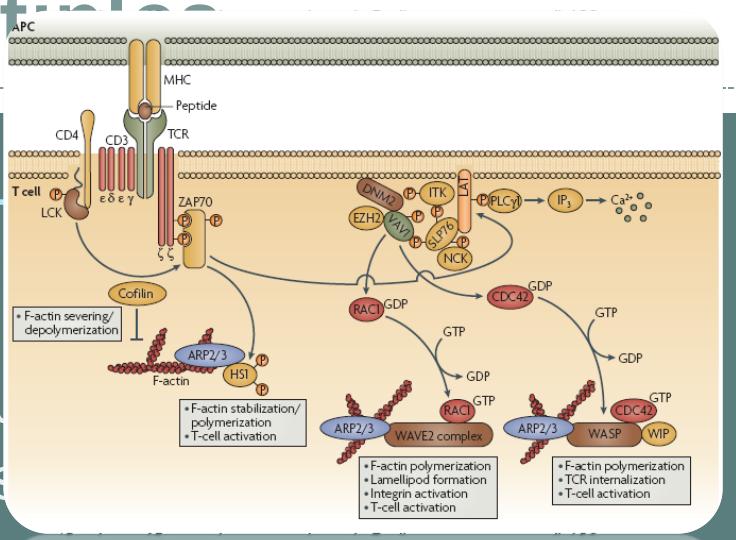
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Enfermedades que involucran sistemas orgánicos múltiples

- Síndrome de Wiskott-Aldrich (L)
 - Eczema, trombocitopenia y susceptibilidad a infecciones bacterianas
 - Imposibilidad para producir anticuerpos de tipo dependientes, progresiva 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 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

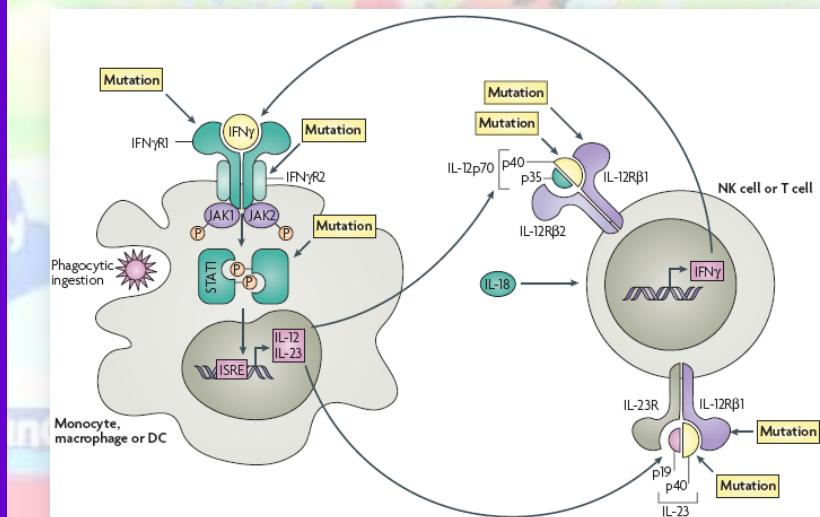
Neutropenia congénita severa

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



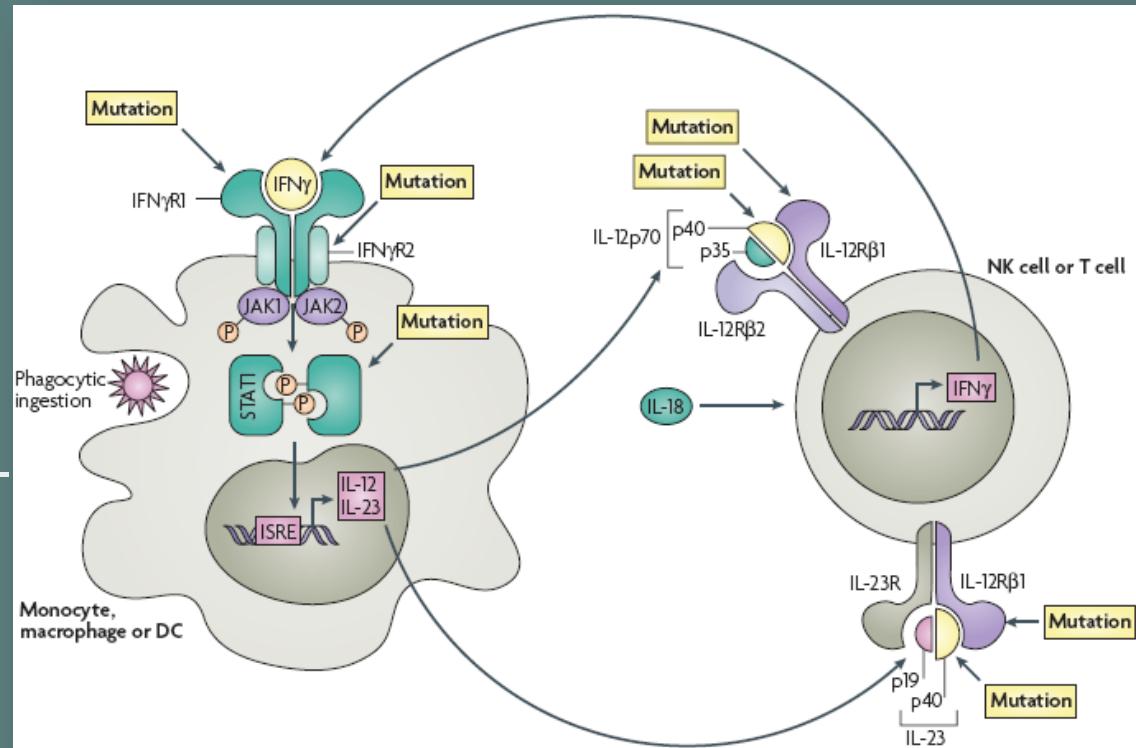
Defectos en los componentes de la inmunidad innata

- 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- γ
- Neutropenia severa
 - Defecto en la producción de Elasta serin proteasa (ELA), síndrome de Wiskott- Aldrich



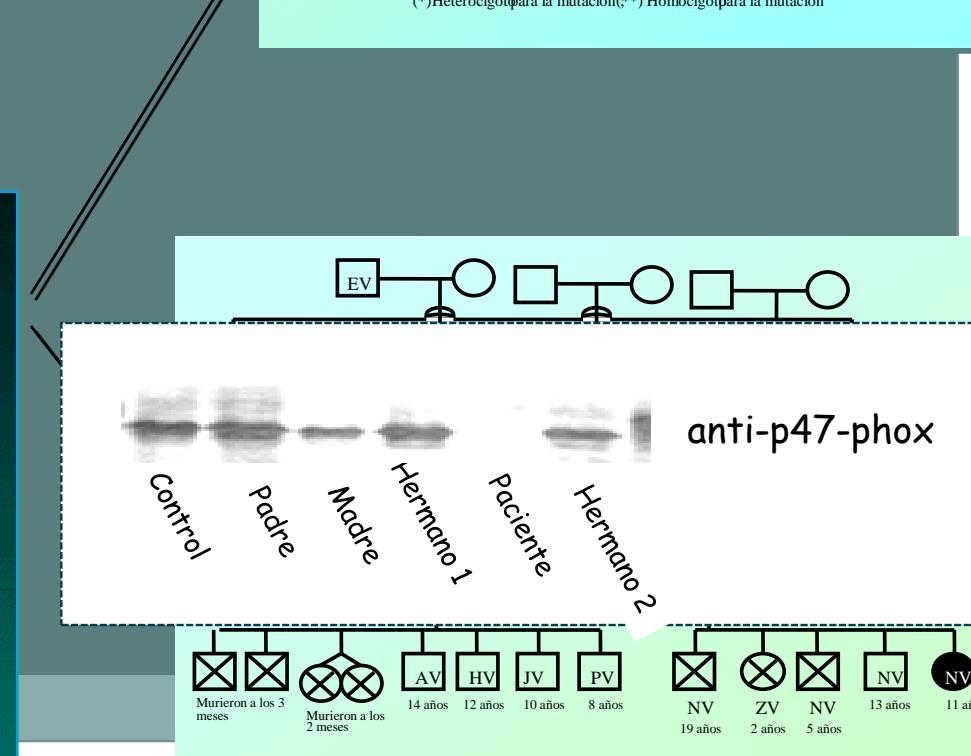
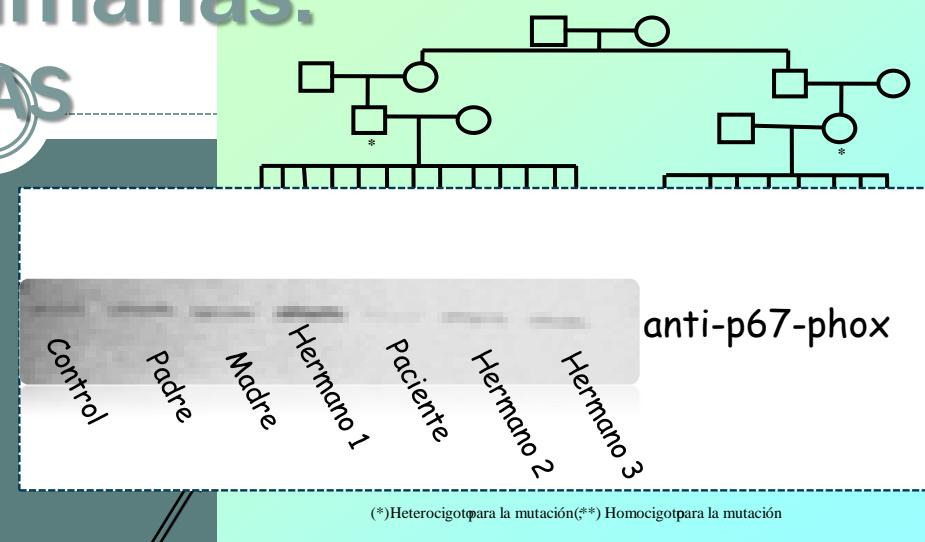
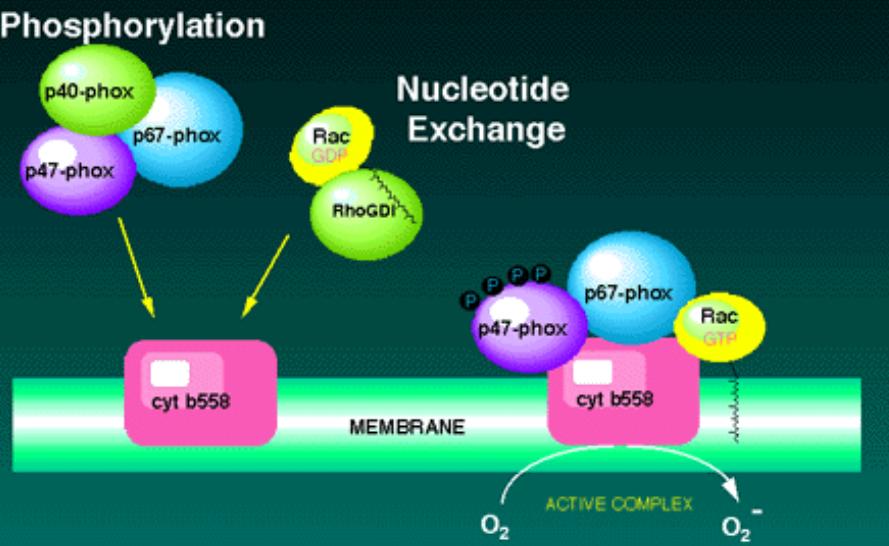
Defectos en los componentes de la inmunidad innata

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



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



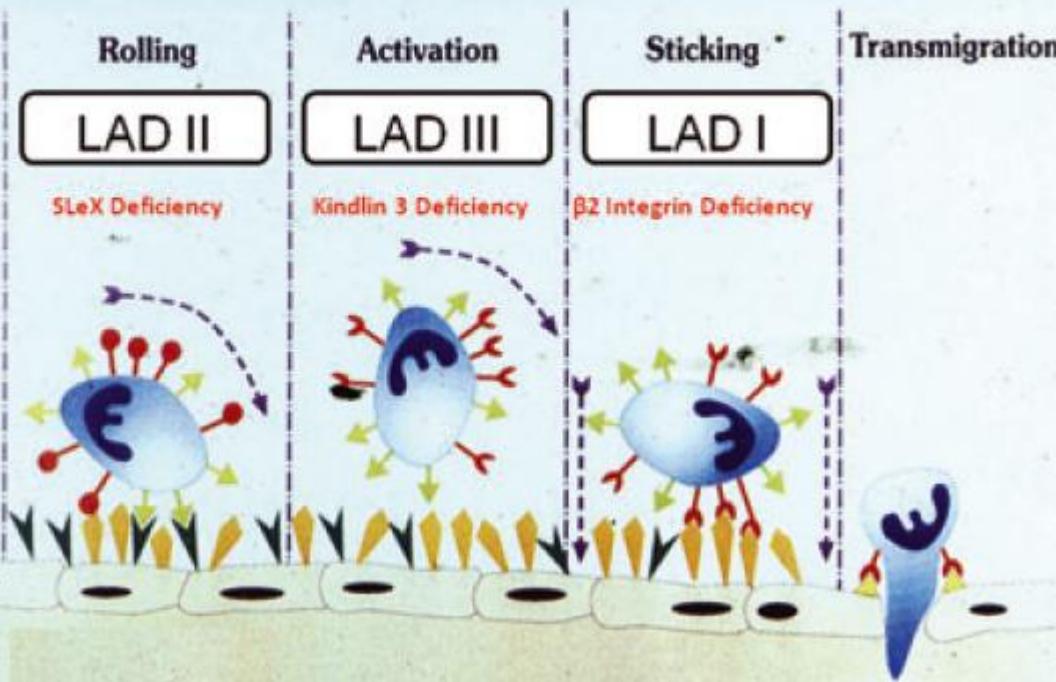
Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

- Defecto de la adhesión de

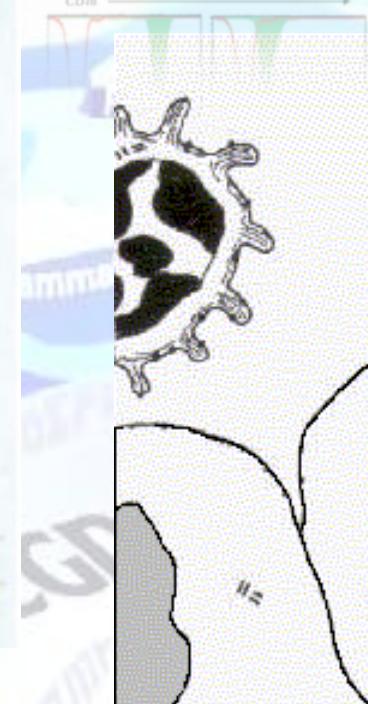
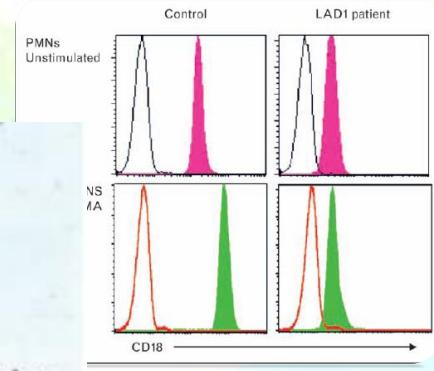
Key:
Carbohydrate ligand
Integrin (inactive)
Integrin (active)
ICAM-1, -2

Selectins

Shear Force



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 **immunopatogenico**

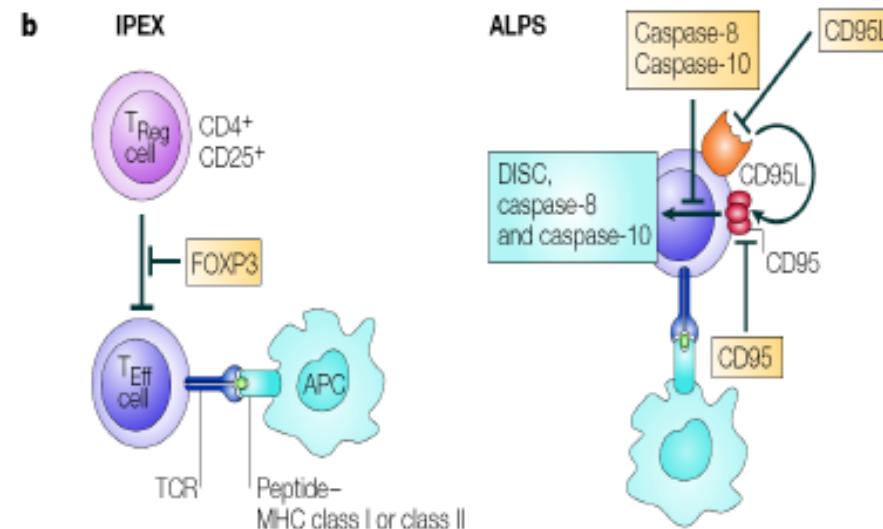
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Asociadas con otras enfermedades hereditarias
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

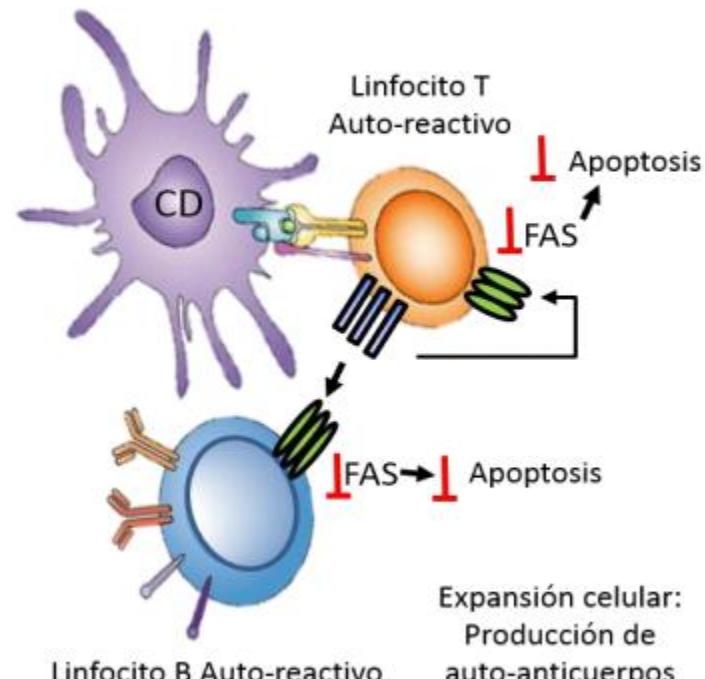
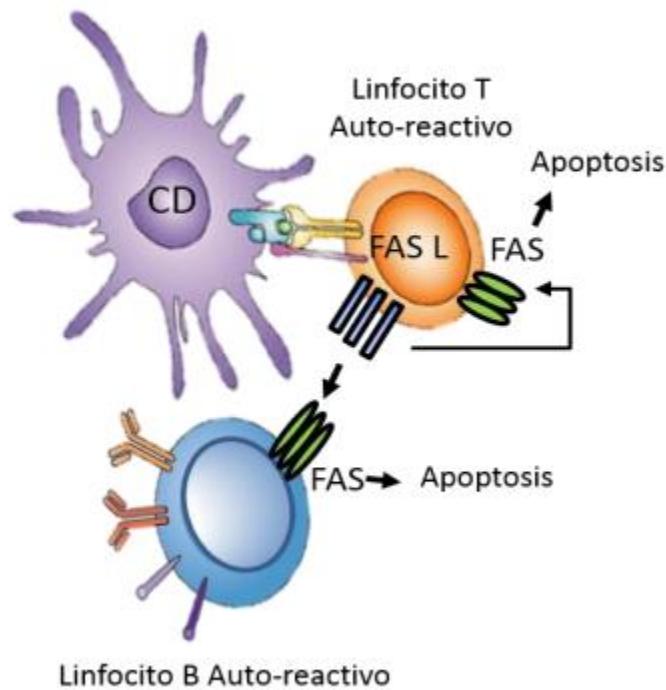
- Defectos asociados no solo con ausencia en poblaciones efectoras sino con deficiencia en los mecanismos de regulación de la respuesta inmune
 - IPEX: desregulación de la respuesta inmune, poliendocrinopatías, enteropatía, eczema, se asocia con ausencia de Treg (naturales) por mutación de FOXP3

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)



a)



Muerte inducida por activación (AICD)

Time

Expansion Phase

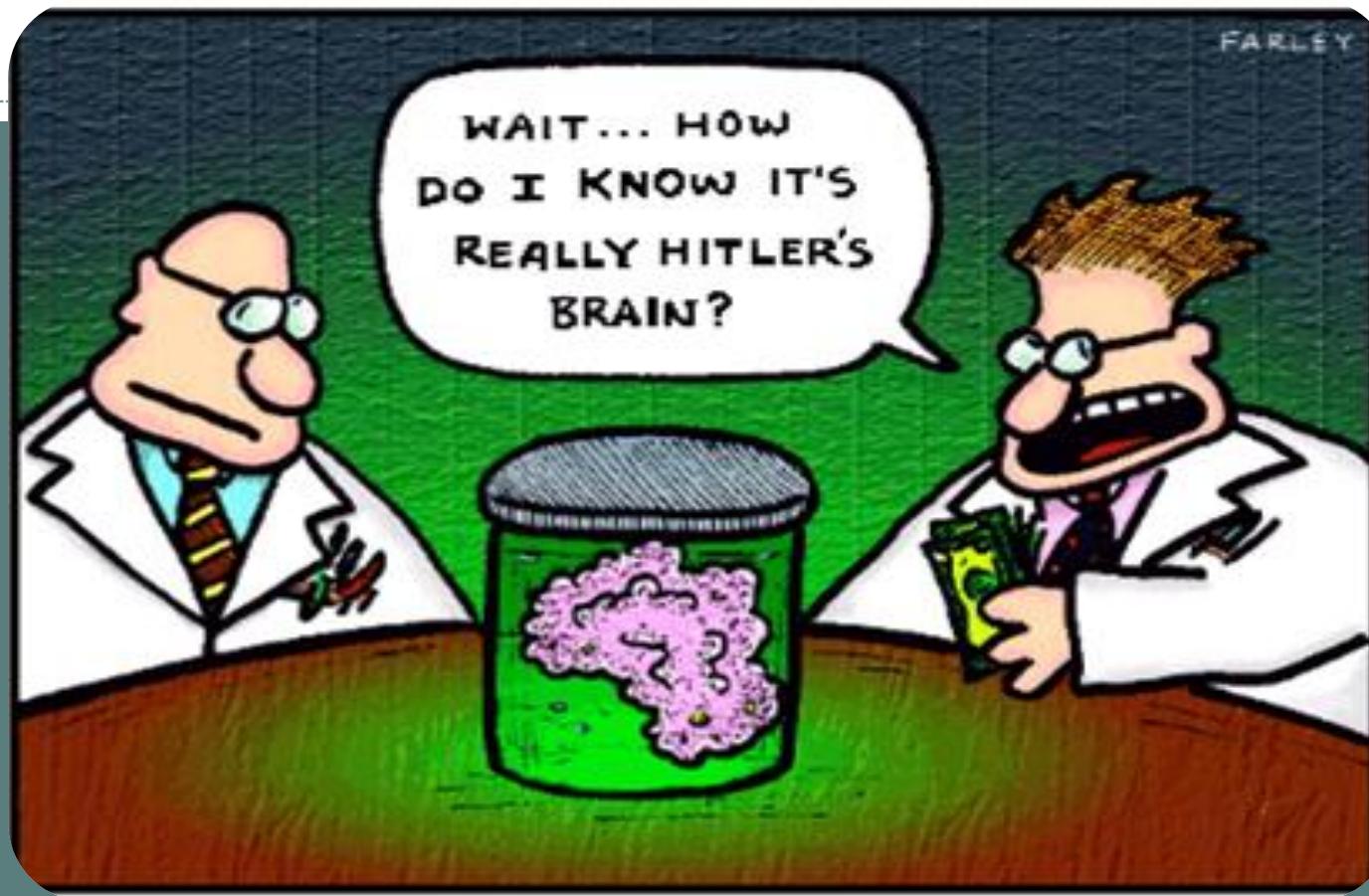
Contraction Phase

Apoptosis Phenotype

Resistant

Sensitive

Evaluación sistemática de las inmunodeficiencias primarias



Evaluación de la historia clínica sugestiva de inmunodeficiencia

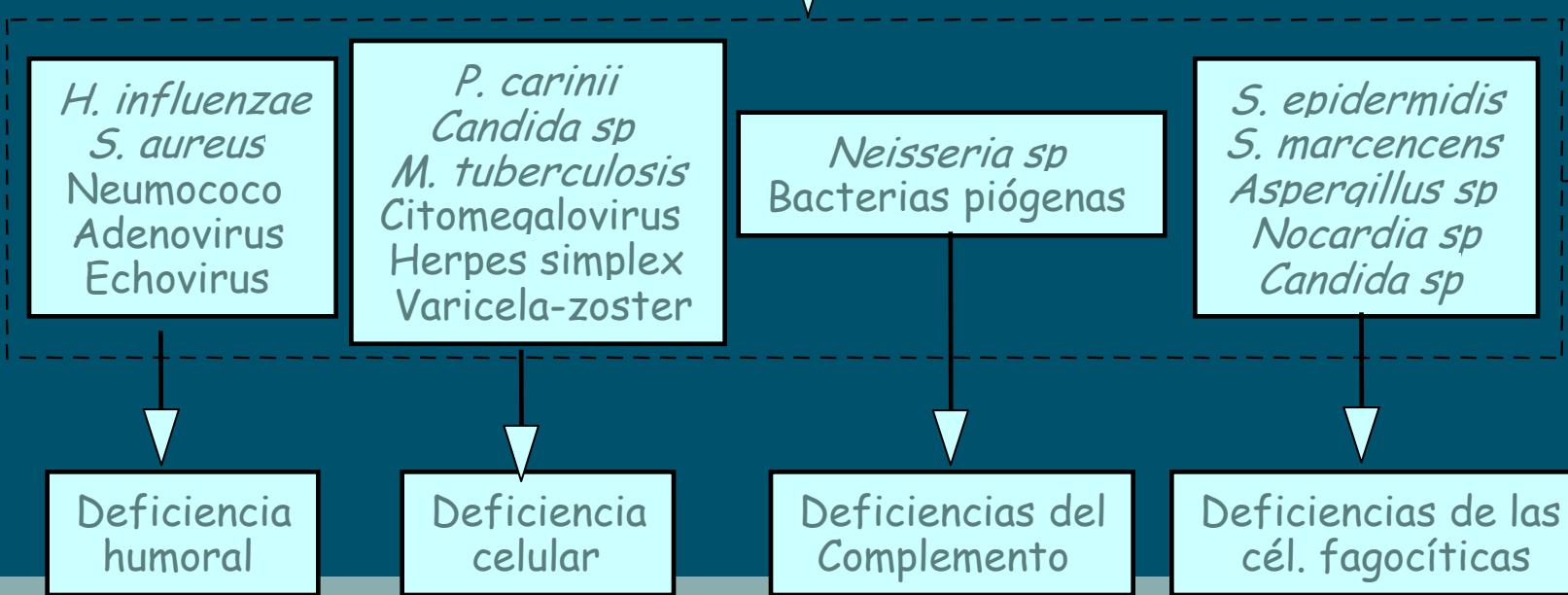
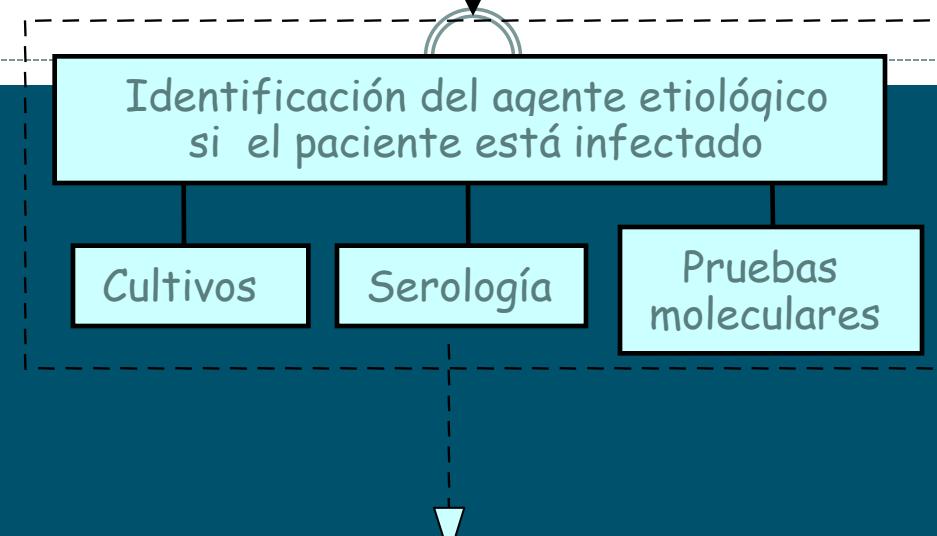




TABLE 1. Clues to the diagnosis of a primary immunodeficiency disease

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 [†]
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 [‡]
WAS	Petechiae, bruising, significant oral/GI tract bleed, eczema, purulent otitis	Small platelets, thrombocytopenia		Genetic testing [‡]
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 ⁺ cells, genetic testing [‡]

Guerreiro et al JPN 2010;51: 548-555

Evaluación de un paciente con Inmunodeficiencia

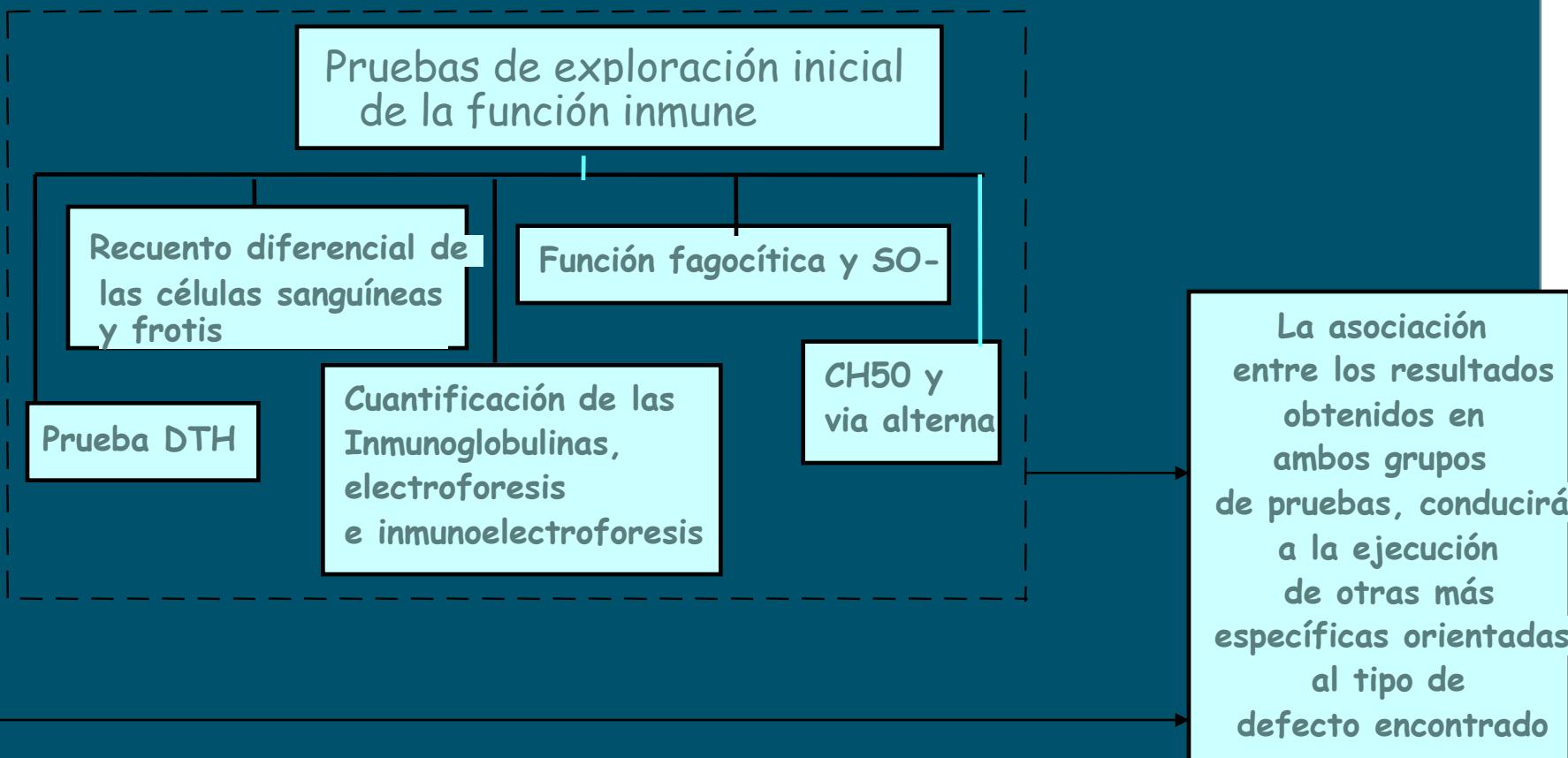


TABLE III. Evaluation of suspected antibody deficiency

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 >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 α_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 μ (mu) heavy chain CD79 α , CD79 β , $\lambda 5$ 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 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.