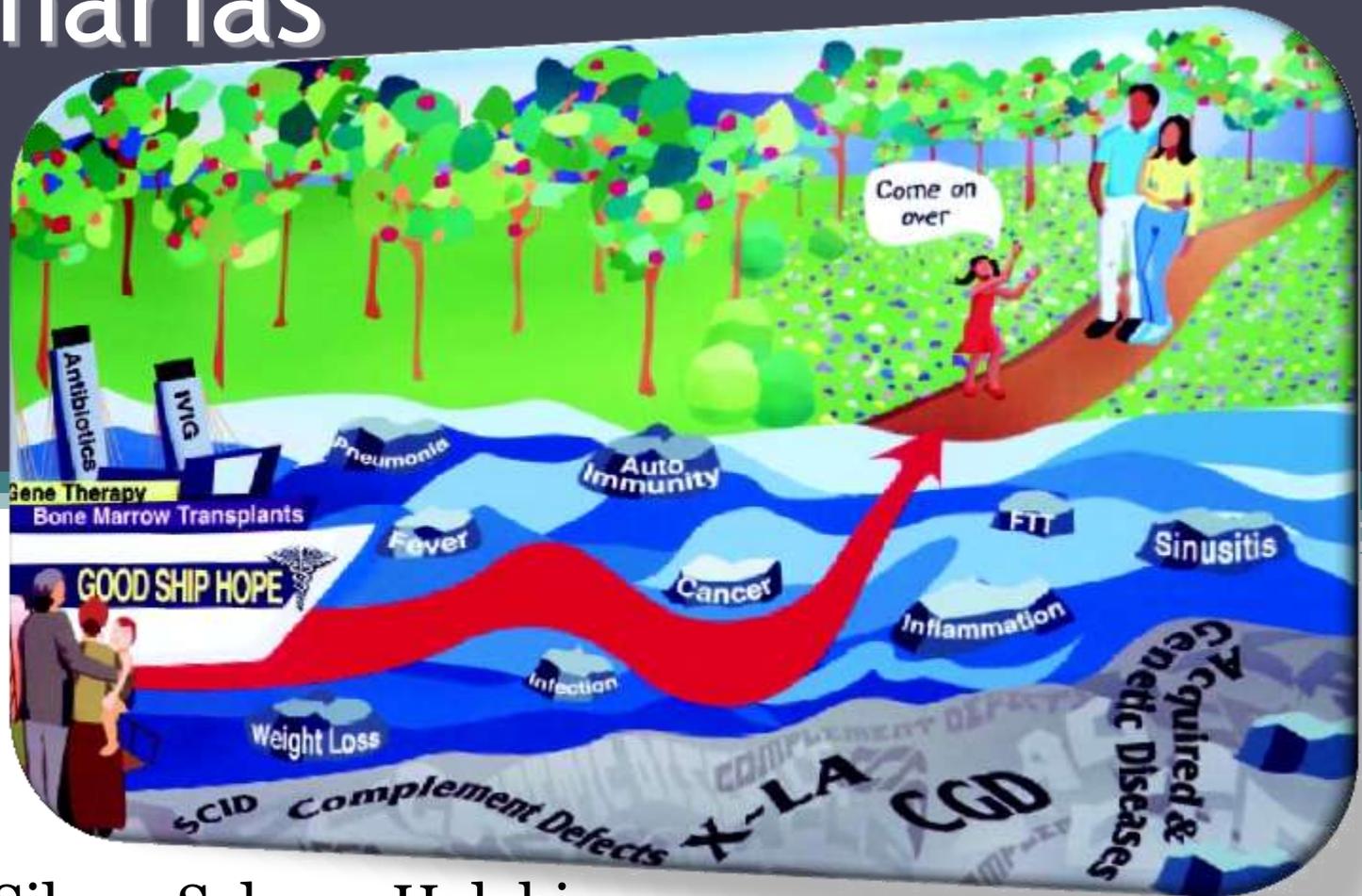


Inmunodeficiencias primarias



Siham Salmen Halabi
Idic-ULA 2016

Inmunodeficiencias: CONTENIDO

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

Inmunodeficiencias

¿Como se clasifican?

● Primarias:

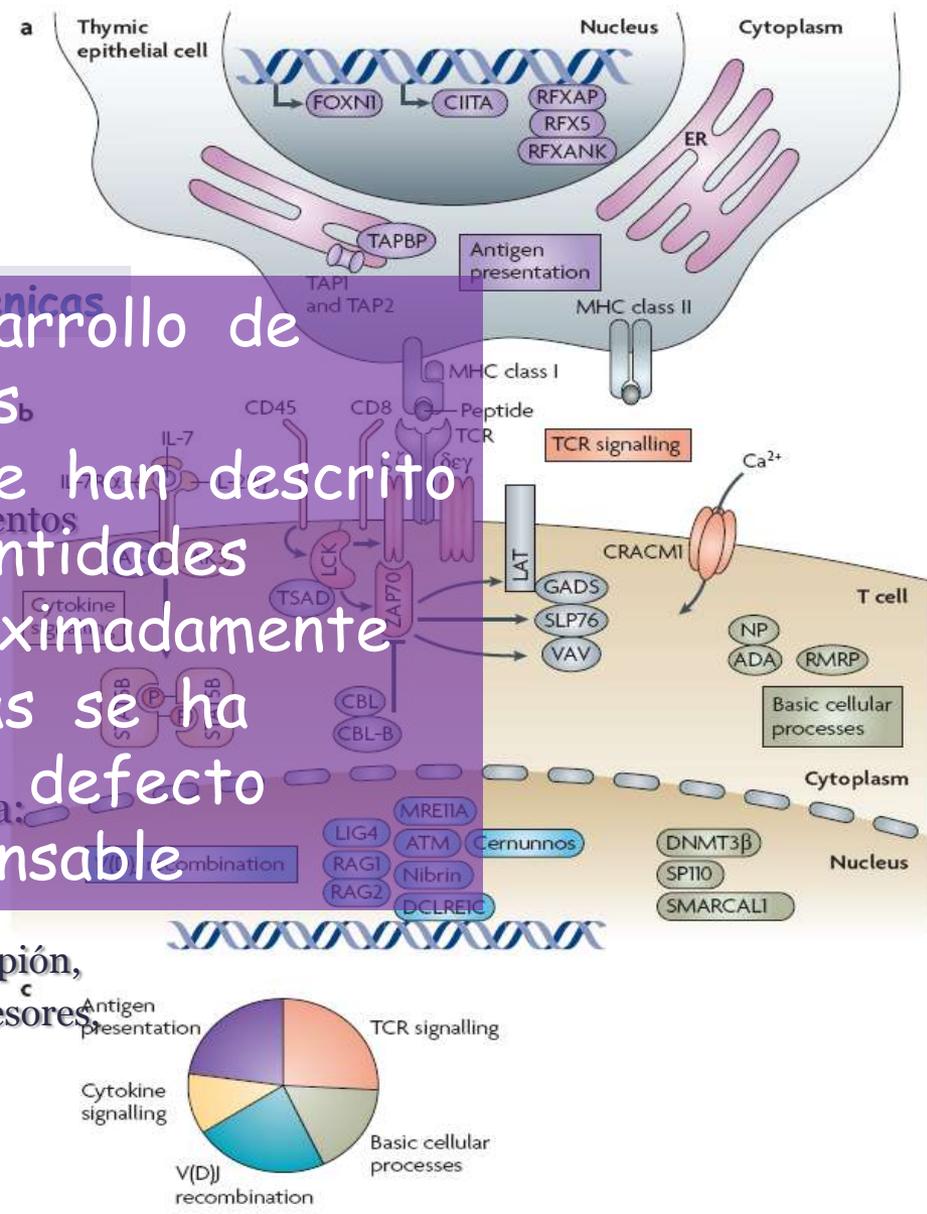
- Errores en los mecanismos de defensa específicos o inespecíficos, derivadas de alteraciones **genéticas**
- ✦ Deficiencia funcional de algunos de los elementos de la RI
- ✦ Imposibilidad para el reconocimiento Ag
- ✦ Alteración de la interconexión del SI

● Secundarias:

- La causa mas común de inmunodeficiencia:
- ✦ Malnutrición, por causas agudas o crónicas
- ✦ Secundaria a infecciones virales: HIV, sarampión,
- ✦ Secundarias al tratamiento con inmunosupresores quimioterapias, esteroides. esplenectomía

Usualmente, son mono génicas

Gracias al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, se han descrito más de 250 entidades clínicas y aproximadamente en 100 de ellas se ha identificado el defecto genético responsable



Inmunodeficiencias: Consecuencias generales

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

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

PEDIATRICS Volume 127, Number 5, May 2011

Inmunodeficiencias: Consecuencias generales

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

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

Historia Personal

Infecciones; severas, recurrentes, en múltiples sitios, de duración prolongada, con respuesta pobre al tratamiento, con complicaciones mayores, abscesos.

Agentes Infecciosos; oportunistas

Inmunizaciones; con complicaciones o infecciones diseminadas (ejemplo, BCG-itis)

Dermatitis/Eczema; severa, resistente o dependiente de corticoides

Asma bronquial

Enfermedad pulmonar crónica

Manifestaciones autoinmunes; Citopenias, vasculitis.

Dimorfismo, microcefalia

Retardo en el desarrollo

Diarrea crónica

Retardo en la separación del cordón umbilical (>2 semanas)

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

Adaptado de (6)

Inmunodeficiencias: ¿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:

CLASIFICACIÓN

- 1 por cada 10.000 personas (con deficiencia de IgA secretada (SIGA) = 1 por 330 a 1 por 700)
 - Humorales 40%
 - Celulares 20%
 - Combinada severa 18%
 - Células fagocíticas 20%
 - Complemento 2%

En su gran mayoría son monogénicas

Inmunodeficiencias primarias:

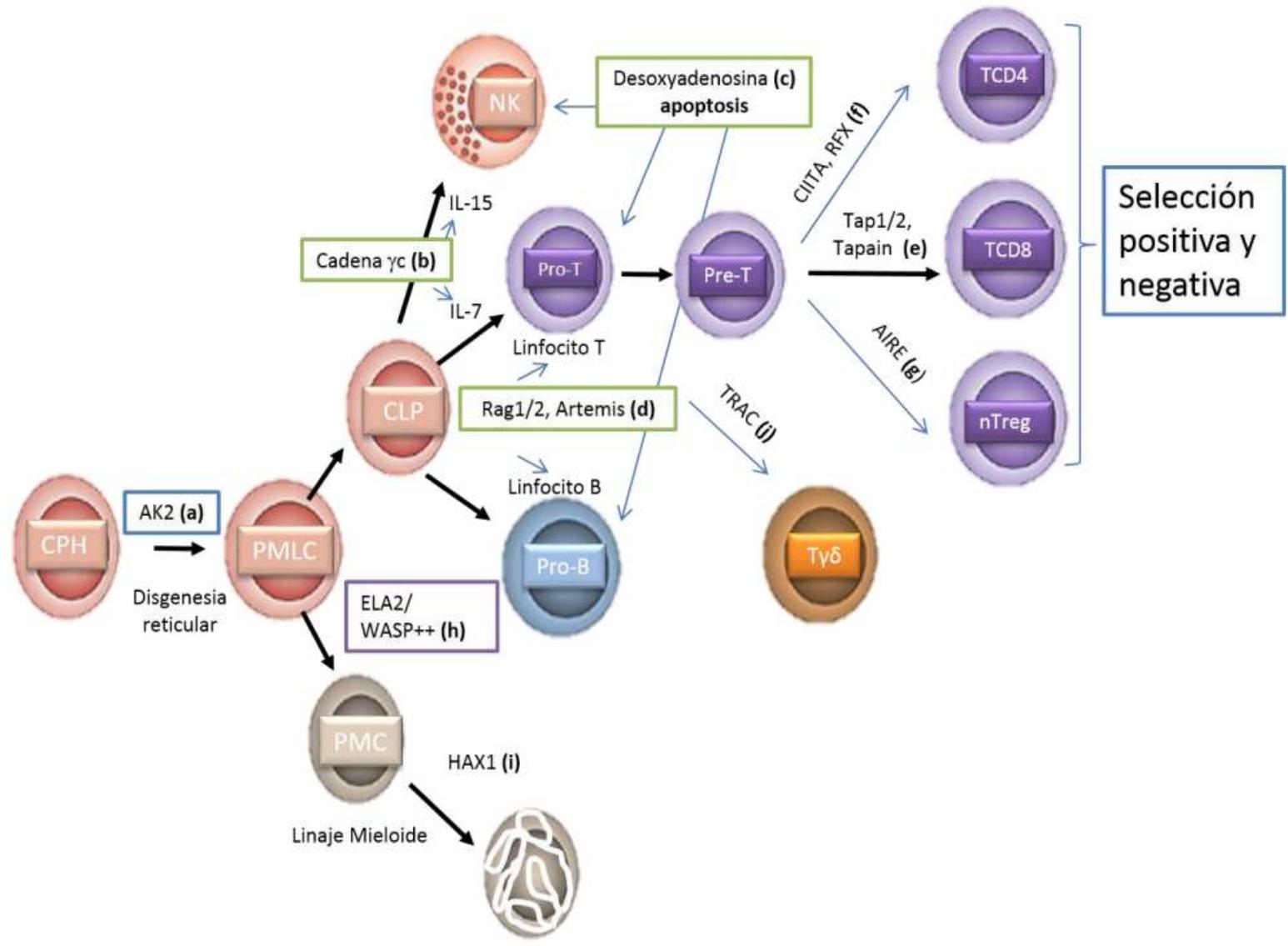
¿Cuales son los gérmenes mas frecuentes?

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)

Clasificación de las inmunodeficiencias

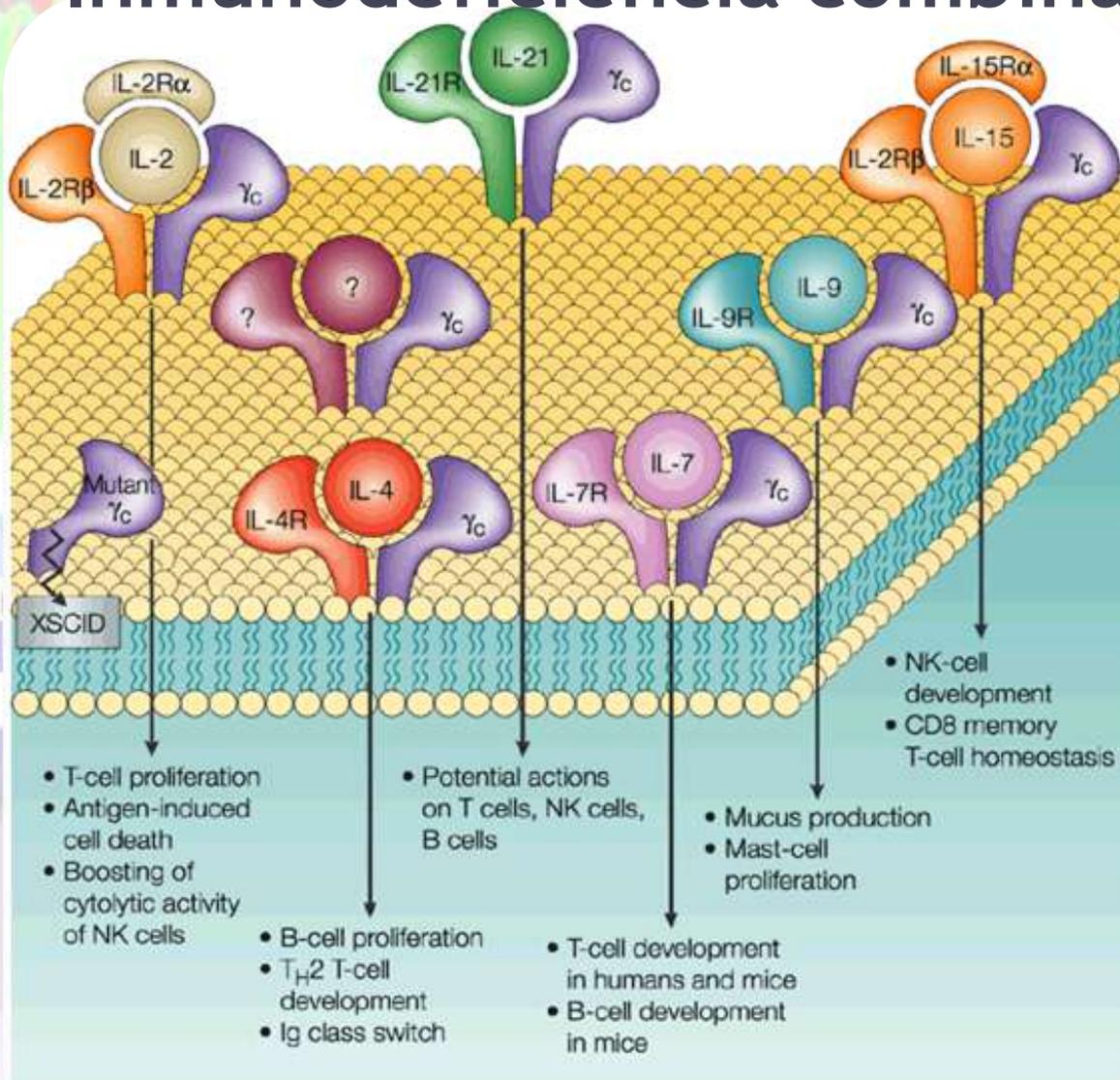
- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunoregulación



Inmunodeficiencias por defectos en la maduración de linfocitos

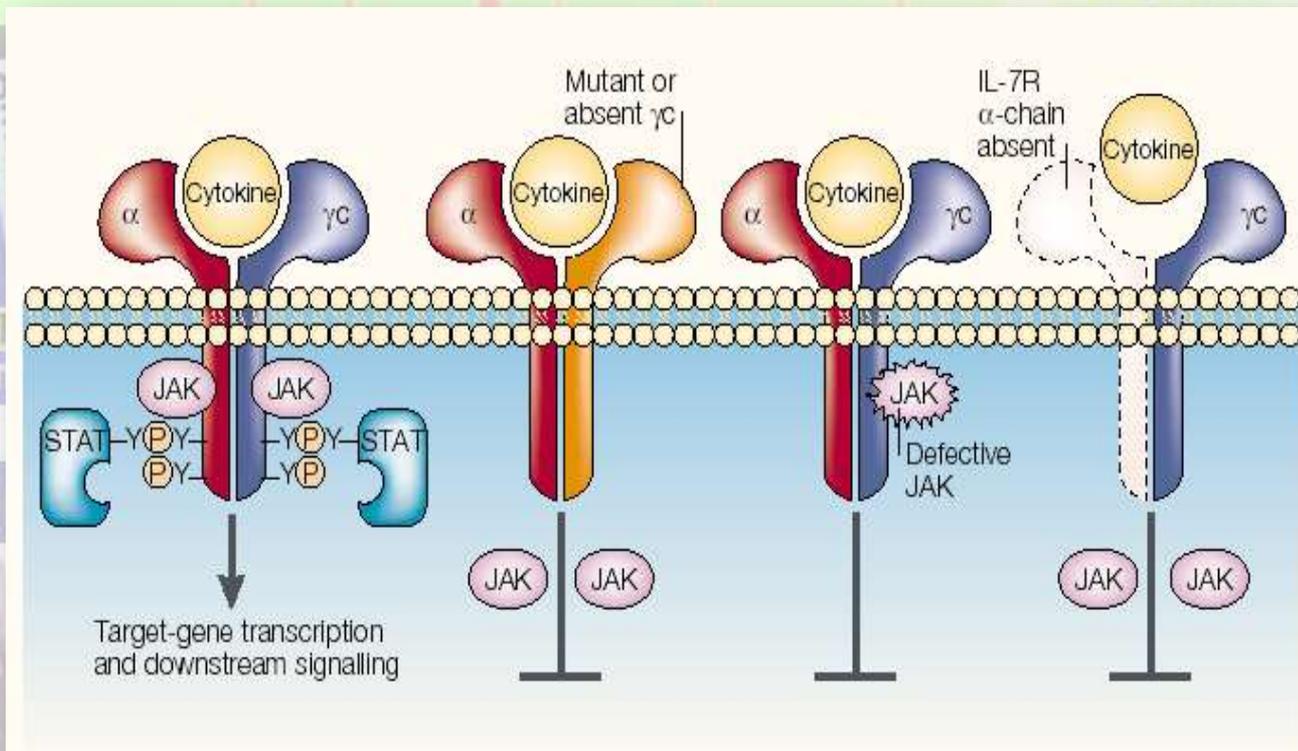
- SCID (inmunodeficiencia combinada severa)
 - Disgenesia Reticular (defecto a nivel de Stem cell)
 - SCID por mutación en cadena γ c
 - Por deficiencia de ADA
 - Mutaciones en RAG1 y 2 Artemis, CD45
- Defectos en la maduración de T
 - Síndrome de Di-George
- Defectos en la maduración de B
 - Agammaglobulinemia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

Inmunodeficiencia 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 por ausencia de JAK3.

SCID Complement Defects

X-LA CGD

Acquired & Genetic Diseases

SCID secundaria a deficiencia de Adenosindeaminasa (ADA)

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



Inmunodeficiencia combinada severa

- Clasifican en base a la presencia o ausencia de células NK, linfocitos B y linfocitos T

○ Generalmente los pacientes mueren durante el primer año de edad

- ✦ Tratamiento trasplante de médula ósea

Expresión fenotípica dependiendo del defecto genético



Table 1 Identified immunodeficiency definitions

Lymphocyte population	Disease	Gene	Prevalence	
T-B+NK+	IL-7R α deficiency			
	CD3 δ deficiency			
	CD3 ϵ deficiency			
	CD3 ζ deficiency			
	CD45 deficiency			
	ZAP70 deficiency			
	CD25 deficiency			
	Actin-regulating protein coronin 1A deficiency			
	T-B+NK-	Common γ chain deficiency	<i>IL2RG</i> ^a	50
		Janus kinase 3 deficiency	<i>JAK3</i>	6.5
T-B-NK+	Recombinase activating gene 1 deficiency	<i>RAG1</i>	3	
	Recombinase activating gene 2 deficiency	<i>RAG2</i>	3	
	Artemis deficiency	<i>DCLRE1C</i>		
	DNA ligase IV deficiency	<i>LIG4</i>		
	Cernunnos deficiency	<i>NHEJ1</i>		
	DNA protein kinase catalytic subunit deficiency	<i>PRKDC</i>		
	T-B-NK-	Adenosine deaminase deficiency	<i>ADA</i>	15
	Purine nucleoside phosphorylase deficiency	<i>PNP</i>		
	Reticular dysgenesis	<i>AK2</i>		

Notes: ^aX-linked disease. Data from^{2,17,18}.

Abbreviations: B, B-cell; IL, interleukin; NK, natural killer cell; T, T-cell.

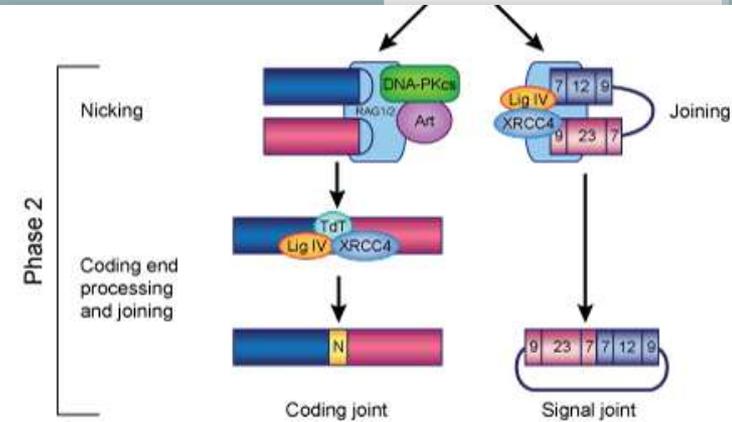


Figure 5. V(D)J Recombination.

The two DNA coding segments to be joined are shown as dark blue and pink rectangles.

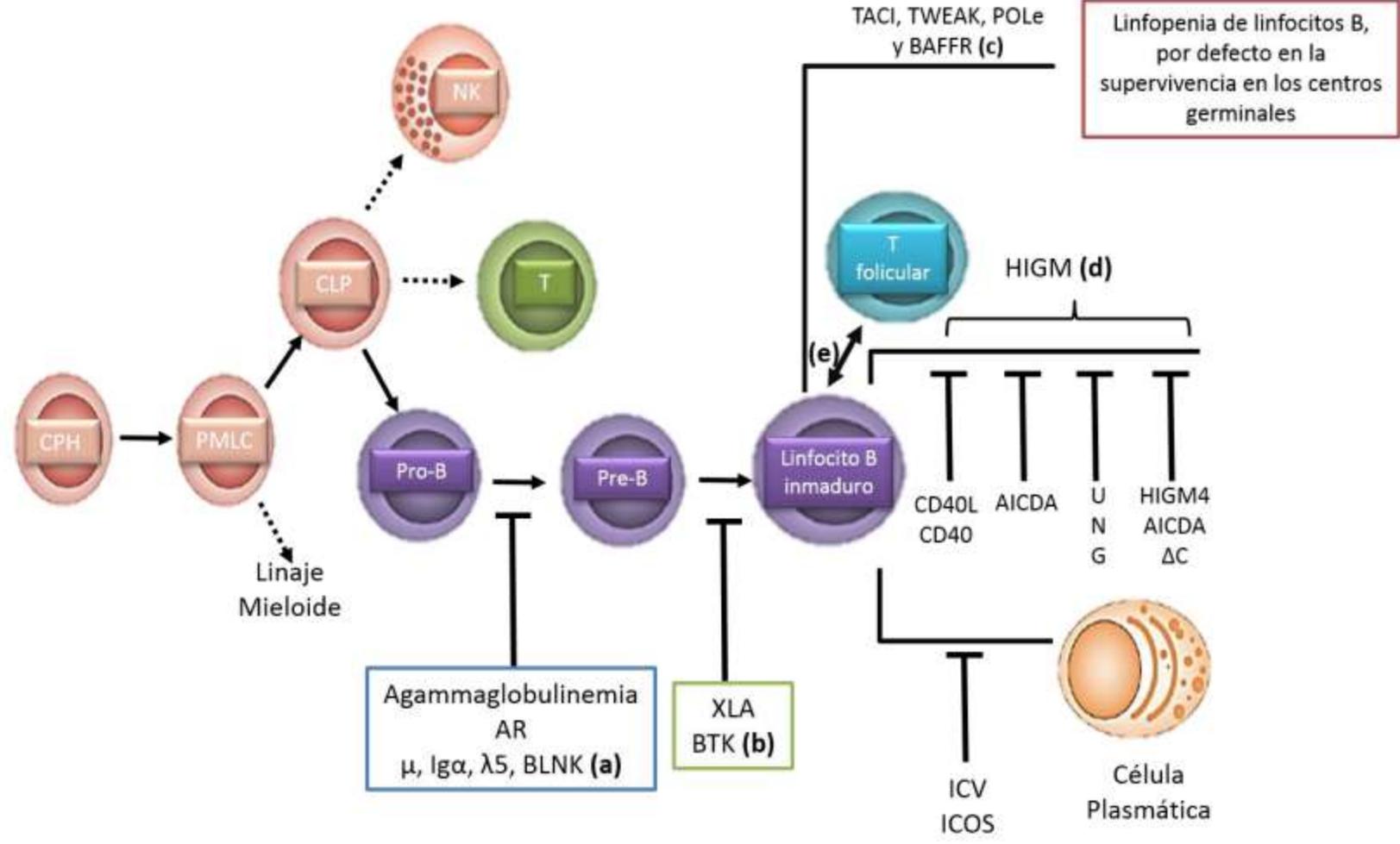
Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2011, 11:517 - 524

Epidemiology 2013;5 363-369

Clinical

Órganos linfoides primarios

Órganos linfoides secundarios



Inmunodeficiencia humoral: AUSENCIA DE LINFOCITOS B

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

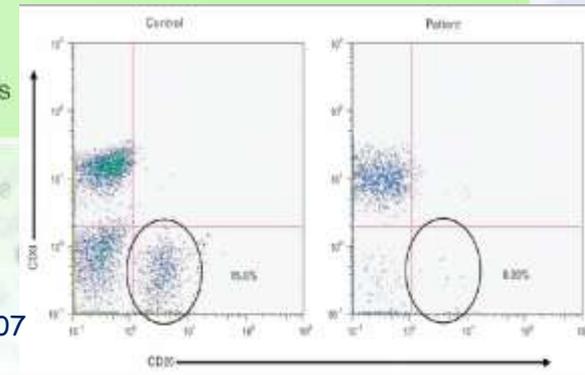
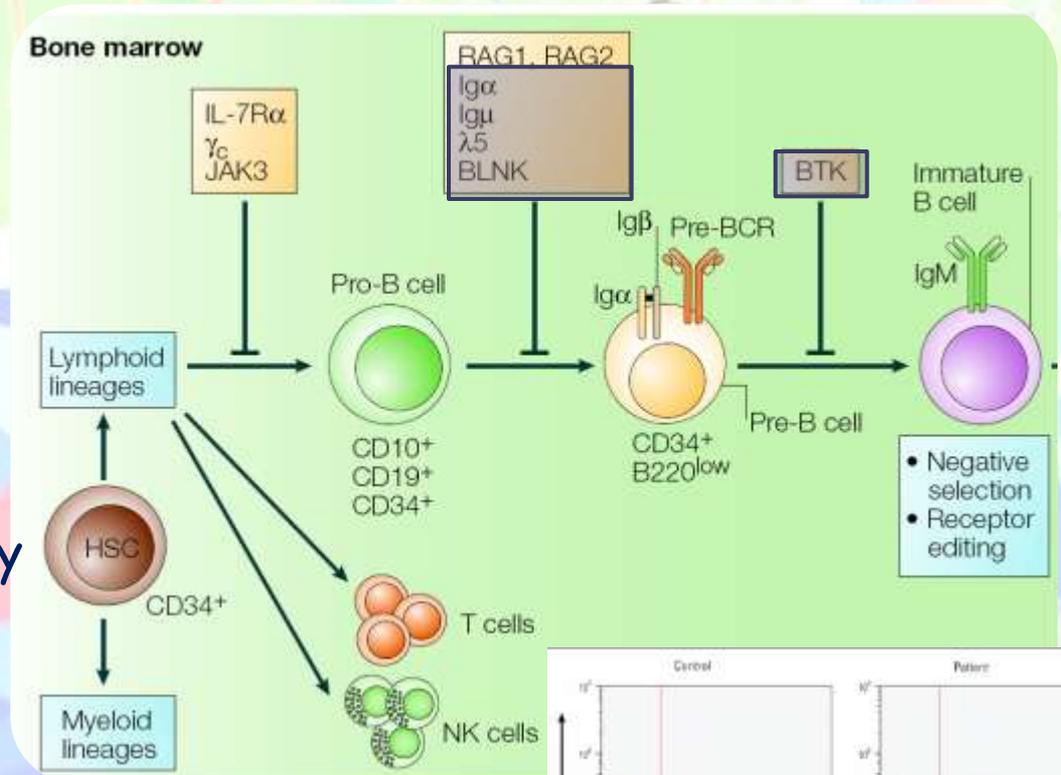
Hipogammaglobulinemia infantil ligada al X (Bruton) (ausencia de linfocitos B y amígdalas)

Defecto molecular mediado por ausencia o mutación de BTK

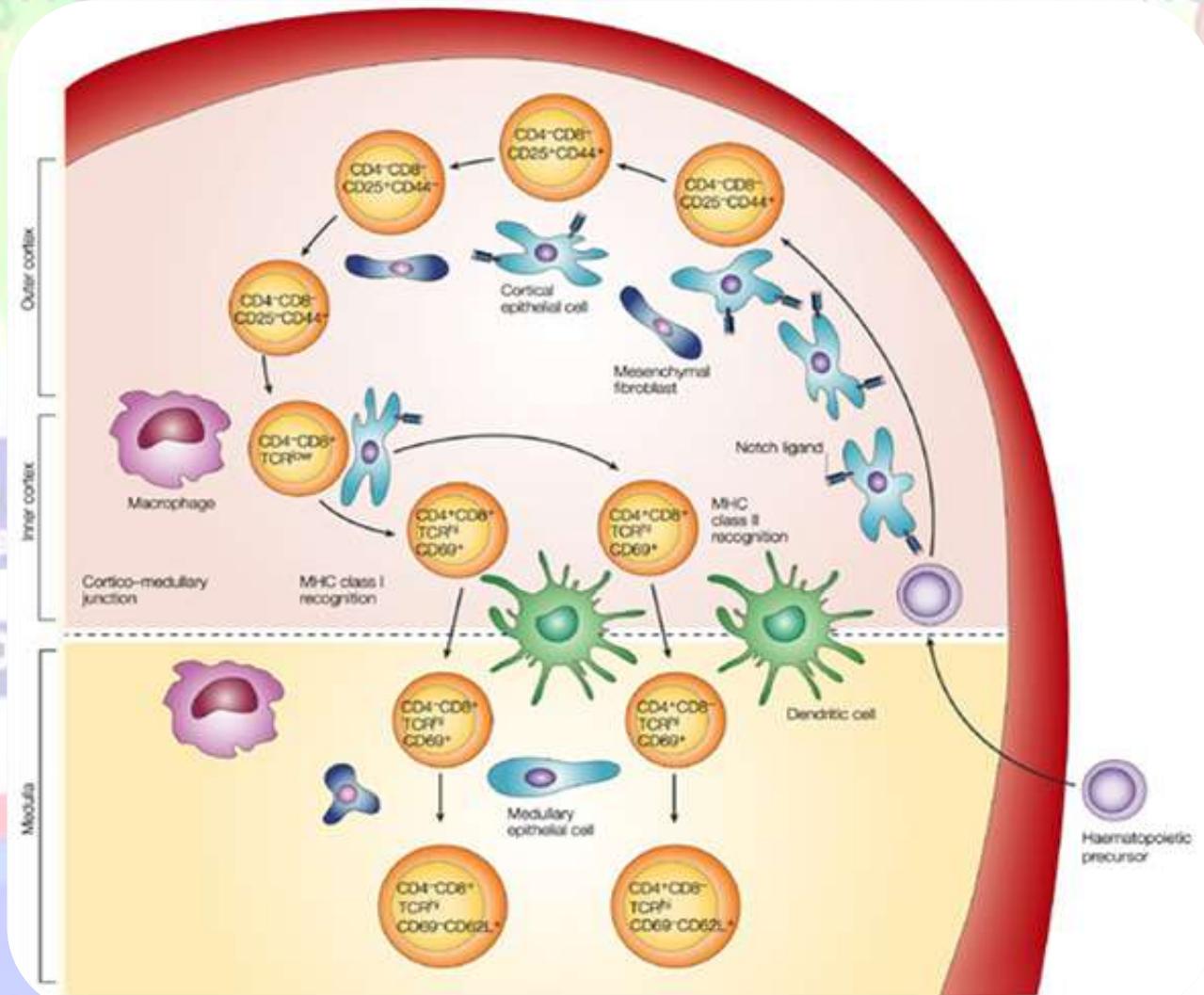
Déficit de células B maduras y células plasmáticas

Niveles bajos o ausentes de Igs

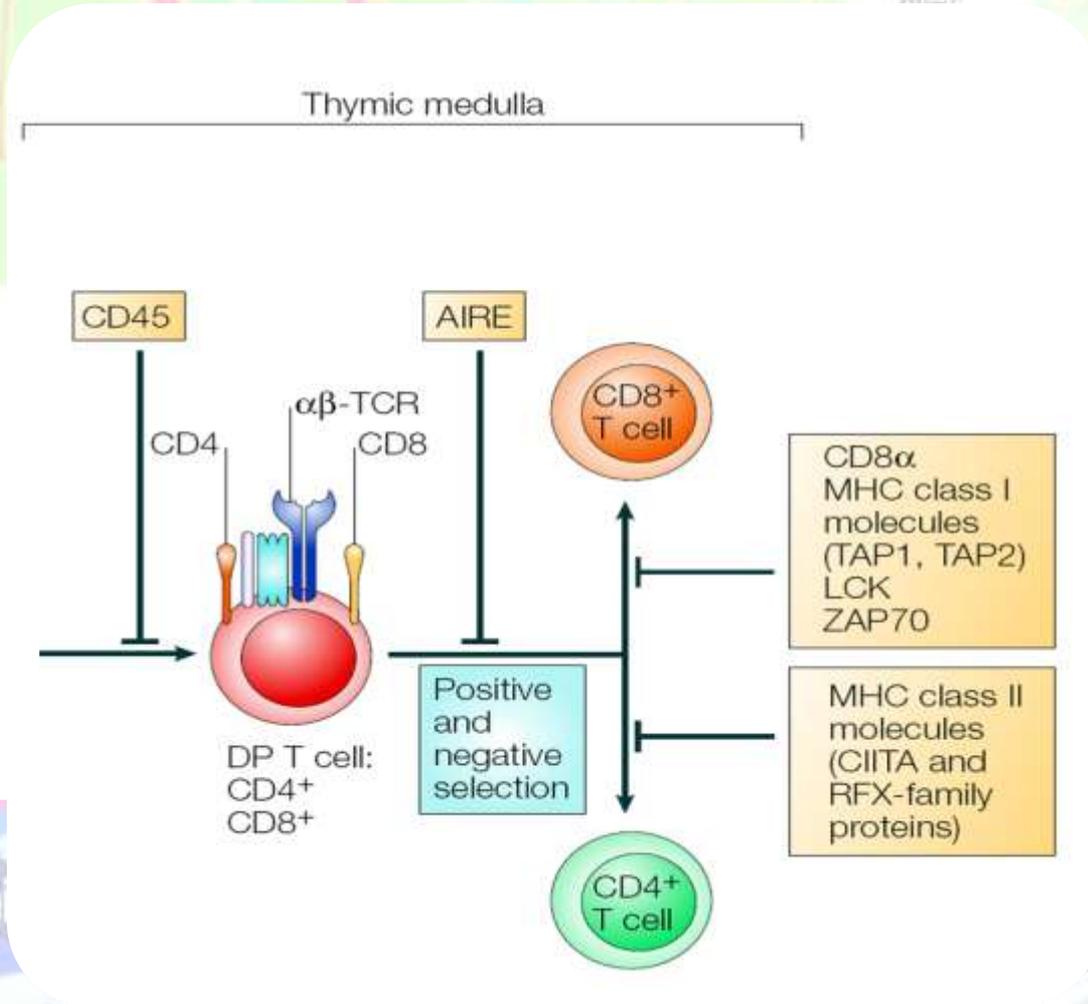
Déficit de centros germinales



Diferenciación de los Linfocitos T: TIMO



Inmunodeficiencia por defectos en la maduración de linfocitos T



Antibiotics
IVIg
Gene Therapy
Bone Marrow Transp

GOOD SHIP

SCID
Com
Defects

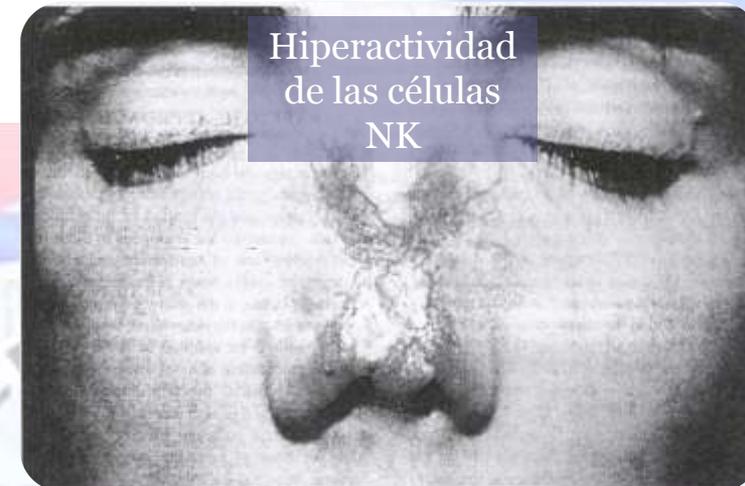
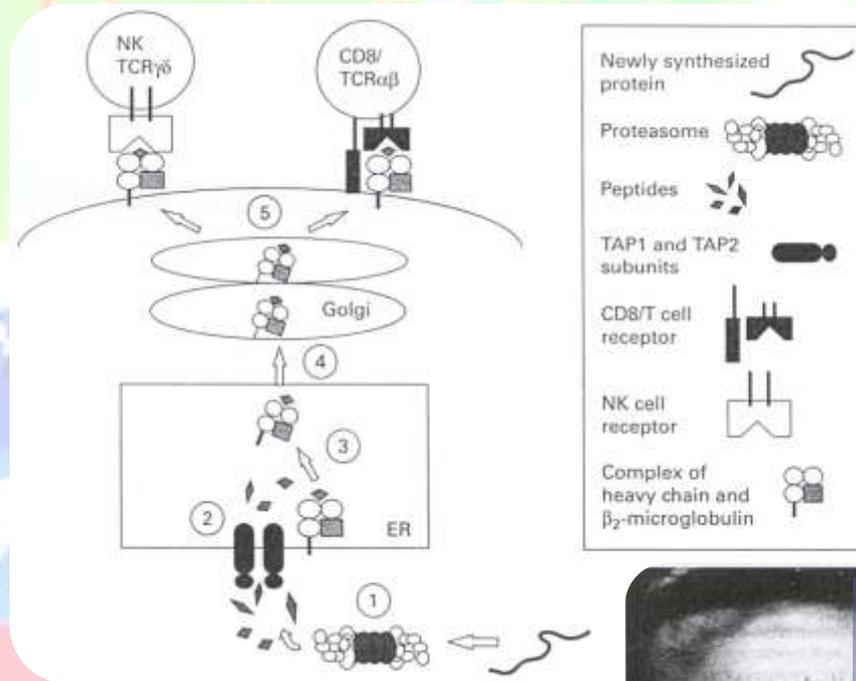
Sinusitis
Acquired & Genetic Diseases

Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

- Síndrome del linfocitos desnudo

- Tipo I

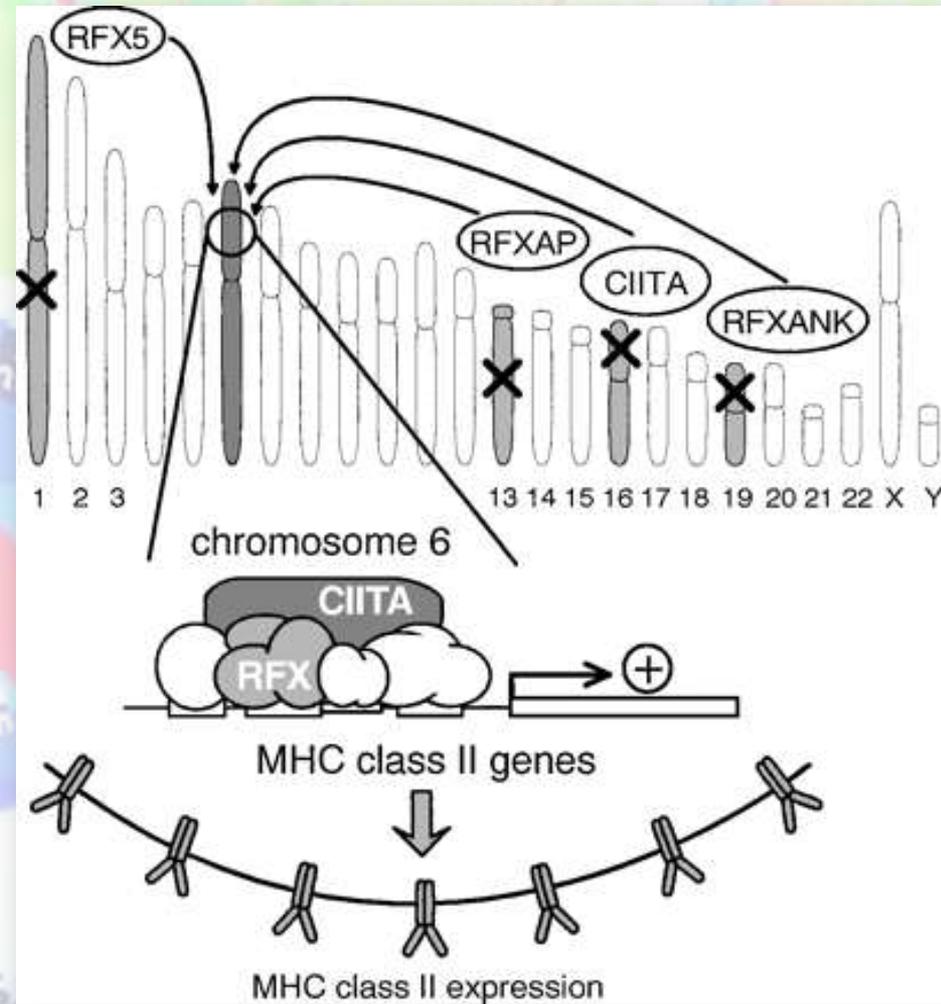
- Deficiencia de TAP
 - Deficiencia selectiva de CD8
 - Ulceras neuróticas



SCID Complement Defects

Inmunodeficiencias primarias: CELULARES Y/O COMBINADAS

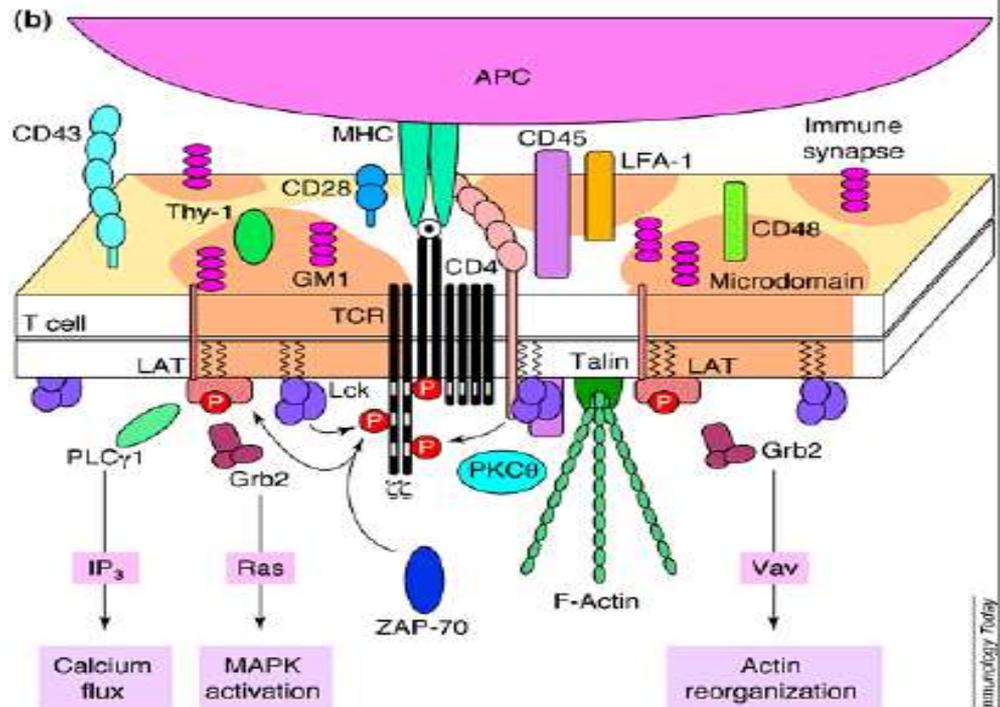
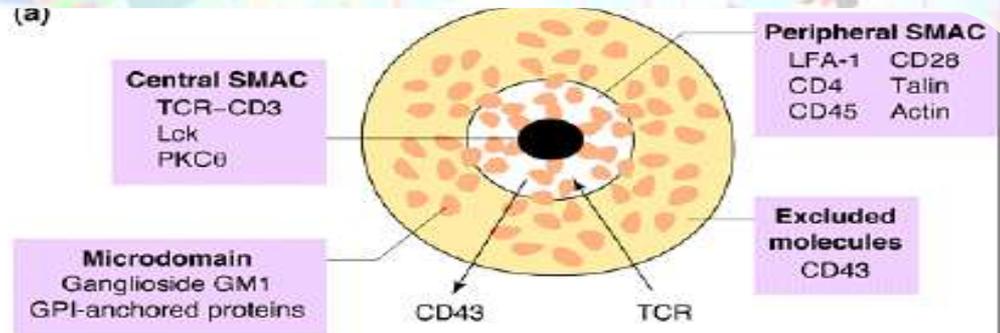
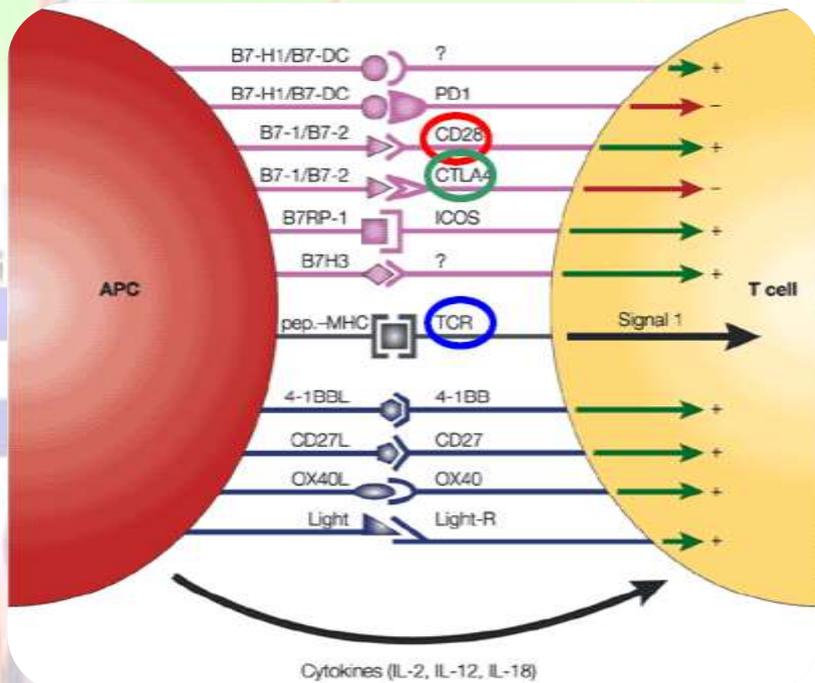
- Síndrome del linfocito desnudo
 - Tipo II:
 - Deficiencia selectiva de CD4
 - Hepatitis por CMV



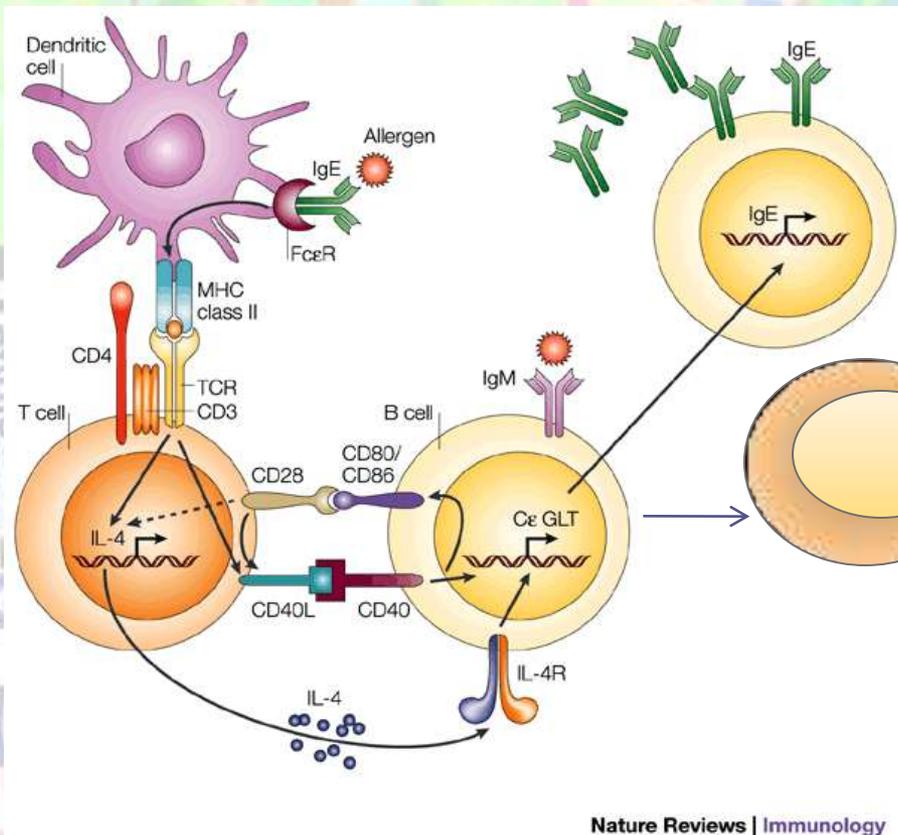
Clasificación de las inmunodeficiencias

- Por defectos en la maduración de linfocitos
- Por defectos en la activación y función de linfocitos
- Defectos en la inmunidad innata
- Defectos en Inmunorregulación

Respuesta inmune: ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T



Respuesta inmune: CD40/CD40L



Cambio de isotipo y sobrevivencia de alta afinidad

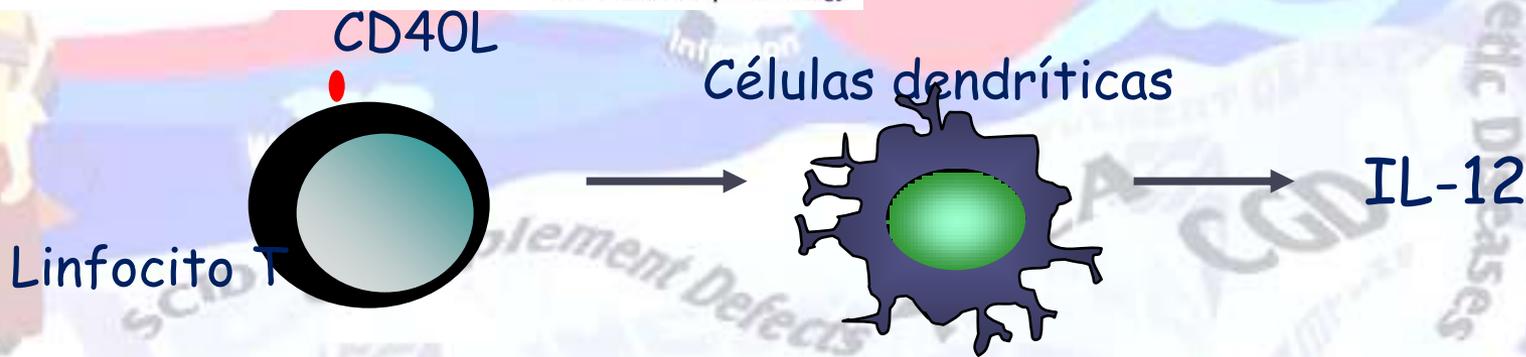
Come on over

Apoptosis

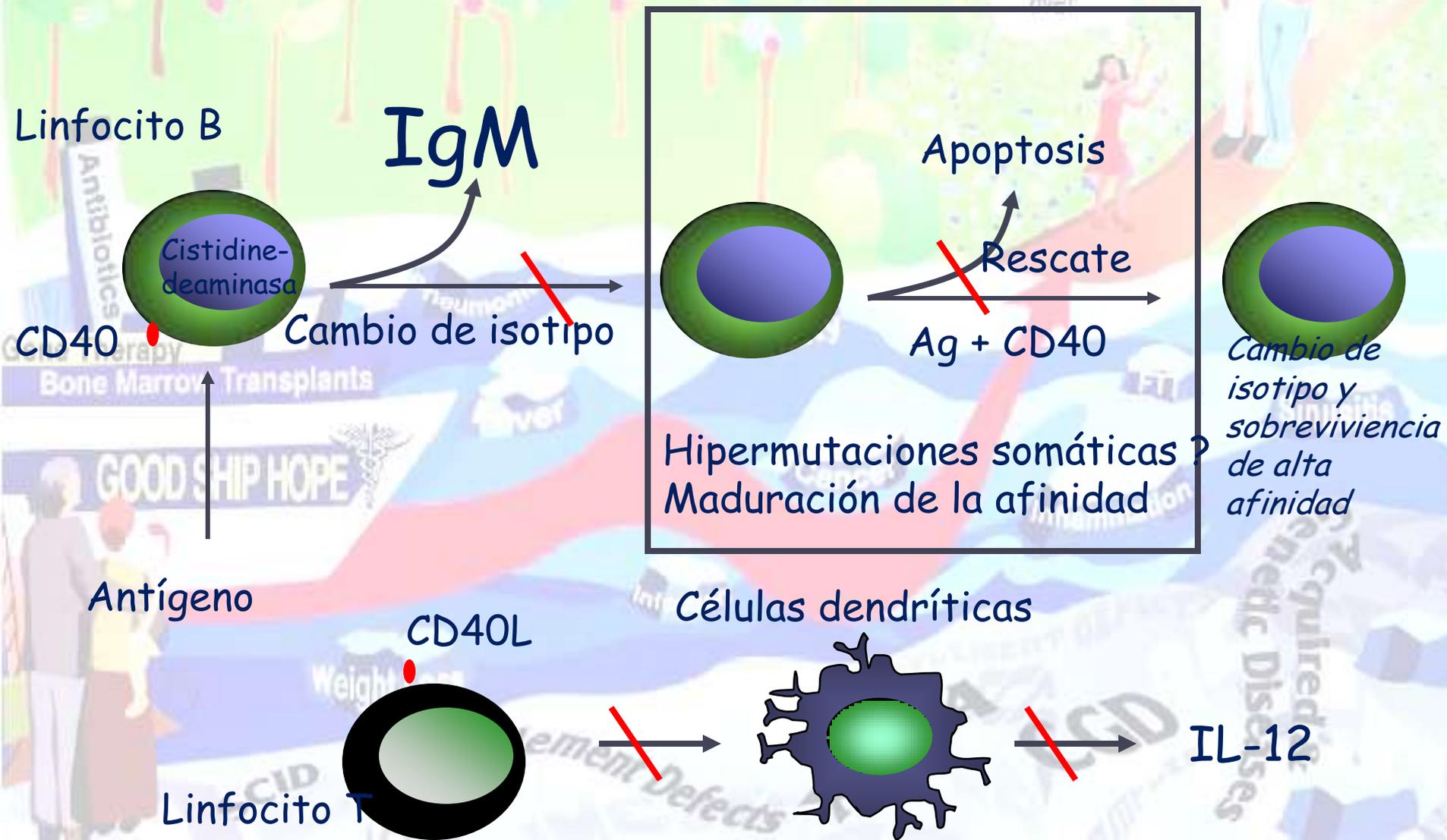
Rescate

Ag + CD40

Hipermutaciones somáticas?
Maduración de la afinidad



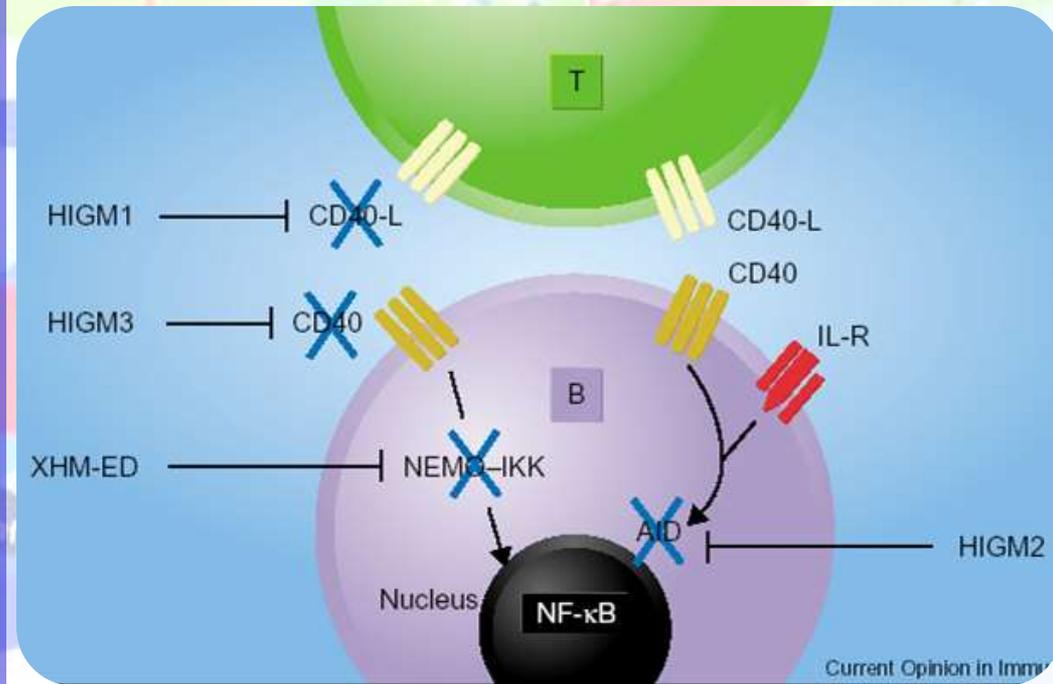
Inmunodeficiencia combinada: Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM



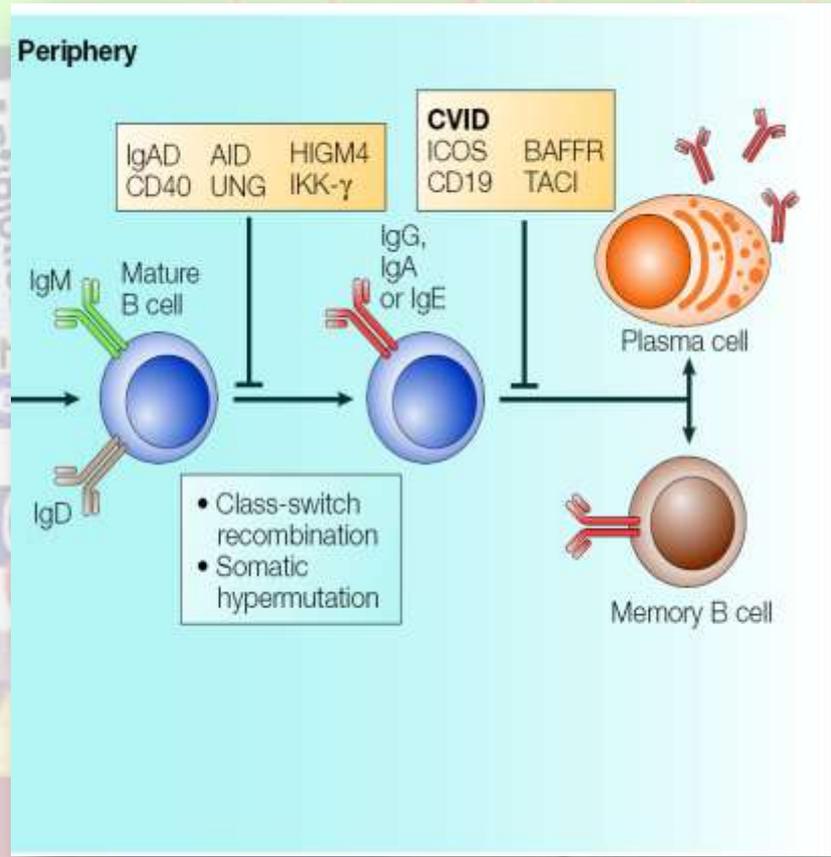
Defectos en el cambio de isotipo y en las hipermutaciones somáticas: Síndrome de Hiper-IgM

- 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 activation-induced cytidine deaminase o AICDA, se inhibe el cambio de isotipo y las HMS
- Tipo 3 por defecto en CD40 en células B

CD40L es inducido post-activación en linfocitos T
CD40 es expresado constitutivamente



Inmunodeficiencia humoral: CON LINFOCITOS B CIRCULANTES



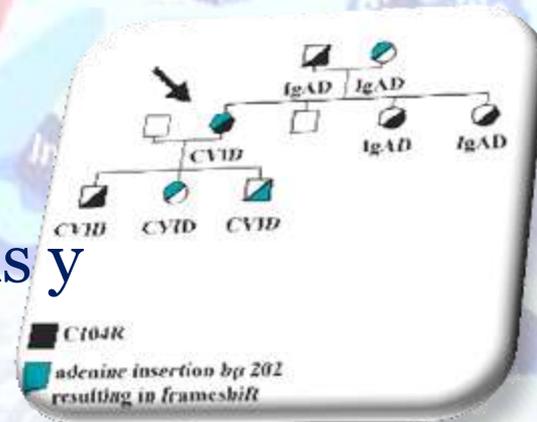
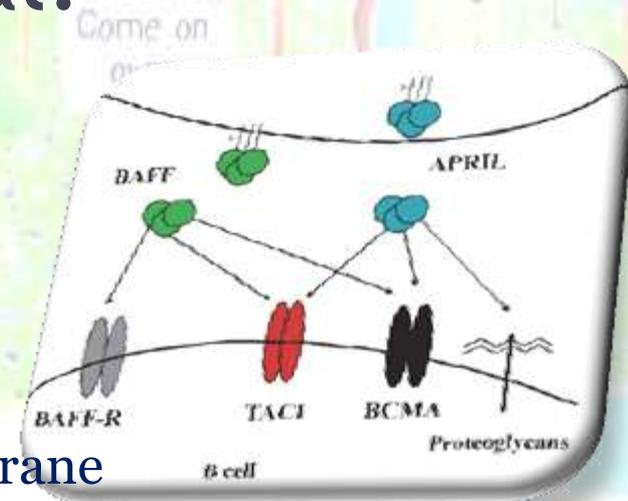
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
 Deficiencia selectiva de Igs (IgA)
 Inmunodeficiencia común variable
 Deficiencia selectiva de anticuerpos

SCID Complement Defects X-LA CGD Acquired & Genetic Diseases

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: CON O SIN LINFOCITOS B

- Inmunodeficiencia común variable:
 - Producción defectuosa de anticuerpos (por lo menos dos Ig: IgG e IgA o IgM)
 - Frecuencias 1:10.000 a 1:50.000
 - Disfunción de células B, células B y T de memoria, diferenciación hacia célula plasmática
 - Anormalidades en el número de células T y respuesta a mitógenos, inapropiada producción de IL-2 y apoptosis basal y post-estímulo incrementada



Inmunodeficiencia humoral: CON O SIN LINFOCITOS B

- Inmunodeficiencia común variable:
 - Producción defectuosa de anticuerpos

ICV: defecto intrínseco de las ThF (células T CD4+ CXCR5+), en los centros germinales y son las responsables de las señales inductoras de maduración a los linfocitos B.

ThF es la deficiencia autosómica recesiva del coestimulador inducible de células T (ICOS). ICOS se expresa en las células T activadas (incluyendo células ThF) e interactúa con el ligando ICOS (ICOSL)



Deficiencias de la respuesta inmune humoral

Infection	Common causative organisms
Sinopulmonary	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Septic arthritis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma spp</i>
Genito-urinary	<i>Ureaplasma spp</i>
Meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Gastrointestinal	<i>Cryptosporidium spp</i> , <i>Giardia spp</i> <i>Campylobacter spp</i>
Meningoencephalitis	Enteroviruses

Table 4. Summary of organ-specific complications.

Respiratory

Respiratory symptoms are the most common presenting feature of primary antibody deficiencies

Granulomatous disease can occur in the respiratory tract

Bronchiectasis and bronchial wall thickening occurs in 17–76% patients

Gastrointestinal

Chronic diarrhoea occurs in 40–60% patients

Infectious diarrhoea occurs in 5–32% patients

Villous atrophy is present in 2.5% patients

Granulomata can occur anywhere in the gastrointestinal tract

Nodular lymphoid hyperplasia found in 0.5–30% patients

Others:

Atrophic gastritis

Pernicious anaemia

Inflammatory bowel disease, particularly with granulomatous appearances

Hepatic

Infectious hepatitis is rare

Abnormal liver function tests are commonly due to nodular regenerative hyperplasia in common variable immunodeficiency disorders

Hepatomegaly occurs commonly, often with granulomatous histology

Primary biliary cirrhosis

Sclerosing cholangitis is an unusual complication (particularly if infection with cryptosporidia)

Haematological

Immune thrombocytopenic purpura, autoimmune haemolytic anaemia, Evans syndrome and neutropenia occur in 2.5–11% patients

Overall haematological complications occur in 30% patients

Malignancy

Risk is increased 1.8–13-fold

Lymphomas are the most common

Epithelial malignancy occurs more rarely

Neurological

Encapsulated bacterial infections are the most common cause of meningitis

Enteroviral meningoencephalitis

Unexplained neurodegenerative disease can occur despite intravenous immunoglobulin therapy – though some of the signs may mimic vitamin E deficiency

Rheumatological

Non-specific arthritides

Bone and joint infections

Association with immune-mediated connective tissue diseases is rare

Cutaneous

Infection

Granulomata

Clasificación de las inmunodeficiencias: según mecanismo inmunopatogenico

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

Enfermedades que involucran sistemas orgánicos múltiples

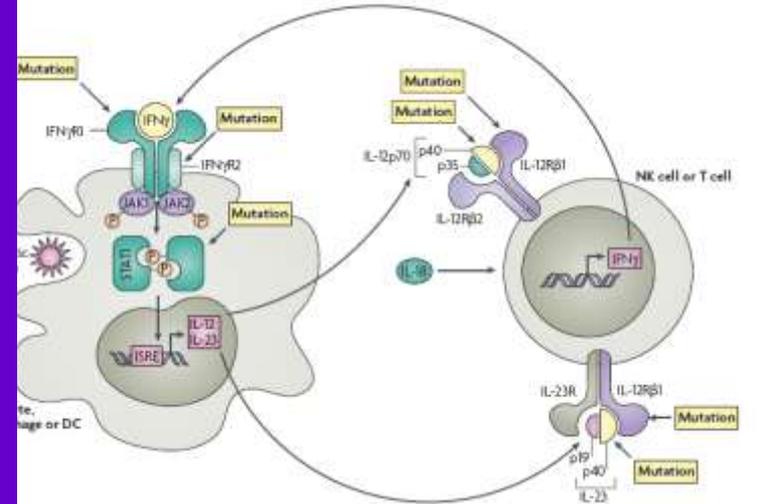
- Síndrome de Wiskott-Aldrich (Ligada al X)
 - Eczema, trombocitopenia y susceptibilidad a infecciones bacterianas
 - Imposibilidad para producir anticuerpos timo dependientes, progresa a disminución de linfocitos e inmunodeficiencia
 - Defecto genético asociado a proteína que interactúa con Grb2, Rho y citoesqueleto de actina
- Ataxia telangiectasia (autosómico recesivo)
 - Ataxia, malformaciones vasculares, trastornos neurológicos, tumores, inmunodeficiencia (combinada). Autoinmunidad
 - Defecto genético asociado a proteína en conexión con PI3-K

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

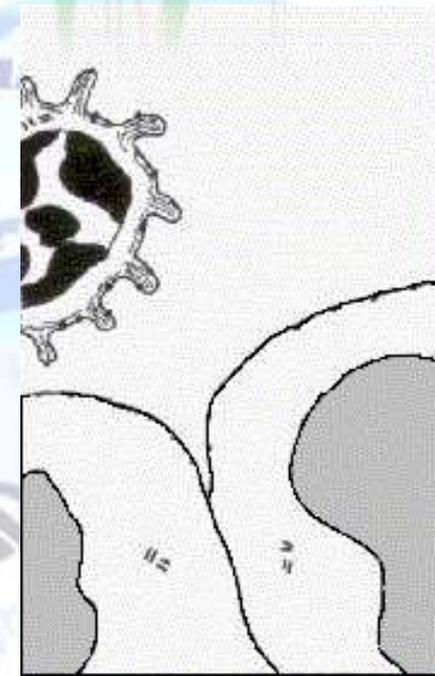
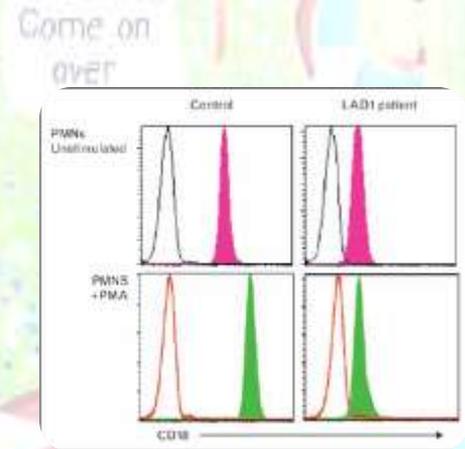
Defectos en los componentes de la inmunidad innata

- 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 Elastasa serin proteasa (ELA), síndrome de Wiskott-Aldrich



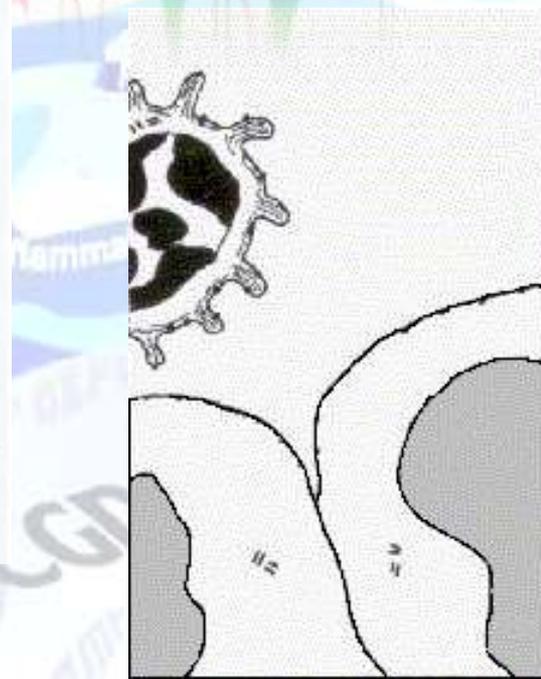
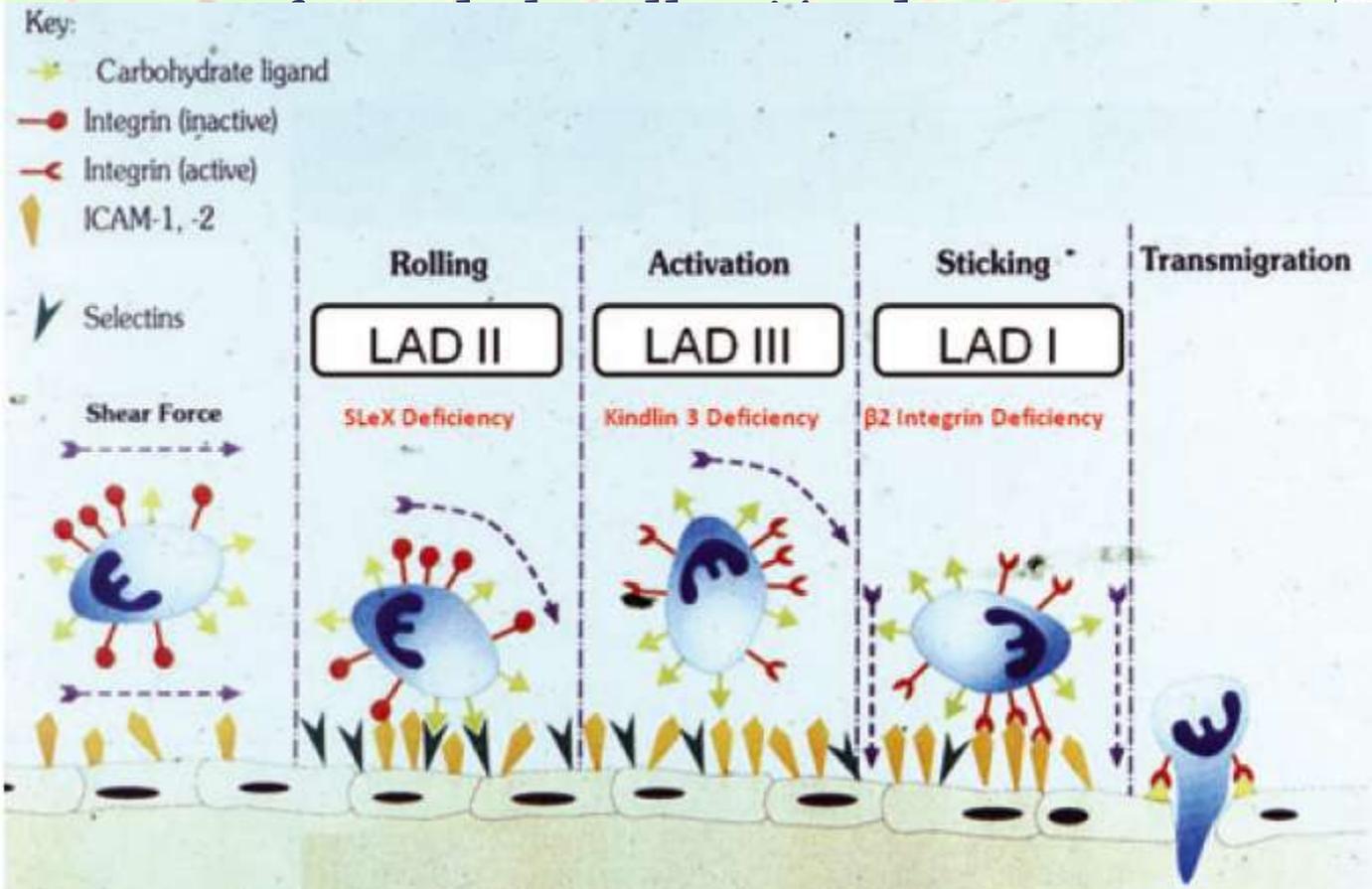
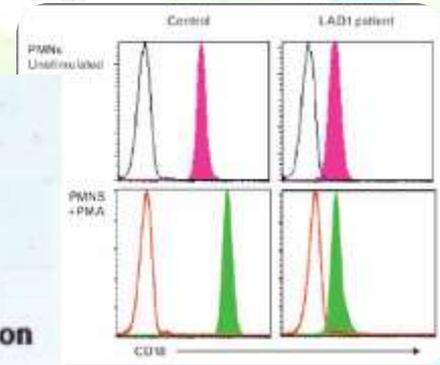
Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

- Defecto de la adhesión de leucocitos (LAD)
 - Leucocitosis, gingivitis, infecciones cutáneas sin pus, retardo en la separación del cordón y cicatrización de heridas
 - LAD I (defecto en CD18 o $\beta 2$ integrina), II (defecto en ligandos fucosilados de selectina), III (defecto en proteína relacionada a Rap1, kindlin)
 - Defecto de y/o CD11, CD11c, compromiso de NK, ausencia del ligando E-selectina



Inmunodeficiencias primarias: CÉLULAS FAGOCITICAS

Come on
over

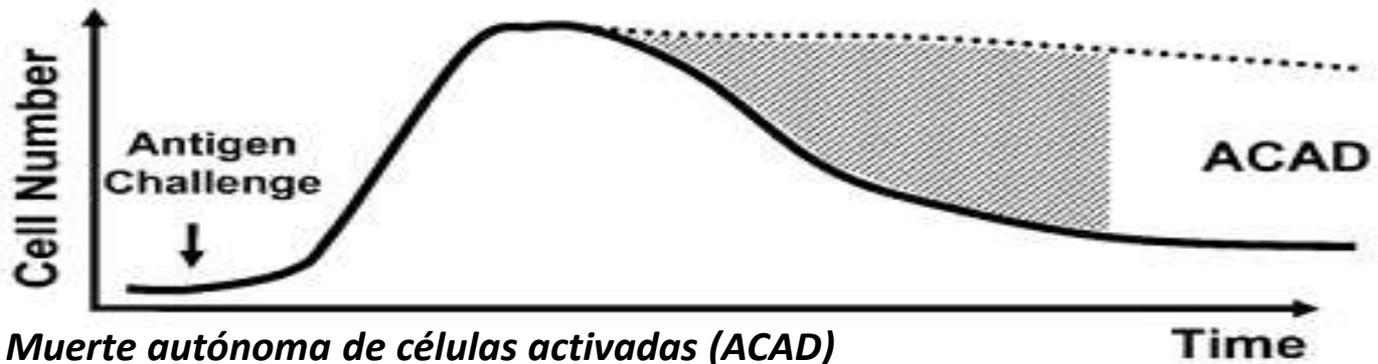


Defectos del complemento y receptores de inmunidad innata

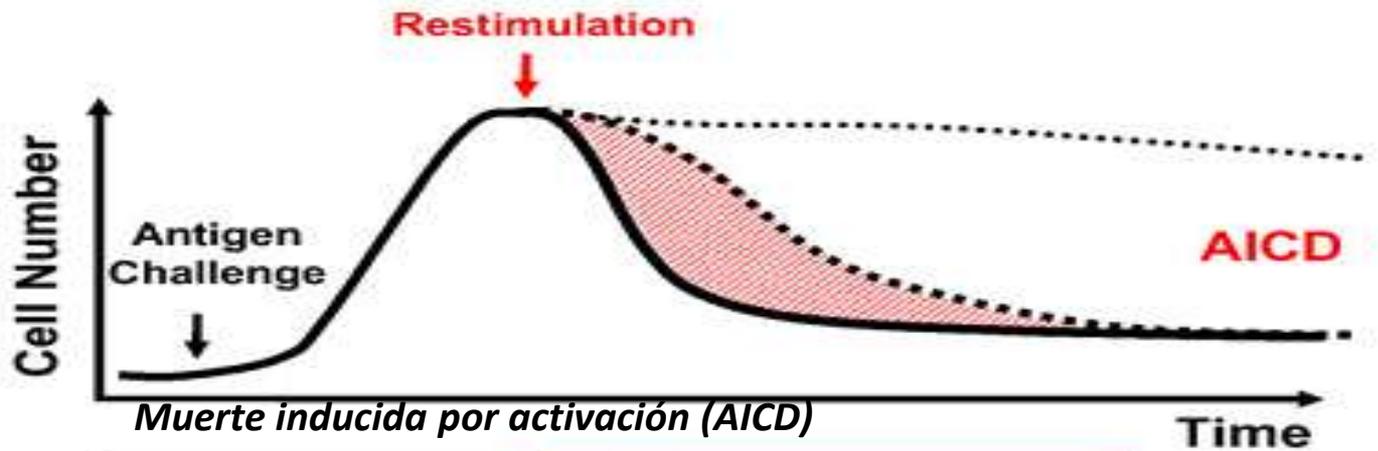
- Incremento en la susceptibilidad desórdenes reumáticos, infección y angioedema.
 - Componente temprano: (C1, C4, C2) infección bacteriana recurrente (gram-positivos)
 - C3: infección bacteriana recurrente y *Neisseria sp*
 - Componente lítico (C5-C9): infección por *Neisseria sp*

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

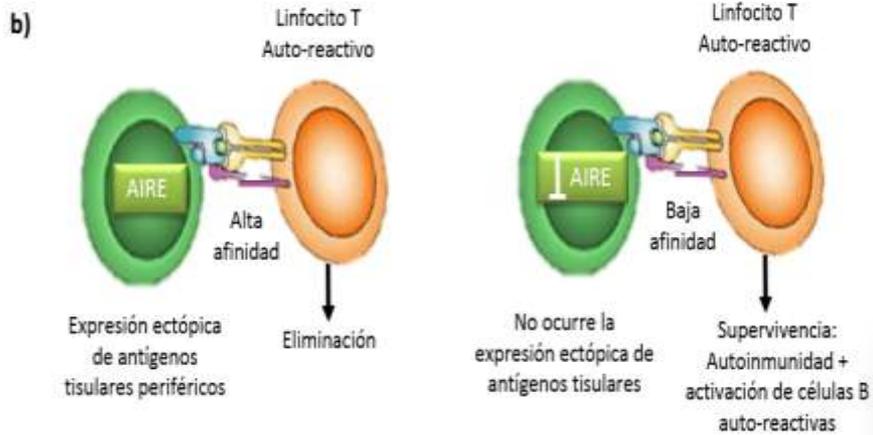
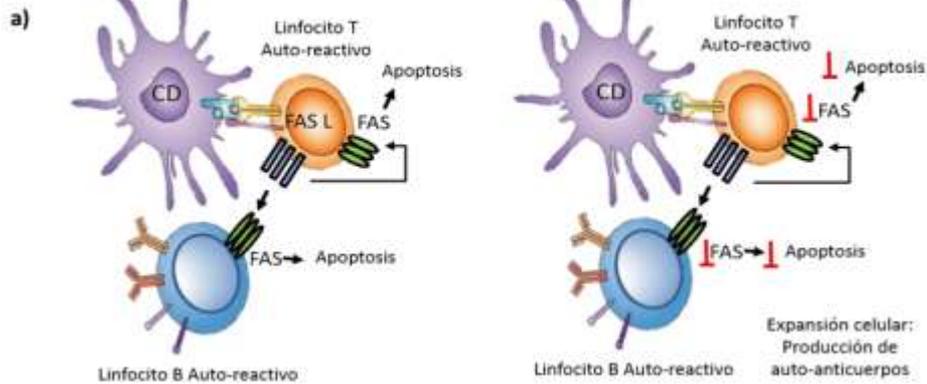


Muerte autónoma de células activadas (ACAD)



Muerte inducida por activación (AICD)

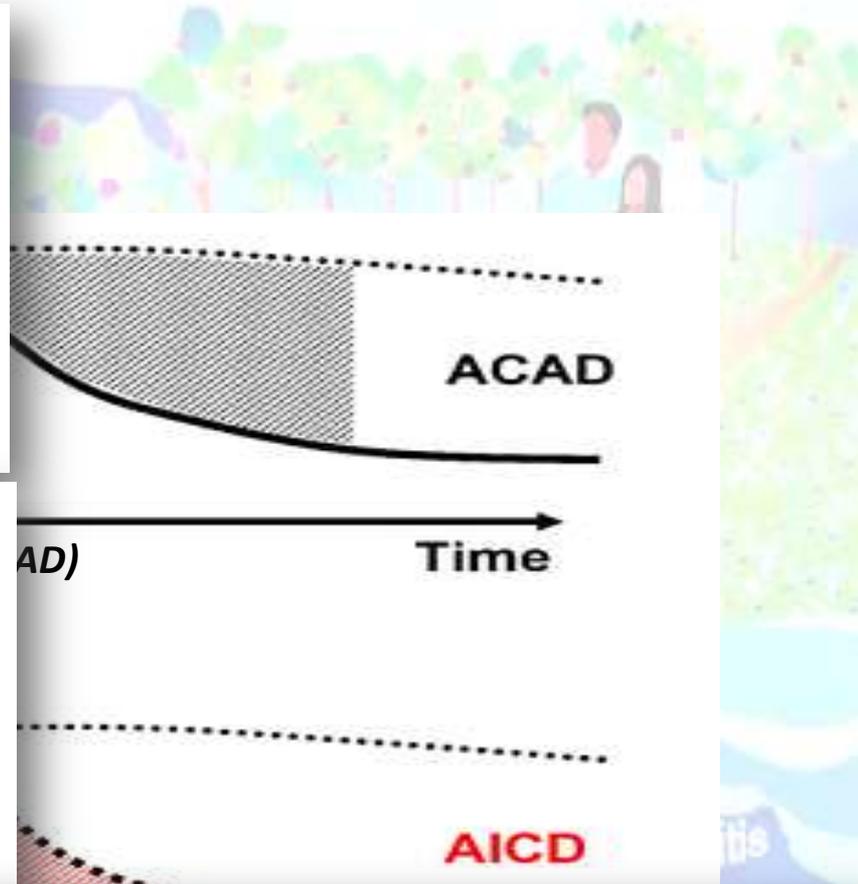
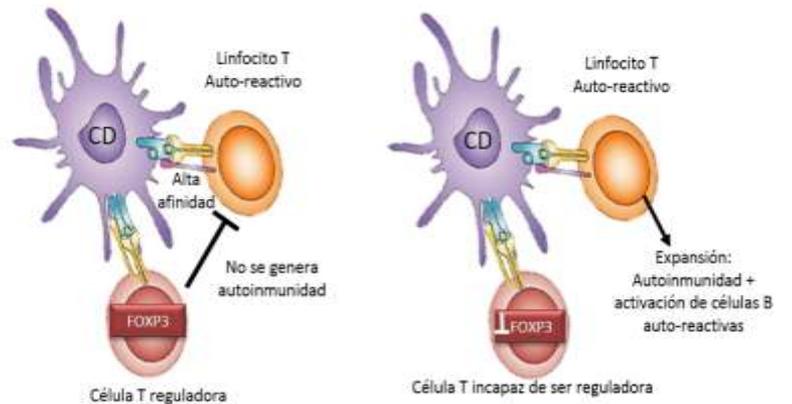
	Expansion Phase	Contraction Phase
Apoptosis Phenotype	Resistant	Sensitive



Expansion Phase

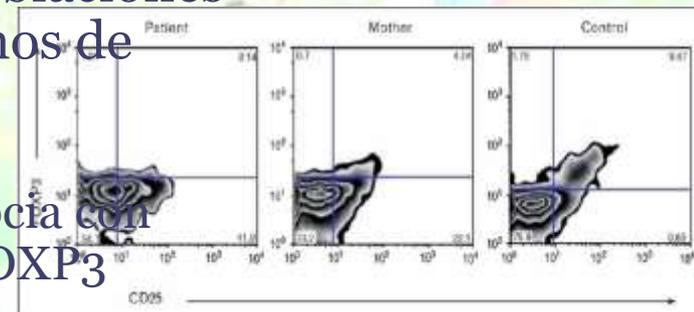
Apoptosis Phenotype

Resistant



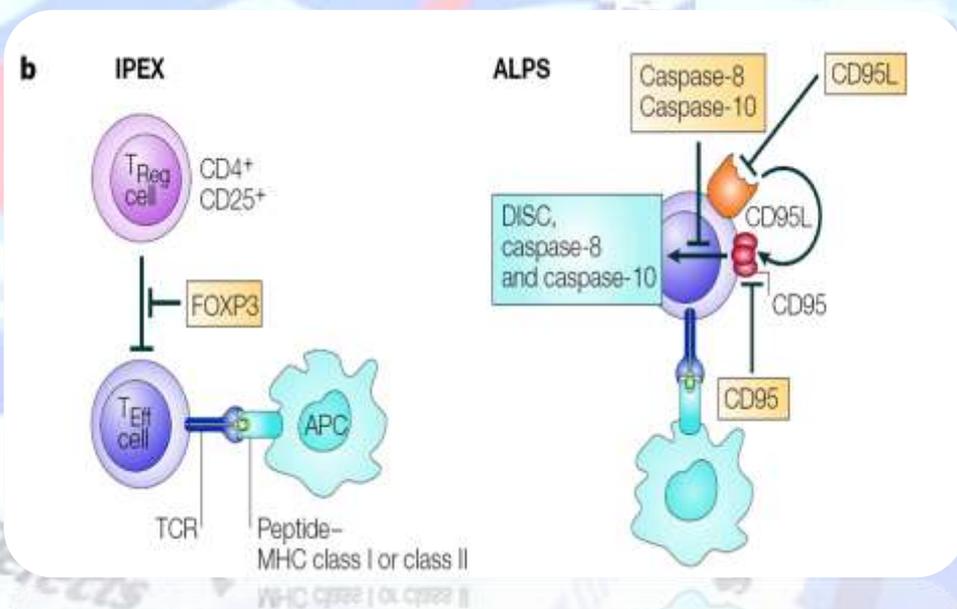
Inmunodeficiencia por defectos en la inmunoregulación

- 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)



Inmunodeficiencia primarias

Síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X

- Mutación en gen *SH2D1A* (gen 1A que contienen dominios SH2) que codifica proteína asociada a SLAM =SAP (proteína adaptadora union fosfotirosina)
- Anemia aplásica, enfermedad no Hodgkins, linfomas, infección fatal por EBV, disgammaglobulinemia
- Inmunodeficiencia global que afecta T y NK y células B
- Comúnmente defectos en NKT

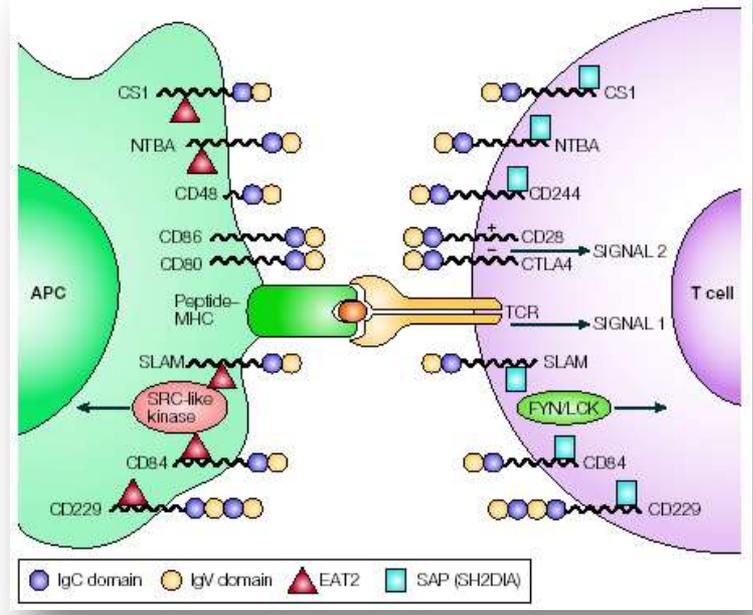
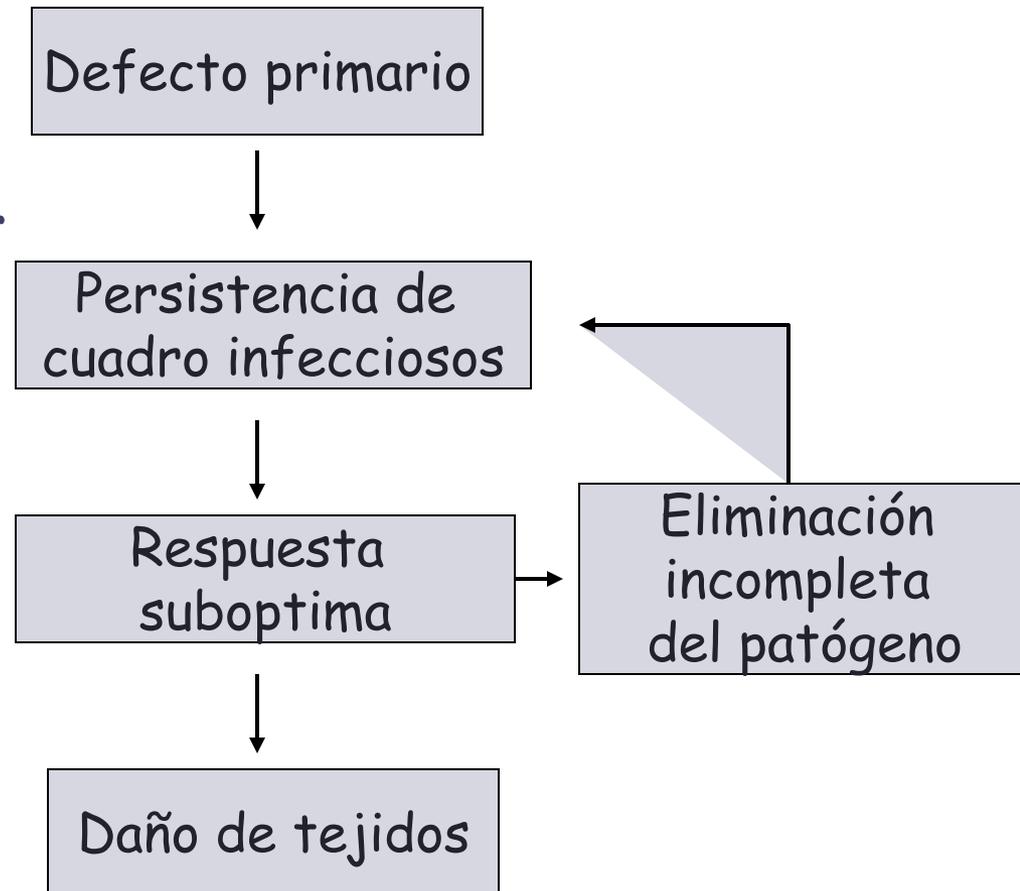


Table 1 | Phenotypes of X-linked lymphoproliferative syndrome

Phenotype	Prevalence*(%)
Fulminant infectious mononucleosis	
Following infection with Epstein-Barr virus, patients mount a marked polyclonal expansion of B and T cells Destruction of the liver and bone marrow	50
B-cell lymphoma	
Extranodal non-Hodgkin B-cell lymphomas, usually Burkitt type, most of which involve the ileocecal region of the intestine	30
Dysgammaglobulinaemia	
Acquired dysgammaglobulinaemia and other abnormalities in immunoglobulin synthesis (similar to common variable immunodeficiency disease)	30
Less frequent disease manifestations	
Vasculitis, aplastic anaemia and pulmonary lymphoid granulomatosis	3

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



Inmunodeficiencias y autoinmunidad

Table 1. Overview of autoimmune manifestations of primary immune deficiency.

Disease	Genes	Autoimmunity
Severe combined immunodeficiency (SCID)	Many	Alopecia, dermatitis, thrombocytopenia
X-linked agammaglobulinaemia (XLA)	BTK	Juvenile rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis/ dermatomyositis
Autoimmune polyendocrinopathy	AIRE	Endocrine
Immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked (IPEX)	FoxP3	Juvenile diabetes, cytopenias, dermatitis, enteropathy
Wiskott–Aldrich	WASP	Haemolytic anaemia, Henoch–Schonlein inflammatory bowel disease, vasculitis
Chronic granulomatous disease (CGD)	NADPH oxidase	Inflammatory bowel disease, mothers with systemic lupus erythematosus
Hyper-IgM	CD40L and others	Autoimmune hepatitis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, uveitis, diabetes
Common variable immune deficiency (CVID)	TACI/ICOS/CD19 CD81, CD20, BAFFr	Immune thrombocytopenia purpura, haemolytic anemia, alopecia pernicious anaemia, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease

NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; IPEX: X-linked inheritance; FoxP3: forkhead box P2; WASP: Wiskott–Aldrich syndrome protein; BAFF: B cell activating factor; TACI: transmembrane activator and calcium-modulating ligand interactor; AIRE: autoimmune regulator gene; BTK: Bruton agammaglobulinaemia tyrosine kinase.