

Materia Inmunología

Seminario 11

Inmunodeficiencias

Año: 2023



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

INMUNODEFICIENCIAS

**Defecto cuantitativo y/o funcional
del sistema inmune**

Primarias (IDP):

- alteraciones genéticas
- comprende más de 480 entidades diferentes

Baja frecuencia
(1:10⁴ recién nacidos vivos)

Secundarias:

- drogas o radiaciones
- infección por HIV
- desnutrición
- endocrinopatías
- quemaduras
- edad avanzada

Alta frecuencia

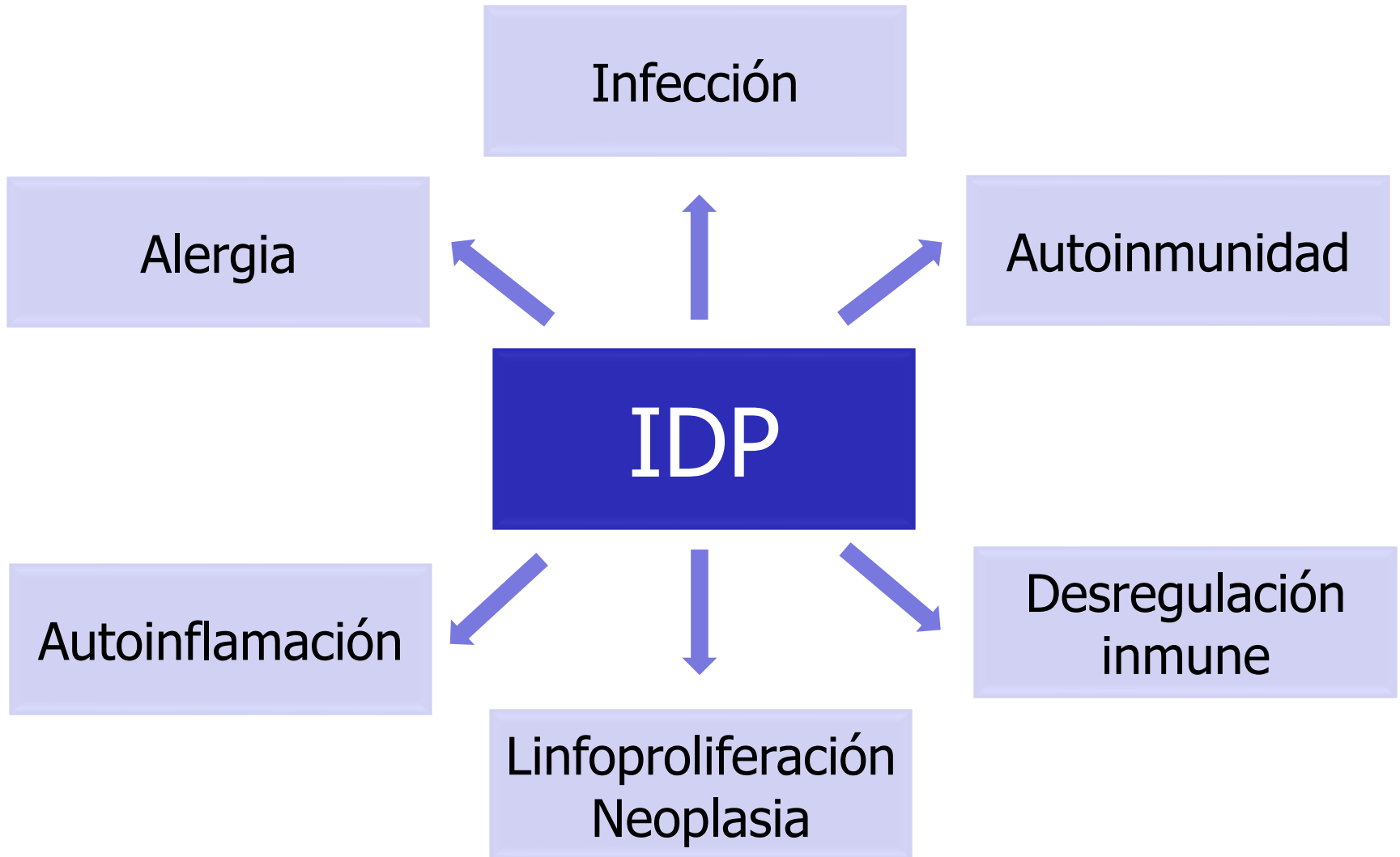
Para diferenciar ambas entidades se debe evaluar la historia clínica del paciente:

- edad de inicio de los síntomas**
- historia familiar**
- gérmenes prevalentes en las infecciones sufridas**
- tumores**
- trasplantes**
- enfermedades metabólicas**

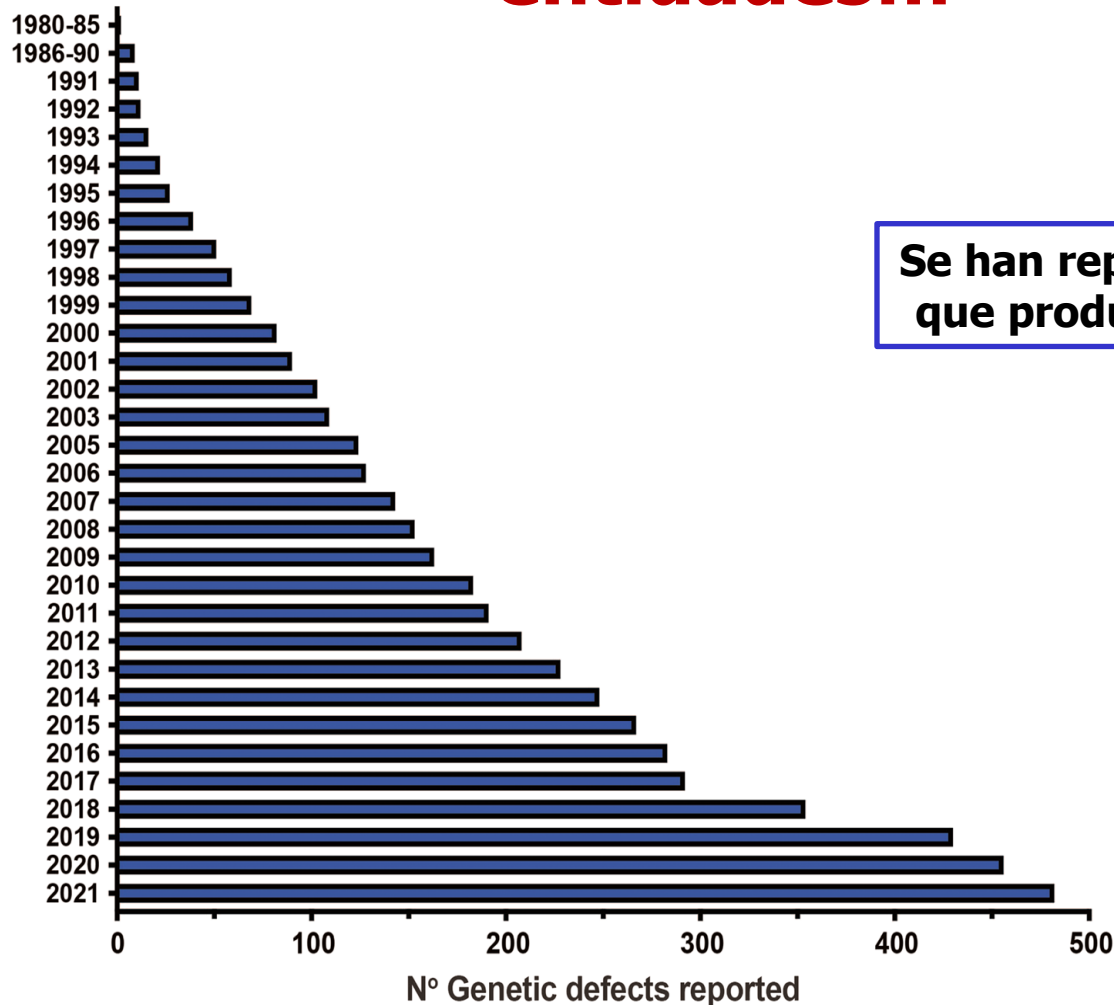
Generalidades de las IDP

- suelen ser monogénicas**
- alta incidencia de procesos infecciosos**
- mayor incidencia de enfermedades autoinmunes y neoplásicas**
- en un 80% de los casos la enfermedad se manifiesta antes de los 5 años de vida**
- incidencia hombre/mujer: 1.5-2/1**
- compromiso sistémico**

Manifestaciones clínicas de los pacientes con IDP:



El avance en los estudios moleculares permitió el reconocimiento de nuevas entidades...



Se han reportado 485 genes que producen distintas IDP

Por la amplia diversidad de manifestaciones encontradas en los pacientes, actualmente se prefiere una nueva terminología...

Inmunodeficiencias
primarias



Errores Innatos de
la Inmunidad

Clasificación de los Errores Innatos de la Inmunidad según la IUIS

- I. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral
- II. Inmunodeficiencias combinadas que asocian características sindrómicas
- III. Deficiencias predominantemente de anticuerpos
- IV. Enfermedades por desregulación inmune
- V. Defectos congénitos del fagocito en número y función
- VI. Defectos de la inmunidad innata
- VII. Desórdenes autoinflamatorios
- VIII. Deficiencias del complemento
- IX. Fallos medulares
- X. Fenocopias

Journal of Clinical Immunology
<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>

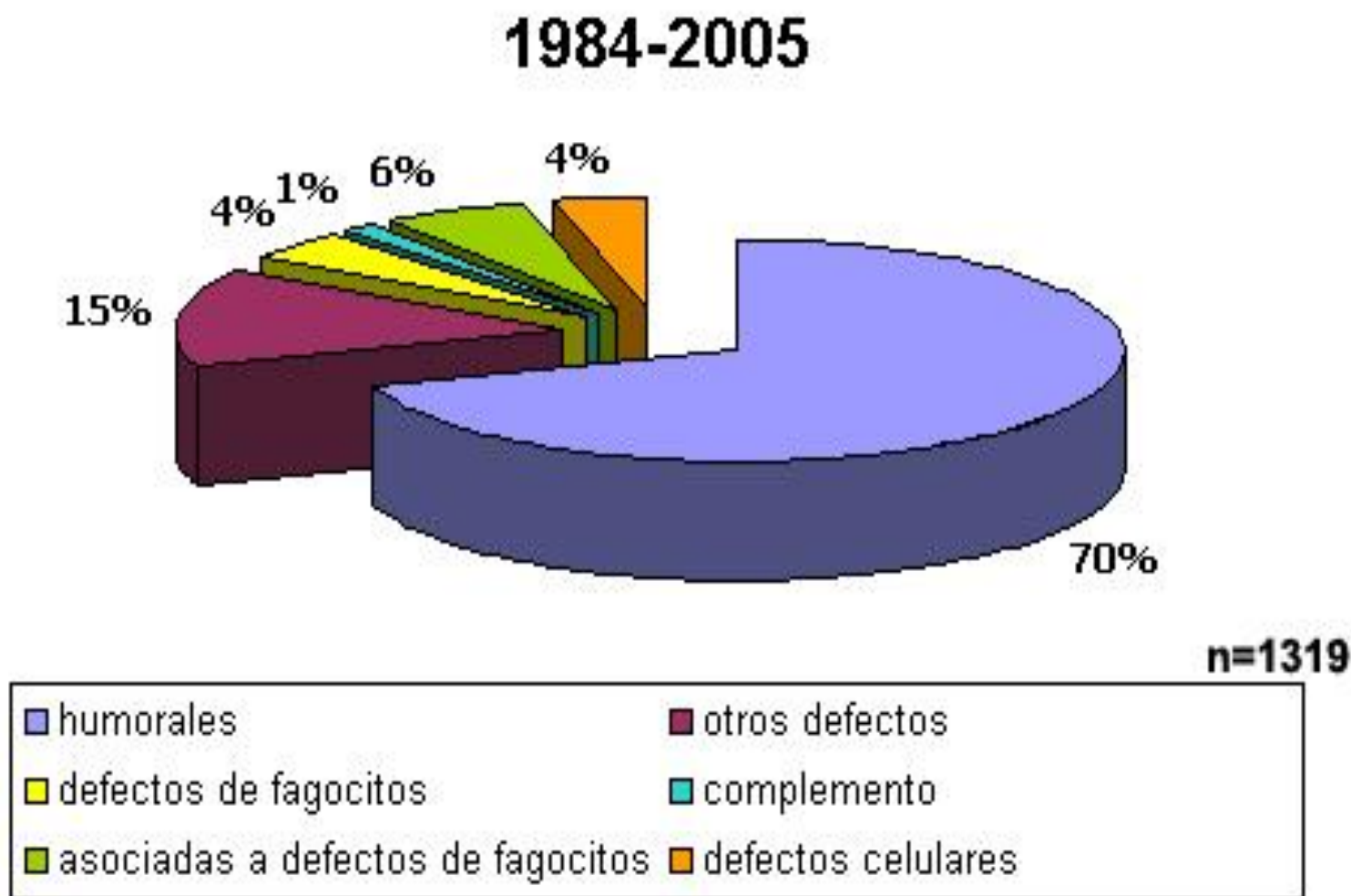
ORIGINAL ARTICLE



Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

Stuart G. Tangye^{1,2}  · Waleed Al-Herz³ · Aziz Bousfiha⁴ · Charlotte Cunningham-Rundles⁵ · Jose Luis Franco⁶ · Steven M. Holland⁷ · Christoph Klein⁸ · Tomohiro Morio⁹ · Eric Oksenhendler¹⁰ · Capucine Picard^{11,12} · Anne Puel^{13,14} · Jennifer Puck¹⁵ · Mikko R. J. Seppänen¹⁶ · Raz Somech¹⁷ · Helen C. Su⁷ · Kathleen E. Sullivan¹⁸ · Troy R. Torgerson¹⁹ · Isabelle Meyts²⁰

Registro Nacional de Inmunodeficiencias



Tipos de infecciones prevalentes según el compartimento afectado en la IDP

	Bacterias extracelulares	Virus	Hongos	Parásitos unicelulares	Micobacterias
Linfocitos B	X	X ¹			
Linfocitos T	X	X	X	X	X
Células NK		X ²			
Monocitos/ Macrófagos	X ³				X
Leucocitos Polimorfonucleares	X		X		
Complemento	X ⁴				

1) Enterovirus 2) grupo Herpes 3) Salmonella no typhi 4) Cocos G+ y G-

Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos

Manifestaciones clínicas:

Sinusitis, otitis, bronquitis, neumonía,
meningitis, infecciones cutáneas, diarreas,
síndrome de malabsorción

Agentes:

Bacterias extracelulares capsuladas:

S. Neumoniae

S. Aureus

H. influenzae

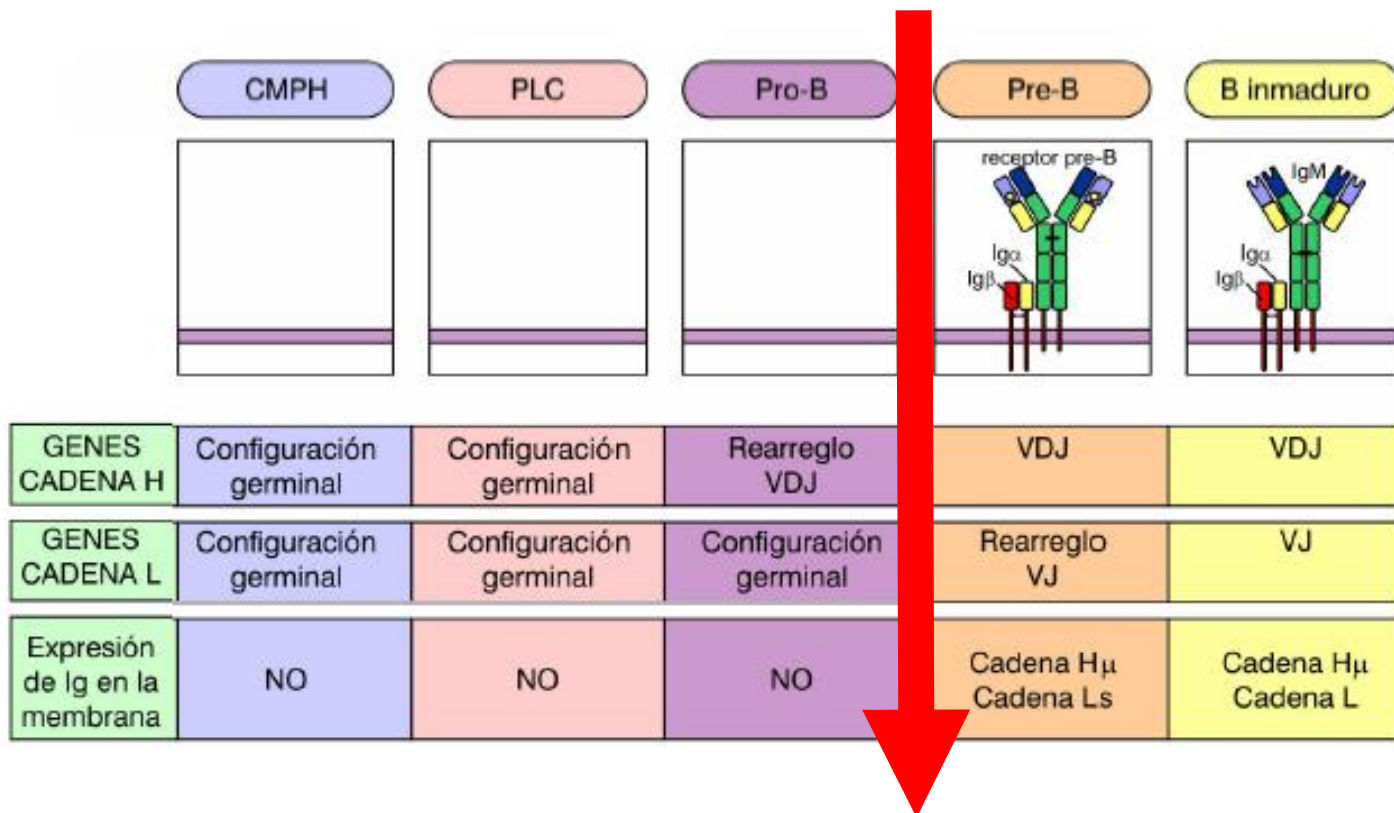


Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos

- 1. Agammaglobulinemia ligada al X (*BTK*)**
- 2. Agammaglobulinemias autosómicas recesivas**
- 3. Síndrome de Hiper IgM**
- 4. Inmunodeficiencia común variable**
- 5. Deficiencias de subclases de IgG**
- 6. Deficiencia de IgA**

Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos

Agammaglobulinemia ligada al X: ALX, Enfermedad de Bruton



**bloqueo de la diferenciación
de pro-B en pre-B**

Immunodeficiencias predominantes de anticuerpos

Agammaglobulinemia ligada al X

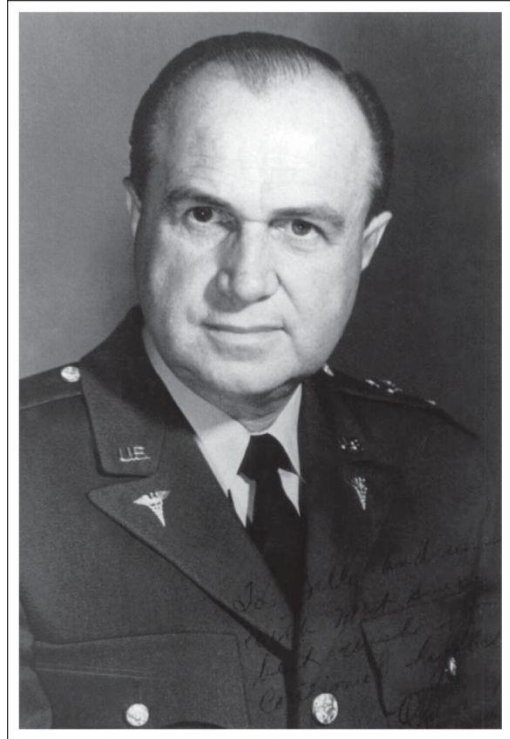
- sólo la sufren los varones
- mutación en el gen *BTK* (*Bruton Tyrosine Kinase*)

Manifestaciones clínicas

- entre los 9 y 12 meses de vida
- infecciones bacterianas recurrentes: neumonías, bronquitis, sinusitis, otitis media, meningitis
- Susceptibilidad particular a los Enterovirus
- Diarrea, particularmente por Giardia
- Ausencia de amígdalas (depleción de folículos linfoides y centros germinales)

Laboratorio:

- agammaglobulinemia: comprende a todos los isotipos
- LB ausentes en sangre periférica



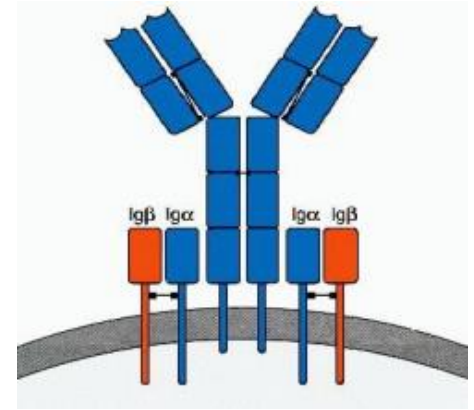
Odgen Bruton
Describe en 1952 el primer
paciente con IDP, dando
nacimiento a la especialidad

Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos

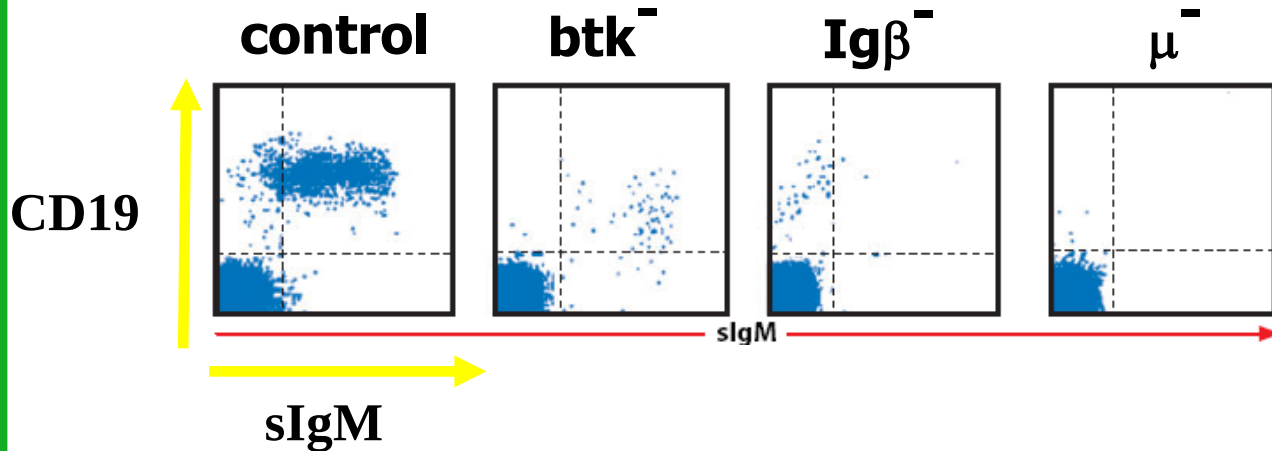
Agamaglobulinemias autosómicas recesivas

Mutaciones en distintos genes:

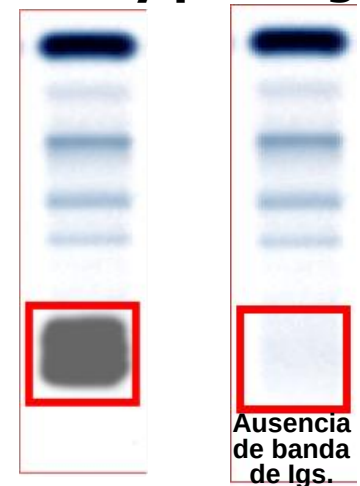
- 1) cadena pesada μ
- 2) $\text{Ig}\alpha$ o $\text{Ig}\beta$
- 3) cadena liviana sustituta $\lambda 5$
- 4) BLNK (proteína involucrada en la señalización del BCR)



Citometría de flujo control y pacientes btk^- , $\text{Ig}\beta^-$, μ^-



Proteinograma electroforético control y patológico



Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos

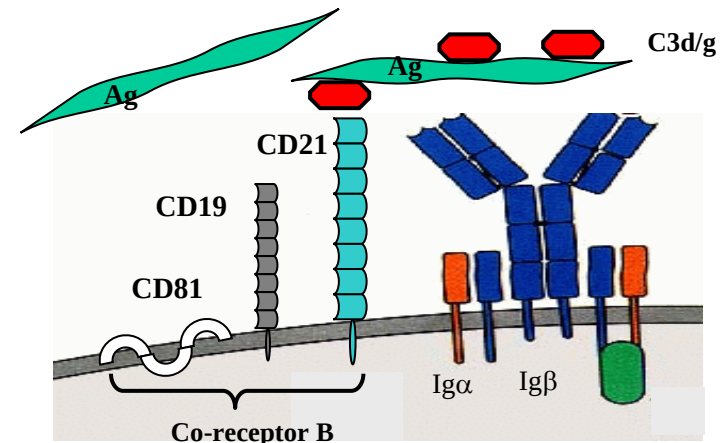
Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

- hipogamaglobulinemia de al menos 2 isotipos (siempre incluye IgG)
- bajos niveles de Ig totales
- hipertrofia tejido linfoide
- dificultad para montar respuestas de anticuerpos específicas
- suele diagnosticarse en edades no pediátricas

- mutación en distintos genes:

1) ICOS: proteína relacionada a CD28 que se induce en LT activados produciendo co-estimulación al unirse a su ligando, ICOS-L

2) CD19: integra el co-receptor B, disminuyendo el umbral de activación frente a antígenos opsonizados por fragmentos derivados de C3b



Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos

Síndrome de hiper IgM

- compromiso en *switch* de isotipo y en proceso de hipermutación somática
- muy bajos niveles de IgG, IgA e IgE
- niveles normales o elevados de IgM
- número normal de linfocitos B

Puede ser consecuencia de mutaciones en distintos genes

algunos ejemplos:

- 1) **AID: autosómica recesiva.** Enzima expresada selectiva y transitoriamente en células B en el centro germinal, en respuesta a la activación B inducida a través de CD40. Inicia el *switch* isotípico y la hipermutación somática, deaminando citosinas en regiones VH y regiones de *switch*.
- 2) **UNG: autosómica recesiva.** Enzima que colabora en el accionar de la AID en el proceso del centro germinal.

Clínica

Hiperplasia del tejido linfoide por estimulación antigénica de los LB productores de IgM. Hipertrofia amigdalina.

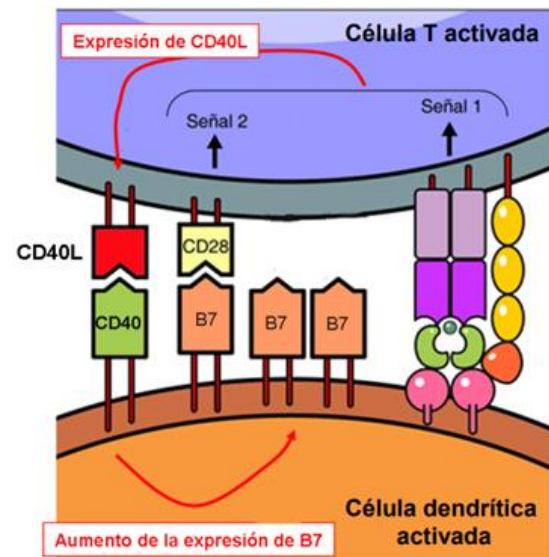
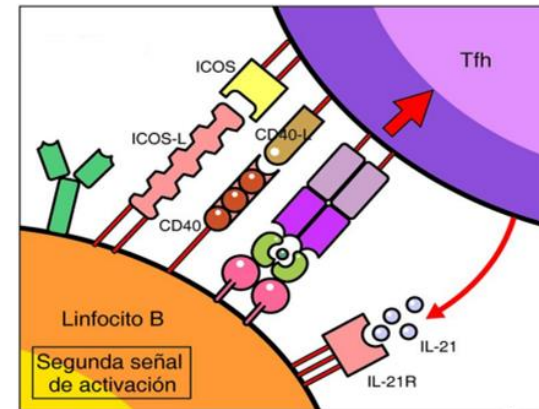
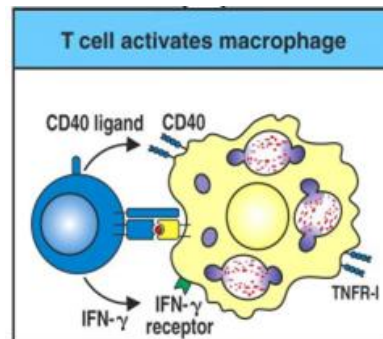
Infecciones sinopulmonares por bacterias capsuladas

Fenómenos de autoinmunidad (citopenias, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis).

Sin embargo, el síndrome de Hiper IgM también puede darse con otra clínica...

Síndrome de hiper IgM por deficiencia en CD40L o en CD40

Como sabemos, la interacción entre estas moléculas, sucede en distintos procesos, más allá de los que ocurren en el centro germinal, por lo que los pacientes tienen una evolución más tórpida y compleja -> Clasificada como inmunodeficiencia combinada



El síndrome de hiper IgM debido a deficiencias de CD40L o de CD40 es actualmente clasificado dentro de las inmunodeficiencias combinadas (afectan a los linfocitos T y B)

- **Deficiencia de CD40L:** Herencia ligada al X. Causa genética más frecuente de Síndrome de Hiper IgM.
- **Deficiencia de CD40:** autosómica recesiva.

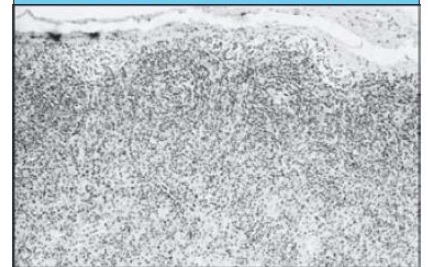
Laboratorio

- Defecto de funcionalidad B. Número normal de linfocitos B pero número notablemente reducido de células B de memoria y ausencia de células B de memoria switcheadas.
- Defecto en funcionalidad T
- muy bajos niveles de IgG, IgA e IgE
- niveles normales o altos de IgM
- Carencia de respuesta a antígenos proteicos

Clínica

- Ganglios con folículos desprovistos de centros germinales.
- Infecciones oportunistas del aparato respiratorio por *Pneumocystis jirovecii*
- Síndrome malabsortivo: diarreas asociadas a infección por *Cryptosporidium*
- Colangitis esclerosante por *Cryptosporidium*
- Fenómenos de autoinmunidad: Enfermedad inflamatoria intestinal y citopenias: neutrófilos (neutropenia), glóbulos rojos (anemia hemolítica), plaquetas (púrpura autoinmune) o los hepatocitos (hepatitis autoinmune)

Lymph node from a patient with CD40L deficiency (no germinal centers)



Lymph node with germinal centers



Inmunodeficiencias combinadas severas

- severo compromiso en la respuesta inmune: celular y humoral
- llevan a la muerte si no son tratadas en forma muy temprana
- formas posibles: - **Células T ausentes o muy disminuidas**
 - Células B ausentes o no funcionales
 - Células NK ausentes o presentes

Manifestaciones clínicas:

Inician precozmente, antes de los 6 meses de vida generalmente
Candidiasis oral recurrente, diarreas, detención del crecimiento

Infecciones por diversos microorganismos: CMV, EBV, Enterovirus, *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *M. tuberculosis*, *P. jirovecii* (*P. carinii*), *Aspergillus*, *Candida*

Tratamiento: trasplante de médula ósea



Immunodeficiencias combinadas severas

- mutaciones en distintos genes

- algunos ejemplos:

- 1) IL2RG o cadena γ común (ligada al X)

- 2) JAK3

- 3) ADA

- 4) IL7R α

- 5) Artemis

- 6) RAG 1 y 2

- 7) MHC clase II

- 8) cadena α RIL-2

- 9) cadenas δ , ϵ o ζ de CD3



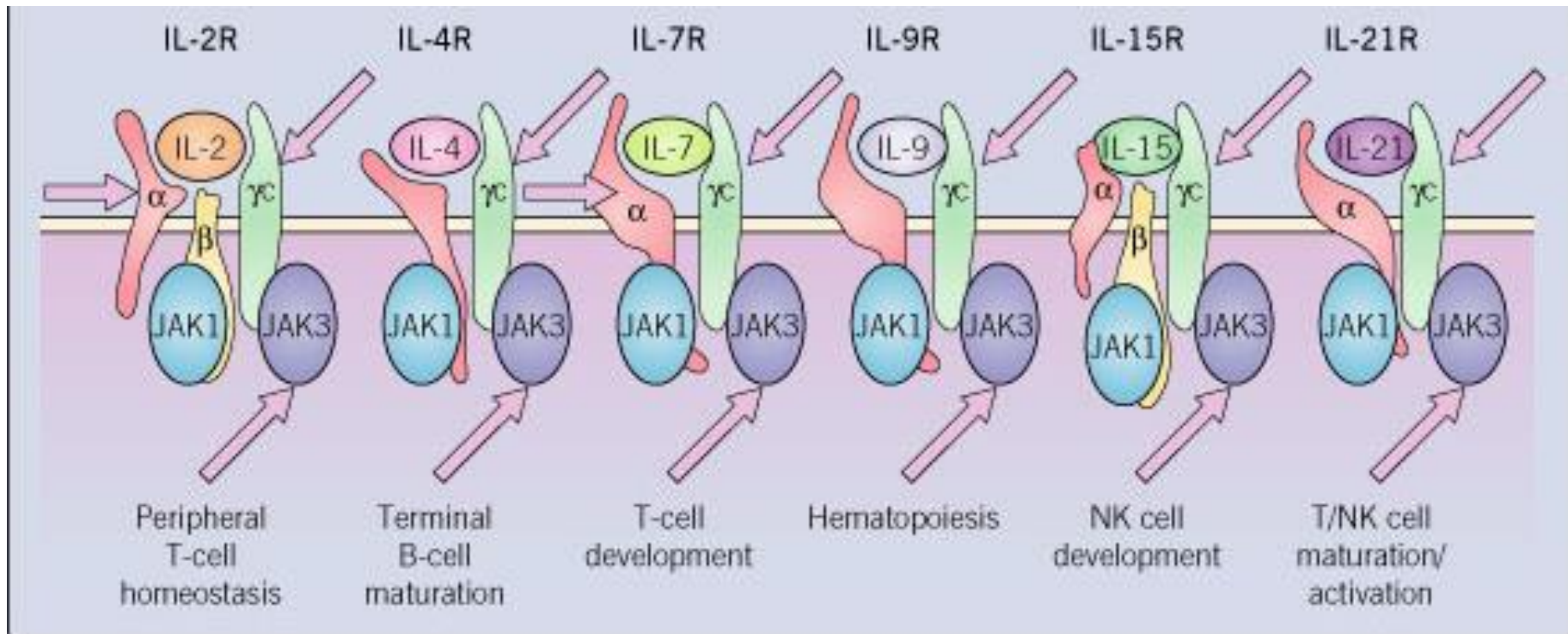
David Vetter, paciente con IDCS por mutación en *IL2RG*, conocido como el niño burbuja

Inmunodeficiencias combinadas severas

1) cadena γ común (la IDCS más frecuente)

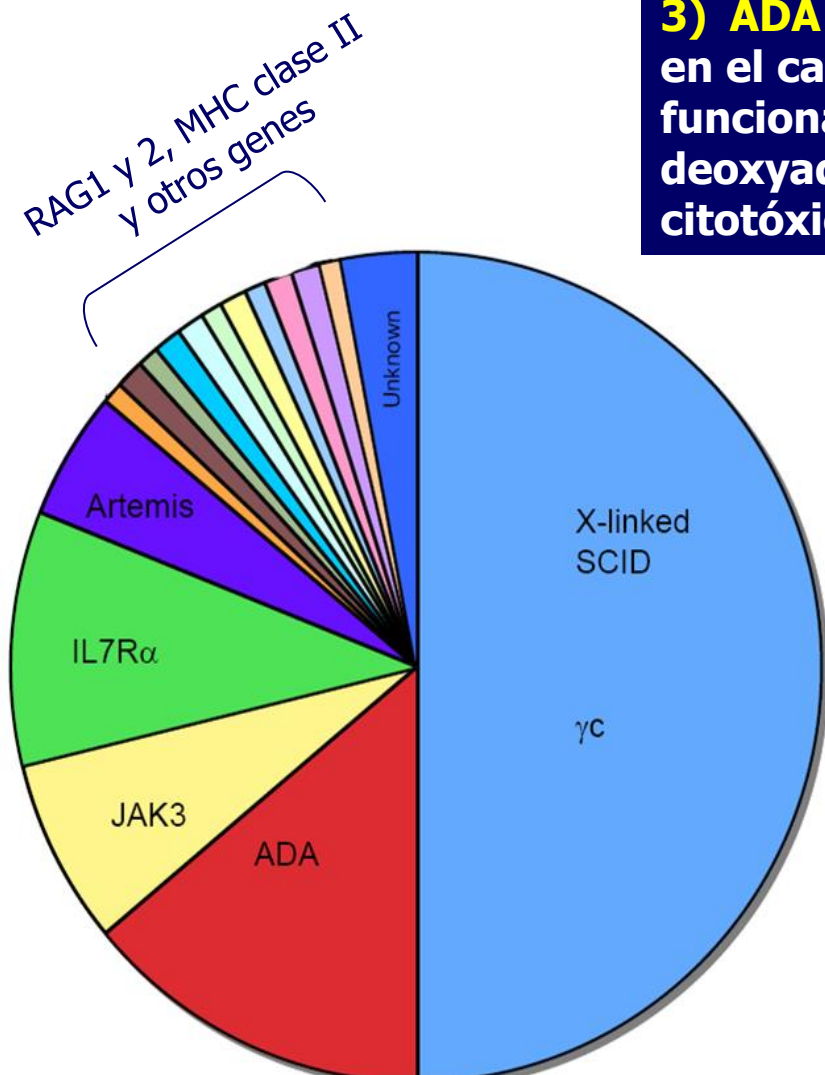
2) JAK3

Receptores para citoquinas que emplean la vía γ común/JAK3



Los pacientes con mutaciones en la tirosina quinasa JAK3 (autosómica recesiva) comparten el mismo fenotipo con aquellos que presentan mutaciones en la cadena γ común (ligada al X)

Inmunodeficiencias combinadas severas



3) ADA (adenosina deaminasa): enzima involucrada en el catabolismo de purinas. Su ausencia o defecto funcional resulta en la acumulación de la 2'-deoxyadenosina que ejerce un potente efecto citotóxico sobre los linfocitos

4) Cadena α del receptor de IL7

5) Artemis: nucleasa que juega un papel crítico en los eventos de recombinación V-D-J y en los mecanismos de reparación del DNA

6) RAG1 y 2: median la recombinación V-D-J en la ontogenia B y T

7) Deficiencia en la expresión de moléculas del CMH de clase II

Inmunodeficiencias combinadas severas

	LT($\alpha\beta$)	LB	NK
γ común o JAK3	NO	SI	NO
ADA	NO	NO	NO
RAG1/2 o Artemis	NO	NO	SI
CD3δ CD3ϵ CD3ζ	NO	SI	SI

La IDCS se caracteriza por la ausencia de LT, por este motivo aunque se logren desarrollar los LB, no serán funcionales

Otros Síndromes de Inmunodeficiencia bien definidos

Síndrome de DiGeorge

- deleción en el brazo largo del cromosoma 22 que afecta varios genes
- produce hipoplasia o aplasia tímica y de las paratiroides
- pueden o no presentar compromiso inmune. Si lo presentan: "DiGeorge completos"
- muestran un perfil inmunológico variado, con deficiente respuesta de LT

IPEX (Immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked)

- mutaciones en el factor de transcripción FOXP3, molécula crítica en el desarrollo de LTreg naturales
- diabetes, hipotiroidismo, diarrea, eccemas. Otras manifestaciones autoinmunes como hepatitis, nefritis o anemia hemolítica de inicio temprano

ALPS (Autoimmune lymphoproliferative syndrome)

- mutaciones en Fas, FasL, FADD, caspasa 8 o caspasa 10
- linfadenopatías no malignas, hepatoesplenomegalia, anemia, neutropenia y trombocitopenia autoinmunes

Deficiencias de fagocitos

Alteraciones en el NÚMERO de los fagocitos

- **Neutropenia Congénita Grave:** Enfermedad genéticamente heterogénea (mutaciones en diferentes genes tales como *ELANE*, *GFI1*, *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*) que altera la producción de neutrófilos maduros en médula ósea. Los pacientes presentan niveles de neutrófilos circulantes menores a $200/\text{mm}^3$ y padecen severos cuadros infecciosos bacterianos y micóticos desde su nacimiento. El tratamiento se basa en la administración de G – CSF y el trasplante de médula ósea
- **Neutropenia Cíclica:** Enfermedad autosómica dominante con alteración del gen *ELANE* que codifica la elastasa del neutrófilo. Los pacientes desarrollan neutropenia cíclica cada 21 días. El nadir de la neutropenia se asocia con fiebre, úlceras en la boca, faringitis, sinusitis y en ocasiones infecciones graves. El tratamiento se basa en la administración de G – CSF durante la neutropenia

Deficiencias de fagocitos

Defectos en la MIGRACIÓN de los fagocitos

LAD-1

- mutaciones en $\beta 2$ integrinas (las $\beta 2$ integrinas son heterodímeros formados por una subunidad β y otra alfa)

$\alpha^L\beta_2$	$\alpha^M\beta_2$	$\alpha^X\beta_2$
CD11a/CD18	CD11b/CD18	CD11c/CD18
LFA-1	Mac-1: CR3	CR4

- migración defectiva de neutrófilos a tejidos infectados, con neutrofilia en sangre periférica
- infecciones bacterianas recurrentes, lesiones sin pus, de aspecto necrótico por ausencia de neutrófilos
- diagnóstico: citometría de flujo

Paciente con Deficiencia de Adhesión Leucocitaria: LAD 1



Se observan múltiples lesiones de aspecto ulcerado, necróticas y sin formación de pus

Deficiencias de fagocitos

Defectos en la MIGRACIÓN de los fagocitos

LAD-2

- Mutaciones en SLC35C1. Este gen que codifica un transportador de GDP fucosa que se localiza en la membrana de Golgi y transloca la GDP fucosa del citosol al lumen del Golgi, donde sirve de donante de fucosa para reacciones catalizadas por la fucosiltransferasa enzima que interviene en la síntesis de los motivos reconocidos por las selectinas sobre sus ligandos.
- *Rolling* y migración de neutrófilos a tejidos infectados defectiva
- Infecciones bacterianas recurrentes similar a LAD-1
- Diagnóstico: citometría de flujo

LAD-3

- Mutaciones en FERMT3, gen que codifica para la proteína Kindlin-3 en todas las células sanguíneas, molécula involucrada en la activación de las integrinas
- Defectos en la adhesión estable y migración leucocitaria

Deficiencias de fagocitos

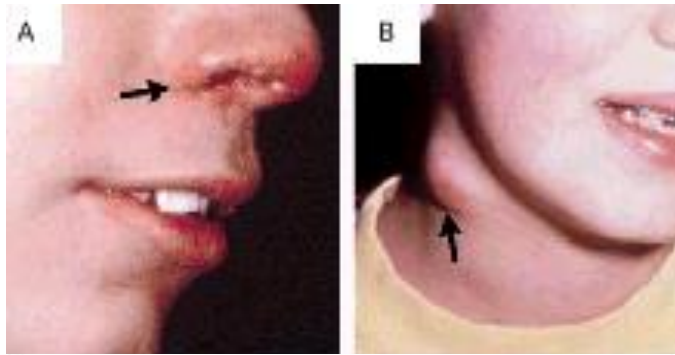
Defectos en la FUNCIÓN de los fagocitos: enfermedad granulomatosa crónica

- mutaciones en alguno de los componentes de la NADPH oxidasa: gp91 (60% de los casos, ligada al cromosoma X), p22, p40, p47, p67, Eros (autosómicas recesivas)
- infecciones bacterianas y micóticas recurrentes
- frecuente desarrollo de granulomas en tractos digestivo y urinario, neumonías, a repetición, forunculosis e impétigo recurrente, abscesos hepáticos y esplénicos, osteomielitis

Diagnóstico:

- reducción del colorante NBT (microscopía)
- oxidación de la DHR evaluado por citometría de flujo

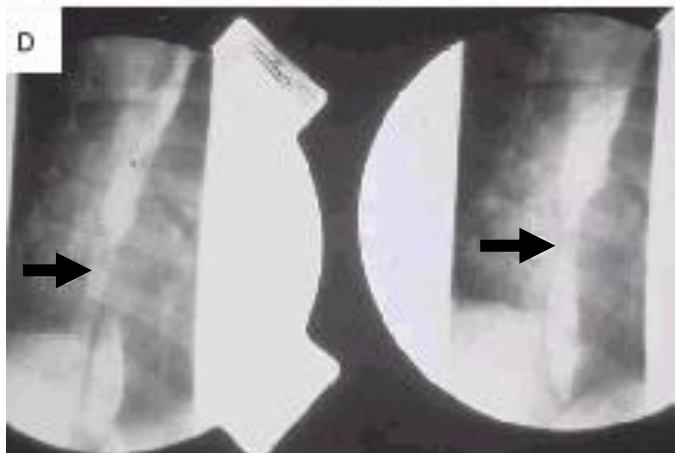
Infecciones en piel



Linfadenopatías en cuello



Osteomielitis

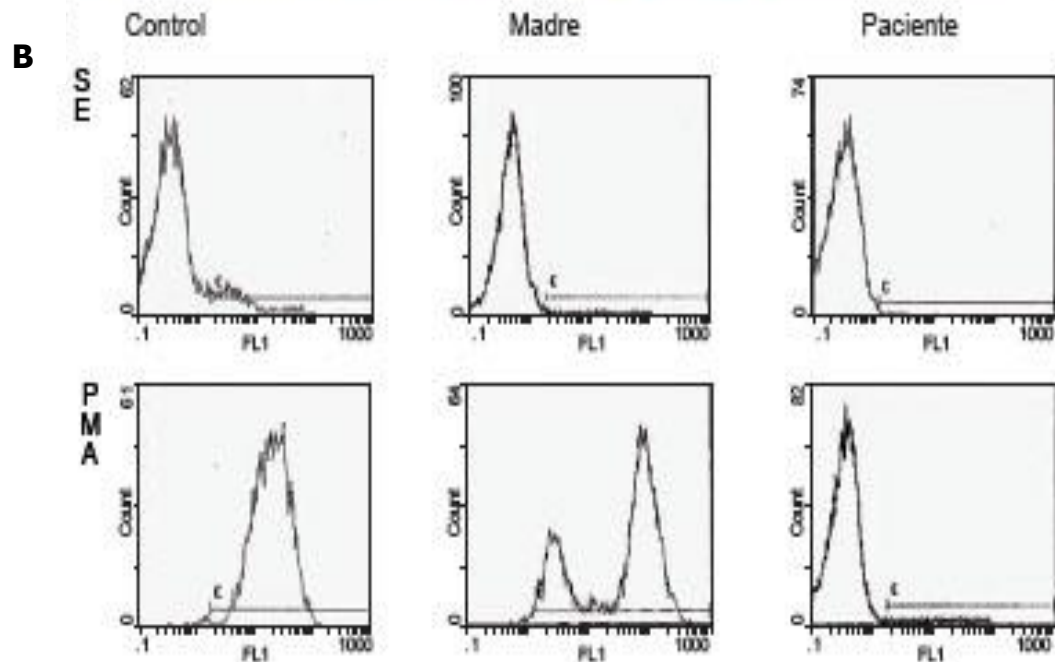
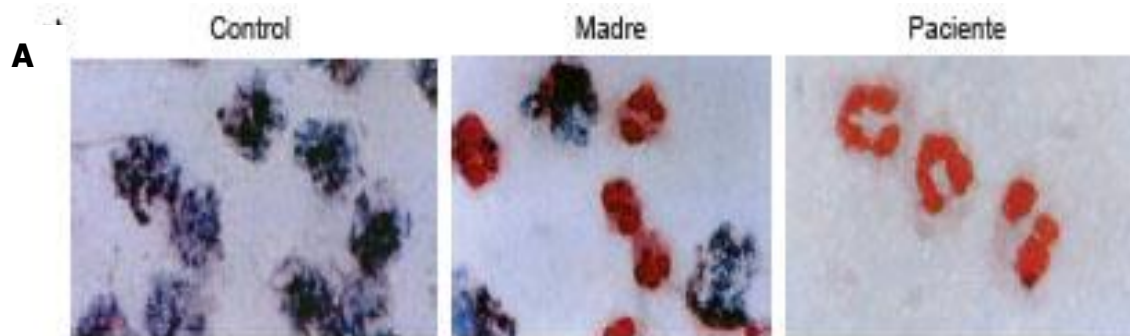


Granuloma esofágico

Abscesos esplénicos en paciente con EGC



**Pieza macroscópica del
bazo del paciente**



**Patrón de DHR
Compatible con EGC-X**

**Diagnóstico de EGC: A) Test de Nitroblue de Tetrazolio
B) Oxidación de la Dihidrorodamina**

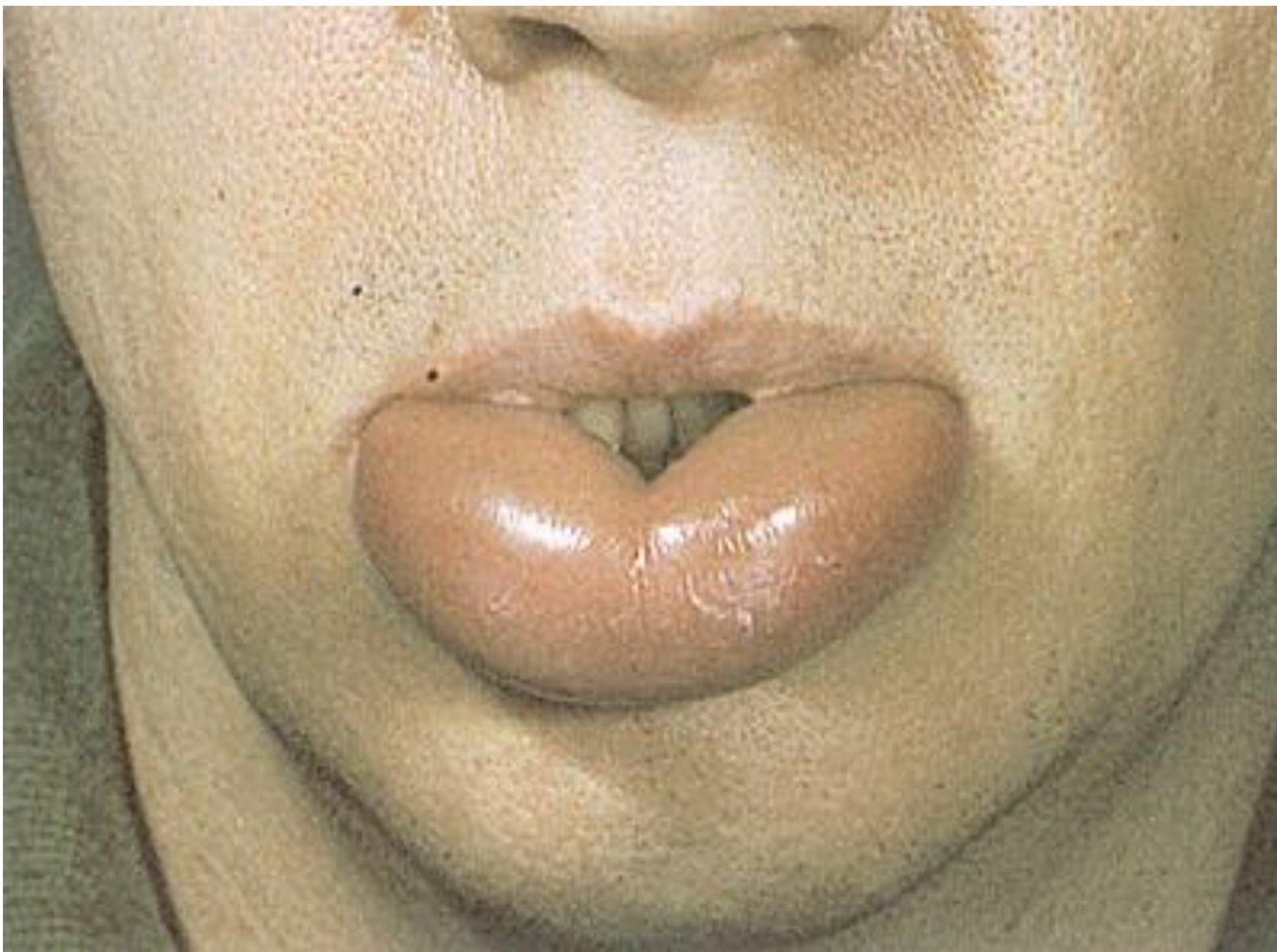
Deficiencias de complemento

Componentes afectados	Manifestaciones clínicas
C1, C4, C2 o C3	Infecciones bacterianas y autoinmunidad (depósito tisular de complejos inmunes)
C5, C6, C7, C8, o C9	Infecciones por <i>Neisseria</i> spp.
C1 inhibidor	Angioedema hereditario

Diagnóstico

- a) Dosaje de los niveles séricos de los componentes del complemento por IDR o ELISA
- b) Valoración funcional de la capacidad hemolítica del complemento (CH50 y AP50)

**Edema de labio inferior en paciente con
Angioedema hereditario**



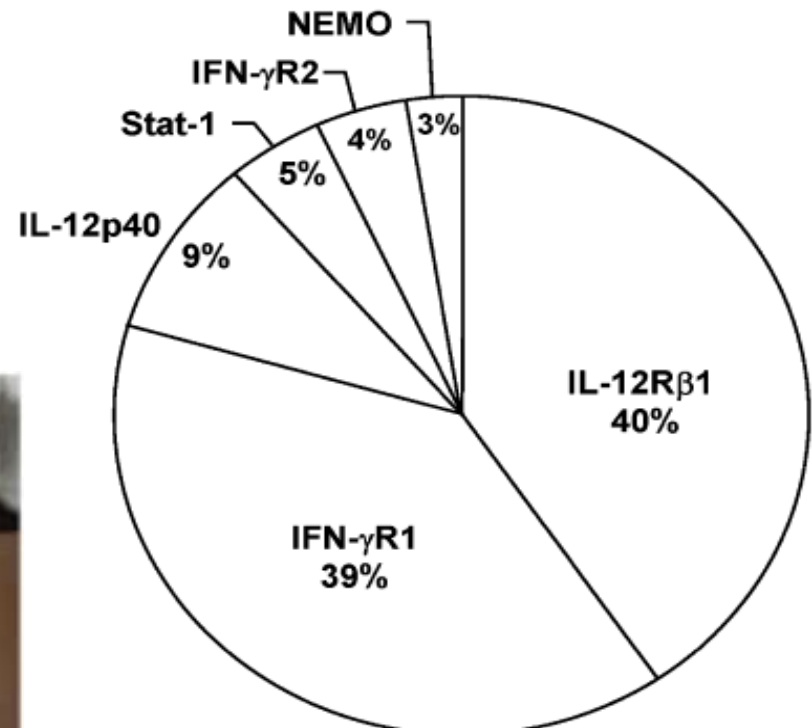
Susceptibilidad a infecciones por Micobacterias

- susceptibilidad incrementada a infecciones por Micobacterias. Suelen, además, mostrar una susceptibilidad incrementada a infecciones por Salmonella y ciertos virus
- **indicación:** no vacunar con BCG + Atb
- **mutaciones** en distintos genes que llevan a **defectos en la señalización de la vía del**

IL12/IL23/IFN γ :

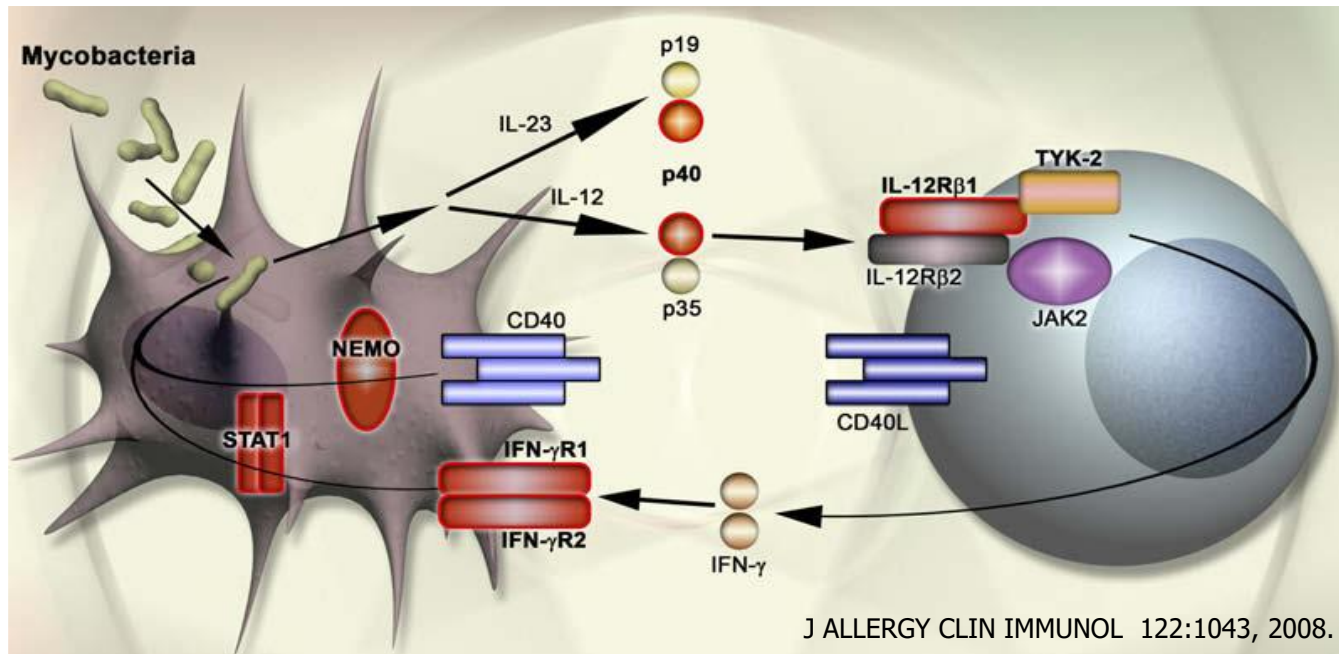
- 1- cadena R1 del receptor de IFN γ
- 2- cadena $\beta 1$ del receptor de IL-12
- 3- subunidad p40 IL-12
- 4- Stat-1
- 5- cadena R2 del receptor de IFN γ
- 6- NEMO

Mutaciones de genes que confieren susceptibilidad a infecciones por Micobacterias



La señalización a través de los receptores de IL-12 e IFN γ cumple un papel crítico en la defensa contra las micobacterias

1. La fagocitosis de la micobacteria por los macrófagos induce la producción de IL-12 (**IL-12p40/p35**). La IL-12 activa a LT y células NK a través del receptor para IL-12 (un heterodímero **IL-12R β 1/IL-12R β 2**) e induce la producción de IFN γ .
2. El IFN γ producido por las células NK y los LT actúa a través de su receptor (un heterodímero **IFN γ R1/IFN γ R2**). **STAT1** participa en la transducción de señales a través del receptor de IFN γ e incrementa la producción de IL-12.
3. La molécula **NEMO** participa en la transducción de señales vía CD40, la cual incrementa la producción de IL-12.



La subunidad p40 es común para las citoquinas IL-12 e IL23. Del mismo modo, los receptores para ambas citoquinas comparten la subunidad β 1 del receptor.

Enfermedades autoinflamatorias

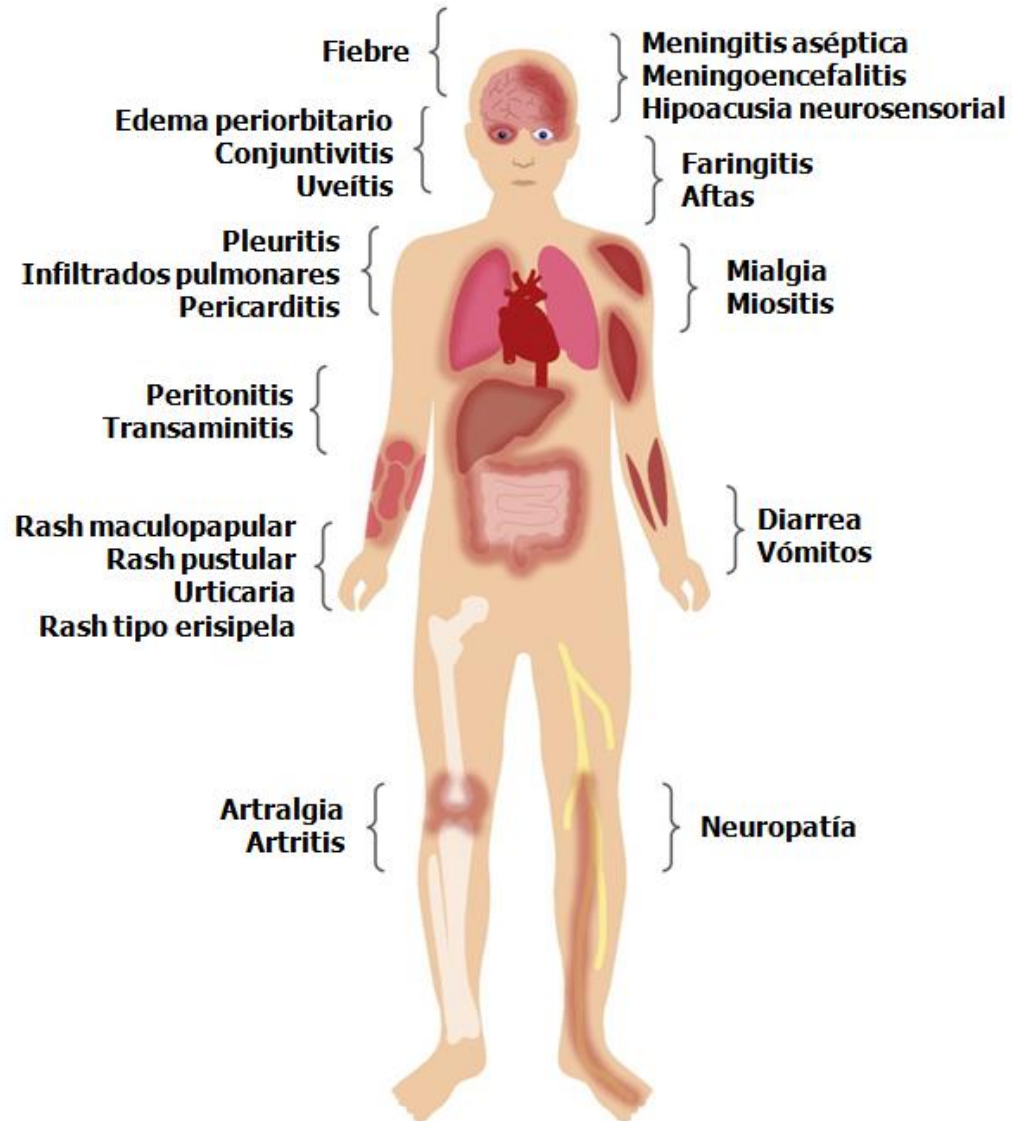
- Mutaciones en distintos genes relacionados a la inmunidad innata que generan inflamación estéril. En algunas de estas enfermedades se reconoce periodicidad de los ataques.

Clínica:

- Fiebre: signo cardinal
- Amiloidosis: complicación a largo plazo por inflamación no controlada

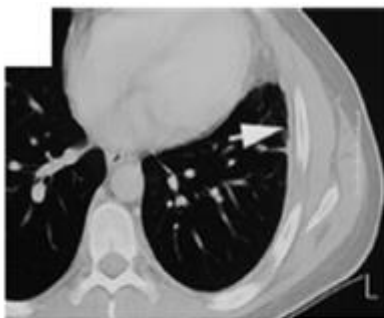
Laboratorio:

- Aumento de PCR y ESD, leucocitosis, entre otros





A: eritema tipo erisipela en paciente con Fiebre Mediterránea Familiar
 B: urticaria en paciente con Criopirinopatía
 C: aftas orales en paciente con Deficiencia de Mevalonato Kinasa



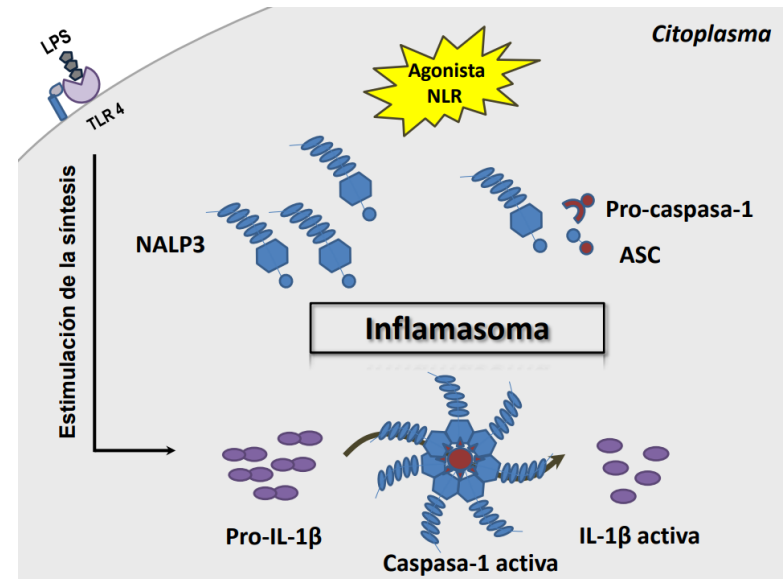
Enfermedades autoinflamatorias

Criopirinopatías o Síndromes Periódicos Asociados a Criopirinas (CAPS)

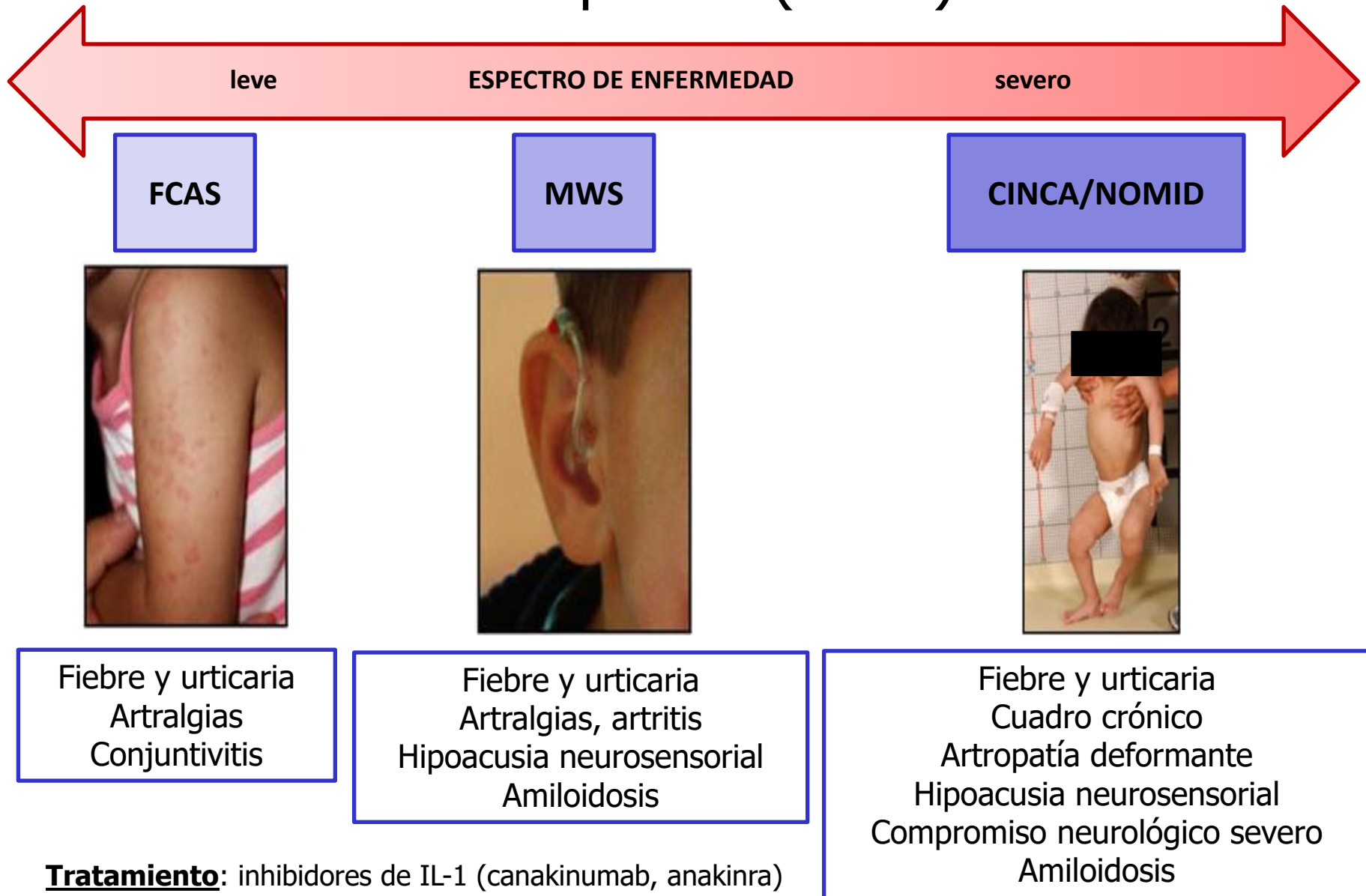
- Grupo de enfermedades por mutaciones con ganancia de función en NLRP3
- Activación espontánea del inflamasoma NLRP3 (criopirina), con la consecuente liberación de IL-1 β e IL-18

Clínica

- Ataques de fiebre, urticaria y otras manifestaciones asociadas
- Desencadenantes: frío, estrés, infecciones, vacunas
- Espectro de enfermedad variable:
 - a) Síndrome Autoinflamatorio Familiar por Frío (FCAS)
 - b) Síndrome de Muckle-Wells
 - c) Enfermedad Multisistémica Inflamatoria de Inicio Neonatal (NOMID) o Síndrome Articular, Cutáneo y Neurológico Crónico Infantil (CINCA)



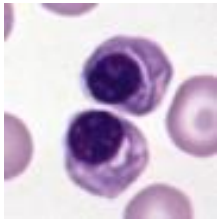
Criopirinopatías o Síndromes Periódicos Asociados a Criopirinas (CAPS)



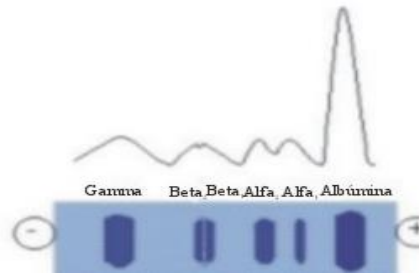
ESTUDIOS DE LABORATORIO FRENTE A UNA PROBABLE IDP

Pruebas de “primer nivel” básicas

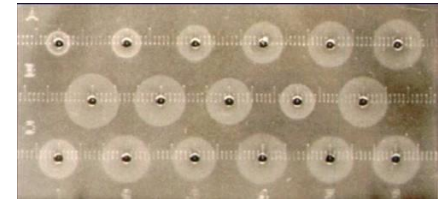
**Hemograma con
recuento y fórmula
leucocitaria**



**Proteinograma
electroforético:
Relación A/G**



**Dosaje de IgGs:
IDR**



Pruebas de “primer nivel” complementarias

Pruebas de “segundo nivel”

**De alta complejidad, algunas
imprescindibles para el diagnóstico**

Estudios de la respuesta inmune humoral

➤ Nivel I. Pruebas complementarias.

1. Recuento cuantitativo de los niveles séricos de IgG, IgM, IgA por **IDR** e IgE por **ELISA**.
2. Recuento cuantitativo de LB por **citometría de flujo**, mediante Ac que identifican LB (CD19, CD20).
3. Estudio funcional: Búsqueda de anticuerpos preexistentes, generados en respuesta a vacunas o infecciones previas: isohemagglutininas Anti-A y Anti-B, Anti-estreptolisina O (ASTO), Anti-toxina tetánica, Anti-toxina diftérica por **Aglutinación, ELISA**.

➤ Nivel II.

1. Determinación de Ac antineumocócicos en respuesta a inmunización activa con polisacárido neumocócico. **ELISA**.
2. Detección cuantitativa, por **citometría de flujo**, de la expresión en los LB de CD27, molécula asociada al desarrollo de memoria B.
3. Determinación cuantitativa de subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. **ELISA**.
4. Análisis de mutaciones en genes causantes de IDP de Ac: BTK, cadena μ , Ig α , AID. **Secuenciación**.

Estudios de la respuesta inmune celular

➤ Nivel I. Pruebas complementarias.

1. Determinación cuantitativa, por *citometría de flujo*, de la expresión de marcadores T (CD3, CD4, CD8).
2. Pruebas de hipersensibilidad retardada a distintos antígenos: PPD, candidina, estreptoquinasa-estreptodornasa. Estudio funcional.

➤ Nivel II.

1. Estudio funcional de la respuesta proliferativa *in vitro* a mitógenos (PHA, ConA, PMA más Ionomicina). *Cultivo celular*.
2. Estudio funcional de la respuesta proliferativa a antígenos; candidina, PPD y células alogénicas en cultivo mixto linfocitario. *Cultivo celular*.
3. Dosaje de citocinas en sobrenadantes de cultivos linfocitarios o en el citoplasma celular en respuesta a mitógenos: IL-1, IL-2, IFN γ , TNF α , IL-4, IL-6 y otras. *ELISA, citometría de flujo (intracitoplasmática)*. Estudio cuantitativo-funcional.
4. Estudio funcional de actividad enzimática: ADA, PNP.
5. Estudios de mutaciones en genes asociados con IDP celulares y combinadas: cadena γ común, JAK3, Artemis, RAG1, RAG2, ZAP-70, entre otros.

Estudios de la respuesta inmune innata I

Fagocitos

➤ Nivel I.

1. Estudios funcionales de mecanismos microbicidas dependientes de oxígeno:
 - a) Prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT).
 - b) Prueba de oxidación del colorante dihidrorodamina (DHR) por *citometría de flujo*.

➤ Nivel II.

1. Determinación cuantitativa de la expresión de moléculas de adhesión (CD11b, CD18).
Citometría de flujo.
2. Estudio funcional de la movilidad de fagocitos (leucotaxis).
3. Determinación de las actividades enzimáticas: mieloperoxidasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Estudio cuantitativo y funcional.
4. Actividad bactericida. Estudio funcional.
5. Evaluación funcional de la vía de transducción de señales de IFN γ e IL-12.
6. Estudios de mutaciones en genes causantes de IDP asociadas con fagocitos (CYBB, CYBA, p47^{phox}, p67^{phox}, IFNGR1, IFNGR2, IL12B1, IL12B2, STAT1, NEMO, TYK2).

Estudios de la respuesta inmune innata II

Complemento

➤ Nivel I.

1. Determinación cuantitativa de sus componentes (C3, C4, C1 estearasa). **IDR.**
2. Actividad lítica del complemento (**complemento hemolítico 50 y vía alternativa 50**).
Estudio cuantitativo y funcional.

➤ Nivel II.

1. Determinación cuantitativa y funcional de los restantes componentes del complemento. **ELISA (cuantificación), pruebas funcionales (CH50).**
2. Determinación cuantitativa y funcional de los restantes inhibidores del complemento. **ELISA (cuantificación).**

Células NK

1. Determinación cuantitativa de expresión de moléculas de linaje (CD16/56, KIR, V α 24) por **citometría de flujo**.
2. Actividad citolítica sobre células K562. Estudio funcional.

OTROS ESTUDIOS

Detección de portadores.

Cuando se conoce el defecto molecular en la familia, es importante para el asesoramiento familiar y determinar el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Diagnóstico prenatal.

Cuando se conoce el defecto molecular en la familia, mediante la obtención de sangre fetal, células amnióticas o vellosidades coriónicas.

Diagnóstico neonatal.

En algunos países, la IDCS forma parte de la pesquisa neonatal obligatoria de todo recién nacido. No disponible en Argentina.

CRITERIOS DE VACUNACIÓN

- ***Vacunas microorganismos muertos o inactivados***

Vacunas polisacáridas

No plantean problemas de tolerancia y seguridad

- ***Vacunas a microorganismos atenuados***

Suelen estar contraindicadas en pacientes con IDP

Tratamientos de las IDP

- **Reemplazo con gammaglobulina estándar**

Dosis de 400-600 mg/kg/mes (vía endovenosa o subcutánea), para mantener niveles séricos de IgG superiores a 500 mg/dl (nivel de protección)

- **Profilaxis con antibióticos y/o antifúngicos**

- **Reemplazo enzimático**

En pacientes con deficiencia de ADA, administración de ADA bovina modificada conjugada con polietilenglicol

- **Trasplante de médula ósea**

Donante histoiéntico relacionado o no relacionado

Trasplante haploidéntico: solamente 1/3 de los pacientes con IDP encuentran un donante compatible

Riesgo: enfermedad de injerto vs huésped

- **Terapia génica**

Tratamiento experimental. La mayor experiencia se reporta en pacientes con IDCS (mutaciones en cadena gamma común, RAG1, Artemis, ADA) sin donante para trasplante. Otras IDP en estudio: WAS, EGC-X, LAD1, Angioedema hereditario

Indicadores de reconstitución inmune

- ***Mejoría clínica***
- ***Presencia de células T y NK circulantes en pacientes con IDCS ligada a X***
- ***Detección de quimerismo celular***
- ***Incremento del nivel de inmunoglobulinas circulantes***
- ***Inducción de anticuerpos post-vacunación***

INMUNODEFICIENCIAS

Primarias (IDP):

- alteraciones genéticas
- comprende más de 450 entidades diferentes

Baja frecuencia
(1:10⁴ recién nacidos vivos)

Secundarias:

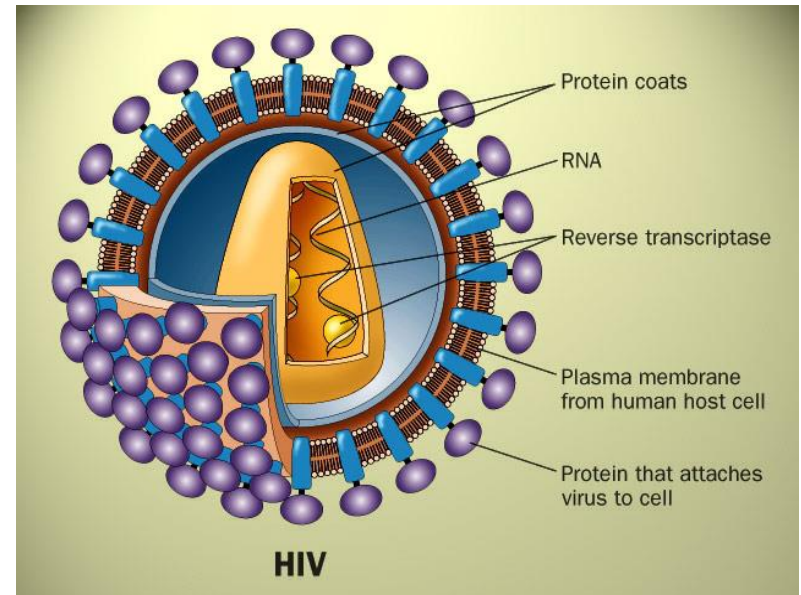
- drogas o radiaciones
- infección por HIV
- desnutrición
- endocrinopatías
- quemaduras
- edad avanzada

Alta frecuencia

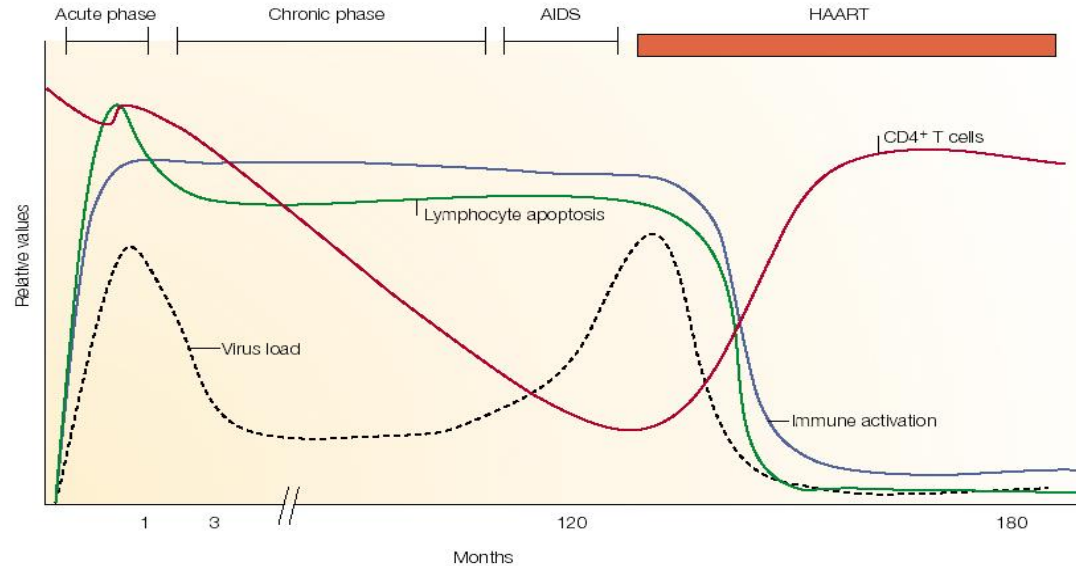
Inmunodeficiencias secundarias:

HIV-SIDA

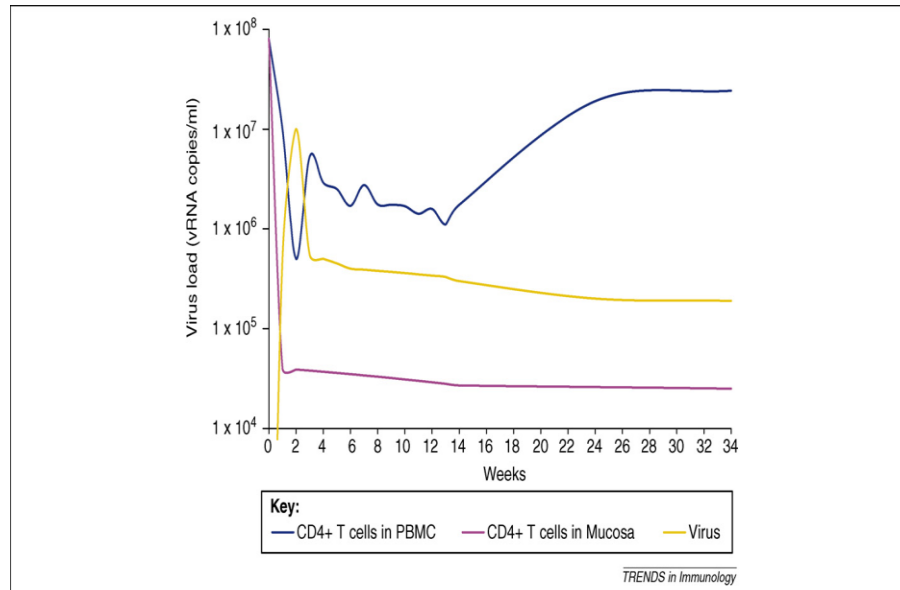
- **42 millones viven con HIV en el mundo y 25 millones ya murieron**
- **se estiman 133 mil infectados en Argentina (30 mil casos reportados)**
- **virus con genoma compuesto por dos cadenas de RNA**
- **infecta principalmente LT CD4, macrófagos y DC**
- **produce SIDA luego de varios años de infección**



Historia natural de la infección por HIV-1

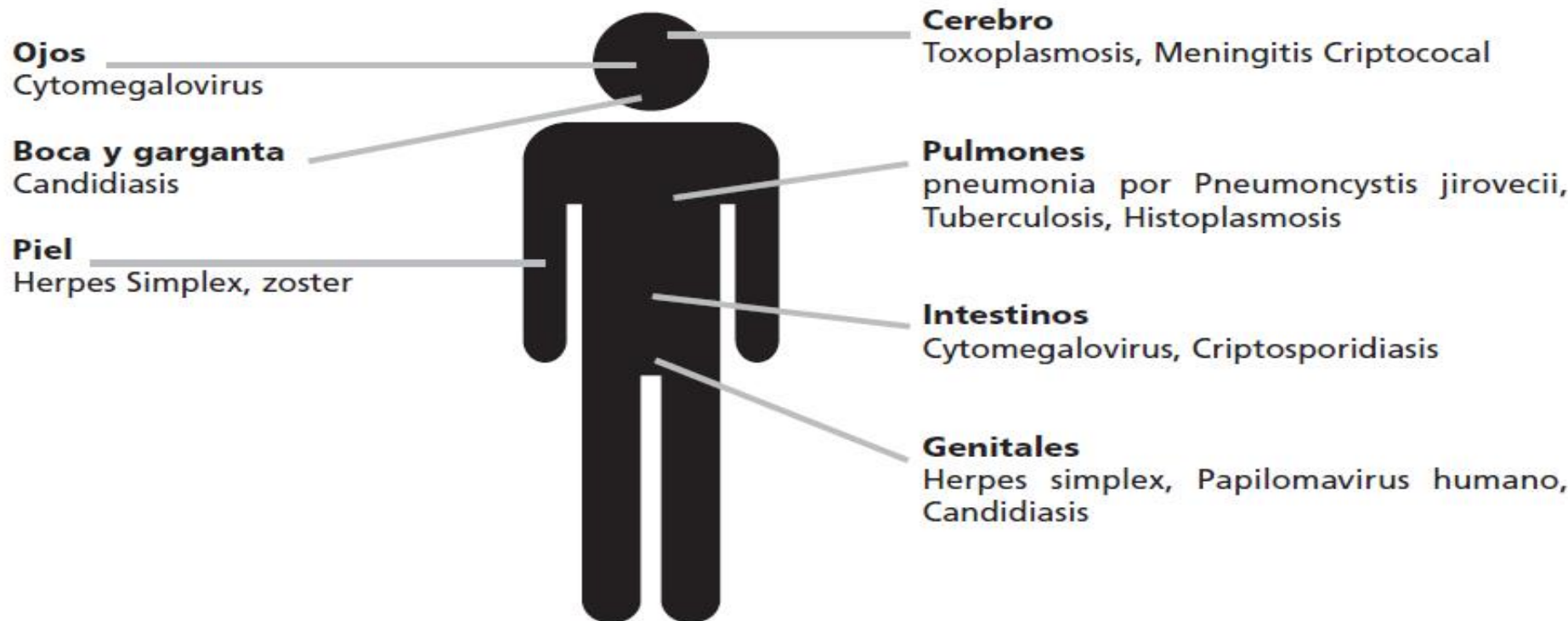


Visión tradicional



Depleción temprana del compartimento T efector y de memoria en mucosas

INFECCIONES OPORTUNISTAS



Infecciones Oportunistas en órganos específicos en individuos infectados con VIH

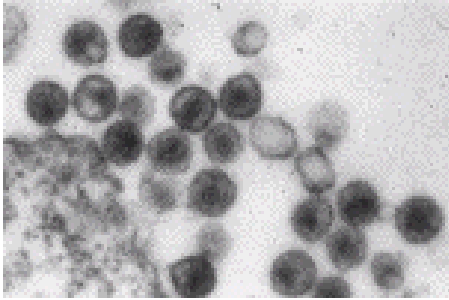
Incapacidad de montar una respuesta de anticuerpos neutralizantes

Variabilidad

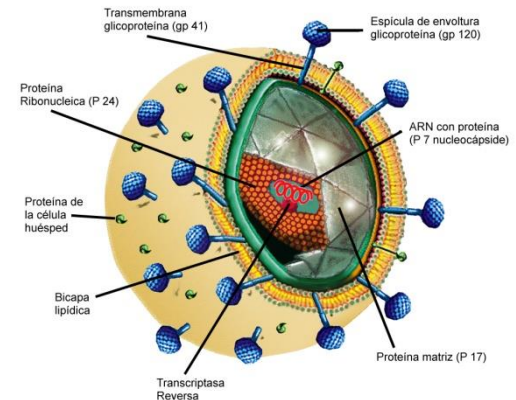
Extensiva glicosilación

Epitopes crípticos

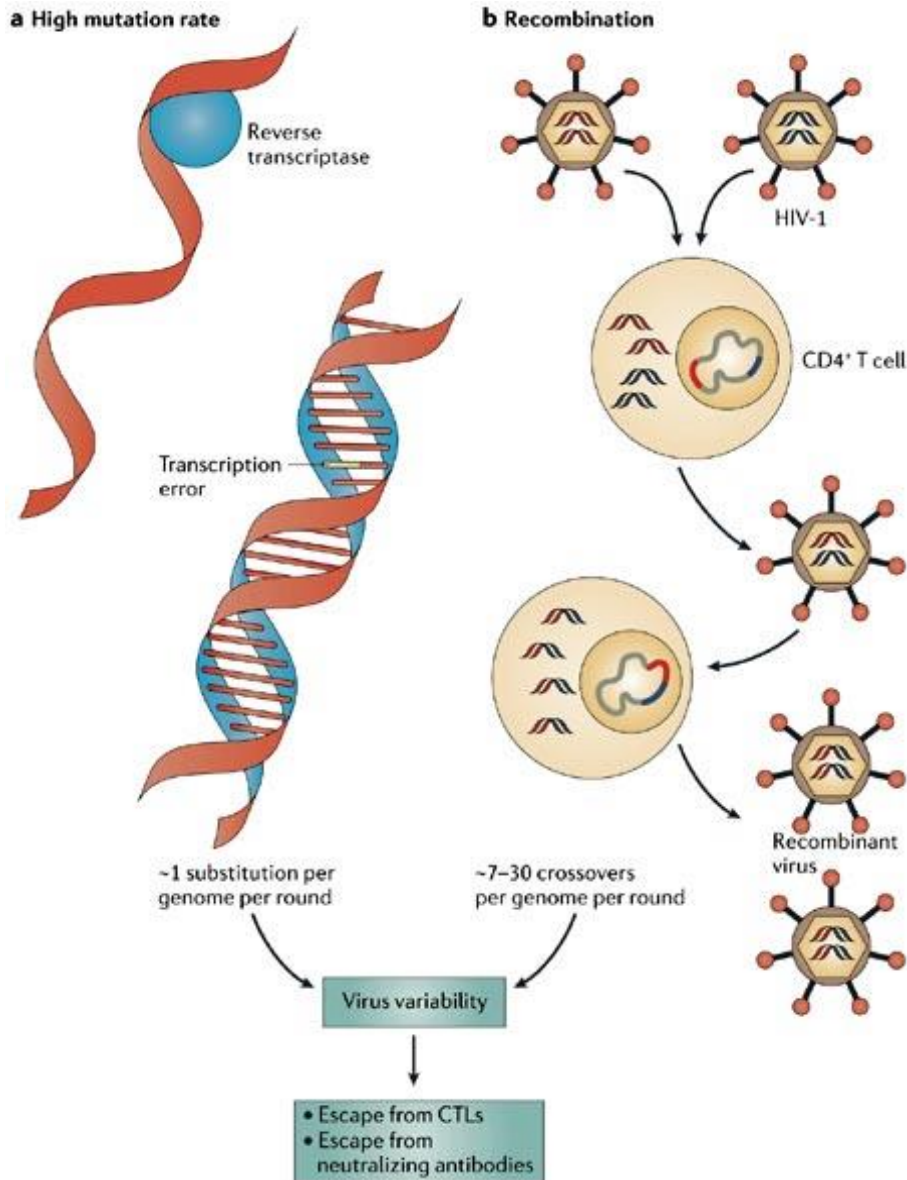
Variabilidad del HIV-1



- Alta tasa de replicación ($10^9 - 10^{10}$ virus/día)
- Alta tasa de error de TR (1 sustitución/genoma/ciclo):
Cada célula infectada contiene un genoma viral diferente en al menos un nucleótido respecto del virus infectante.
- Alta tasa de recombinación (7 a 30 rec/ciclo)



El problema de la variabilidad



**las diferentes cuasi-especies
circulantes en un individuo
pueden diferir en un 35% a
nivel de secuencia del gen de la
envoltura viral, principal blanco
de la respuesta inmune**



**escape a respuesta CTL
escape a Ac neutralizantes**

Gracias